

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et la recherche scientifique
Université Mohamed Seddik Ben Yahia - Jijel



Faculté des Science Exactes et Informatique
Département de chimie
Domaine : Sciences de la matière
Filière : Chimie
Spécialité : Chimie Pharmaceutique

Mémoire de fin des études
En vue de l'obtention du diplôme de Master
Intitulé

*Etude théorique et expérimentale d'un nouveau complexe
d'inclusion de la β -Cyclodextrine et 6-chloro-N-
(isopropylcarbamoithiroyl)-3-methyl-4H-benzo[e][1, 2,4]
thiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide*

Réalisé par : Boumaiza soumia

Jury :

Smail Khelili	Pr	Président	Université M. Seddik Benyahia - Jijel
Khalil Sahra	MCB	Encadreur	Université M. Seddik Benyahia - Jijel
Boucetta Farida	MAA	Examinatrice	Université M. Seddik Benyahia - Jijel

Année universitaire 2020/2021

Remerciements

Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements à Allah le tout puissant, merci de nous avoir accordé la force et la patience d'aller jusqu'au bout de nos rêves et le bonheur d'achever ce travail.

J'adresse mes plus vifs remerciements à **Dr. K. Sahra**, Professeur à Université M. Seddik Benyahia – Jijel qui a dirigé cette étude avec intérêt et attention. Je souhaite lui exprimer toute ma gratitude et ma profonde reconnaissance pour sa disponibilité sans faille ainsi que l'aide précieuse qu'il m'a constamment apporté pour faciliter la réalisation de ce travail. Je l'assure de ma profonde gratitude et de mon grand respect pour ses grandes qualités tant humaines que professionnelles.

Nous remercions vivement les membres du jury : **Pr. S. Khelili** d'avoir bien voulu accepter de présider le jury et **Mme. F. Boucetta** d'avoir bien accepté d'examiner ce travail et juger le contenu de notre mémoire.

Nous adressons aussi nos remerciements au chef de département de chimie : **Mr. k. Harouche**, ainsi qu'à tous les enseignants du département de chimie qui nous ont transmis leur savoir durant les années de nos études universitaires.

Nous tenons à remercier également les techniciennes des laboratoires pédagogiques pour leurs gentillesse et leur patience.

Nous remercions chaleureusement nos famille plus particulièrement nos parents pour leur soutien permanent tout au long de ce mémoire et plus généralement au long de notre vie universitaire. Nous tenons aussi à dire un immense merci à tous nos collègues de promotion 2021, à nos amies Enfin, nous adressons nos remerciements à toutes personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

- ✓ Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.
- ✓ A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père **Youssef**.
- ✓ A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère **Dahbia**.
- ✓ A ma chère sœur **Asma** et mon fiancé **Ammar** qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.
- ✓ ma grande Sœur **walida** et son mari **Nadir** Je sais enfin se que sais que le bonheur d'avoir une grande sœur sur laquelle on peut compter, moi qui n'en ai jamais eu. Je te dis merci et je te souhaite bonheur, réussite et prospérité.
- ✓ A mon adorable petite sœur **Chiraz** qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.
- ✓ A Tous mes Amis sur Facebook, Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.
- ✓ Ames amies **Hamida, Mariem, Hania, Ahlam, Imane, Abla, Naima** et la liste est longue Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Soumia

Liste des figures

Fig.N°	Titre	Page
I.1	complexe 1 :1 , 2 :1, 1 :2.	3
II.1	Représentation schématique des CD.	9
II.2	Numérotation des unités glucose (gauche) et numérotation des différentes unités glucoses sur l' α -CD 1 (droite).	10
II.3	Structure des α -, β - et γ -cyclodextrine.	10
II.4	Structure chimique de H2.	13
II.5	Structures chimiques de l'hydrochlorothiazide et de diazoxyde.	17
II.6	Fonctionnement et régulations des canaux KATP pancréatiques	18
II.7	Effet des activateurs de KATP sur les muscles lisses	18
III.1	les interactions intramoléculaires liantes.	26
III.2	Exemple d'un arrangement de division de trois couches.	31
IV.1	Structure chimique de H2	33
IV.2	(a) Structure de β -CD, (b) Structure de H2 optimisés avec la méthode PM6	33
IV.3	Processus d'inclusion de H2 avec la β -CD	34
IV.4	Energies de complexation du complexe d'inclusion H2/ β -CD à différentes positions X (Å) (1) et à différentes angles de rotations (°) (2)	36
IV.5	Structures géométriques du H2 avant et après l'interaction avec la β -CD	40
IV.6	Spectres d'absorption du H2 ($2,5 \cdot 10^{-4}$ M) contenant différentes concentrations de la β -CD : a (0), b (10^{-5} M), c ($4 \cdot 10^{-5}$ M), d ($8 \cdot 10^{-5}$ M), e (10^{-4} M), f ($2,5 \cdot 10^{-4}$ M).	41
IV.7	Tracé de la méthode de job pour le complexe H2 / β -CD.	42
IV-8	Représentation de Benesi Hildebrand pour le complexe H2 / β -CD à différentes températures (288, 293, 298 et 303 K).	43

IV.9	Tracé de van't Hoff pour le complexe d'inclusion du H2 avec la β -CD.	44
------	-----------------------------------------------------------------------------	----

Liste des Tableaux

Tab.N°	Titre	Page
II.1	Propriétés des CD	11
IV.1	Énergies du complexe H2/CD.	37
IV.2	Calculs HOMO-LUMO pour le H2, β -CD et le complexe H2 : β -CD par La méthode PM6.	38
IV.3	Les paramètres de configuration de conformation H2 avant et après Interaction avec la β -CD, calculé par la méthode PM6	39
IV.4	Constantes de stabilité (K) du complexe d'inclusion H2 / β -CD à différentes températures.	43
IV. 5	Grandeurs thermodynamiques du complexe H2 / β -CD.	45

Liste des Schémas

Sché.N°	Titre	Page
01	Synthèse des benzothiadiazines-1.1-dioxydes	16
02	Synthèse des benzothiadiazines-1.1-dioxydes avec les acides carboxyliques	16
03	Synthèse des benzothiadiazines-1.1-dioxydes avec les anhydrides carboxylique.	17
04	Synthèse des benzothiadiazines-1.1-dioxydes avec les chlorures d'acyles	17
05	Synthèse des benzothiadiazines-1.1-dioxydes avec les ortho esters	18
06	Synthèse des 6-chloro-4H-3-méthyl-7-sulfamoyl-1, 2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde	18

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
AM1	Austin Model 1
CD	Cyclodextrine
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
CSD	données structurale Cambridge
α -CD	alpha cyclodextrine
β -CD	beta Cyclodextrine
γ -CD	Gama cyclodextrine
DMSO	Diméthylformamide
DFT	Density Functional theory
DM	Dynamique moléculaire
EA	affinité Electronique
H2	6-chloro-4H-3-méthyl-7 (isopropylaminothiocarbonylamino-sulfonyl)-1, 2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde
HCl	Acide chlorhydrique
HF	Hartree-Fock
HOMO	Orbitale Moléculaire la plus haute occupée
IP	potentiel d'ionisation
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap

K	constante de stabilité du complexe d'inclusion.
K2	6-chloro-4H-3-méthyl-7-sulfamoyl-1, 2,4- benzothiadiazine-1,1-dioxyde
K_{ATP}	canal potassique sensible à l'ATP
K_{pliage}	la constante de pliage pour la liaison considérée
LUMO	Orbitale Moléculaire la plus basse vacante
M	mole est une des unités de base du Système international
MM	Mécanique Moléculaire
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
NaOH	hydroxyde de sodium
NBO	Natural Bond Orbital
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap
nm	Nanomètre (unité de longueur du Système international)
ONIOM	Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics
OR_A	Orientation A
OR_B	Orientation B
PM6	Parametric Method 6
PM3	Parametric Method 3
PKa	Primary Knock-on Atom

QM/MM	Quantum mechanics/Molecular mechanics
R	constante des gaz parfaits.
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SAM1	Semi-ab-intio Model 1
SCF	Self Consistent Field, ou champ auto-cohérent
SE	Semi empirique
T	la température absolue
UV	Ultra-Violet
UV-Vis	ultraviolet-visible
VDW	Van der Waals
ΔG°	l'enthalpie libre
ΔH°	enthalpie
ΔS°	Entropie
μl	Micro litre
^{13}C RMN	Arman de carbone 13
^1H RMN	Arman de proton
Å	Angströms
$^\circ\text{C}$	Température en degrés Celsius
Z	électronégativité

ε	Coefficient d'extinction molaire
---------------	----------------------------------

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des schémas

Liste des abréviations

Introduction général et objectif de travail 1

Chapitre I : Les complexes d'inclusion

I. Les complexes d'inclusion 3

II. Formation d'un complexe d'inclusion 4

III. Facteurs influençant le procédé d'inclusion 4

III.1. Taille de la cavité 4

III.2. Influence de la température 4

IV. Forces stabilisantes les complexes d'inclusions 4

IV.1. Interactions de Van der Waals 4

IV.2. Formation des liaisons hydrogène 5

V. Les techniques de préparation des complexes avec les cyclodextrine 5

V.1. La Co-précipitation 5

V.2. Complexation par extrusion 6

V.3. Complexation par malaxage physique 6

V.4. Complexation en suspension 6

VI. Avantages de la complexation 6

VII. Conséquences de la complexation 7

Références Chapitre I

Chapitre II : Molécule hôte et invitée

I. La molécule Hôte (Les cyclodextrine (CD)) 8

I.1. Historique des CD 8

I.2. Structure des CD..... 9

I.3. Nomenclature des cyclodextrine 10

I.4. Propriétés des CD	11
I.5. Applications des cyclodextrine	13
II : Etude bibliographique sur les 1, 2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde.....	13
II.1. Propriétés physico-chimiques	13
II.2. Méthodes de synthèse des benzothiadiazines-1.1-dioxydes	14
II.2.1. Réaction avec les acides carboxyliques	14
II.2.2. Réaction avec les anhydrides carboxyliques.....	15
II.2.3. Réaction avec les chlorures d'acyles	15
II.2.4. Réaction avec les ortho esters	16
II.3. Intérêt biologique	17
II.3.1. Activité diurétique	17
II.3.2. Activité hyperglycémiant.....	18
II.3.3. Activité antihypertensive.....	18
II.4. Effet Secondaire.....	19
Références Chapitre II	

Chapitre III : Méthodes de la modélisation moléculaire

III.1.Introduction	20
III.2.Méthodes de la modélisation moléculaire	20
III.2.1. La mécanique quantique	20
III.2.1.1. Les méthodes ab initio : détermination de la fonction d'onde	22
III.2.1.2. Méthodes sur la fonctionnelle de la densité DFT (Density Functional Theory) (détermination de la densité électronique)	23
III.2.2. La Mécanique moléculaire (MM)	25
III.2.2.1. Les interactions intramoléculaires liantes	26
III.2.2.2. Les interactions intermoléculaires non liantes à longue portée	27

III.2.2.3. Interactions intermoléculaires non liantes à courte portée	28
III.2.2.4. Minimisation de l'énergie	29
III.2.3. La dynamique moléculaire	29
III.2.4. Méthodes hybrides : La méthode ONIOM	30
Références Chapitre III	

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV. Résultats et discussion	32
IV.1. Modélisation moléculaire	32
IV. 2. Méthode de calcul et la définition de l'énergie	32
IV. 2.1. Simulation du processus d'inclusion	35
IV. 2.2. Paramètres HOMO et LUMO	37
IV. 2.3. Les paramètres de l'invité	38
IV. 2.4. Calculs ONIOM	40
IV.3. Etudes physico-chimiques et caractérisation du complexe d'inclusion.....	41
IV. 3.1. Visualisation	41
IV. 3.2. Stœchiométrie du complexe d'inclusion	42
IV.3.3. Détermination de la composition du complexe et de la constante de stabilité.....	42
IV.3.4. Détermination des grandeurs thermodynamiques du complexe.....	44
Références Chapitre IV	
Conclusion générale	46

Introduction générale

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

Les complexes d'inclusions formés à partir des cyclodextrines sont considérés parmi les structures les plus intéressantes en raison de la diversité des structures et le nombre important de leurs applications. L'étude des complexes d'inclusion des molécules organiques avec les cyclodextrines a attiré l'intérêt de beaucoup des chimistes expérimentateurs et théoriciens pendant les années passées. Une proportion importante des composés pharmaceutiques ont une solubilité aqueuse limitée pour cela plusieurs solutions à ce problème existent, notamment l'utilisation des surfactants améliorant la solubilité et, dans les 20 ans dernières, les composés à base des cyclodextrines sont introduits.

La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de re-présenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions. Elle implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, calculs ab initio ou mécanique quantique semi-empirique,...), permettant la détermination de figures géométriques ou la configuration d'atomes moléculaires, et l'évaluation des propriétés physico-chimiques des molécules étudiées. La modélisation moléculaire liée à la représentation graphique de l'information de la stéréochimie peut expliquer des phénomènes physiques et chimiques et proposer de nouvelles expériences pour analyser les résultats de manière plus critique que les expériences traditionnellement utilisées, mais ces deux méthodes ou expériences purement théoriques sont complémentaires.

