

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur  
Université de Guelma  
Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière  
Département des Sciences de la Matière

Mémoire de fin d'études  
Master II



Spécialité : Chimie physique et analytique

*Présenté par :*

**GHERIBI Meryem  
DJEBAIRIA Fatima**

---

---

**Etudes physico-chimiques des interactions non  
covalentes des carboxylsulfamides dans les complexes  
d'inclusion**

---

---

Sous la Direction de :

**Pr. KADRI Mekki**

**Juin 2014**

# *Remerciement*

*Ce travail a été réalisé sous la direction du Pr. KADRI Mekki, directeur de Laboratoire de Chimie Physique. Qu'il trouve ici notre plus grande reconnaissance pour tout le temps qu'il a consacré, pour ses conseils scientifiques et ses corrections pour que ce travail soit présenter sous cette forme.*

*Nous exprimons nos remerciements les plus sincères pour tous nos enseignants de chimie et à toute l'équipe de formation qui, grâce à son savoir faire, a déployé de gros efforts afin d'instaurer un climat d'étude dynamique, sympathique et chaleureux.*

*Nous sommes également extrêmement sensibles à l'honneur que nous ont fait les enseignants, membres de jury de soutenance, qui ont accepté de juger ce travail et d'en être des rapporteurs.*

*Nous n'osons pas oublier de remercier toute l'équipe du Laboratoire de Chimie Physique en particulier M<sup>me</sup> BADI Sonia, M<sup>elle</sup> SOLTANI Sara, M<sup>me</sup> SERIDI Saïda, SAHRA Khalil et DINAR Karim.*

*Meriem & Fatima*

## *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire : A notre encadreur : Pr.kadri.M*

*A mon père SAID, A ma mère NADIA qui m'a éclairée mon chemin et qui m'a encouragé et soutenue toute au long de mes études.*

*A mes sœurs ; Aida, Marwa, Linda.*

*A mon frère ; Sadjed*

*A mon cher mari Fouad, pour son soutien aux moments difficiles de mon travail et surtout pour sa patience*

*A mes grands-parents*

*A mes cousines : Karima, Hanan et leur enfant Malak, Aya, Ritej, Djaser, Djasmine.*

*A ma belle-famille, A tous mes ami(e)s surtout Fatima, Ibtisssem, Taher, wissem, kheir-eddine.*

*A mes collègues de laboratoire : Sarra, Hana, Hamid, Abdelaali, Khalil, Karim.*

*A tous ceux qui me sont chers.*

*Meriem*

## *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire : A notre encadreur : Pr.KADRI.M*

*A mon père SLIMANE, A ma mère HADDA qui m'a éclairée mon chemin et qui m'a encouragé et soutenue toute au long de mes études.*

*A mes frères : MOUHAMED, RABAH, MEBAREK et ses fils : FIRAS et LOKMANNE .*

*A mes sœurs : AMINA, SARRA, SOUAAD et sa fille : ALLAA.*

*A mes grands-parents*

*A mes oncles et à mes tantes et leurs enfants.*

*A ma tante, son mari et son fils MOUAAD.*

*A mes cousines : KHADIDJA, Affaf, SAMIA, SELMA.*

*A mes amies surtout : MERYEM, IBTISSEM, ASMA, SALIHA, NABILA, HANNA .....etc.*

*A mes collègues de laboratoire : SARRA, HANNA, HAMID, ABD ELAALI, KARIM, KHALIL.*

*A tous mes collègues de l'hôpital de hammam n'baïls.*

*A tous ceux qui me sont chers.*

*fatima*

## Sommaire

Introduction.....	1
<b>Chapitre I</b>	
Chapitre I Les carboxylsulfamides .....	3
I. 1 Les sulfamides.....	3
I.2 Les carboxylsulfamides.....	4
I.2.1 Synthèse des carboxylsulfamides .....	4
I.2.2 Utilisation et activité biologique des carboxylsulfamides.....	6
<b>Chapitre II</b>	
Chapitre II Les cyclodextrines et les complexes d'inclusion .....	7
II.1 Les cyclodextrines .....	7
II.1.1 Nature des cyclodextrines.....	7
II.1.2 Les caractéristiques des cyclodextrines.....	10
II.1.3 Les dérivés des cyclodextrines.....	12
II.1.4 Utilisation des cyclodextrines .....	13
II.1.5 Toxicité des cyclodextrines.....	13
II.2 Complexes d'inclusion .....	14
II.2.2 Préparation de complexe d'inclusion.....	14
II.2.3 Mécanisme d'inclusion.....	15
II.2.4 La stœchiométrie .....	16
II.2.5 thermodynamique de la complexation : .....	16
II.2.6 Détection de la formation d'un complexe d'inclusion .....	19
II.2.7 Les applications des complexes d'inclusion des cyclodextrines.....	20
<b>Chapitre III</b>	
Chapitre III Modélisation moléculaire .....	21
III.1 Objectifs.....	21
III.2 Principe .....	21
III.3 Méthodes.....	22

II.3.1 Méthode mécanique moléculaire : .....	22
II.3.2 La dynamique moléculaire.....	24
II.3.3 La mécanique quantique (MQ) .....	24
<b>Résultats et discussion</b>	
Chapitre IV Résultats et discussion .....	29
IV.1 Visualisation spectrophotométrique .....	29
IV.2 Détermination de la stœchiométrie.....	30
IV. 3 Détermination de la constante de stabilité .....	31
IV.4 Détermination des grandeurs thermodynamiques .....	32
IV. 5 Synthèse et caractérisation du complexe solide .....	32
IV.6 Etude par modélisation moléculaire .....	34
IV.6.1 Optimisation géométrique .....	34
IV.6.2 Recherche de la structure la plus stable .....	35
IV.6.3 Calcul des énergies.....	37
Conclusion.....	39
Références Bibliographiques.....	40

## Introduction

L'étude des composés d'inclusion, où une molécule "invitée" est abritée dans le réseau cristallin ou dans la nano cavité d'une autre macromolécule appelée "hôte" est un domaine en plein essor de la chimie et de la physique des systèmes supramoléculaires.

De nombreuses molécules minérales (zéolites, Kaolinites,...) ou organiques (éthers-couronnes, cryptates, cyclodextrines,...) présentant une cavité leur permettant de donner naissance à des complexes d'inclusion. Dans ce processus, la molécule hôte admet à l'intérieur de sa cavité une ou plusieurs autres molécules invitées sans qu'aucune liaison covalente ne s'établisse.

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

Les carboxylsulfamides connus avant tout comme intermédiaires réactionnels pour la synthèse de composés d'intérêt chimique ou biologique peuvent manifester eux mêmes une activité biologique. Néanmoins, l'handicap de l'hydrosolubilité limite leur biodisponibilité.

Pour pallier à cet inconvénient, il nous a été proposé d'étudier la possibilité de les encapsuler par la cyclodextrine.

Le présent travail est mené sous deux aspects : l'aspect expérimental qui comporte la visualisation de l'interaction non covalente en milieu aqueux, la détermination de la stœchiométrie, de la constante de stabilité, les grandeurs thermodynamiques de la réaction. Le complexe a été synthétisé à l'état solide et caractérisé par FTIR.

Le second volet de ce travail est lié l'étude de l'interaction host-guest par la modélisation moléculaire de la réaction de complexation de l'inclusion.

Le mémoire est divisé en quatre chapitres :

Chapitre I / présente des généralités sur les carboxylsulfamides, leur synthèse et leur utilisation.

Chapitre II/ concerne une vue générale sur les cyclodextrines, les complexes d'inclusion, les forces mises en jeu, les méthodes expérimentales pour la détermination

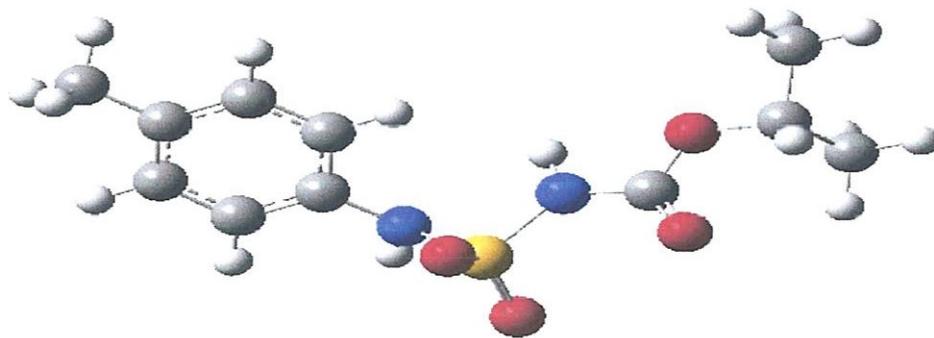
## **Introduction**

---

de la stœchiométrie et de la constante de stabilité, ainsi que les techniques de détection des complexes d'inclusion.

Chapitre III/ constitue une description générale des méthodes de la modélisation moléculaire.

Chapitre IV/ regroupe les résultats et la discussion correspondants au travail mené pour l'étude de l'interaction entre la cyclodextrine et un carboxylsulfamide.



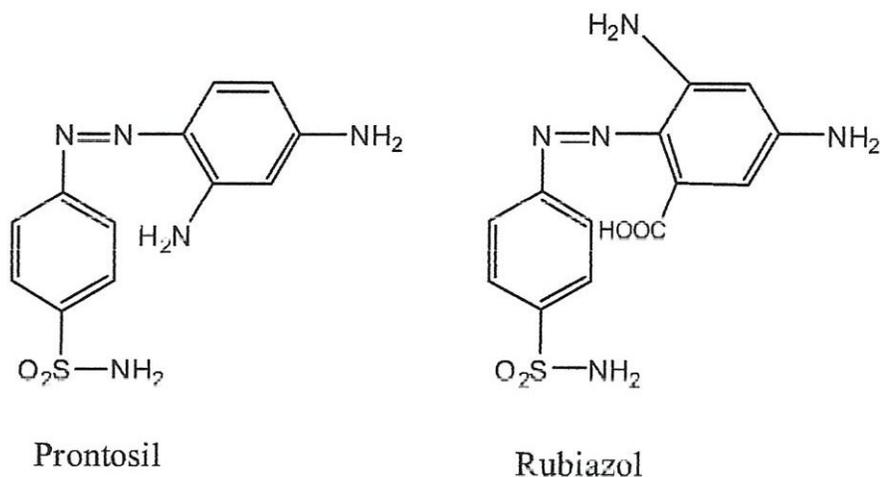
## Chapitre I

### Les carboxylsulfamides

## Chapitre I Les carboxylsulfamides

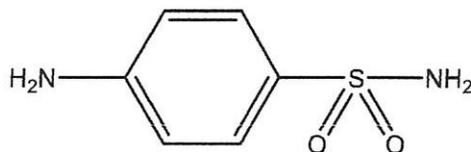
### I. 1 Les sulfamides

Les sulfamides sont des substances présentant le motif ( $\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-NH}_2$ ). La découverte des propriétés anti-bactériennes date de 1935. Parmi les premiers dérivés qui furent utilisés dès l'avènement de cette thérapeutique, on peut citer le Prontosil et le Rubiazol qui sont des matières colorantes azoïques (Figure 1).



**Figure 1 :** Premiers dérivés de sulfamides.

Par la suite et au fil des années plusieurs autres dérivés sulfanilamides ont été synthétisés. Partant principalement des substitutions en position  $\text{N}_1$ , plus de trente dérivés sont utilisés dans le traitement des maladies infectieuses. Certains de ces dérivés ont la propriété de stimuler la production d'insuline par le pancréas et sont utilisés dans le traitement du diabète (sulfamides hypoglycémiant).



**Figure 2 :** Structure de la sulfanilamide.

Les sulfamides présentant une activité antibactérienne importante et possèdent spectre d'activité antibactérienne plus ou moins étendue contre:

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

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

## I.2 Les carboxylsulfamides

Pour explorer le large étendu de l'activité biologique des sulfamides, les chimistes organiciens ont introduit différents groupements sur le motif principal. Notre attention s'est portée sur les carboxylsulfamides

Les carboxylsulfamides de formule générale représentée sur la figure 3, sont des entités chimiques portant le motif (R-SO<sub>2</sub>-NH-COO-), sont constituées essentiellement de trois hétéroatomes: l'oxygène, l'azote et le soufre. 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.