L'étude en solution moyennant la spectrophotométrie UV-vis a permis de déterminer la stœchiométrie, les constantes de stabilité et les grandeurs thermodynamiques de la réaction (ΔH° , ΔS° et ΔG°).

Le Manuscrit de ce travail est structuré en quatre chapitres :

Le premier chapitre concerne les complexes d'inclusion des CDs et les paramètres qui influent sur le processus de l'inclusion.

Le deuxième chapitre fait l'objet à l'étude des molécules utilisées les cyclodextrines et H₂, un bref historique, structure tridimensionnelle des cyclodextrines et de la H₂ et leur utilisation, formation des complexes d'inclusion et les forces responsables de leur formation.

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

Le quatrième chapitre est réservé aux résultats et discussion.

Nous clôturons enfin notre manuscrit par une conclusion générale

I. Les complexes moléculaires

La complexation moléculaire impliquant deux molécules neutres. Il peut s'agir de l'inclusion si l'hôte est une macromolécule pouvant inclure partiellement ou totalement la molécule de l'invité.

I. les 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. 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 fonctions hydroxyles assurent une bonne solubilisation des complexes dans l'eau. Une ou plusieurs molécules peuvent être « encapsulées » dans une, deux, et même parfois trois molécules de cyclodextrines.

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 cyclodextrine et du substrat conditionnent généralement la stœchiométrie du complexe [1-2].

Les complexes d'inclusion les plus fréquents sont de type 1:1. C'est à dire qu'une molécule de cyclodextrine correspond une molécule invitée. Si une molécule est trop volumineuse pour s'infiltrer entièrement au sein de la cavité, son autre extrémité laissée libre, peut alors à son tour être encapsulée par une autre molécule de cyclodextrine. On aboutit dans ce cas à la formation d'un complexe de type 2:1 La littérature est riche en exemples de complexes de type 2:2 3:1, 3:2 ou 4:5. Il est également possible que ce soit une même molécule de cyclodextrine qui interagisse avec plusieurs molécules pour former des complexes 1 :2ou 1:3 [3].



Figure I.1 : complexe 1 :1 , 2 :1, 1 :2.

II. Formation d'un complexe d'inclusion

On peut estimer la formation du complexe en plusieurs étapes :

- Approche de l'invité vers la cyclodextrine.
- La structure de l'eau dans la cavité du CD est cassée et expulsée Dans ces molécules.
- La décomposition de la structure de l'eau autour de la molécule hôte et le transport de la molécule De l'eau à la solution
- . L'interaction de certains groupes de molécules invitées avec des À partir du CD.
- le peut former une liaison hydrogène entre l'invité et le CD. après avoir reconstruit la structure de l'eau autour de la partie exposée du client Inclus.

III. Facteurs influençant le procédé d'inclusion

III.1. Taille de la cavité

Le type de CD affecte la formation, les propriétés et la stabilité du complexe CD. Pour compliquer les choses, la taille de la cavité du CD doit être adaptée à Molécules médicamenteuses d'une taille spécifique. Les trois CD sont de tailles différentes Leur cavité et solubilité. Pour de nombreuses personnes, la taille de la cavité dans α -CD est trop petite Les médicaments et le γ -CD sont relativement chers [4].

III.2. 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 [5].

IV. Forces stabilisantes des complexes d'inclusions

Plusieurs contributions énergétiques ont été mises en évidence pour clarification Interactions liées à la formation de complexes par les cyclodextrines.

IV.1. Interactions de Van der Waals

Dans le domaine de complexation avec les CD, l'interaction de Van der Waals représente soit les forces combinées d'induction et de dispersion ou seulement la force de dispersion. La force d'induction ou l'interaction « dipôle induit – dipôle », représente l'interaction induite par un moment dipolaire d'une molécule avec un moment dipolaire permanent d'une autre molécule. Alors que la force de dispersion ou la force de London-Eisenshitz, est obtenue par la

synchronisation du mouvement électronique des deux molécules. Ce fait produit un moment dipolaire induit orienté de telle manière qu'il provoque une attraction entre les deux molécules. La présence de ces deux forces dans le processus de complexation est raisonnable.

En effet, beaucoup d'études ont révélé la présence de ces interactions dans les cavités des CD. Plus intéressant, quelques fois les interactions de Van der Waals ont été jugées plus forte que les interactions hydrophobiques dans le cas où une grande partie de la molécule invitée se retrouve à l'intérieure de la cavité. En plus, le fait que les CD peuvent former des complexes stables avec les molécules invitées dans les solvants organiques purs comme le DMF, DMSO, et même le heptane, cela démontre évidemment que les interactions de van der Waals sont essentiellement importantes [6, 7].

En fait, il s'agit de la combinaison pour l'essentiel de trois types de forces distinctes

Résultant de différents effets :

- Force de Keesom (effets d'orientation);
- Force de Debye (effets d'induction);
- Force de London (effets de dispersion).

IV.2. Formation des liaisons hydrogène

Parmi les molécules polaires, il y a celles qui contiennent des atomes d'hydrogène Parfois, les interactions sont plus fortes que les forces de Van der Waals.

Un atome d'hydrogène "fait le pont" entre deux ou plusieurs atomes lorsqu'il n'en a qu'un Électron. Par conséquent, cette liaison hydrogène n'est pas une liaison ordinaire. Ça ne se manifeste pas C'est avec des atomes très électronégatifs. [4]

V. Les techniques de préparation des complexes avec les cyclodextrines

Plusieurs contributions énergétiques ont été mises en évidence pour clarification Interactions liées à la formation de complexes par les cyclodextrines : [8]

V.1.La Co-précipitation

Cette méthode est la plus couramment utilisée. Après avoir dissous le CD-S dans beaucoup d'eau tout en agitant, la molécule invitée est ajoutée. La concentration de CD peut être aussi élevée que 20% (v / v). Le précipité formé peut être recueilli par décantation, centrifugation ou filtration. Il peut être lavé avec de l'eau ou un autre solvant miscible à l'eau, tel que l'éthanol, méthanol ou acétone.

Le principal inconvénient de cette technique est lié au volume dû à sa solubilité volume DC limité, grandes quantités d'eau nécessaires. Construire un complexe le solide ou semi-solide peut être optimisé par l'utilisation d'additifs tels que l'éthanol. Selon quantité d'eau utilisée pour le complexe, on obtient un coprécipité, une suspension ou une pâte fiable.

V.2. Complexation par extrusion

Le CD, le débit des passagers et l'eau sont mélangés ensemble lorsqu'ils traversent l'extrudeuse. Degré Le mélange, la température et le temps de chauffage peuvent être contrôlés dans le réservoir de l'extrudeuse. En fonction de la quantité initiale d'eau, le composé extrudé peut être séché par refroidissement ou après séchage. Un four. Le principal avantage de cette technologie est la continuité du processus et de l'utilisation Utilisez une petite quantité d'eau.

Son inconvénient est que la chaleur générée dans l'extrudeuse Conduit à la dégradation de certaines molécules invitées thermolabiles.

V.3. Complexation par malaxage physique

Parfois, le complexe d'inclusion peut être obtenu directement en mélangeant simplement l'invité et la cyclodextrine ensemble. Cette méthode est utilisée pour les invités liquides ou huileux. Le temps de mélange requis dépend de la nature de l'invité. Généralement, ce protocole est réalisé à température ambiante. Son principal avantage n'est pas d'eau, sauf pour le rinçage, mais son inconvénient est d'obtenir un mélange incomplet conduisant à une complexité insuffisante.

V.4. Complexation en suspension

Une petite quantité d'eau est ajoutée à la cyclodextrine pour former une suspension. Cette Dissolvez la substance invitée dans une certaine quantité de solvant et ajoutez-la à Cyclodextrine. Le composé résultant peut être directement séché ou lavé en petite quantité L'eau est collectée par filtration ou centrifugation. La suspension formée est séchée pour obtenir Substance dure ou poudre fine, cela dépend du client et de la quantité d'eau utilisée temps libre.

VI. Avantages de la complexation

Par conséquent, l'inclusion de la molécule invitée dans le CD constitue une encapsulation Les molécules [9] peuvent modifier leurs propriétés physico-chimiques et même biologiques Matrice. Cela présente de nombreux avantages :

- Empêcher l'objet de la dégradation thermique ou photochimique et de l'oxydation, Hydrolyse ou sublimation ;

- Amélioration de la biodisponibilité, de la solubilité dans l'eau et de la stabilité des invités ; Réduisez la volatilité du produit en augmentant son point d'ébullition.

VII. Conséquences de la complexation

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité CD constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physico-chimiques modifiées. Parmi ceux-ci modifications, on peut citer [10-11].

- Améliorer la dissolution et la solubilité du soluté et augmenter sa biodisponibilité (dans le cas des principes actifs) ;
- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde d'absorption UV maximale, intensité de fluorescence, etc.) ;
- La modification de sa réactivité (généralement réduite). Le soluté profite ainsi protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, hydrolyse et voit sa stabilité accrue ;
- La réduction de sa diffusion, sa volatilité et sa sublimation.

De nombreuses techniques d'analyse physico-chimique, comme la spectroscopie UV visible, spectroscopie de fluorescence, analyse cristallographique, spectroscopie RMN, la spectrométrie de masse ou encore les méthodes d'analyse électrochimique, permettent de mettre en évidence, caractériser et déterminer les constantes d'association de ces complexe [12-13-14-15].

Référence bibliographique

- [1]: S. GAO, L. WANG, Q. HUANG, S.HAN, Solubilization of polycyclic aromatic hydrocarbons by β -cyclodextrin and carboxymethyl- β -cyclodextrin. *Chemosphere*, 1998, vol. 37, no 7, p. 1299-1305.
- [2]: B. J. REID, J.D. STOKES, K.C. JONES, K.T. Nonexhaustive cyclodextrin-based extraction technique for the evaluation of PAH bioavailability. *Environmental Science & Technology*, 2000, vol. 34, no 15, p. 3174-3179.
- [3]: S. Makedonopoulou, I.M. Mavridis, The dimeric complex of cyclomaltoheptaose with 1, 14-tetradecanedioic acid. Comparison with related complexes. *Carbohydrate research*, 2001, vol. 335, no 3, p. 213-220.
- [4] A. Douhal, *Cyclodextrin Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology*, Vol 1, 2006 Elsevier B.V; p 29-30, 83-84.
- [5] : K.T. MERLIN, *Energétique des interactions moléculaires eau/cyclodextrines (alpha, béta, gamma)*. 1998. Thèse de doctorat. Lyon, INSA.
- [6] J.S. Menka, D.S. Lawrence, Self-assembly of a hydrophobic groove. *Tetrahedron letters*, 1989, vol. 30, no 52, p. 7341-7344.
- [7] A. Gafni, Y. Cohen, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 120.
- [8] T. Aki H, Niiya, Y. Iwase, M. Yamamoto, Two types of inclusion realized in the complexation between phenobarbital and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in aqueous solution. *Thermochimica acta*, 1998, vol. 308, no 1-2, p. 115-121.
- [8] T. Aki H, Niiya, Y. Iwase, M. Yamamoto, 1998. *Thermochimica Acta* 308, p.115- 121.
- [9] C. Duclairoir. *Encapsulation and industrial applications ; Encapsulation et applications industrielles*. Actualite Chimique, 2000.
- [10] Y. Jean. *Immunothérapie : Biologie cellulaire et cancer*, pp. 446-462. Québec : Université du Québec.
- [11] J. Szejtli, Past, present and future of cyclodextrin research. *Pure and Applied Chemistry*, 2004, vol. 76, no 10, p. 1825-1845.

[12] H.J. Schneider, F. Hackett, V. Rüdiger, H. Ikeda, NMR studies of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. *Chemical reviews*, 1998, vol. 98, no 5, p. 1755-1785.

[13] L. Szente, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Atwood J.L., Davies J.E.D., D. MacNicol, F. Vögtle, Lehn J.-M., Eds., vol. 3, Cyclodextrines, chap. 8, Pergamon: Oxford, U.K. (1996) 253-278.

[14] H. Tsukube, H. Furuta, A. Odani, Takeda Y., Kudo Y., Inoue Y., Liu Y., Sakamoto H., Kimura K., *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Atwood J.L., Davies J.E.D., MacNicol D.D., Vögtle F., Lehn J.-M., Eds., vol. 8, Physical methods in supramolecular chemistry, chap. 10, Pergamon: Oxford, U.K. (1996) 425-482.

[15] K.A. Connors., *Chem. Rev.* (1997) 97, 1325-1357.

II. Molécule hôte et invitée

I. Les cyclodextrine

I.1. Historique des Cyclodextrines

Les Cyclodextrines (CD) furent découvertes il y a un peu plus d'un siècle. Le premier qui découvrit leurs structures fut Villiers [1] en 1891, il réussit à isoler une substance cristalline obtenue par la dégradation enzymatique de l'amidon par une amylase (cyclodextrine glucosyl transférase) qui est produite par différents bacilles dont le bacillus macerans. Villiers isola 3g d'une substance de composition : $[(C_6H_{10}O_5)_n, 3H_2O]$ à partir de la digestion de 1 kg d'amidon. Du fait que leurs particularités physico-chimiques soit proches de celles de la cellulose, il les baptisa « cellulosines ».