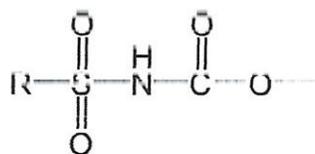


Figure 3: Structure chimique des carboxylsulfamides.

### I.2.1 Synthèse des carboxylsulfamides

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

1. L'aménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle.
2. L'action de chlorure de thionyl (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) sur l'oxazolidinone.
3. Réaction de réouverture de l'hétérocycle oxazolidinone.

### I.2.1.1 Aménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl

L'isocyanate de chlorosulfonyl possède deux sites électrophiles. Il réagit d'abord sur le site isocyanate puis sur le site chlorosulfonyl pour permettre la préparation de carboxylsulfamides ou de carboxylsulfamates par la succession d'une addition sur un alcool et d'une substitution sur une aminé ou un autre alcool.

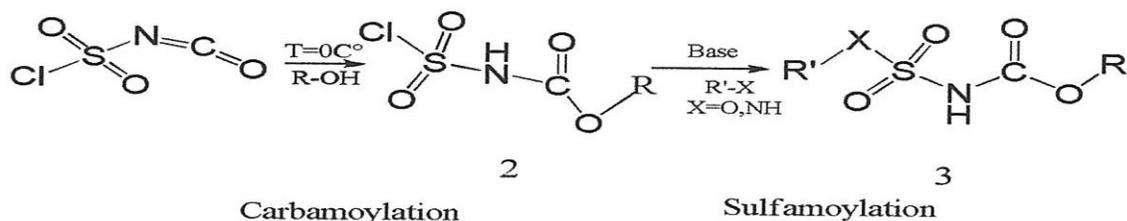


Schéma 1.

De nombreux composés mettant en jeu l'aménagement bi-fonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl ont été décrits dans littérature.

### I.2.1.2 Par l'action de chlorure de thionyl ( $\text{SOCl}_2$ ) sur l'oxazolidinone

L'action de chlorure de thionyl ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) sur l'oxazolidinone, peut donner un composé chlorosulfonyl 4, intermédiaire très réactif. Par la suite l'accès au sulfamide correspondant 5 est réalisé par sulfamoylation à l'aide des aminés correspondantes (Schéma 2).

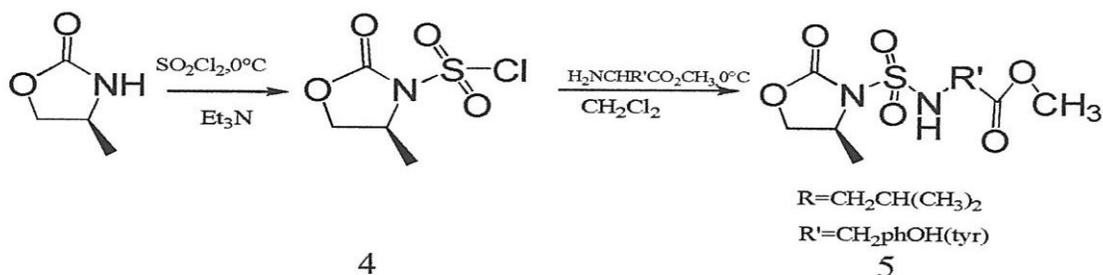


Schéma 2.

### I.2.1.3 Réaction de réouverture de l'hétérocycle oxazolidinone

La présence d'une aminé en milieu réactionnel avec le composé 6 à température ambiante donne le mono-carbamate 7 puis le bis carbamate 8 si l'amine est en excès. Le bis est utilisé en synthèse comme agent de réticulation.

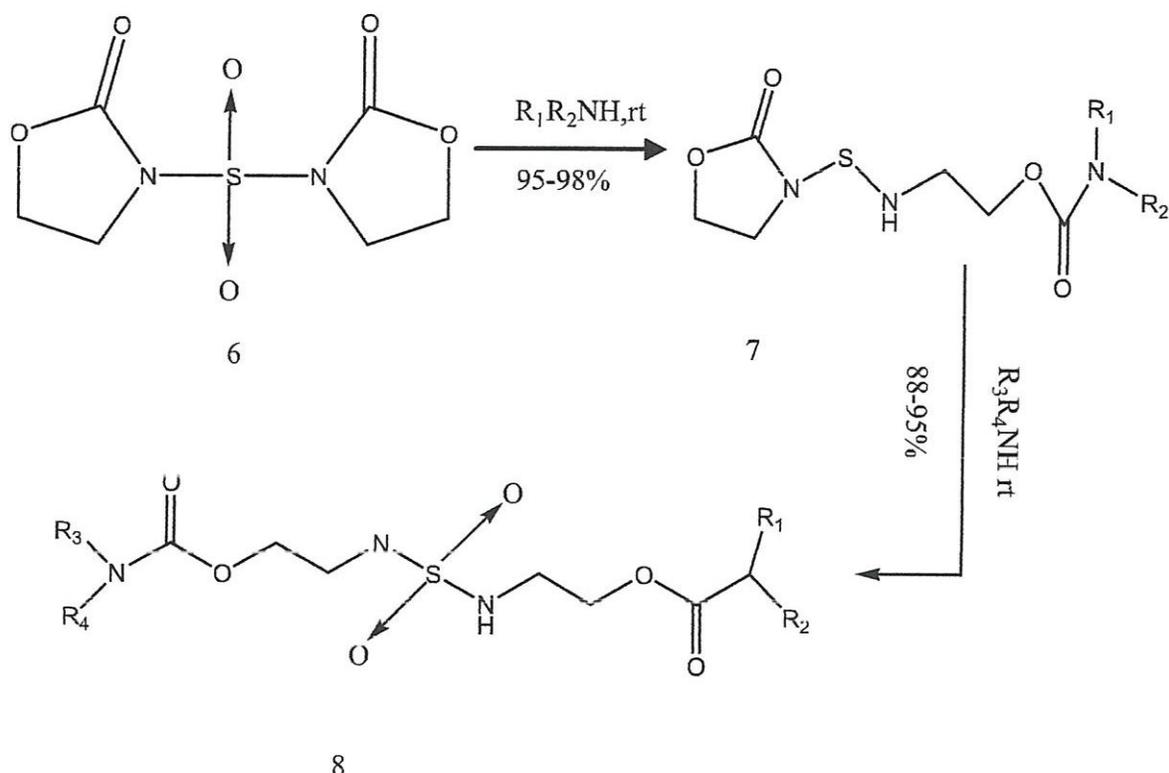


Schéma 3.

## I.2.2 Utilisation et activité biologique des carboxylsulfamides

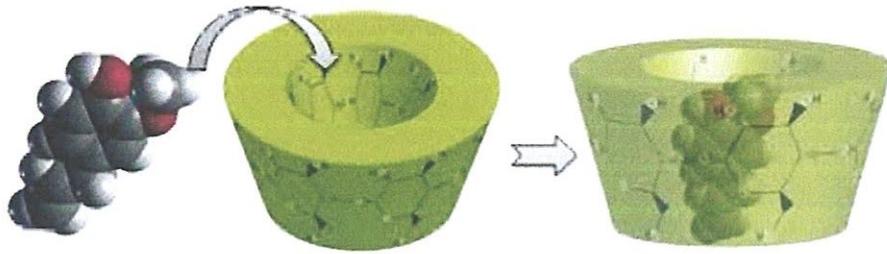
Les carboxylsulfamides peuvent être intéressants sur le plan chimique et biologique :

### I.2.2.1 Sur le plan chimique

Les carboxylsulfamides sont des intermédiaires de base utilisés dans les transformations chimiques et leur réactivité est due principalement à la N-fonctionnalité qui est la clé des différentes transformations chimiques: synthèses des oxazolidinones et chloroéthylnitrososulfamides ...

### I.2.2.2 Sur le plan biologique

Les carboxylsulfamides ont une activité antibactérienne reconnue surtout sur les cocci gram<sup>+</sup> (Staphilococcus, Streptococcus).



## Chapitre II

### les cyclodextrines et les complexes d'inclusion

## **Chapitre II Les cyclodextrines et les complexes d'inclusion**

### **II.1 Les cyclodextrines**

Les cyclodextrines ont été isolées pour la première fois par Villiers en 1891, grâce à l'expérience de dégradation de l'amidon par une souche de microorganismes (l'amylase de *Bacillus macerans* cyclodextrinase).

Villiers met en évidence deux produits (l' $\alpha$  et  $\beta$ -CD) ayant des propriétés physico – chimiques proche de celle de la cellulose.

Les cyclodextrines ont été caractérisées en 1903 par Schardinger en tant que oligosaccharides cycliques, c'est pour cette raison qu'elles sont nommées dextrines de Schardinger dans les premières publications traitant les cyclodextrines. En 1938, Frendenberg et ses collaborateurs ont montré que les cyclodextrines sont capables de former des complexes d'inclusion.

Dans les années 50, le groupe de French et de celui de Gramer ont intensivement travaillé sur la synthèse et la purification de complexes de cyclodextrine. Le premier brevet concernant l'application des cyclodextrines pour la mise en forme d'un composé à activité biologique sera déposé par Frendenberg en 1953. A partir de ce moment, l'étude des cyclodextrines prend un essor considérable; fabrications industrielles, synthèses de cyclodextrines modifiées, synthèse des complexes d'inclusion,...etc.

Dans les années 1970-1980, Szejtli, les cyclodextrines apporte une importante contribution dans le domaine. Depuis 1970, on dénombre plus de quelques centaines de mille de documents traitants les cyclodextrines (publications, brevets, abstracts).

#### **II.1.1 Nature des cyclodextrines**

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides de l' $\alpha$ -D-glucopyranose (obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransferase (CGTase); elles ont une forme « d'abat-jour » conique, l'extérieur du cône est hydrophile, l'intérieur est hydrophobe (Figure 4).

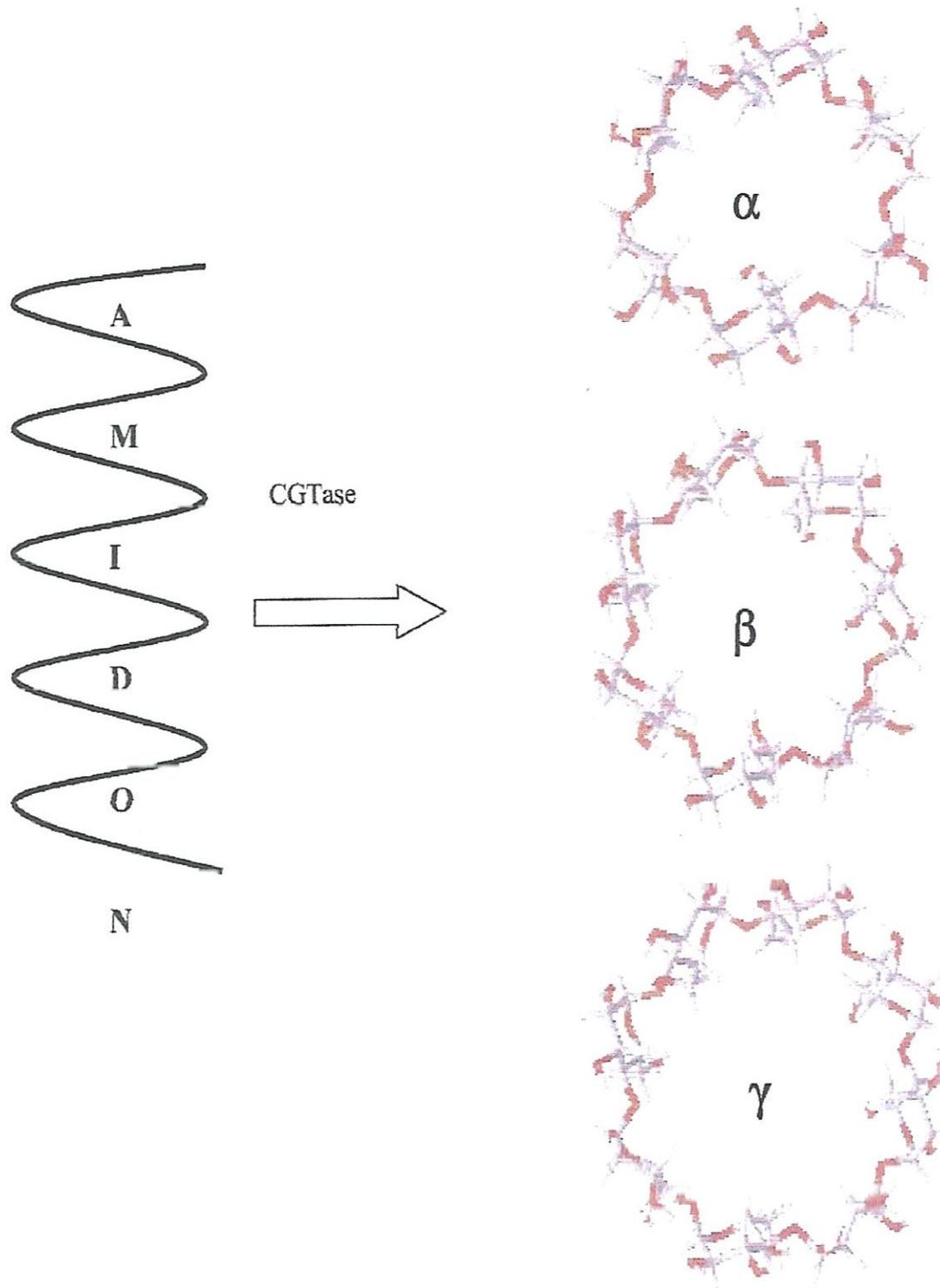
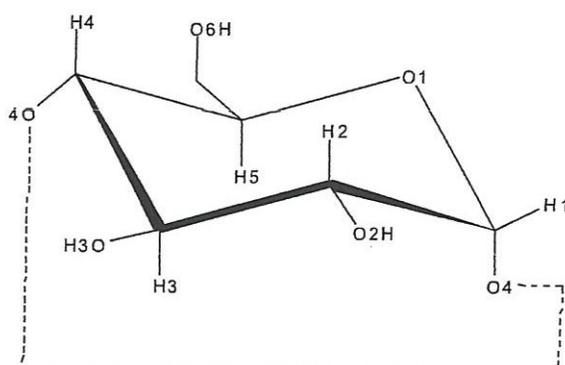


Figure 4 : L'obtention des cyclodextrines par l'action de l'enzyme CGT sur l'amidon.

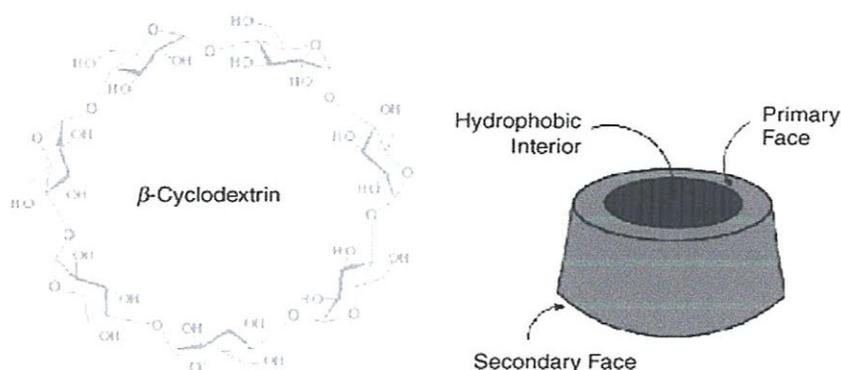
Les cyclodextrines les plus courantes sont l' $\alpha$  -,  $\beta$  - et  $\gamma$ -CD contenant respectivement de 6,7 et 8 unités de D - (+) – glucopyranose liées par des liaisons  $\alpha$  - 1,4 glucosidiques. (Figure 5)



**Figure 5:** Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation  $\alpha$  -1,4.

La structure tridimensionnelle des cyclodextrines présente la molécule comme un tronc conique. Tous les groupes polaires (hydroxyles OH) sont localisés à l'extérieur. Sur la partie la plus large du cône se trouvent les hydroxyles secondaires liés aux carbones  $C_2$  et  $C_3$  de l'unité de glucopyranose et sur l'extrémité étroite se trouvent les hydroxyles primaires liés au carbone  $C_6$ .

L'ensemble délimitant une cavité relativement hydrophobe constituée par un anneau des groupements  $C_3 - H$ , un anneau d'oxygène et un anneau des groupements  $C_5-H$ . (Figure 6) Ce caractère amphiphile permet aux cyclodextrines d'inclure dans leurs cavités des molécules hydrophobes de tailles variées.



**Figure 6:** Structure chimique de la  $\beta$ - cyclodextrine.

**II.1.2 Les caractéristiques des cyclodextrines**

Les cyclodextrines naturelles ( $\alpha$  -,  $\beta$  - et  $\gamma$  - CD) ont des propriétés physico chimiques variables. (Tableau 1)

Les structures chimiques et leurs dimensions données sur la Figure 7 reflètent le nombre des molécules du glucose dans chaque cyclodextrine.

La plus petite est l' $\alpha$  - CD, la  $\gamma$ - CD possède la plus grande, tandis que la  $\beta$ -CD est utilisé dans la majorité des formulations.

Les cyclodextrines s'avèrent moins solubles que sous forme d'oligosaccharides acycliques et la  $\beta$ -CD est la moins soluble seulement 1,85 g/100 ml en comparaison avec 1,45 g/100 ml pour  $\alpha$ -CD et 2,33 g/100 ml pour  $\gamma$ -CD.

La structure rigide de la  $\beta$ -CD ainsi que la formation d'une ceinture par les liaisons hydrogènes et aussi sa tendance à former des agrégats sont responsables de sa faible solubilité.

Les dérivés de la  $\beta$ -CD ont la même taille de la cavité que la  $\beta$ -CD mais beaucoup soluble dans l'eau.

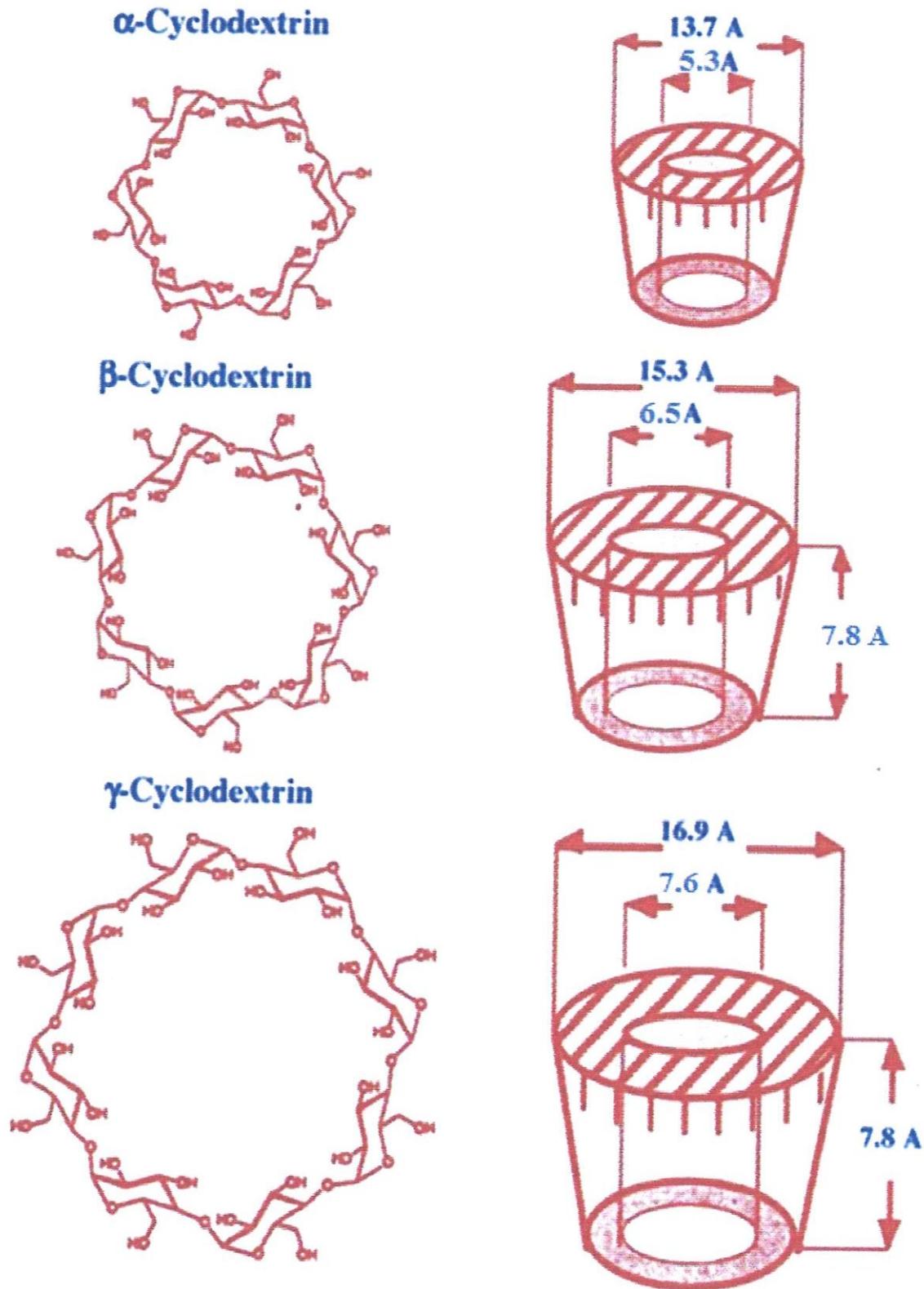


Figure 7 : Les structures chimiques de  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  cyclodextrines et leurs dimensions.

Propriétés	$\alpha$ - CD	$\beta$ - CD	$\gamma$ - CD
N° de glucoses	6	7	8
Formule brute (anhydre)	C <sub>36</sub> H <sub>70</sub> O <sub>30</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>	C <sub>48</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>
Masse molaire (anhydre)	972	1135	1297
Longueur de la cavité, Å	7,9±01	7,9±01	7,9±01
Diamètre da la cavité, Å	4,7-5,3	6,0-6,6	7,5-8,4
Diamètre extérieur, Å	14,6±0,4	15,4±0,4	17,5±0,4
Volume de la cavité, Å <sup>3</sup>	174	262	427
pKa, 25°C	12,332	12,202	12,081

**Tableau 1 :** Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines.

### II.1.3 Les dérivés des cyclodextrines

Le greffage de certains groupements sur la  $\beta$ -CD améliore d'une manière significative les propriétés (par exemple l'hydrosolubilité) de cette macromolécule et par conséquent de ses complexes d'inclusion.

Ainsi, la synthèse des cyclodextrines modifiées a fait l'objet de nombreux travaux Les groupements greffés sont essentiellement des alkyles, des hydroxyalkyles et des polymères ....

Une comparaison des hydrosolubilités dans l'eau des cyclodextrines naturelles et leurs dérivés est présentée Tableau 2.

Cyclodextrine	Masse molaire	Solubilité dans l'eau, g/L
$\alpha$ - Cyclodextrine	972	145
$\beta$ - Cyclodextrine	1135	1,85
2- Hydroxypropyl- $\beta$ - Cyclodextrine	1400	> 600
2,6 di -o- méthyl - $\beta$ - Cyclodextrine	1312	> 500
$\gamma$ - Cyclodextrine	1297	232
2- Hydroxypropyl- $\gamma$ - Cyclodextrine	1576	> 500

**Tableau 2:** Les cyclodextrines naturelles et leurs dérivés d'intérêts pharmaceutiques.

### **II.1.4 Utilisation des cyclodextrines**

Grâce à leur faible toxicité, le champ d'utilisation des cyclodextrines est très large. Elles ont des multiples applications aussi bien en pharmacie, en agroalimentaire qu'en chimie organique et en chromatographie.