Schrödinger [2] en 1903, soit 20 ans plus tard, isola la souche microbienne responsable de la formation de ces « cellulosines » ainsi que le mode de purification et de préparation de ces oligosaccharides cycliques, ou dans les premières publications traitant des cyclodextrine, elles sont nommées dextrines de Schrödinger. Il met aussi en lumière la capacité de ces dextrines à former des adduits particuliers avec les molécules d'iode. La distinction entre l' α -dextrine et la β -dextrine est due à leur différence quant aux complexes cristallins formés avec l'iode, ou la couleur du complexe de l' α -dextrine est gris-vert et celui de la β -dextrine est rouge-brun.

En 1938 Freudenberg et al [3] ont mis en évidence que les cyclodextrine sont construites à partir d'unités de D-glucoses liées entre elles par des liaisons α (1,4) glucosidiques. Ils découvrirent que les cyclodextrine étaient capables de former des complexes d'inclusion, et ils déterminèrent la structure de la γ -cyclodextrine.

Après cette découverte, de nombreuses questions sur la formation de ces dextrines à partir d'unités glucopyranoses reliées par des liaisons osidiques furent posées, mais ces ambiguïtés furent vite éclaircies par les recherches entreprises dans ce domaine.

French [4] en 1961, fut le premier à apporter des éclaircissements sur la formation de ces dextrines, ainsi que l'existence de dextrines linéaires formées en même temps que les dextrines cycliques.

A partir de là, de nombreuses hypothèses furent émises sur les propriétés de ces dextrines. L'hypothèse qui persista longtemps, fut celle où on supposa que les dextrines étaient toxiques, Cette dernière fut émise par French suite à une expérience menée sur des rats de laboratoire qui moururent Après ingestion de dextrines. Des années plus tard, on constata, que la cause de cette

mort n'était pas imputable aux dextrines, mais au fait qu'elles contenaient des traces de solvants organiques.

A partir de ce moment, l'étude des cyclodextrine prend un essor considérable dans différents domaines et leurs utilisation se caractérisa entre autre, par l'élargissement à l'usage humain et cela dans l'industrie pharmaceutique. Ceci eut pour but, l'encapsulation de certains principes actifs insolubles en milieu aqueux à l'intérieur de ces dextrines afin d'obtenir une large gamme de médicaments.

I.2. Structure de la cyclodextrine

Les cyclodextrines (CD) sont des oligosaccharides cycliques, qui sont les produits de dégradation enzymatique de l'amidon et se composent de 6 à 12 unités de glucose reliées par des liaisons α -1,4. Ces molécules ont une forme torique tronconique [5]. Ces composés peuvent être représentés très schématiquement sous forme de coupelles et d'abat-jour (figure 1).

En raison de la conformation de l'unité glucopyranoses, tous les groupes hydroxyle secondaires sont situés sur l'un des deux bords du port, tandis que tous les groupes hydroxyle primaires sont situés sur l'autre bord.

En fait, le godet est un cylindre, ou plus précisément un cylindre conique.

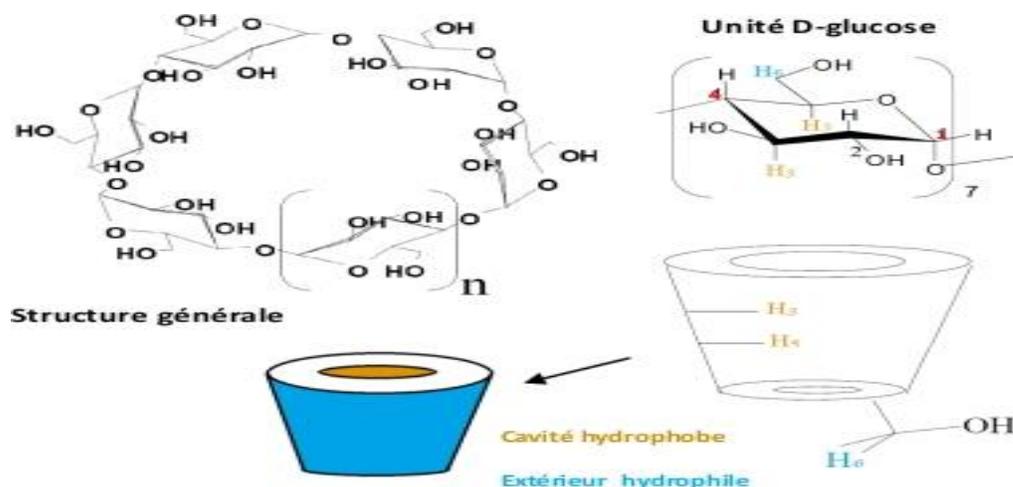


Figure II-1 : Représentation schématique des CD.

1.3. Nomenclature des cyclodextrines

Les cyclodextrines sont nommées d'après la nomenclature classique des sucres. Ainsi, les positions des atomes sur les sous-unités glucose sont numérotées de 1 à 6 en partant du carbone anomérique.

Par ailleurs, les unités glucose d'une cyclodextrine sont numérotées selon l'IUPAC en chiffres

Romains, mais il est plus courant de les trouver numérotées en lettres majuscules (de A à F de manière contiguë pour l' α -cyclodextrine) nomenclature usuelle proposée par Breslow [6] en 1978.

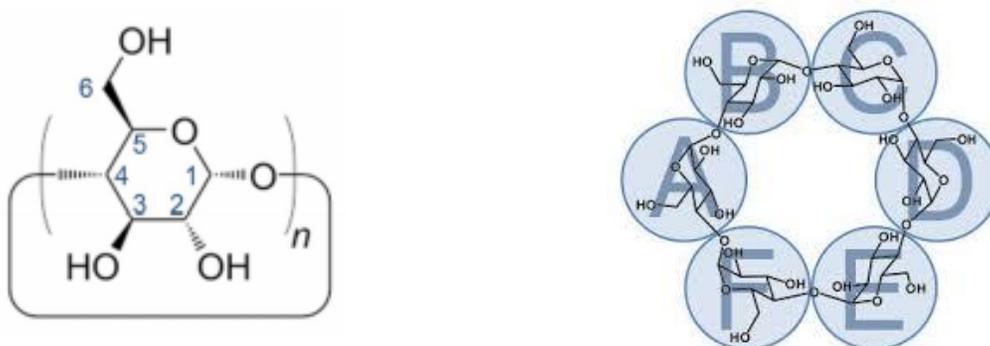


Figure II-2 : Numérotation des unités glucose (gauche) et numérotation des différentes unités glucoses sur l' α -CD 1 (droite).

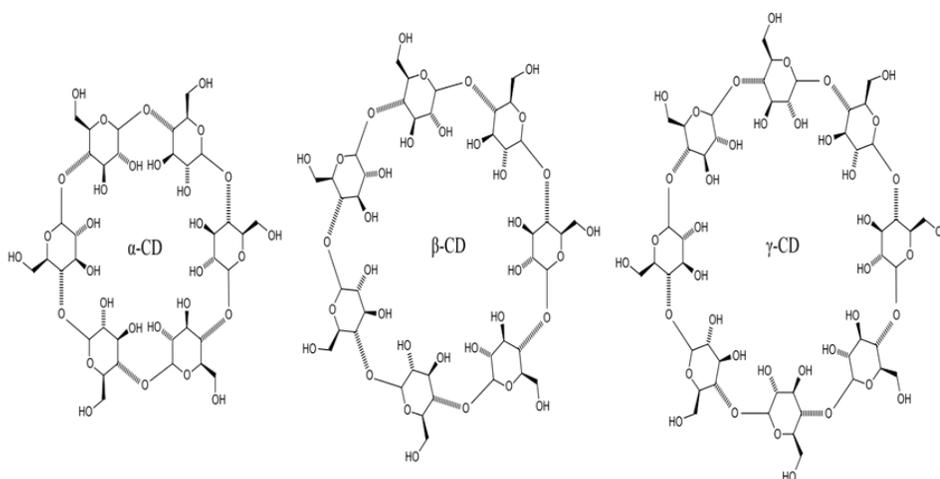


Figure II-3 : Structure des α -, β - et γ -cyclodextrine.

I.4. Propriétés des CD

Tableau II-1 : Propriétés des CD.

Propriétés :	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre de D-glucoses	6	7	8
Formule brute (anhydre)	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse atomique (anhydre)	972.85	1134.99	1297.14
Longueur de la cavité A°	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1
Diamètre de la cavité A°	4.7-5.2	6.0-6.4	7.5-8.3
Diamètre extérieure A°	14.6 /0.4	15.4/ 0.4	17.5/ 0.4
Volume de la cavité $(A^{\circ})^3$	174	262	427
PKa, 25 $^{\circ}$ C	12.33	12.20	12.08
ΔH° (ionisation) Kcal. Mol^{-1}	8.36	9.98	11.22
ΔS° (ionisation) cal. $Mol^{-1}.K^{-1}$	-28.3	22.4	-17.6
ΔH° (Solution) Kcal. Mol^{-1}	7.67	8.31	7.73
ΔS° (Solution) cal. $Mol^{-1}.K^{-1}$	13.8	11.7	14.7
Solubilité (eau, 25 $^{\circ}$ C) mol. L^{-1}	0.1211	0.0163	0.168
Solubilité (eau, 25 $^{\circ}$ C) g /L	145	18 .5	232

I.5. Applications des cyclodextrine

La cyclodextrine est utilisée dans de nombreux produits industriels.

Ils peuvent être utilisés comme supports d'arômes dans l'industrie alimentaire :

- préservation lors du stockage
- pour réduire ou éliminer les odeurs, goûts indésirables, contaminations

Bactériologiques

- stabilisation du goût des plats déshydratés
- prolongation de la durée gustative des chewing-gums
- dans l'industrie des tabacs (arômes artificiels piégés par la cyclodextrine et libérés lors de la combustion du tabac, complexation de la nicotine et des goudrons dans les filtres). [9]

L'industrie des produits agricoles utilise la cyclodextrine pour optimiser le temps d'action des herbicides, des fongicides et des hormones. En termes de beauté, la cyclodextrine II aide à améliorer l'émulsion de certaines substances insolubles dans l'eau, à stabiliser le goût et la couleur du dentifrice et à réduire l'irritation de certains shampooings.

L'utilisation de la β -cyclodextrine dans le traitement de la pollution de l'eau, du sol et de l'air repose sur sa capacité à former des clathrates avec la plupart des polluants organiques.

Dans l'industrie des cosmétiques et des parfums. Ils sont utilisés pour réduire la volatilité des parfums et s'appuient sur un phénomène de libération contrôlée pour les libérer immédiatement.

La cyclodextrine est également utilisée pour protéger et libérer l'arôme. Cette Les arômes naturels et artificiels sont des huiles ou des liquides volatils, et leur complexation avec des cyclodextrines offre une alternative prometteuse aux techniques traditionnelles d'encapsulation pour la protection des arômes. [7]

Les cyclodextrines ont de nombreuses applications dans l'industrie alimentaire, et elles sont généralement davantage utilisées comme supports pour l'encapsulation moléculaire. Goûts, vitamines, colorants et graisses insaturées. Autres applications possibles Il s'agit d'utiliser ses propriétés complexantes pour éliminer le goût amer du produit Nourriture, comme les boissons alcoolisées ou le café. [8].

II. Etude bibliographique sur le-1, 2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde

Dans cette partie nous allons présenter quelques généralités sur l'hétérocycle 1, 2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde à savoir les propriétés physico-chimiques, les méthodes de synthèse et leur activités biologiques.

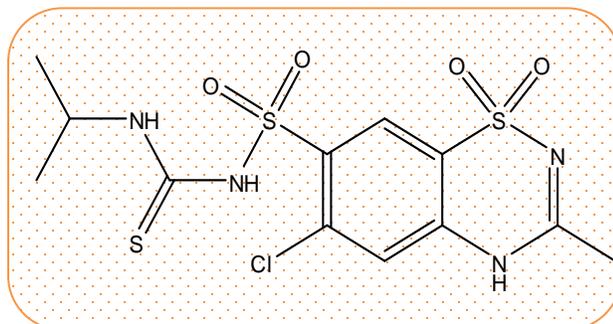


Figure II. 4 : Structure chimique de H2.

II.1. Propriétés physico-chimiques

Les benzothiadiazine-1,1-dioxydes se présentent sous forme de poudres ou de cristaux blancs, ou crème, inodores, de goût légèrement amer, et stables même après chauffage prolongé (02 semaines) à 60°C. Il sont très peu solubles dans l'eau, assez solubles dans l'éthanol, solubles dans l'acétone et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins [10].

Les benzothiadiazine-1,1-dioxydes présentent des bandes d'absorption intenses dans la spectrométrie ultraviolette dues aux présence des cycles benzéniques et des groupements sulfoxydes et à la double liaison C=N.