L'intérêt majeur des cyclodextrines est l'encapsulation moléculaire des molécules lipophiles. En effet, les complexes d'inclusion modifient les propriétés de la molécule invitée notamment l'amélioration de la solubilité de la molécule.

Les cyclodextrines sont souvent utilisées en reconnaissance chirale des molécules invitées ou bien comme vecteurs en industrie pharmaceutique (solubilité, stabilisation, masquage d'effets secondaires, augmentation de la biodisponibilité de principe actifs) et stabilisateurs des molécules fragiles (volatiles sensibles à la lumière, dégradables par oxydation,...).

Elles sont utilisées comme séparateurs enantiométriques en électrophorèse capillaire, en chromatographie en phase gazeuse, en chromatographie liquide à haute performance et aussi comme modèles d'enzymes artificielles.

Les applications des cyclodextrines sont beaucoup développées ces dernières années. Actuellement, des nouvelles applications sont apparues telles que la grande potentialité des cyclodextrines dans le traitement de la maladie d'Alzheimer dans l'hypercholestérolémie ainsi que leurs propriétés antimicrobiennes et fonctionnalisées (G<sup>-</sup> et G<sup>+</sup>).

### **II.1.5 Toxicité des cyclodextrines**

#### **II.1.5.1 La voie orale**

L'amidon n'est pas toxique par voie orale, mais la métabolisation de CDs est plus lente que celle de l'amidon. La dégradation de CDs au niveau de colon est faible parce que les enzymes ne peuvent pas couper les liaisons.

Les CDs sont résistants aux  $\beta$ -amylases, mais sont attaquées par  $\alpha$ -amylases.

#### **II.1.5.2 la voie parentérale**

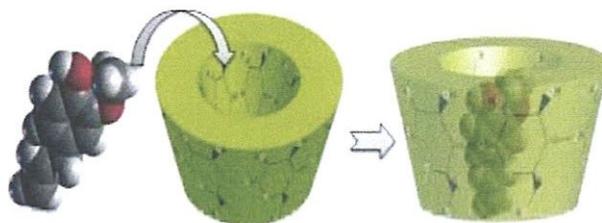
Les CD peuvent être néphrologiques et hémolytiques en raison de leur forte affinité pour les composés des membranes biologiques (Cholestérol, Phospholipids).

L'activité hémolytique des CD dans des solutions isotoniques se classe selon l'ordre suivant. B-CD: 3mM $\beta$  >  $\alpha$ -CD: 6mM >  $\gamma$ -CD: 16mM.

En générale, par la voie orale les CDs naturelles sont utilisées, mais pour la voie parentérale l'HP  $\beta$ -CD et la SBE 7 $\beta$ -CD sont plus couramment étudiés. La méthyl  $\beta$ -CD est quant à elle utilisée par des applications cutanée et nasale notamment comme paromoteur d'absorption.

## II.2 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 8). 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'hydro-solubilité 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 8:** 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 stœchiométrie du complexe.

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

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

### II.2.2 Préparation de complexe d'inclusion

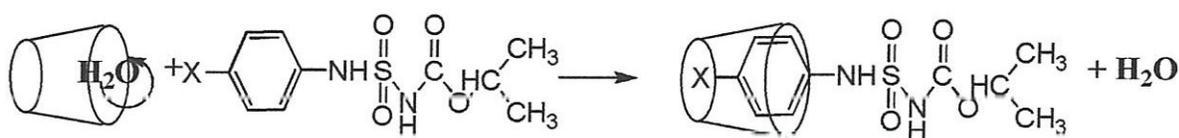
Il existe différentes méthodes pour préparer des complexes d'inclusion, la plus commune consiste à agiter une solution de CD en présence du composé à inclure, dans ce cas on obtient une solution du complexe, dont la formulation doit être optimisée c'est-à-dire dont la proportion de complexe par rapport aux espèces libres est maximale, pour cela il faut déterminer la stœchiométrie du complexe ainsi que sa

constante d'association tout d'abord dans l'eau puis en fonction des variations des propriétés physico-chimiques du milieu de solubilisation.

### II.2.3 Mécanisme d'inclusion

Tout est basé sur un équilibre dans les solutions, les complexes d'inclusion sont quantitativement décrits par une constante d'association, les molécules préfèrent toujours le milieu le plus favorable.

En solution aqueuse, la cavité légèrement apolaire est occupée par des molécules d'eau (7 molécules), énergétiquement défavorisées (interaction polaire-apolaire), et peuvent donc être rapidement substituée par des molécules invitées moins polaire que l'eau. (Figure 9).



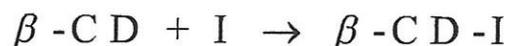
**Figure 9** : Mécanisme d'inclusion.

Les «driving forces» de la formation du complexe sont les gains énergétiques liés à la substitution des molécules d'eau par la molécule invitée, le cas le plus fréquent est une stœchiométrie de 1 :1 [ $\beta$ -CD, (Host) : molécule invitée (guest)], on peut séparer la formation d'un complexe en plusieurs étapes :

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

### II.2.4 La stœchiométrie

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



Où I : est la molécule invitée

L'étude de la composition de cette complexation est caractérisée par la détermination de sa stœchiométrie. Les méthodes les plus utilisées sont : la méthode des rapports molaires et la méthode de variation contenue (méthode de Djob).

#### II.2.4.1 Méthode des rapports molaires (M.R.M)

Cette méthode consiste à fixer le volume d'invitée et faire varier celui de l'hôte ( $\beta$ -CD) dans des proportions bien déterminées. Dans cette méthode on exprime l'absorbance maximale en fonction du rapport de la concentration de  $\beta$ -CD sur celle de l'invité.

$$Abs = f\left(\frac{[\beta\text{-CD}]}{[I]}\right)$$

#### II.2.4.2 Méthode des variations contenues (M.V.C)

En faisant varier les deux volumes du l'invité et du complexant ( $\beta$ -CD) en même temps, tous en gardant le volume du mélange est le maximum de la courbe :

$Abs = f(V(\text{invité}))$  détermine le rapport du complexe.

La première méthode est celui utilisée dans notre travail pour la détermination de la stœchiométrie des complexes.

### II.2.5 thermodynamique de la complexation :

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

Les méthodes les plus fréquents utilisées pour la détermination de constante de formation sont :

#### II.2.5.1 Méthode de Benesi-Hildebrand

La constante de stabilité des complexes d'inclusion avec la CD peut être déterminée en spectrophotométrie, par la méthode de Benesi-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.

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

Avec  $[CD] \gg [I]$ .

Où :

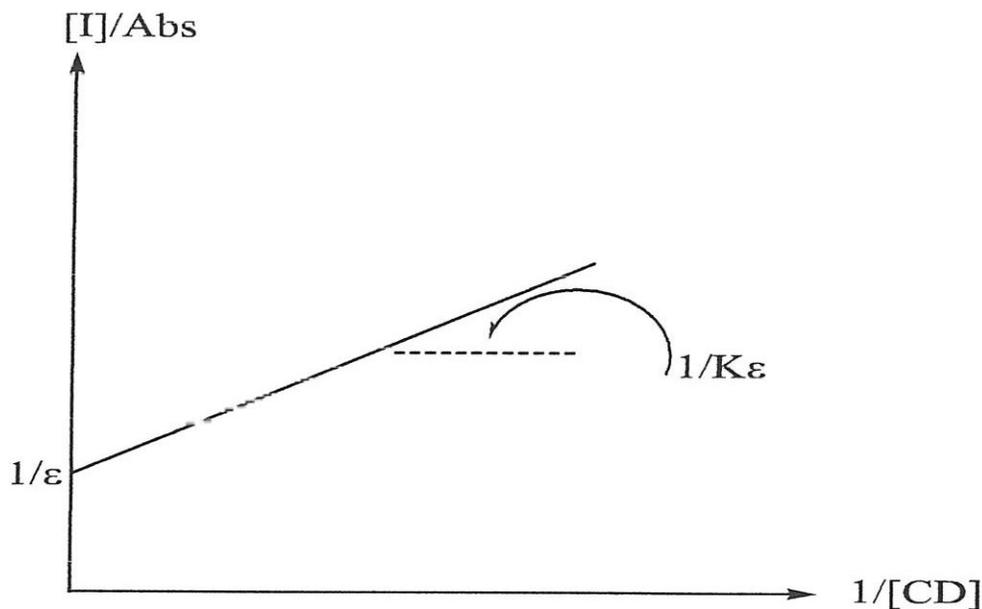
$[I]$  : La concentration de l'invité.

$[CD]$  : La concentration de la cyclodextrine.

$A$  : L'absorbance maximale.

$K$  : La constante de stabilité du complexe.

$\epsilon$  : Le coefficient d'extinction molaire.



**Figure10:** Tracé de Benesi-Hildbrand.

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

### II.2.5.2 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 :

$$\frac{([I] \cdot [CD])}{(A_c - A_f)} = \frac{1}{K \cdot \epsilon} + ([CD])$$

Où :

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

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

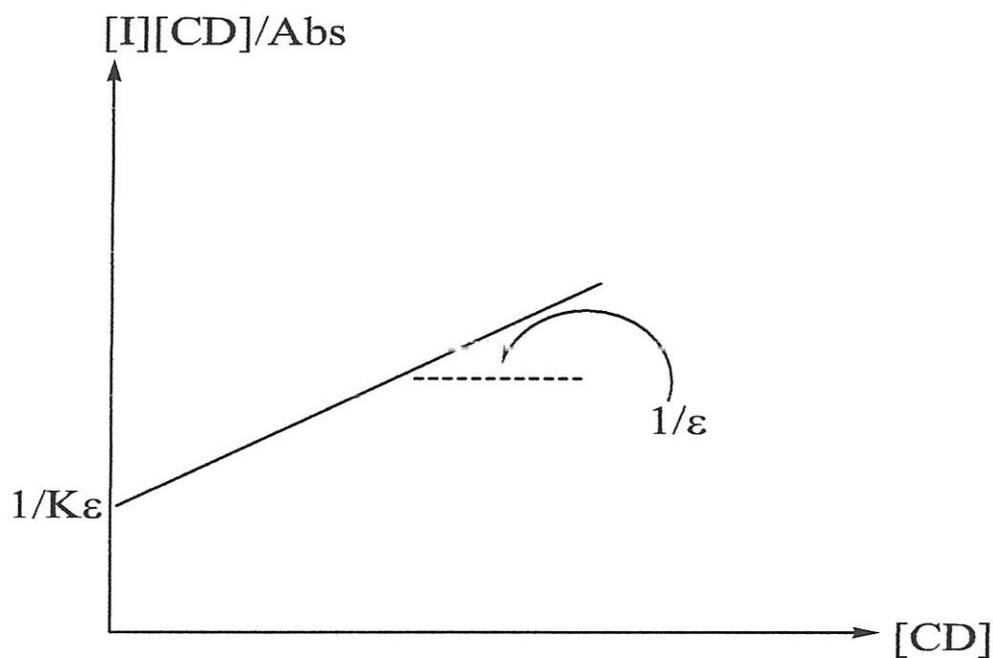
$\epsilon$  : Coefficient d'extinction molaire du complexe

$A_f$  : L'absorbance de l'invité libre.

$A_c$  : L'absorbance de l'invité en présence de la  $\beta$ -CD.

$A_c - A_f$  : Le changement d'absorbance de la molécule invitée causé par l'addition de la CD.

$K$  : La constante de stabilité du complexe



**Figure 11** : Tracé de scott.

La variation de  $\frac{[I][CD]}{A_c - A_f}$  en fonction de la concentration de la cyclodextrine  $[CD]$  est linéaire de pente  $\frac{1}{\epsilon}$  et d'ordonnée à l'origine  $\frac{1}{K \cdot \epsilon}$ .

**II.2.6 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 basent sur les mesures de ces propriétés.

**II.2.6.1 Détection de l'inclusion en solution****II.2.6.1.1 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 isobestique.