Dans la spectrométrie infrarouge, les bandes caractéristiques des benzothiadiazines résultent de la présence des groupements suivants :

- NH, NH₂, correspondant à une fréquence de 3100-3400 cm⁻¹.
- C=C, C=N (hétérocycle), correspondant à une fréquence de 1520-1600 cm⁻¹.
- SO₂, correspondant à une fréquence de 1100-1350 cm⁻¹.

L'identification des benzothiadiazines se fait par les méthodes usuelles à savoir :

- Mise en évidence de la fonction sulfonamide par chauffage avec une solution d'hydroxyde de sodium et dégagement des vapeurs ammoniacales, qui bleussent le papier de tournesol rouge, puis acidification du milieu et formation du dioxyde de soufre, qui noircit un papier filtre imprégné d'une solution de nitrate mercurique [11].

- Mesure du point de fusion Détermination du rapport frontal par chromatographie sur couche mince et le comparé avec une substance de référence.
- Interprétation des spectres obtenus par la spectrométrie UV-Visible, IR, ^1H RMN, ^{13}C RMN.

II.2. Méthodes de synthèse des benzothiadiazines-1,1-dioxydes

La synthèse de l'hétérocycle 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde se fait par condensation d'un ortho-aminobenzènesulfonamide avec des dérivés d'acides carboxyliques pour donner des ortho-(N-acylamino)-benzènesulfonamides, suivie par une cyclodéshydratation en milieu acide, basique, ou par simple fusion. Lorsque des aldéhydes sont utilisés à la place d'acides carboxyliques ou de leurs dérivés, en milieu acide, le produit de la réaction est une 3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde.

L'ortho-aminobenzènesulfonamide est obtenu par une chlorosulfonation d'aniline par l'acide chlorosulfonique, puis par action d'une solution ammoniacale concentrée (schéma 01) [12].

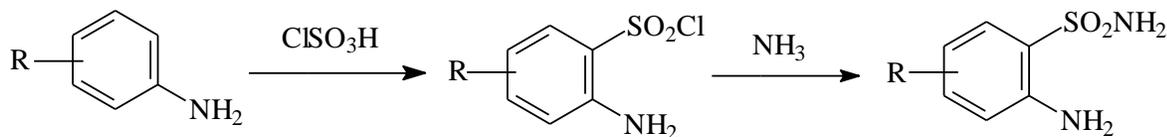


Schéma 01

Les différentes voies de synthèse aboutissant aux dérivés de 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxydes à partir d'ortho-aminobenzènesulfonamides sont les suivantes :

II.2.1. Réaction avec les acides carboxyliques

La réaction se fait dans un excès d'acide à reflux. Elle peut être accélérée par l'addition de quantités catalytiques d'acide sulfurique concentré (schéma 02).

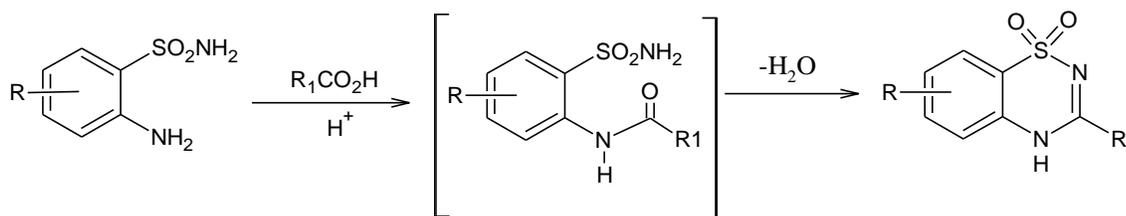


Schéma 02

Dans un premier temps le produit se dissout puis un précipité blanc identifié à l'amide intermédiaire apparaît, ce dernier disparaît après un certain temps pour laisser place à un deuxième précipité qui correspond au produit cyclisé voulu [13].

II.2.2. Réaction avec les anhydrides carboxylique

La réaction est catalysée par l'acide carboxylique d'où dérive l'anhydride, par l'acide sulfurique concentré, ou par la pyridine. Notons que l'étape de cyclisation se fait indifféremment en milieu acide ou basique (schéma 03) [14,15].

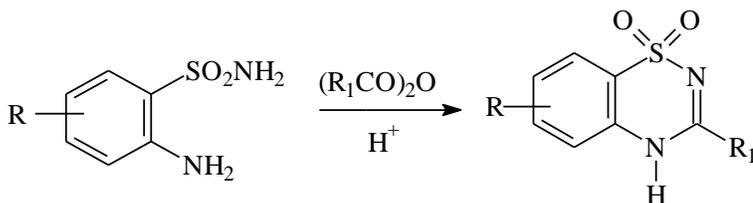


Schéma 03

L'utilisation de l'anhydride d'acide rend la réaction plus rapide vue la grande réactivité des anhydrides par rapport aux acides carboxyliques correspondants [16].

II.2.3. Réaction avec les chlorures d'acyles

La condensation des chlorures d'acyles se fait dans un solvant à reflux, les solvants utilisés sont le benzène, le toluène. Dans le cas des aminobenzène-disulfonamides insolubles dans ces solvants, on utilise le tétrahydrofurane ou le dioxane anhydres. La première étape de condensation permet la formation d'un amide intermédiaire. L'étape de cyclisation de l'amide se produit par fusion, ou par chauffage en solution acide ou basique (schéma 04) [13,17].

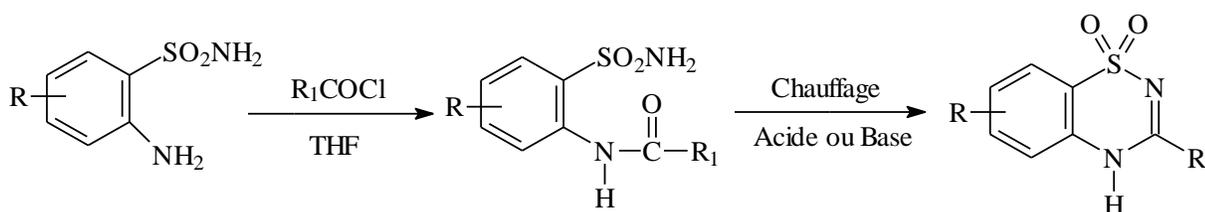


Schéma 04

II.2.4. Réaction avec les ortho esters

Cette réaction est généralement utilisée pour synthétiser les 3-alkyl-1, 2,4 benzothiadiazine 1,1-dioxy. Cependant elle est limitée aux groupes alkyls peu complexes (schéma 05) [10].

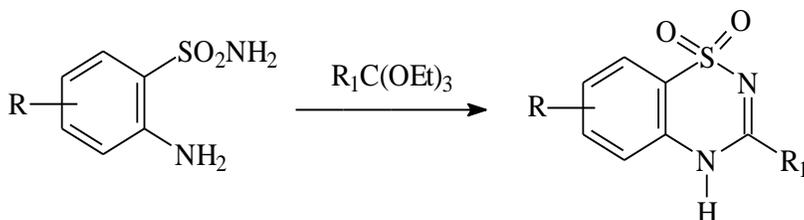


Schéma 05

Le produit que nous allons utiliser dans cette étude est le 6-chloro-4H-3-méthyl-7-(isopropylaminothiocarbonylamino-sulfonyl)-1, 2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde (H2) obtenu à partir de 6-chloro-4H-3-méthyl-7-sulfamoyl-1, 2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde (K2) (schéma 06). Il a été synthétisé par Dr. Harouche par le mode opératoire si dessous [18] :

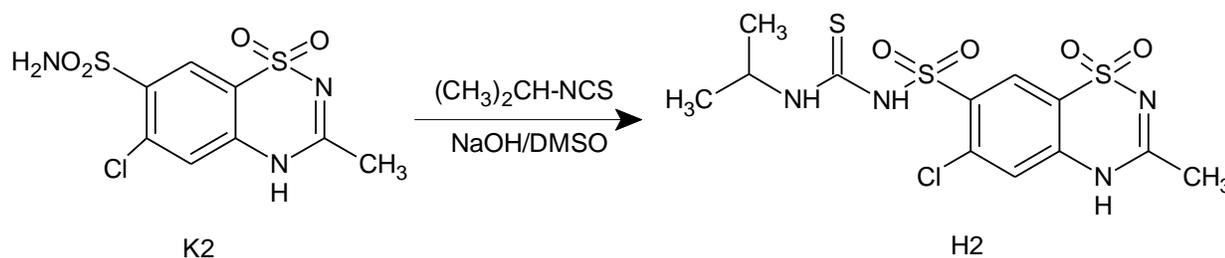


Schéma 06

1 mmol de (K2) est dissout dans un minimum de DMSO, auquel est ajouté 0,08 g de NaOH avec agitation jusqu'à dissolution complète de la base, suivi de l'addition de 1 mmol d'isothiocyanate d'isopropyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante. La solution obtenue est versée dans 20 ml d'eau et filtrée. Le filtrat est acidifié avec une solution d'HCl 2N. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché.

Le solvant de recristallisation : Acétone/Eau ;

Le rendement : 85 % ; **Point de fusion :** 250-252°C.

II.3. Intérêt biologiques

L'hétérocycle 1, 2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde est connu depuis longtemps pour ses propriétés diurétiques où le chef de file de cette classe est l'hydrochlorothiazide (**1**). Le diazoxide (**2**), appartient aussi à la famille de 1, 2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde (figure 4). C'est un composé relativement ancien, il a été utilisé en tant qu'agent antihypertenseur et hyperglycémiant avant même que son mécanisme d'action ne soit compris.

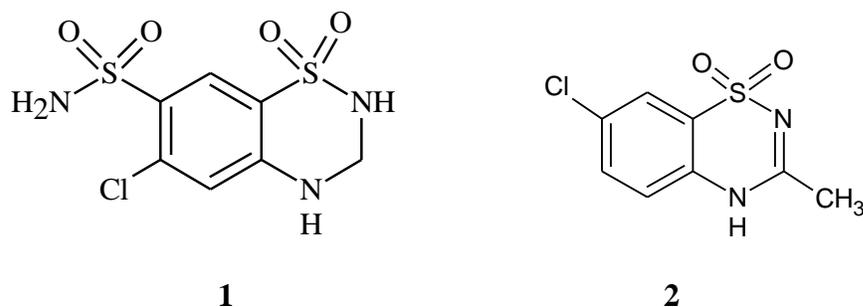


Figure II-5 : Structures chimiques de l'hydrochlorothiazide et de diazoxyde.

II.3.1. Activité diurétique

Les diurétiques déclenchent une augmentation de l'émission d'urine (diurèse). Au sens strict, il s'agit de substances qui agissent à différents niveaux de la surface luminale des cellules du tubule rénale, principalement en raison de l'inhibition de la réabsorption d'eau et de chlorure de sodium. Cet effet a pour conséquence la diminution de la volémie et de la surcharge sodique de l'organisme [19,20].

Le chlorothiazide est le prototype des diurétiques thiazidiques utilisé comme antihypertenseur : c'est un 6-chloro-7-sulfamoyl-2H-1, 2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde. Les diurétiques thiazidiques se caractérisent par la présence d'un atome d'halogène ou d'un groupe trifluorométhyle en 6 et d'un groupe sulfonamide en 7.

Les thiazines agissent essentiellement par l'inhibition du cotransport Na^+/Cl^- au niveau du premier segment du tube contourné distal (face endo-luminale des cellules du tube contourné distal).

II.3.2. Activité hyperglycémiant

L'effet hyperglycémiant des benzothiadiazines (diazoxyde) résulte d'une inhibition de la sécrétion d'insuline, cela est expliqué par l'activation des canaux KATP des cellules β pancréatiques qui diminue l'influx du calcium nécessaire à la sécrétion des granules d'insuline (figure 6) [21].

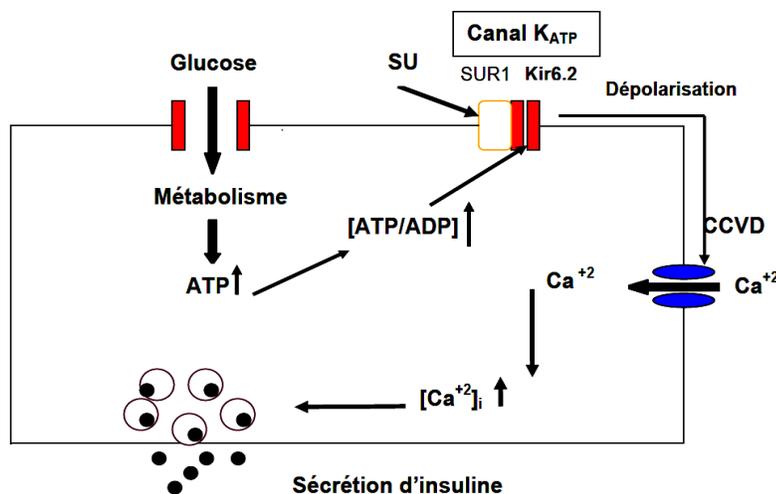


Figure II-6 : Fonctionnement et régulations des canaux K_{ATP} pancréatiques [9].