**II.2.6.1.2 Fluorescence**

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

**II.2.6.2 Détection de complexes d'inclusion à l'état solide**

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

**II.2.6.2.1 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  $C_3$ -H et  $C_5$ -H de la  $\beta$ -CD dirigés vers l'intérieur de la cavité se déplacent sur le spectre proportionnellement aux énergies d'interaction mises en jeu avec les atomes inclus de la molécule invitée. Un déplacement des signaux des protons  $C_2$ -H,  $C_4$ -H et  $C_6$ -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  $^{13}\text{C}$  montre également que certains carbones de la  $\beta$ -CD ou de la molécule complexée sont affectés suite à l'inclusion.

**II.2.6.2.2 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.

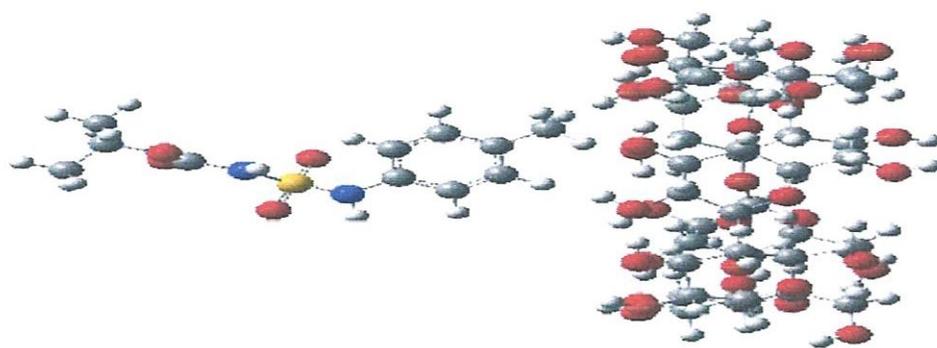
**II.2.6.2.3 Autres méthodes**

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 etc...

**II.2.7 Les applications des complexes d'inclusion des cyclodextrines**

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

- En biologie comme des modèles d'enzymes artificielles.
- 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'aromes.



### Chapitre III

## Modélisation Moléculaire

## Chapitre III Modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire est la science (ou art) de représenter des structures moléculaires et de simuler numériquement leur comportement avec les équations de la physique quantique et classique.

Les programmes de la chimie computationnelle permettent aux scientifiques de produire et de présenter des données moléculaires, incluant la géométrie (longueurs de liaison, angles de liaison, angles de torsion), les énergies (chaleur de formation, de l'énergie d'activation, etc.), les propriétés électroniques (moments, charges, potentiel d'ionisation, affinité électronique), les propriétés spectroscopiques (modes de vibration, déplacements chimiques) et les propriétés physico-chimique (volumes, surfaces, la diffusion, la viscosité, etc.).

### III.1 Objectifs

- Visualisation infographique et dessin des molécules à partir des données structurales et par l'utilisation d'un système informatique.
- Utilisation de banques des données pour identifier les systèmes moléculaires.
- Obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies.
- Calcul du champ de force empirique pour déterminer les propriétés moléculaires et les distances inter atomiques.
- Reproduction et prédiction qualitative des propriétés des molécules et des macromolécules.
- Corrélation entre des propriétés moléculaires et une structure moléculaire donnée.
- Evaluation de la validité d'une structure moléculaire.
- Application de la représentation infographique à la reconnaissance des molécules issues de chimie organique, bio-organique et médicale ou de la science des matériaux.

### III.2 Principe

Modéliser une molécule consiste à préciser à partir de calcul, la position des atomes qui la constituent dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure, ainsi engendrée une représentation « la plus proche possible de la réalité » correspondra à une structure de plus basse énergie.

### III.3 Méthodes

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en deux catégories (Figure 12) :

- Les méthodes quantiques
- Les méthodes empiriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire).

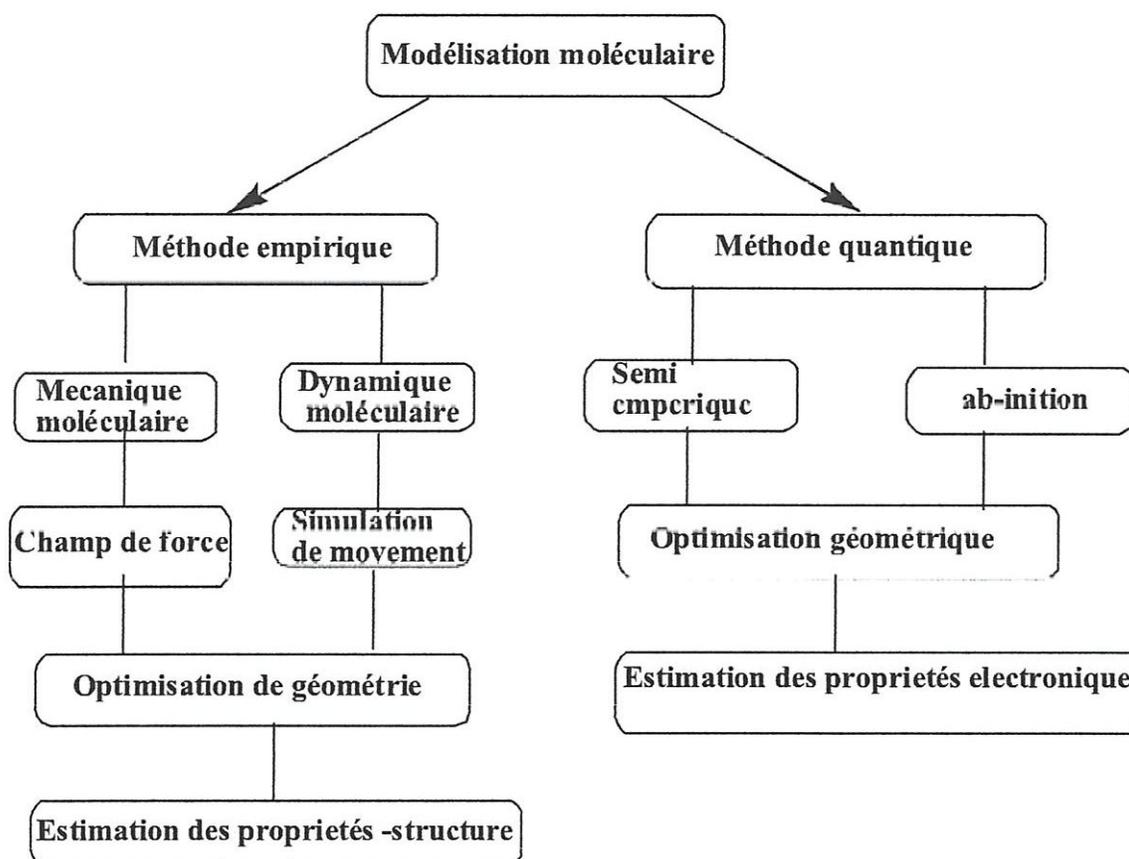
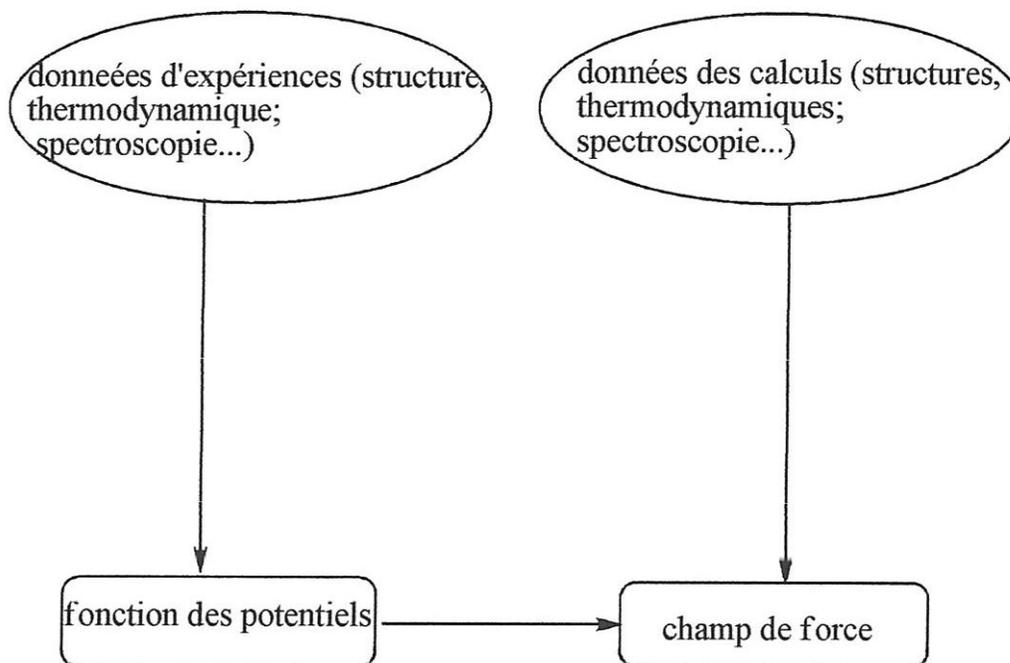


Figure 12 : Organigramme de la modélisation moléculaire.

#### II.3.1 Méthode mécanique moléculaire :

La mécanique moléculaire est une méthode empirique résultant de l'ajustement (filtrage) de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples. Cette théorie présente la molécule comme une espèce de modèle moléculaire flexible dans lequel les atomes sont des sphères et les liaisons entre les atomes des ressorts. Les calculs de la mécanique moléculaire constituent une méthode d'analyse conformationnelle quantitative.

L'énergie conformationnelle est la sommation de termes d'interactions évalués à partir des tables précalculés (les champs de force) contenant les constantes d'élongation, de déformation, de torsion, d'attraction et répulsion électrostatique. C'est la méthode la plus retenue car elle engendre les temps de calcul les plus courts.



**Figure 13 :** Mécanisme de champ de force.

Dans le cadre de la mécanique moléculaire, un champ de force est un ensemble des potentiels et des paramètres permettant de décrire la structure de l'énergie potentielle d'un système de particules. Les champs de force les plus répandus sont :

- AMBER HOLLMON : protéine, acide nucléique.
- CHARMM KARPLUS : protéines.
- MM2, MM3, MM4, MM<sup>+</sup> : Allingues molécules organique de petites tailles.
- BIOSYM MSI : protéines molécules organique.
- SYPYL TRIPOS : molécules organiques.

### II.3.2 La dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire est la méthode la plus utilisée pour la simulation des systèmes réels. Elle prend en compte l'effet de la température, de la pression et du temps, calcule les trajectoires des atomes et approche la flexibilité des molécules, leur comportement en solution et les modes de vibration.

### II.3.3 La mécanique quantique (MQ)

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons repartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent rédhibitoires qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité.

La mécanique quantique, consiste à l'utilisation des méthodes basées sur la résolution d'une équation différentielle fonction des seules coordonnées électroniques du système (équation de Schrödinger). Le principe de ces calculs est d'exprimer les orbitales moléculaires comme combinaisons d'orbitales atomiques ou «bases».

$$H\psi = E\psi$$

Où:

$\psi$  : La fonction d'onde du système.

$E$  : Énergie associée à cette fonction.

$H$  : Hamiltonien de l'énergie.

#### III.4.3.1 Méthodes ab-initio

Les méthodes ab-initio sont des méthodes de chimie numérique basée sur la mécanique quantique. Ces méthodes n'incluent aucun paramètre empirique ou paramètres semi empiriques dans leurs équations étant dérivé directement des principes théoriques.

Dans une première approximation les mouvements des noyaux sont séparés de ceux des électrons c'est l'approximation de Born Oppenheimer.

Donc l'équation précédente peut s'écrire :

$$H_{el}\psi_{el}(r,R) = E_{eff}(R)\psi_{el}(r,R)$$

Où:

$H_{el}$  : est l'hamiltonien électronique.

$\psi_{el}(r,R)$ : La fonction d'onde électronique qui dépend des coordonnées des électrons (r) aussi bien des coordonnées des noyaux (R).

$E_{eff}(R)$ : L'énergie effective qui dépend des coordonnées de noyaux (R).