II.3.3. Activité antihypertensive

Le diazoxyde et ces dérivés appartient à la classe des ouvreurs des canaux K_{ATP} , relaxent les muscles lisses vasculaires et non vasculaires par l’activation de ces canaux potassiques au niveau de la fibre musculaire lisse et empêche l’entrée de calcium dans la cellule ce qui induit une relaxation musculaire (figure 7) [22].

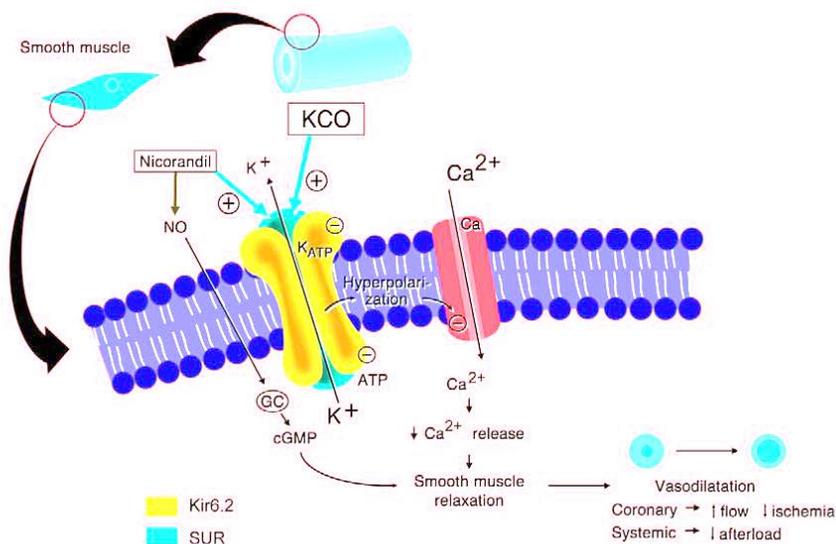


Figure II-7 : Effet des activateurs de K_{ATP} sur les muscles lisses [23].

Le diazoxide peut également affecter d'autres canaux ioniques et ATPases et peut réguler directement l'énergie mitochondriale. Les concentrations dans lequel le diazoxide affecte ses différentes cibles se comparent avec les concentrations couramment utilisées pour étudier la radioprotection [24].

II.4. Effet Secondaire

Les effets du diazoxide, sur les grands types de canaux KATP en fait un composé non sélectif. Cette absence de sélectivité tissulaire engendré de nombreux effet hyper glycémiqque tels que l'hypertrichose, l'apparition d'œdèmes, l'hypotension artérielle et de tachycardie [25,26].

Référence bibliographies :

- [1] : A. C .Villiers. R. Acad. Sci. 1891, 112, 536.
- [2]: F.Schardinger. Wien. Klin. Wochenschr.1904, 17, 207.
- [3]: K.Freudenberg, F.Cramer. Naturforsch.1948, B3, 464.
- [4]: A. O. Pulley, D. French. Biochem. Biophys. Res. Commun .1961, 5, 11.
- [5]: J. Szejtli, Cyclodextrin Technology, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1988.
- [6]: R. Breslow, J.B. Doherty, G.Guillot, C. J. Lipsey, Am. Chem. Soc. 1978, 100, 3227-3229.
- [7] : Y. BAKKOUR, Étude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées. 2005. Thèse de doctorat. Lille 1.
- [8] : P. Górnas, G. Neunert, K.Baczynski, K Polewski, Food Chemistry 114 (2009) 190–196.
- [9] : A. Douhal, Cyclodextrines Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology, vol 1, 2006 Elsevier B.V ; p 29-30, 83-84.
- [10] : F. Dorvault, L'officine, revue sous la direction de J. Leclerc, pharmacien des hôpitaux de paris, 21^e édition, 1982.
- [11] : Traité de chimie thérapeutique : Médicaments du système cardiovasculaire, vol 3, AFECT, 1992, chapitre 1, 21-46.
- [12] : P. De Tullio, R. Ouedraogo, L. Dupond, F. Somers, S. Boverie, J. M. Dogné, J. Delarge and B. Pirotte, Synthesis and structural studies of 3-alkylaminopyrido [4,3-e]-1,2,4-thiadiazine-1,1-dioxides : A new class of heterocyclic compounds with therapeutical promises, tetrahedron, 1999, 55, 5419-5432.
- [13] : S. Khelili, G. Leclerc, G. Faury and J. Verdeti, Synthesis and vasodilator effects of 3- and 7-sulfonylurea-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxides on rat aorta, Bioorg. Med. Chem, 1995, 5, 495-503.
- [14]: B. Pirotte, R. Ouedraogo, P. D. Tullio, S. Khelili, F. Somers, S. Boverie, L. Dupond, J. Fontaine, J. Damas and P. Lebrun, 3-Alkylamino-4H-pyrido[2,3-e]-1,2,4-thiadiazine-1,1-dioxides structurally related to diazoxide and pinacidil as potassium channel openers acting on vascular

smooth muscle cells : Design, synthesis and pharmacological evaluation, J. Med. Chem, 2000, **43**, 1456-1466.

[15]. B. Pirotte, T. Podona, O. Diouf, P. D. Tullio, P. Lebrun, L. Dupont, F. Somers, J. Delarge, P. Morain, P. Lestage, J. Lepagnol and M. Spedding, 4H-1,2,4-pyridothiadiazine-1,1-dioxides and 2,3-dihydro-4H-1,2,4-pyridothiadiazine-1,1-dioxides chemically related to diazoxide and cyclothiazide as powerful positive allosteric modulators of (R/S)-2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl) propionic acid, Receptors: design, synthesis, pharmacology and structure-activity relationships, J. Med. Chem, 1998, **41**, 2946-2959.

[16]: G. John, L.M. Topliss, E.P. Konzelman, N.S. Shapiro, E.R. Franklin, Antihypertensive Agents. II. 1 3-Substituted 2H-1, 2, 4-Benzothiadiazine 1, 1-Dioxides. Journal of medicinal chemistry, 1964, vol. 7, no 3, p. 269-273.

[17] : S. Khelili, Synthèse et étude pharmacologique d'activateurs de canaux K_{ATP} dérivés des 1, 2, 4-benzothiadiazine-1, 1-dioxydes. 1993. Thèse de doctorat. Grenoble 1.

[18] : K.Harrouche, PIROTTE. Bernard, et al. Conception, synthèse, caractérisation et évaluation pharmacologique de Benzothiadiazines, de benzothiazoles et de tetrahydrobenzothiazoles portant des groupements urée, thiourée ou sulfonylurée comme vasorelaxants et comme inhibiteurs de la sécrétion de l'insuline chez le rat. 2016. Thèse de doctorat.

[19] : H. Lüllmann, K. Mohr, A. Ziegler. Atlas de poche de pharmacologie, Médecine-Science Flammarion, 1998, 2^oédition française.

[20] : Pr. Philippe Lechat : Pharmacologie-service de pharmacologie clinique (Ph. Lechat) chapitre 09-pharmacologie cardio-vasculaire, 2005/2006, page : 115-123.

[21] : T. Miki, T. Iwanaga, K. Nagashima. Ihara and S. Seino. Roles of ATP-sensitive K^+ channels in cell survival and differentiation in the endocrine pancreas. Diabetes, 2001, vol. 50, no suppl 1, p. S48.

[22]: U. Quast, J.M. Guillon, I. Cavero. Cellular pharmacology of potassium channel openers in vascular smooth muscle. Cardiovascular research, 1994, vol. 28, no 6, p. 805-810.

[23]: A. Jahangir, A. Terzic. K_{ATP} channel therapeutics at the bedside. Journal of molecular and cellular cardiology, 2005, vol. 39, no 1, p. 99-112.

- [24]: WA. Coetzee. Multiplicity of effectors of the cardioprotective agent, diazoxide. *Pharmacology & therapeutics*, 2013, vol. 140, no 2, p. 167-175.
- [25]: J. Black. Diazoxide and the treatment of hypoglycemia: an historical review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1968, vol. 150, no 2, p. 194-203.
- [26]: GK. Kumar, FC. Dastoor, JR. Robayo, MA. Razzaque. Side effects of diazoxide. *JAMA*, 1976, vol. 235, no 3, p. 275-276.

III. Méthode de La modélisation moléculaire

III.1.Introduction

La modélisation moléculaire est basée sur les lois de base de l'application Recherche moléculaire physique et chimique. Son objectif ultime est de créer un modèle et La simulation, qui peut aider en prévoyant, en rationalisant et en estimant La nature de la molécule et son interaction.

Aujourd'hui, les calculs effectués par des ordinateurs puissants ont été Pour la plupart des calculs, a complètement changé le modèle moléculaire Il ne peut pas être exécuté sans utiliser un ordinateur. Il permet aux chimistes Pour étudier les phénomènes chimiques en effectuant des calculs sur un ordinateur plutôt que sur un ordinateur Examiner les réactions et les composés à travers des expériences. Certaines méthodes peuvent Non seulement peut être utilisé pour modéliser des molécules stables, mais peut également être utilisé pour modéliser État de transition intermédiaire instable De cette façon, ils peuvent fournir Informations sur les molécules et les réactions, qui ne peuvent pas être obtenues des manières suivantes Observé. [1]

Des méthodes de modélisation moléculaire sont utilisées Comprendre la géométrie et l'énergie d'interaction des inclusions Cyclodextrine. [2]

Plusieurs paramètres peuvent être obtenus par des méthodes de modélisation moléculaire :

- paramètres énergétiques : énergie de liaison, enthalpie de formation,
- paramètres électroniques : charges, densité de spin, énergies et délocalisation des orbitales (HOMO, LUMO), Eg, électronégativité (Z), électroaffinité (EA),
- paramètres stériques : volume et surface moléculaires,
- paramètres hydrophobiques : log P.

III.2.Méthodes de la modélisation moléculaire

Il existe trois méthodes principales de modélisation moléculaire : les méthodes quantiques, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire :

III.2.1 La mécanique quantique

La mécanique quantique décrit la matière comme un ensemble de noyaux atomiques L'électron tourne autour de lui, et lui-même est clairement décrit par lui La probabilité d'existence à un certain point et représentée par une fonction d'onde.

En d'autres termes, en appliquant la loi de la dynamique des ondes aux électrons, L'état électronique du système atomique peut être déterminé, ou l'ensemble Ses caractéristiques

observables (structure : géométrie, angle, longueur, énergie : énergie de liaison, excitation, Spectre : fréquence de vibration, spectre Ultraviolet visible, infrarouge et micro-ondes ; électronique, magnétique et réactionnaire).

Les bases du calcul quantique ont été posées en 1925 par Heisenberg, Born et Jordan, puis finalisées en 1926 par Schrödinger et sa fameuse équation (1), dont le formalisme permet de décrire rigoureusement la nature microscopique de la matière. [3]

$$\hat{H}\Psi(r_1, r_2 \dots r_n) = E\Psi(r_1, r_2 \dots r_n) \dots \dots \dots (1)$$

Où \hat{H} est l'opérateur **hamiltonien** du système et E l'énergie propre associée à l'état quantique de la particule décrit par la fonction d'onde stationnaire ψ .

Pour une molécule composée de M noyaux de masse m_A , de charge $Z_A e^+$ de position R_A et de N électrons de masse m_e , de charge e^- et de position r_i , l'**hamiltonien** peut s'écrire sous la forme (2) [3] :

$$\hat{H} = T_N + T_e + V_{e,e} + V_{e,N} + V_{N,N} \dots \dots \dots (2)$$

Où T_N et T_e sont les opérateurs énergie cinétique respectivement des noyaux et des électrons explicités par les équations (3) et (4) :

$$T_N = \sum_A^M \frac{\hbar^2}{2m_A} \nabla_{r_A}^2 \dots \dots \dots (3)$$

$$T_e = - \sum_i^N \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_{r_i}^2 \dots \dots \dots (4)$$

$V_{e,e}$ $V_{e,N}$ $V_{N,N}$ Décrits par les relations (5, 6,7) sont les opérateurs énergie potentielle (termes d'interactions coulombiennes) électron-électron, électron-noyau et noyau-noyau :

$$V_{e,e} = \sum_i^N \sum_{j>i}^N \frac{e^2}{|r_j - r_i|} \dots \dots \dots (5)$$

$$V_{e,N} = - \sum_A^M \sum_i^N \frac{Z_A e^2}{|r_i - R_A|} \dots \dots \dots (6)$$

$$V_{N,N} = - \sum_A^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B e^2}{|R_B - R_A|} \dots \dots \dots (7)$$

La résolution d'équations peut décrire avec précision toute la complexité de la matière. Cette équation extrêmement complexe a été appliquée pour la première fois aux molécules d'hydrogène en 1927. Elle a été exécutée en parallèle par Heitler et Londres d'une part, et Condon d'autre part. Ensuite, ces calculs initiaux montrent qu'il est impossible de fournir une résolution

d'analyse précise pour des systèmes plus complexes, donc des modèles et des approximations doivent être établies. [3]

En résolvant l'équation de Schrödinger, de nombreuses propriétés moléculaires peuvent être calculées. On peut citer d'autres :

- Structures et énergies moléculaires ;
- Energies et structures des états de transition ;
- Fréquences de vibration, Spectres IR et Raman ;
- Propriétés thermochimiques ;
- Energies de liaison ;
- Chemins réactionnels ;
- Orbitales moléculaires ;
- Charges atomiques ;
- Moments multipolaires ;
- Déplacements chimiques RMN et susceptibilités magnétiques ;
- Affinités électroniques et potentiels d'ionisation ;
- Polarisabilités et hyperpolarisabilités ;
- Potentiels électrostatiques et densités électroniques [3]

Il existe trois principaux niveaux d'approximation qui peuvent se rapprocher de l'interaction entre électrons, de sorte que les systèmes avec des tailles plus ou moins grandes peuvent être traités. Par ordre croissant approximatif :

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

III.2.1.1. Les méthodes ab initio : Détermination de la fonction d'onde

Avec les méthodes ab initio l'équation de Schrödinger est résolue sans l'apport de nouvelles approximations et cherche également à simplifier l'hamiltonien. Elles ne comportent pas de paramètres expérimentaux ou empiriques et sont uniquement basées sur les lois de la mécanique quantique. La méthode ab initio la plus simple utilisée pour le calcul de structure électronique est la méthode Hartree-Fock (HF), dans laquelle la répulsion électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte, seul son effet moyen est inclus. Puisque les noyaux sont plus

gros que les électrons, alors $T_N = 0$ et leur énergie potentielle $V_{N,N}$ constante. On ne s'intéresse qu'au nuage électronique décrit par l'hamiltonien (8) :

$$\hat{H} = \underbrace{T_e + V_{e,N}}_{\hat{H}_{el}} + V_{e,e} \dots \dots \dots (8)$$

La fonction d'onde électronique dépend paramétriquement de la géométrie nucléaire, elle est la fonction propre de l'hamiltonien électronique. La somme de la valeur propre associée à l'énergie électronique et au potentiel de répulsion coulombien $V_{N,N}$, définit un potentiel effectif qui gouverne les mouvements nucléaires. Ces mouvements varient d'un état électronique à un autre.