L'hamiltonien électronique fera intervenir trois termes : l'énergie cinétique des électrons, l'attraction électrostatique des électrons par le champ des noyaux et la répulsion électrostatique entre électrons.

$$H_{el} = \sum h^2 \Delta_i^2 / 8\pi^2 m_e - \sum \sum Z \alpha e^2 / \zeta_{\alpha} r_{i\alpha} + \sum e^2 / 4\pi \zeta_{\alpha} r_{i\alpha}$$

Où:

$n$  : Le nombre d'électron.

$m_e$  : La masse d'électron.

$Z_e$  : Numéro atomique.

$i, \alpha$  : Indices de sommation respective sur les électrons et les noyaux.

### III.4.3.2. Méthode Hartee Fock(HF)

La méthode de Hatree- Fock est une méthode de résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à N électrons utilisant le principe variationnel dans laquelle la fonction d'onde approchée est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater :

$$\Psi^{HF} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\xi_1) & \phi_2(\xi_1) & \dots & \phi_N(\xi_1) \\ \phi_1(\xi_2) & \phi_2(\xi_2) & \dots & \phi_N(\xi_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(\xi_N) & \phi_2(\xi_N) & \dots & \phi_N(\xi_N) \end{vmatrix}$$

Les spin-orbitales  $\phi_i(\xi_i)$  sont les solutions d'un système d'équation différentielles couplées appelées équations de Hartee-Fock :

$$\hat{F} \phi_i(\zeta_i) = \varepsilon_i \phi_i(\zeta_i)$$

Ou F est l'opérateur de Fock. Dans le cas des atomes et des molécules, l'opérateur de Fock a pour expression :

$$\hat{F} = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_{r_i}^2 + \hat{V}_{eN}(r_i) + \sum_j \hat{J}_j - \hat{K}_j$$

L'opérateur  $-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_{r_i}^2$  correspond à l'énergie cinétique de l'électron i.

L'opérateur V décrit le potentiel électrostatique entre cet électron et le(s) noyau(x).

L'opérateur  $J$  ou opérateur coulombien représente le potentiel moyen créé par les autres électrons et  $K$  ; l'opérateur d'échange, la correction à ce potentiel due à l'antisymétrie.

$$\hat{J}_j = \int \phi_j^*(\zeta_2) \frac{1}{|r_2 - r_1|} \phi_j(\zeta_2) d\zeta_2$$

$$\hat{K}_j = \int \phi_j^*(\zeta_2) \frac{1}{|r_2 - r_1|} \phi_i(\zeta_2) \phi_j(\zeta_1) d\zeta_2$$

Dans cette méthode la répulsion coulombienne électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte, seul son effet moyen est inclus dans le calcul.

### III.4.3.3 Méthodes post Hartree-Fock

En chimie numérique, les méthodes post-Hartree-Fock sont un ensemble de méthodes développées afin d'améliorer et dépasser la méthode Hartree-Fock (HF), méthode du champ auto-consistant (SCF pour self-consistent Field). Elle y ajoute la corrélation électronique qui est une façon plus précise d'inclure les répulsions entre électrons que dans la méthode Hartree-Fock où elles sont seulement moyennées.

### III.4.3.4 Méthodes de la fonctionnelle de la densité DFT

(density functional theory) constitue actuellement l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques de la structure électronique de la matière.

Contrairement à la méthode Hartree-Fock et les méthodes post-HF, les méthodes DFT utilisent la densité électronique en lieu de la fonction d'onde multiélectronique, l'énergie apparaît comme étant une fonctionnelle (une fonction de fonction) de la densité électronique.

Cette technique a permis à la chimie théorique de s'attaquer à des problèmes non envisageables jusqu'à maintenant en donnant des résultats très cohérents avec les résultats expérimentaux mais malheureusement elle est très coûteuse en temps et en argent.

$$p(r) = \psi^*(r)\psi(r)$$

Les fonctionnelles les plus fréquemment utilisées en théorie DFT est la fonctionnelle B3LYP (Becke-3 paramètres-Lee, Yang, Parr).

### III.4.3.5. Méthodes quantiques semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger de systèmes à plusieurs électrons. Contrairement aux méthodes ab-initio les méthodes semi-empiriques utilisant des données ajustées sur des résultats expérimentaux afin de simplifier les calculs. La longueur et la difficulté des calculs est en grand partie due aux intégrales bioélectroniques qui apparaissent aux cours du processus de résolution, de celles-ci. Elles sont généralement écrites sous une forme simplifiées.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées sont : La géométrie, les spectres de vibration, les spectres d'absorption UV, les moments dipolaires, les spectres électroniques et les fonctions responsables de la réactivité chimique (Orbitale HOMO, LUMO.).

#### III.4.3.5.1 Caractéristiques

Dans les méthodes semi-empiriques les calculs sont simplifiés par diverses approximations:

- seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs.
- un grand nombre d'intégrales bioélectroniques sont négligés.
- les intégrales restantes sont remplacées par des paramètres empiriques.

Les méthodes semi-empiriques sont fondées sur deux types d'approximations qui portent essentiellement sur l'évaluation des intégrales bioélectroniques.

Ainsi on distingue :

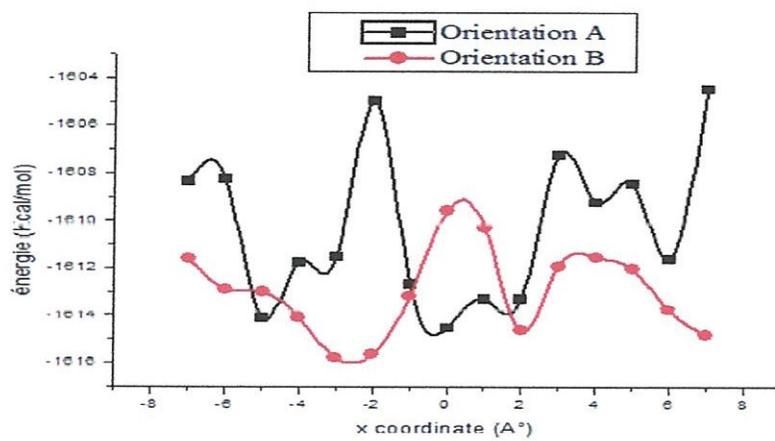
**L'approximation ZDO :** (Zéro Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre les paires d'orbitales différentes.

**L'approximation NDDO :** (Neglect of Diatomic Differential Overlap) dans laquelle les interactions électron-électron sont prises en compte seulement si les orbitales atomiques sont situées sur des atomes différents.

Il existe différents types de paramétrisation NDDO (MNDO, AM1, PM3...) qui diffèrent par la valeur des paramètres utilisés et le traitement de certaines interactions, et donnent des résultats plus ou moins proches de l'expérience selon l'observable étudiée. Ces paramétrisations sont obtenus par ajustement des propriétés calculées sur les propriétés expérimentales d'un ensemble des molécules de référence.

- **Le modèle MNDO:** (Modified Neglect Diatomic Overlap) date de 1977. Il n'est plus guère utilisé que dans sa version comportant des orbitales d (MNDOd), permettant de traiter certains composés organométalliques. Il est utilisé au niveau Hartree-Fock (méthodes SCF/MNDO ou SCF/MNDOd), Parfois au niveau Interaction de Configuration.

- **AM1 Austin model 1 (1985)** : Le modèle AM1 de Dewar a été développé pour éliminer les problèmes inhérents de MNDO ou il a surestimée la répulsion entre atomes lorsqu'ils sont séparés d'une distance approximativement égale à la somme de leurs rayons de Van der Waals, ou il y a :
  - Amélioration : liaison H, meilleures barrières d'activation, chaleur de formation 40% mieux.
  - Faiblesse : valence s et p seulement, composés hypervalent, enthalpie d'activation élevée, liaison O - O trop courte.
  - Précisions typiques:  $\Delta H_f \pm 8$  kcal/mol, dipôle  $\pm 0.5D$ , liaison  $\pm 0.06\text{\AA}$ , Angle  $\pm 4^\circ$ .
  
- **PM3 parameterized model 3 (1989)** : Le modèle PM3 développé par Stewart, dérivé également de MNDO ou il y a :
  - ✓ Améliorations : atomes hypervalent, meilleures géométrie, meilleures liaisons H.
  - ✓ Faiblesses : charges partielles, amides pyramidaux, haut barrière pour transfert de proton, attraction de Van der Waals élevées.
  - ✓ Précision typiques :  $\Delta H_f \pm 8$  kcal/mol, dipôle  $\pm 0.5D$ , liaison  $\pm 0.06\text{\AA}$ , Angle  $\pm 4^\circ$ .
  
- **PM6** : La plus récente méthode intégrée dans le logiciel GAUSSIAN. Elle apporte des corrections au modèle PM3.



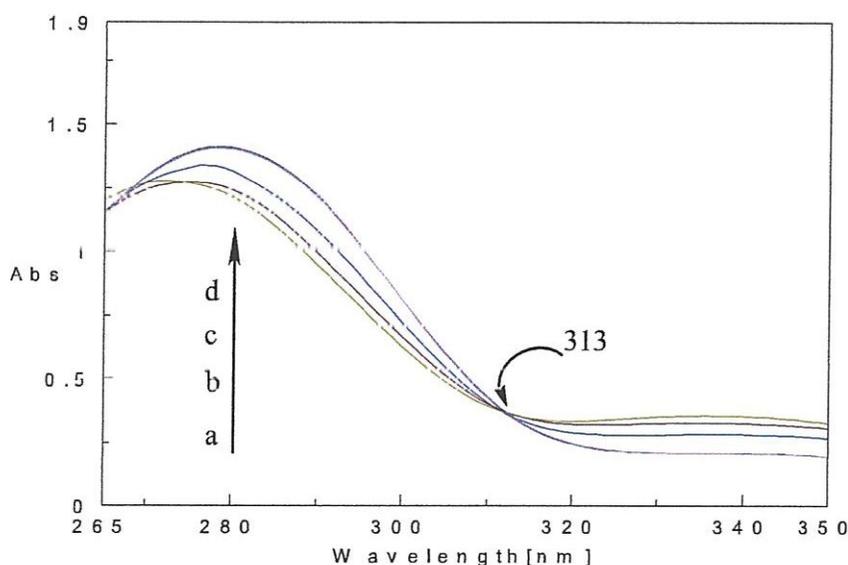
## Résultats et discussion

## Chapitre IV Résultats et discussion

### IV.1 Visualisation spectrophotométrique

La mise en évidence de la complexation en solution est basée sur les changements de l'allure des spectres des réactifs isolés et mélangés. La complexation en solution a été suivie par spectroscopie UV-Visible à 20°C. Les concentrations ont été choisies pour avoir des absorbances ne dépassant pas 2.

Le spectre UV-Visible de carboxylsulfamide est altéré par addition progressive la  $\beta$ -CD aux solutions. La formation de complexes d'inclusion est caractérisée par des déplacements hypso ou bathorchromes, augmentation ou diminution de l'absorbance à une longueur d'onde donnée et formation d'un point isobestique.



**Figure14** : Spectre d'absorption du carboxylsulfamide en présence de concentrations progressives de la  $\beta$ -CD.

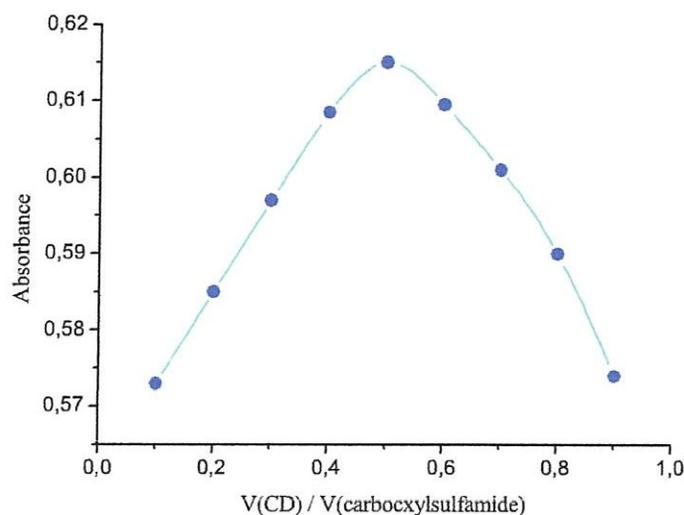
La Figure 14, montre les spectres d'absorptions du composé carboxylsulfamide dans l'eau contenant des concentrations variées de la  $\beta$ -CD.

L'addition de la  $\beta$ -CD à la solution de l'invitée caboxylsulfamide produit une augmentation de l'absorbance dans la région UV-Visible.

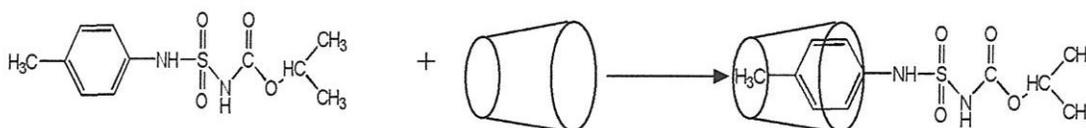
Le dernier spectre correspondant au rapport du complexe 1:1 est tout à fait différent de celui du carboxylsulfamide et de la cyclodextrine.

## IV.2 Détermination de la stœchiométrie

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



**Figure 15 :** Détermination de la stœchiométrie de complexe d'inclusion (CD-carboxylsulfamide)



**Figure 16 :** Schéma possible de la réaction de complexation entre la  $\beta$ -CD et le carboxylsulfamide.

Les résultats montrent que le rapport molaire carboxylsulfamide : CD est 1 : 1

## IV. 3 Détermination de la constante de stabilité

La constante de stabilité a été déterminée dans l'eau, en l'utilisant la méthode de Benesi 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 carboxylsulfamide et l'absorbance maximale en fonction de l'inverse de la concentration de la  $\beta$ -CD, selon l'équation suivante :

$$\frac{[I]}{Abs} = \frac{1}{K} \cdot \frac{1}{([\beta-CD])} + \frac{1}{\epsilon}$$

Avec  $[\beta-CD] \gg [I]$  .

Après lissage de la courbe de Benesi –Hildbrand, la dépendance  $\frac{[I]}{Abs} = f\left(\frac{1}{[\beta-CD]}\right)$  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.

Le traitement des données expérimentales ont permis d'obtenir le graphique représenté sur la Figure 17.

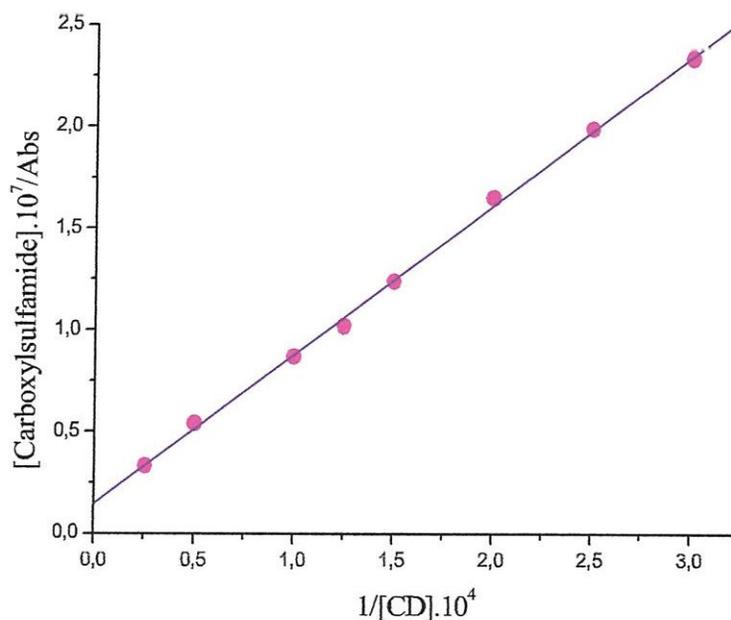


Figure 17 : La courbe  $[Carboxylsulfamide]/Abs=f 1/ [\beta-CD]$  de la méthode de Benesi-Hildbrand

La valeur de constante de stabilité à la longueur d'onde optimale est :

$$K = 4.10^6$$

### IV. 4 Détermination des grandeurs thermodynamiques

Les grandeurs thermodynamiques d'enthalpie ( $\Delta H$ ) et l'entropie ( $\Delta S$ ) ont été déterminées par l'équation de van't Hoff suivante :

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

D'autre part, l'enthalpie libre ( $\Delta G$ ) est définie par la relation :

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

où : T est la température en kelvin et R est la constante universelle des gaz parfaits et égale à 1,98cal/mol

Grandeur thermodynamique	Valeur
$\Delta H$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	-11,30
$\Delta S$ (cal.mol <sup>-1</sup> .K <sup>-1</sup> )	-17,10
$\Delta G$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	-6,20

**Tableau 4 :** Valeurs de  $\Delta H$ ,  $\Delta S$  et  $\Delta G$  du complexe carboxylsulfamide-  $\beta$ CD.

D'après les valeurs et les signes des grandeurs thermodynamiques on peut mentionner que :

- La réaction de complexation est exothermique
- la réaction se déroule avec diminution de l'entropie
- la réaction est spontanée à température ambiante.

### IV.5 Synthèse et caractérisation du complexe solide

A une solution de carboxylsulfamide on ajoute, sous agitation constante, goutte à goutte une solution aqueuse de cyclodextrine. Le mélange devient de plus en plus trouble. L'agitation est maintenue pendant 24 heures. Après quoi on procède à une filtration et le précipité obtenu est lavé par l'eau froide puis séché et gardé sous dessiccateur.

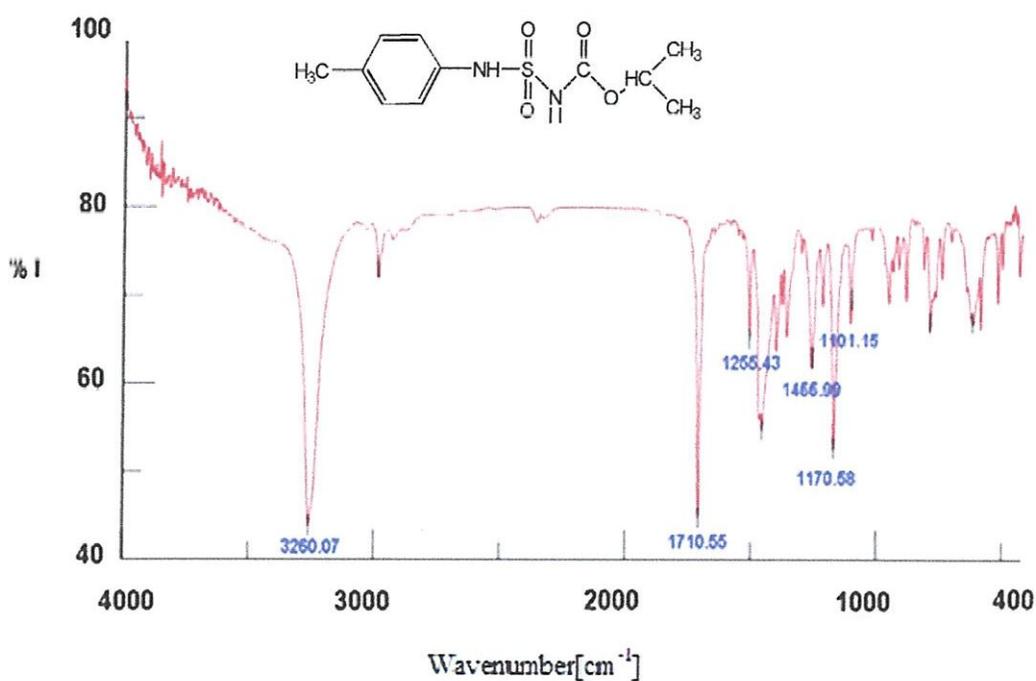
Le complexe solide est soumis à une étude FTIR.

Dans le tableau suivant nous représentons les fréquences des principaux groupements en FTIR des composés isolés et de leur complexe d'inclusion.

	OH	NH	C=O	SO <sub>2</sub>	
	-	-	-	Asymétrique	Symétrique
Carboxylsulfamide		3260,07	1710,55	1455,99	1170,58
B-CD	3152,08				
Complexe d'inclusion	3368,07	3260,07	1710,10	1710,10	1155,55

**Tableau 5** : Spectroscopie I.R des carboxylsulfamides ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ )

Il ressort des résultats du tableau 5 que les fréquences de certains groupements des réactifs ont subi un changement en raison de l'interaction entre eux.



**Figure 18** : Spectre IR du composé carboxylsulfamide

### IV.6 Etude par modélisation moléculaire :

Dans cette partie nous allons procéder à l'étude de l'interaction entre l'hôte et l'invité en rapport 1:1 dans le vide moyennant la modélisation moléculaire exploitant la méthode semi empiriques PM3 implémentée dans le logiciel Gaussian (version 09).

#### IV.6.1 Optimisation géométrique

Le complexe étudié est formé à partir d'une molécule de  $\beta$ -Cyclodextrine (hôte) et une molécule de carboxysulfamide (invité).

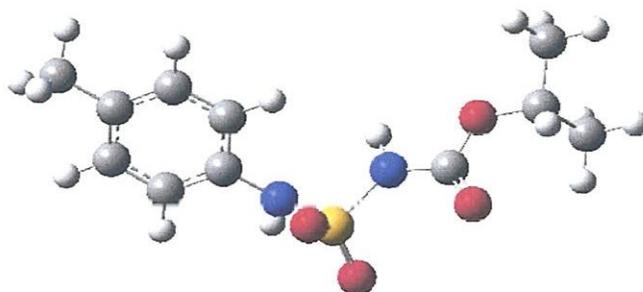


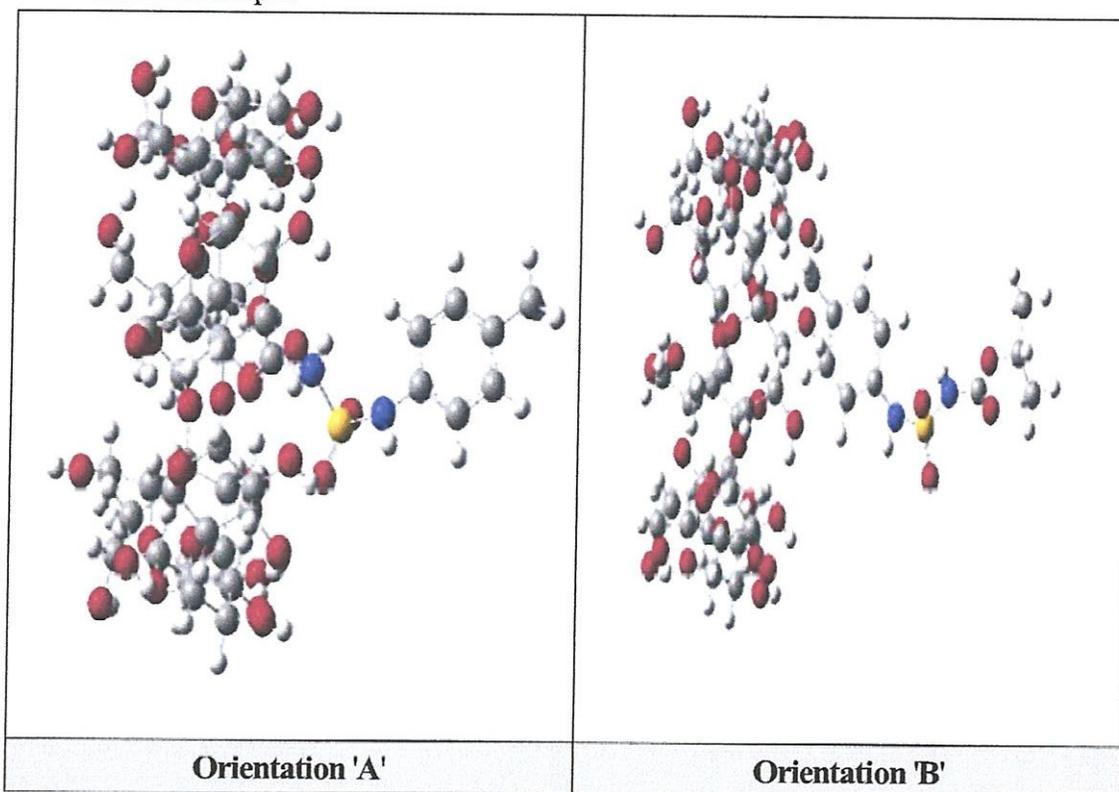
Figure 19 : Configuration géométrique optimisée du carboxysulfamide.