La fonction d'onde totale s'écrit sous la forme (9) :

$$\Psi(r_1, r_2 \dots r_n) = \Psi_1(r_1) \Psi_2(r_2) \Psi_3(r_3) \dots \Psi_n(r_n) \dots \dots \dots (9)$$

Ce type de calcul peut donner des résultats précis, mais le temps de calcul nécessaire est très long et son application est limitée aux systèmes contenant un petit nombre d'atomes. Notons enfin que la méthode Hartree-Fock est basée sur le modèle des particules indépendantes, qui peuvent fournir des fonctions d'onde et une énergie pas totalement satisfaisante : la différence entre l'énergie précise de la molécule et l'énergie HF correspond au haut sans tenir compte l'énergie pertinente Estimation de la répulsion électronique. Ce problème peut être amélioré en incluant la corrélation du mouvement des électrons : c'est ce que fait la méthode post-Hartree-Fock.

III.2.1.2 Méthodes sur la fonctionnelle de la densité DFT (Density Functional theory (détermination de la densité électronique))

La théorie de la fonctionnelle de la densité ou DFT (Density Functional Theory) constitue actuellement l'une des approches les plus utilisées dans les calculs quantiques de la structure électronique de la matière. La DFT trouve ces origines dans le modèle développé par Thomas et Fermi à la fin des années 1920, néanmoins il faudra attendre le milieu des années 1960 et les contributions de Hohenberg, Kohn et Sham [4, 5] pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode DFT. L'objectif principale de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique Ψ par la densité électronique $\rho(r)$ en tant que quantité de base pour les calculs. Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de

$3N$ variables (où N est le nombre de particules du système), la densité est seulement fonctions de 3 variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter.

Il existe trois types de fonctionnelles énergies d'échange-corrélation : les fonctionnelles locales, les fonctionnelles à correction du gradient et les fonctionnelles hybrides. Parmi ces dernières la fonctionnelle hybride **B3LYP** que nous avons utilisée dans ce travail parce que elle est la plus utilisée. [6]

➤ Méthodes semi-empiriques

L'ensemble de ces méthodes utilisent le formalisme Hartree-Fock dans le cadre de la théorie LCAO. Les plus connues sont dénommées : CNDO, INDO, MINDO, MNDO, elles ont toutes en commun un point essentiel, qui est de négliger un certain nombre de termes biélectroniques contenus dans l'opérateur de Fock, cette approximation est dite d'annulation, partielle ou totale, du recouvrement diatomique différentiel [7]. Ceci explique l'intitulé de ces méthodes CNDO, INDO, MNDO et MINDO qui sont les sigles d'expressions anglaises.

- **CNDO** : (Complete Neglect of Differential Overlap) 1ère méthode semi empirique, elle a été

proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.

- **INDO**: (Intermediate Neglect of Differential Overlap) Proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.

- **MINDO/3** : Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon- Fletcher-Powel). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.

- **MNDO** : (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.

- **AM 1** : (Austin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.

- **PM 3** : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.

- **SAM 1** : (Semi-ab-initio Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique.

Des méthodes théoriques semi-empiriques (PM3, AM1 et MNDO) sont notamment utilisées pour obtenir l'enthalpie de formation du système chimique. Les méthodes MNDO et AM1 de Dewar sont couramment utilisées dans le calcul de l'enthalpie de formation et représentent des outils standard pour les théoriciens et expérimentateurs de la chimie organique. Plus tard, Stewart a proposé une méthode de reparamétrage mathématique dans la méthode MNDO, appelée méthode PM3.

Généralement, PM3 fournit de meilleurs résultats que les méthodes AM1 [8].

III.2.2 La Mécanique moléculaire (MM)

La mécanique moléculaire (MM) s'est largement développée pour permettre de déterminer la conformation des molécules, leurs propriétés thermodynamiques et leurs spectres vibrationnels. C'est une méthode empirique résultant de l'ajustement de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples. D'un certain point de vue, on peut considérer la mécanique moléculaire comme un système expert constitué d'un modèle mathématique et d'un jeu de paramètres permettant de représenter différentes molécules, ce qui constitue une méthode d'analyse quantitative. Cet ensemble (potentiel/fonction mathématique) est appelé champ de force.

Elle permet aussi de déterminer l'énergie potentielle d'une molécule et de trouver les différents minimums pour chaque structure correspondante, elle présente l'avantage d'être applicable à une large gamme de systèmes, y compris les systèmes macromoléculaires. Mais du fait que les calculs orbitaux ne sont pas employés, de nombreuses propriétés comme les densités de charges sont totalement absentes.

L'énergie de la molécule est exprimée comme la somme des contributions liées à la déviation de la structure par rapport aux paramètres de la structure de référence :

$$E = E_{liaison} + E_{angle} + E_{dièdre} + E_{Van\ der\ Waals} + E_{électrostatique} \dots \dots \dots (10)$$

$\underbrace{\hspace{10em}}_{E_{intramoléculaire}} \qquad \underbrace{\hspace{10em}}_{E_{intermoléculaire}}$

Les variables du calcul sont les coordonnées internes du système : longueurs de liaisons, angles de valence, angles dièdres, ainsi que les distances entre atomes non liés dont les interactions sont représentées par un potentiel de van der Waals et un potentiel électrostatique le plus souvent de type Coulombien.

Habituellement, on distingue dans l'équation de l'énergie du champ de force les termes intramoléculaires concernant les atomes liés chimiquement (liaisons, angle, dièdres, etc.) des termes intermoléculaires concernant les interactions entre les atomes non-liés chimiquement (électrostatiques, van der Waals, etc.).

III.2.2.1 Les interactions intramoléculaires liantes

Les interactions entre atomes liés correspondent à des énergies de déformation des liaisons, des angles de valence et aux énergies de torsion :

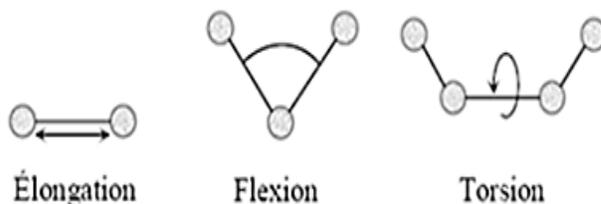


Figure III.1 : les interactions intramoléculaires liantes.

$$E_{intramoléculaire} = E_{élongation} + E_{flexion} + E_{torsion} + E_{1-4} \dots \dots \dots (11)$$

- Le terme d'élongation $E_{élongation}$ représente l'énergie de déformation des longueurs de liaison ;
- Le terme de flexion $E_{flexion}$ représente l'énergie de déformation des angles de valence ;
- Le terme de torsion $E_{torsion}$ représente l'énergie de déformation des angles dièdres ;
- Enfin, Le terme E_{1-4} permet de tenir compte des interactions entre atomes séparés par plus de trois liaisons consécutives. L'énergie d'élongation est calculée en considérant l'ensemble des liaisons de la structure moléculaire selon la formule :

L'énergie d'élongation est calculée en considérant l'ensemble des liaisons de la structure moléculaire selon la formule

$$E_{\text{élongation}} = \frac{1}{2} \sum_{\text{Liaison}} K_{\text{élong}} (l - l_0)^2 \dots\dots\dots(12)$$

Avec : $K_{\text{élong}}$ la constante d'élongation pour la liaison considérée ; l la longueur réelle de la liaison considérée et l_0 la longueur de référence pour la liaison considérée.

L'énergie de pliage (flexion) est calculée en considérant l'ensemble des angles de valences de la structure moléculaire selon la formule :

$$E_{\text{pliage}} = \frac{1}{2} \sum_{\text{angles}} K_{\text{pliage}} (\theta - \theta_0)^2 \dots\dots\dots(13)$$

Avec : K_{pliage} la constante de pliage pour la liaison considérée ; θ la valeur réelle de l'angle de valence considéré et θ_0 la valeur de référence pour l'angle de valence considéré.

Le potentiel de torsion permet de considérer la déformation due aux changements L'angle dièdre entre les deux liaisons est séparé d'un tiers. D'habitude Selon ces deux formes, exprimées par le γ développement en série de la fonction cosinus Ce qui suit :

$$E_{\text{Torsion}} = \sum_A^N \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma)) \dots \dots \dots (14)$$

$$E_{\text{Torsion}} = \sum_{n=0}^N C_n \cos(\omega)^n \dots \dots \dots (15)$$

Dans ces expressions, V_n et C_n sont des constantes paramétriques, ω représente l'angle de torsion, γ est le facteur de phase qui représente l'angle où l'énergie de torsion passe par un minimum et n la multiplicité qui représente le nombre de points minimum de la fonction lorsque la liaison est tournée de 360° .

III.2.2.2 Les interactions intermoléculaires non liantes à longue portée

a) Interaction électrostatique

L'interaction électrostatique entre différents centres de force d'une même molécule ou de deux molécules peut être calculée par la loi de Coulomb comme la somme des interactions entre des paires de charges ponctuelles généralement situées sur l'atome :

$$E^{\text{coulomb}} = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi \epsilon_0 r_{ij}} \dots \dots \dots (16)$$

Où ϵ_0 représente la permittivité du vide, et N_A, N_B le nombre de charges ponctuelles dans les deux molécules.

b) Interaction de polarisation

Lorsque les molécules du système sont soumises à un champ électrique externe, une polarisation se produit. Dans ce cas, le nuage d'électrons de la molécule est déformé. Cette déformation du nuage d'électrons provoque l'apparition d'un couple induit. L'énergie de polarisation peut être décomposée en deux contributions : la première est l'énergie positive, qui représente l'énergie qui doit être fournie au système pour qu'il puisse être polarisé (car le nuage d'électrons déformé n'est pas conforme à l'état d'équilibre des molécules isolées) ; le deuxième nombre négatif Π reflète la stabilité causée par l'interaction entre le moment induit et d'autres charges et moments multipolaires existant dans le milieu. Le système se polarise de telle sorte que la somme des deux (soit l'énergie de polarisation) est minimale.

III.2.2.3 Interactions intermoléculaires non liantes à courte portée

a) Interaction de Van der Waals

Les interactions de Van der Waals sont la combinaison de deux termes : un terme répulsif traduisant le recouvrement des nuages électroniques de même polarité à courtes distances et un terme attractif dû aux forces dispersives qui apparaissent instantanément durant les fluctuations des nuages électroniques.