Avant de procéder à l'optimisation de la géométrie par Gaussian, nous avons représenté le complexe d'inclusion selon une procédure méthodologique suivante :

1. Le fichier de la structure de la molécule  $\beta$  CD est stocké avec ses paramètres cristallographiques dans le Cambridge Crystallography Data Bank (CCD).
2. La structure de la molécule invitée est construite par le logiciel Cambridge Chem Bio3D Ultra (version 10), ensuite elle est optimisée par la méthode PM3 implémentée dans le logiciel Gaussian (version 09).
3. La molécule de le carboxysulfamide est introduite dans la cavité de la  $\beta$ -CD par la procédure du docking (On a orienté le plan formé par les oxygènes interglucosidiques de la  $\beta$ -CD sur le plan XYZ, leur centre est considéré comme le centre du système de coordination).
4. Le procédé d'inclusion est effectué en maintenant fixe les coordonnées du  $\beta$ -CD et en déplaçant la molécule invitée, placée sur l'axe X, par translation à une distance de  $-7 \text{ \AA}$  qui sépare le C(5) de le carboxysulfamide et l'origine des coordonnées cartésiennes (Figure 19), est rapprochée manuellement de la cavité de  $\beta$ -CD, par pas de  $1 \text{ \AA}$  jusqu'au point  $7 \text{ \AA}$ .
5. Chaque complexe dérivé a été entièrement optimisé sans aucune restriction par méthode PM3.

Selon la structure de l'invité, on peut principalement distinguer (Figure 20) deux orientations d'inclusion:

- ✓ Orientation 'A' : le carboxysulfamide est orienté vers le centre de masse du  $\beta$ -CD du côté aliphatique.
- ✓ Orientation 'B' : le carboxysulfamide est orienté vers le centre de masse du  $\beta$ -CD du côté aromatique.

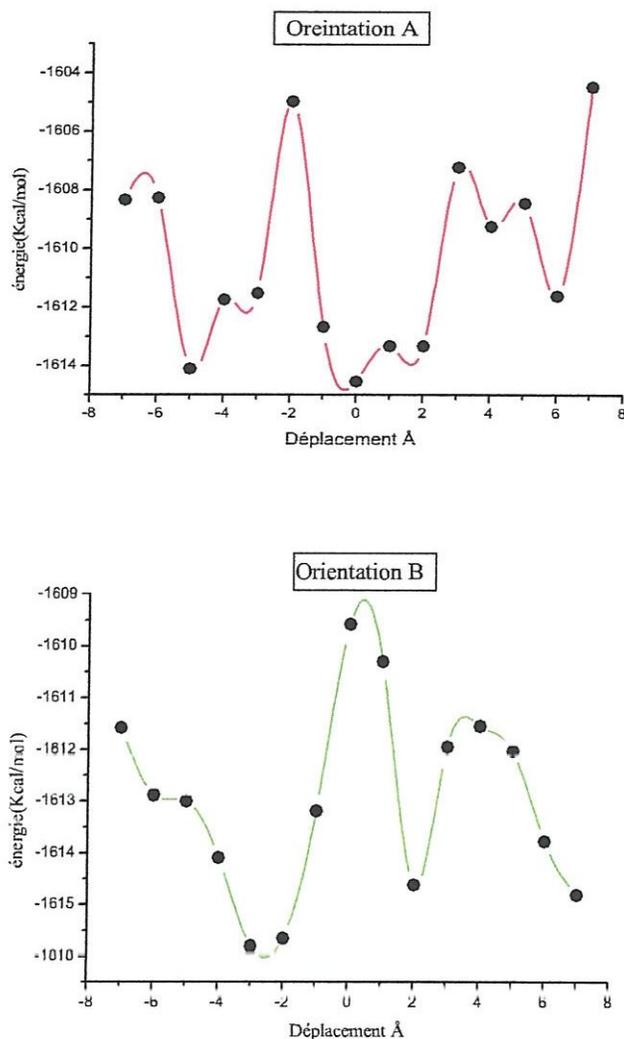


**Figure 20:** Les deux orientations d'inclusion de le carboxysulfamide dans la  $\beta$ -CD

### IV.6.2 Recherche de la structure la plus stable

Au cours du processus de l'inclusion, le changement de l'énergie de la formation du complexe entre le carboxysulfamide et la  $\beta$ -CD donne l'énergie de complexation qui nous permet de trouver la structure la plus stable parmi toutes les configurations étudiées.

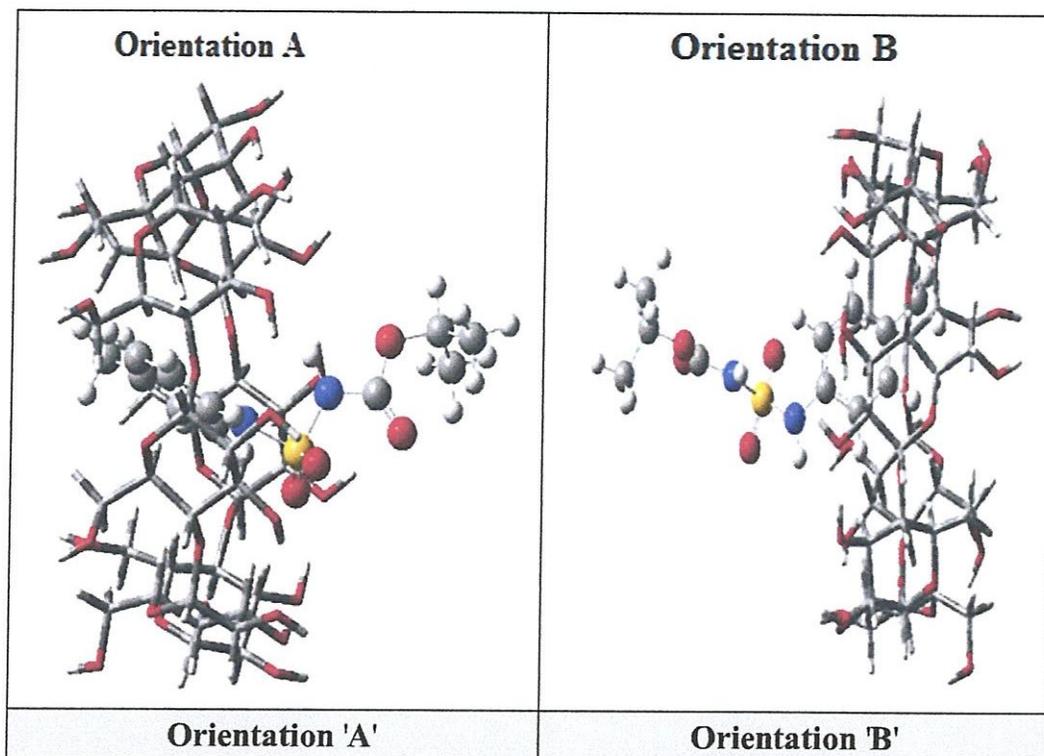
Les deux modes d'inclusion décrits précédemment ont été étudiés par la méthode PM3. Les calculs théoriques génèrent des structures avec des énergies minimales différentes qui sont représentées graphiquement sur la Figure 21.



**Figure 21:** Variation de l'énergie de complexation en fonction des positions X pour les deux Orientations.

Le minimum énergétique dans l'orientation 'A' est localisé à 0 Å et à ce point l'énergie est égale à -1614,53 kcal/mol, tandis que dans l'orientation 'B' la position optimale a été obtenue à -3 Å avec une énergie égale -1615,79 kcal/mol.

Les structures optimisées des deux complexes obtenues au moyen de cette méthode sont illustrées sur la Figure 22.



**Figure22** : Structures du minimum énergétique obtenues par le calcul PM3 pour les deux orientations

En remarquant que l'écart énergétique entre les deux orientations est insignifiant, il est donc préférable à ce niveau de calcul de prendre toutes les deux configurations en considération.

### IV.6.3 Calculs des énergies

L'énergie de complexation est définie comme la différence entre l'énergie du complexe optimisé et la somme des énergies de l'hôte et l'invité libres.

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\beta\text{-CD}}^{\text{opt}} + E_{\text{carboxylsulfamide}}^{\text{opt}})$$

Où:

$E_{\text{complexation}}$  : L'énergie de la géométrie optimisée du complexe.

$E_{\beta\text{-CD}}^{\text{opt}}$  : L'énergie de la géométrie optimisée du  $\beta$ -CD.

$E_{\text{carboxylsulfamide}}^{\text{opt}}$  : L'énergie de la géométrie optimisée de carboxylsulfamide.

Energie (Kcal/mol)	carboxylsulfamide	$\beta$ -CD	Orientation A	Orientation B	$\Delta E$
PM3					
E	-149,311	-1449,13	-1614,53	-1615,79	
$E_{\text{complexation}}$			-16,09	-17,35	1,26

**Tableau 6 :** Les valeurs énergétiques des structures les plus stables du  $\beta$ -CD/carboxylsulfamide.

L'énergie de complexation d'orientation B est inférieure à celle d'orientation A de 1,26 Kcal/mol. Ce qui signifie que la structure de l'orientation B est la plus stable.

### Conclusion

Dans ce travail, nous avons étudié la réaction d'un carboxylsulfamide le N (isopropyloxy-carbonyl) ; N' (p-Méthyl-phényl) sulfamide, avec la  $\beta$ -CD.

L'interaction non covalente a été étudiée en milieu aqueux par spectrophotométrie UV-VIS à 20°C.

La stœchiométrie : Host-Guest est de 1 :1

La constante de stabilité est de l'ordre de  $4.10^6$ , qui signifie que l'interaction entre les deux espèces est importante.

Les grandeurs thermodynamiques, montrent que la réaction :

- ✓ Exothermique  $\Delta H = -11,30$  kcal/mol.
- ✓ Se passe avec diminution de  $\Delta S = -17,10$  cal/mol.K.
- ✓ Spontanée  $\Delta G = -6,20$  kcal/mol.

L'étude par FTIR du complexe solide montre que les principales bandes du carboxylsulfamide (N(isopropyloxy-carbonyl) ; N'(p-méthyl-phényl)sulfamide) et  $\beta$  CD libres ; subissent des changements en déplacements ou / et en intensités ( augmentation ou diminution) on diminution de l'intensité du signal.

L'étude par modélisation moléculaire montre que le complexe d'inclusion pourrait avoir deux configuration d'énergie A et B qui sont respectivement -1614,53 et -1615,79 kcal /mol.

La structure la plus stable est celle ou l'inclusion se fait par le groupement aromatique (configuration B).

### Références Bibliographiques

- BADI Sonia : Mémoire de magister, Université 8 Mai 45Guelma, 2004.
- BELFARAGUI Moufida : Mémoire de magister, Université 8 Mai 45Guelma, 2008.
- CHOUARFA Fella, HAMOUCHE Karima : Mémoire d'ingéniera, Université 8 Mai 45 Guelma, 2005.
- CHEGHIB Nedjoua, Mémoire de magister, Université 8 Mai 45Guelma, 2004.
- BENCHOUK. W, Mémoire de magister, Université A Belkaid Tlemcen, 2004.
- ZEROUAL.S, Mémoire de magister, Université E Lakhdar Batna, 2006.
- MAXIME.M, Thèse de doctorat, Université de Toulouse, 2010.
- YOHANN.M, Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré, Nancy-I, 2005.
- Glaude HERCEND, Thèse de doctorat ; Université de Paris V, 2012.
- Céline GALANT, Thèse de doctorat ; Université de Paris XII, 2003.