En effet, les forces répulsives sont les plus locales et les plus intenses, leur portée est très courte et elles délimitent une sphère quasi impénétrable autour du noyau des atomes. L'énergie de répulsion est une fonction rapidement croissante lorsque la distance r , séparant les deux atomes, diminue. Elle est assez bien représentée par une fonction exponentielle :

$$E_{rep}^{vdw}(\mathbf{r}) = \lambda \exp(-\alpha r) \dots\dots\dots (17)$$

Ou par une loi en $(1/r)$ du type :

$$E_{rep}^{vdw}(\mathbf{r}) = \left(\frac{\sigma}{r}\right)^n \dots\dots\dots(18)$$

Avec une valeur de n pouvant aller de 9 à 16.

b) La liaison d'hydrogène

La liaison hydrogène résulte de l'interaction électrostatique entre un atome d'hydrogène (H), lié par covalence à un autre atome électronégatif (O, N, S) (donneur) et un deuxième atome électronégatif possédant une paire d'électrons non partagés (accepteur) (-O-H ... O = C). L'énergie de la liaison hydrogène est environ dix fois supérieure à celle de la force de Van der Waals. La liaison hydrogène joue un rôle considérable dans la stabilisation des édifices

protéiques et des acides nucléiques, dans les échanges de protons et elle est à l'origine des particularités de la molécule d'eau. Les liaisons hydrogène sont souvent intermoléculaires. Elles peuvent être intramoléculaires si la nature des atomes et la géométrie de la molécule le permettent

En revanche, le rôle de la liaison hydrogène dans la complexation en solution est encore controversé. Apparemment, la raison primaire de ce problème est que l'eau concourt avec les CD pour former des liaisons hydrogène avec les molécules invitées. Les calculs de dynamique moléculaire réalisés sur les complexes α -CD/acide parahydroxybenzoïque et l' α -CD/parachlorophenol en milieu aqueux, indiquent clairement que les liaisons hydrogène sont rarement formées entre le substrat et la CD. Ainsi, ils ont conclu que la liaison hydrogène joue un rôle mineur dans la complexation. En outre, dans l'étude du complexe solide α -CD/4-fluorophenol, le groupement hydroxyle du substrat est totalement enfoncé à l'intérieur de la cavité du CD, alors qu'en solution aqueuse, il est localisé à l'extérieur, ce qui indique la formation de liaisons hydrogène avec les molécules d'eau. Ce comportement est reproduit dans des études semi empiriques [9, 10].

III.2.2.4 Minimisation de l'énergie

La mécanique moléculaire nous permet de minimiser l'énergie calculée. L'effet de la minimisation est essentiellement de détendre la structure initiale et d'éliminer les mauvais contacts interatomiques.

La structure «minimisée» correspond généralement au minimum local le plus proche de la structure de départ, plutôt qu'au minimum global d'énergie. La minimisation permet également de trouver l'énergie potentielle minimale dans le champ de force étudié et sous les contraintes imposées. Ces méthodes permettent généralement d'obtenir des changements conformationnel plus importants en réduisant le nombre et la nature des variables ou en simplifiant le champ de force ; la méthode de minimisation est basée sur le calcul de la dérivée de la fonction d'énergie et utilise un processus itératif : un ensemble de coordonnées est calculé à partir de la potentielle énergie et gradient, ces algorithmes génèrent un nouveau jeu de coordonnées correspondant à une énergie potentielle plus basse.

III.2.3 La dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire (DM) est la méthode la plus fréquemment utilisée pour la simulation de systèmes réels. La DM est capable de simuler un comportement structural en fonction du temps et dans les conditions spécifiées (pression, volume, température). En

dynamique moléculaire, les différentes configurations du système étudié peuvent être générées par intégration des équations de la mécanique classique de Newton. Le résultat de cette intégration donne la trajectoire (positions) et les vitesses des atomes au cours du temps. Chaque atome i , de vecteur position X_i et de masse m_i subira une accélération a_i telle que selon la loi de Newton

$$F_i = m_i \cdot a_i = m_i \cdot \frac{d^2 r_i}{dt^2} \dots \dots \dots (19)$$

Où r sont les coordonnées cartésiennes de l'atome i .

Les simulations de la DM sont très importantes pour la recherche du comportement structural des biomolécules en fonction du temps. En utilisant la DM, on peut étudier la flexibilité ou la rigidité des biomolécules, mesurer les interactions intermoléculaires entre la protéine et les ligands ou d'autres biomolécules, calculer l'énergie libre ou bien étudier l'effet du solvant sur la structure des biomolécules.

Malheureusement, la DM classique utilisant des champs de force empiriques est limité de la même manière que la MM et donc n'est pas applicable, par exemple, à l'étude des réactions enzymatiques.

III.2.4.Méthodes hybrides : La méthode ONIOM

La méthode ONIOM (our own N-layered integrated molecular orbital and MM) permet le traitement d'un grand système moléculaire en utilisant différentes méthodes de calculs pour différentes couches.

La première couche est occupée au niveau le plus élevé (MQ ou MM) tandis que la deuxième et la troisième couche sont étudiées aux niveaux progressivement peu élevés.

L'application de l'ONIOM aux complexes CD-invité implique habituellement seulement deux couches (haut et bas). L'invité est occupé au niveau élevé tandis que la CD est inclus dans la couche de niveau bas. Deux systèmes moléculaires différents sont alors considérés : le modèle (dans notre cas l'invité isolé) et le réel (le système hôte-invité). Les calculs de niveaux élevés sont exécutés seulement pour le système petit (le modèle) tandis que le niveau bas du calcul est effectué pour le modèle et le système réel. Ces trois énergies sont alors combinées pour obtenir une approximation (E^{ONIOM}) pour l'énergie du système réel au niveau élevé [11] :

$$E_{\text{ONIOM}} = E_{\text{bas}}(\text{R\u00e9el}) + E_{\text{\u00e9lev\u00e9}}(\text{Model}) + E_{\text{bas}}(\text{Model}) \dots \dots \dots (20)$$

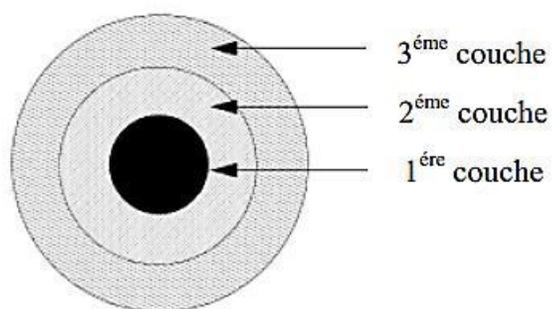


Figure III.2 : Exemple d'un arrangement de division de trois couches.

Référence bibliographies

- [1] : SNOR, Walter. Molecular modelling on cyclodextrin inclusion complexes. 2009. Thèse de doctorat. Uniwien.
- [2] : X.Jin, X.Wang, C. Ren, Y. Miao, L. Yi, J Mol Model, Springer-Verlag 2010
- [3]: F. JENSEN. Introduction to computational chemistry. John wiley & sons, 2017.
- [4]: P.Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev. B, 1964, 136, 864-871.
- [5]: W.Kohn, L.J, Sham, Phys. Rev., 1965, 140, A1133–A1138.
- [6] :R. André Fernandes da Mata. Local correlation methods in classical and quantum mechanics hybrid schemes. 2007.
- [7]: J. A. Pople, D. L. Beveridge. Approximate Molecular Orbital Theory, Mc-Graw Hill, New York 1970.
- [8] E. Klein, M. Matis, V. Lukes, Z. Cibulkova. The applicability of AM1 and PM3 semi-empirical methods for the study of N–H bond dissociation enthalpies and ionisation potentials of amine type antioxidants. Polymer degradation and stability, 2006, vol. 91, no 2, p. 262-270.
- [9] M.Shibakami, S. Sekiya, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1992, 1742.
- [10] J.L.Alderfer, A.V.Eliseev, J. Org. Chem., 1997, 62, 8225.
- [11] A. Douhal. Cyclodextrin materials photochemistry, Photophysics and photobiology. Elsevier, 2006.

IV. Résultats et discussion

IV.1. Modélisation moléculaire

Actuellement, à cause des limitations des méthodes expérimentales, la modélisation Moléculaire a pu envahir toutes les branches de la chimie, pour les informations très utiles qu'elle Fournit dans la compréhension des structures ou l'anticipation de divers propriétés et interactions Moléculaires de différents systèmes moléculaires et supramoléculaires [1-2].

Les études par modélisation moléculaires offrent un bon aperçu sur les phénomènes de Reconnaissance moléculaire et la formation de complexes d'inclusion particulièrement avec les Cyclodextrine.

A notre connaissance, l'étude par modélisation moléculaire des complexes d'inclusion de la molécule bioactive H2 dans la β -CD n'a jamais été décrite dans la littérature. C'est la raison pour laquelle nous avons entrepris pour la première fois une étude par modélisation moléculaire de la formation de son complexe d'inclusion de stœchiométrie 1:1 avec la β -CD.

L'objectif de la modélisation moléculaire est :

- ✓ D'étudier la stabilité du complexe,
- ✓ Déterminer sa structure géométrique optimale,
- ✓ Décrire la nature des interactions intermoléculaires entre la molécule hôte et celle Invitée, de faire ressortir les changements subis par le H2 suite complexation, ainsi que quelques propriétés électroniques.

IV. 2. Méthode de calcul et la définition de l'énergie

Les géométries de départ de 6-chloro-N-(isopropylcarbamothioyl)-3-methyl-4H-benzo[e][1, 2,4] thiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide (H2) (Figure.IV.1) ont été construites avec l'aide de Chem 3D Ultra (V. 10.0 Cambridge soft.com) et ont été optimisés avec la méthode PM6 avant l'inclusion dans la cavité de cyclodextrine en utilisant GAUSSIAN 09W (V.7.0 quantum mechanical package) [3].

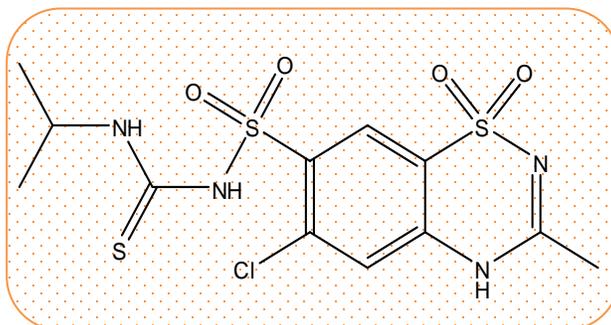


Figure IV. 1 : Structure chimique de H2.

La structure de la β -CD a été obtenue à partir des paramètres cristallographiques fournis par la base de données structurale Cambridge (CSD), L'optimisation de la molécule hôte a été Réalisée par la méthode PM6 (figureIV.2).

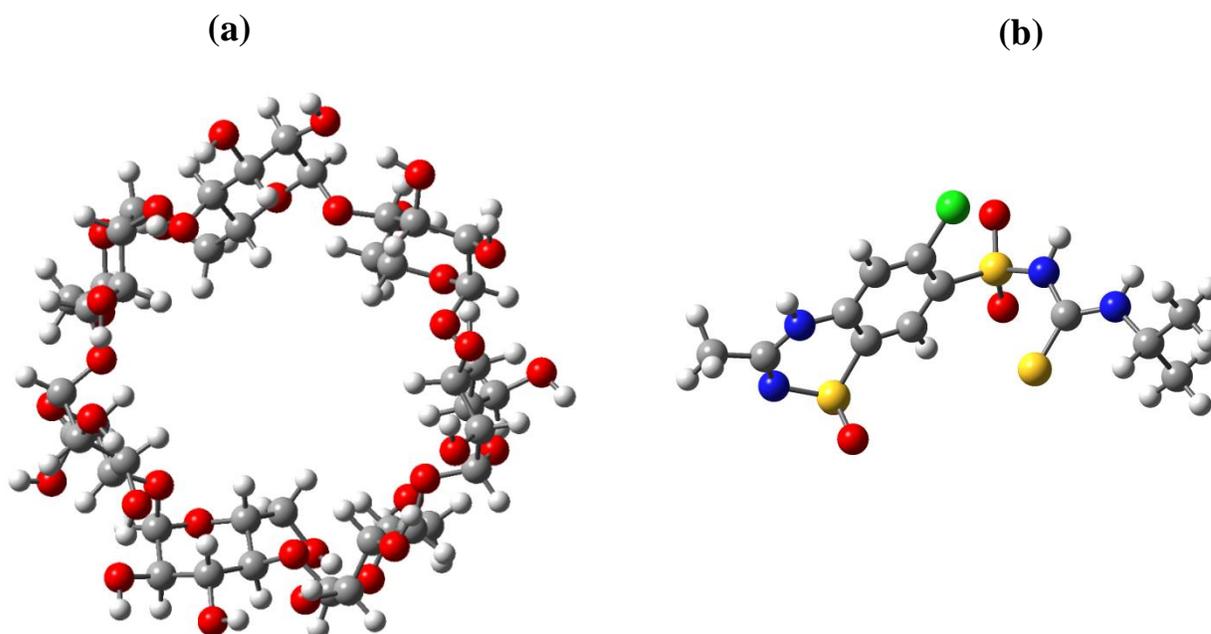


Figure IV. 2 : (a) Structure de β -CD, (b) Structure de H2 optimisés avec la méthode PM6.

Le système de coordonnées est utilisé pour définir le processus d'inclusion de H2 avec β -CD, mécanisme basé sur le placement des oxygènes glycosidiques de β -CD sur le plan ZY et leur centre de masse est défini comme étant l'origine du système, Nous prenons en compte deux orientations possibles : (i) chaîne latérale sulfonylethiourée orienté vers le centre de la cavité CD, à savoir l'orientation A, et (ii) l'hétérocycle benzothiadiazine 1,1-dioxyde orientée vers le centre de la cavité CD, nommé orientation B. Le mécanisme de l'inclusion a été effectué par le déplacement de l'invité sur l'axe des X de -7 à +7 Å avec un pas de 1 Å (Figure. IV.3).

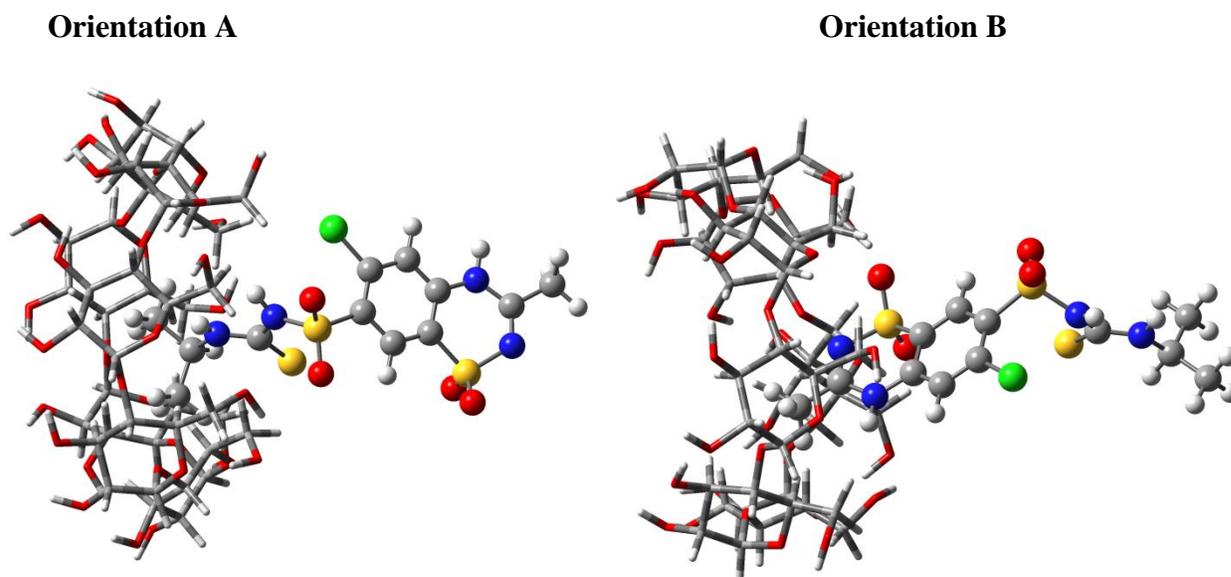


Figure IV. 3 : Processus d'inclusion de H2 avec la β -CD.

Chaque géométrie du complexe générée subit une optimisation par la méthode PM6. Afin de trouver la structure du complexe le plus stable, on fait tourner les invitées autour du même axe de déplacement (OX) de -180° jusqu'à 180° .

Plusieurs expressions ont été utilisées pour caractériser les complexes [4], parmi ces expressions on a utilisé celle de l'énergie de liaison (binding energy) qui est définie par Différence entre l'énergie du complexe (énergie totale) et la somme des énergies des composants individuels (l'hôte et l'invité) [3] :

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

En plus l'énergie de déformation pour chaque composant a été obtenue par la différence entre l'énergie de composante dans le complexe optimisé (E_{sp}^{opt}) et leur énergie lorsqu'elle est libre [5] :

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

Pour améliorer et confirmer la précision des résultats précédents, on a fait recours à l'approche ONIOM (Our own N-layer Integrated Orbital Moléculaire) à deux couches, selon la terminologie de Morokuma [6-7], le système moléculaire est divisé en deux couches (couche interne et externe). La couche interne constituée des éléments les plus critiques du système est

calculée à un niveau plus élevé de la théorie et le reste du système comprend la couche extérieure Calculée à un niveau bas de la théorie.

L'énergie totale de stabilisation (E_{ONIOM}) est exprimée par :

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

Où $E(\text{high, model})$ est l'énergie de la couche interne à un niveau haut, $E(\text{low, real})$ est l'énergie du système complet à un niveau bas, et $E(\text{low, model})$ est l'énergie de la couche externe au niveau bas.

IV. 2.1. Simulation du processus d'inclusion

La méthode PM6 a été adoptée pour rechercher les structures du complexe H2 / β -CD qui possèdent les énergies de liaison la plus basses. Les énergies de liaison ont été variées dans les différentes orientations (A ou B) et dans différentes positions de l'insertion et de la rotation sur l'axe des X (figure IV.4).

L'énergie de liaison la plus négative correspond à la configuration du complexe d'inclusion la plus favorable énergétiquement. D'après le tableau IV.1, les énergies de liaison de l'orientation A et B sont égales à -1721,77 et -1723,72 kcal / mol respectivement, calculées par la méthode PM6. Il a été démontré que le processus d'inclusion est énergétiquement favorable. La différence de l'énergie de liaison ($\Delta(E_{Bind})$) pour le complexe le plus stable des deux orientations est de 1,95 kcal / mol, obtenues par la méthode PM6 indiquent que l'orientation B est plus stable que l'orientation A.

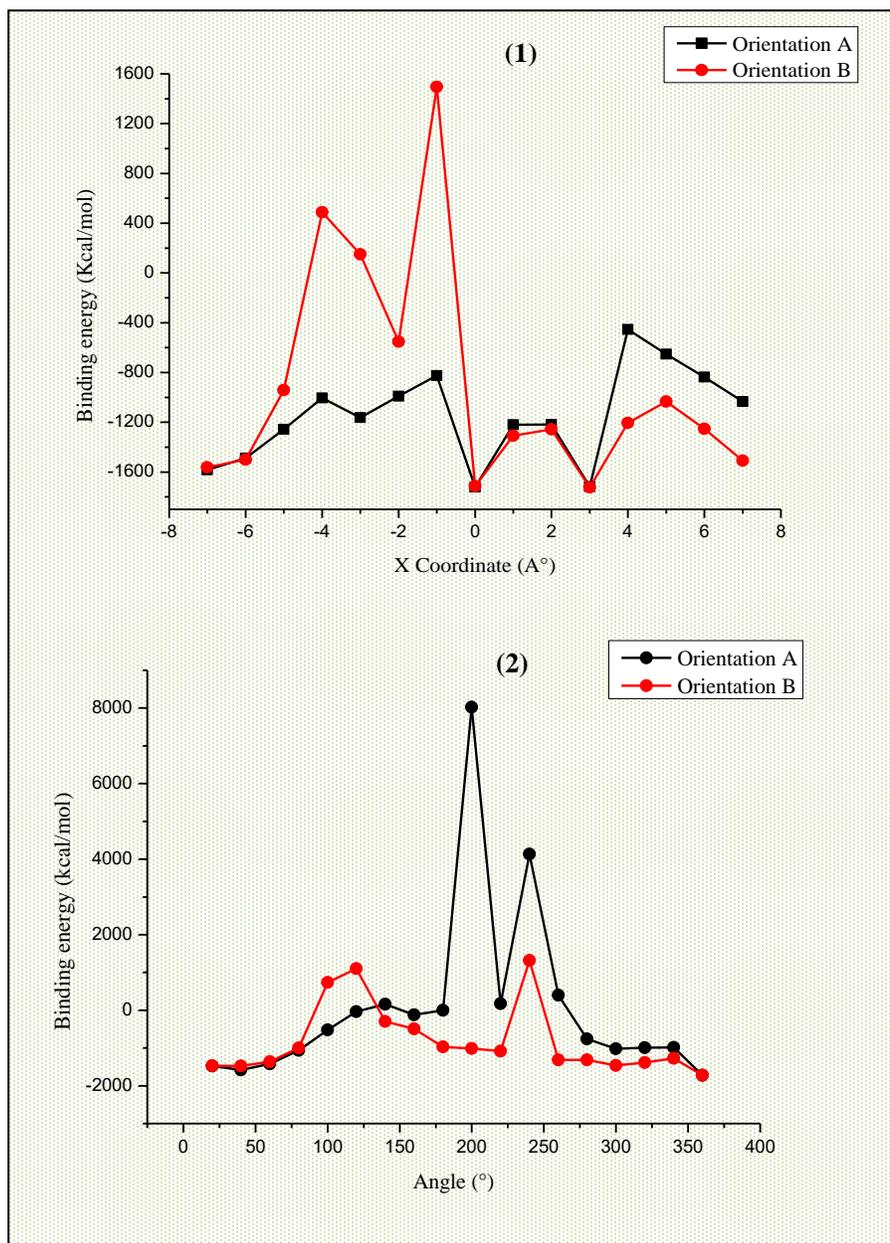


Figure IV. 4 : Energies de complexation du complexe d'inclusion H2/β-CD à différentes Positions X (Å) (1) et à différents angles de rotations (°) (2).

Tableau IV.1 : Énergies du complexe H2/CD.

	Energies (kcal/mol)	Orientation A	Orientation B
PM6	E_{Bind}	-1721.77	-1723.72
(B3LYP/6-311g (d, p): PM6)	E_{Bind}	-1658714,957	-1658722,02

IV. 2. 2. Paramètres HOMO et LUMO

Dans les approches simples de la théorie des orbitales moléculaires, l'énergie de HOMO est liée au potentiel d'ionisation IP par le théorème de *Koopmans* et l'énergie de LUMO comme affinité électronique (EA) [10], est utilisée pour calculer le potentiel chimique électronique qui est la moitié de la somme des énergies de la HOMO et LUMO :

$$\mu = (E_{HOMO} + E_{LUMO}) / 2 \dots \dots \dots (IV. 5)$$

L'écart de l'énergie (G) est la différence entre les énergies HOMO et LUMO, la dureté (η) est la moitié de l'écart d'énergie entre les énergies LUMO et HOMO.

$$G = E_{HOMO} - E_{LUMO} \dots \dots \dots (IV. 6)$$

$$\eta = (E_{LUMO} - E_{HOMO}) / 2 \dots \dots \dots (IV. 7)$$

L'électrophilicité des complexes ont été calculés selon l'équation suivante :

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \dots \dots \dots (IV. 8)$$

Dans le tableau IV. 2, on peut observer que les stabilités du complexe H2 avec β -CD Sont presque identiques. Le potentiel chimique du complexe d'inclusion est négatif, ce qui indique que le processus d'inclusion est spontané.

L'écart de l'énergie $E_{HOMO} - E_{LUMO}$ est une échelle importante de la stabilité [11], et les produits chimiques avec des grandes valeurs ont tendance à avoir une plus grande stabilité, L'écart de l'énergie représente l'activité chimique des molécules, LUMO définie comme un accepteur des électrons représentent la capacité d'obtenir un électron et HOMO représente la capacité de donner des électrons.

Tableau IV. 2 : Calculs HOMO-LUMO pour le H2, β -CD et le complexe H2 : β -CD par la méthode PM6.

Propriétés	H2	β -CD	Orientation A	Orientation B
E (eV) HOMO	-8.51758722	-10.500	-9.4932969	-9.1482741
E (eV) LUMO	-0.62149924	0.226	-1.5896082	-1.0916652
$E_{HOMO} - E_{LUMO}$ (ev)	-7.89608798	-10.727	-7.9036887	-8.0566089
μ	-4.56954323	-5.137	-5.54145255	-5.11996965
η	3.94804399	5.363	3.95184435	4.02830445
ω	2.6444392949682	2.459	3.8852360624857	3.2537373406472

IV. 2.3. Les paramètres de l'invité

Les conformations du H2 ont été modifiées de manière significative au cours de la Complexation. Donc la molécule H2 adopte une conformation spécifique durant l'inclusion Pour former un complexe d'inclusion plus stable et les principales modifications géométriques de L'invité ont été obtenues par la méthode PM6 sont indiquées dans le tableau IV. 3.

La distance entre les atomes de carbone C(20) et C(7) pourrait être utilisée pour indiquer la taille de H2, que les angles dièdres C(17) – N(18)– C(19)–C(21) et C(11) –S(15) –N(16) –C(17) et les angles S(15)-N(16)-C(17), N(16)-C(17)-N(18) et C(21)-C(19)-C(20) dans la molécule invitée peuvent être utilisés pour décrire la forme moléculaire de H2.

Ces paramètres de configuration de l'invité après l'interaction avec la β -CD sont répertoriés dans le tableau. IV. 3.

Tableau IV. 3 : Les paramètres de configuration de conformation H2 avant et après Interaction avec la β -CD, calculé par la méthode PM6.

	H2 Libre PM6	Orientation A PM6	Orientation B PM6
Distance entre les atomes			
S15-N16	1.696	1.762	1.854
N16-C17	1.369	1.388	1.360
C19-C21	1.523	1.527	1.528
C11-S15	1.789	1.709	1.658
C20-C7	12.258	11.146	10.179
Angle (°)			
S15-N16-C17	120.002	124.116	128.503
N16-C17-N18	120.003	118.802	120.639
C21-C19-C20	109.440	112.362	112.183
C19-N18-H32	120.003	115.132	114.901
Les Dièdres (°)			
C11-S15-N16-C17	179.994	53.218	16.722
C17-N18-C19-C21	60.002	-141.958	-90.881

Il ressort de ces résultats que les paramètres de configuration de la molécule H2 ont bien changés suite à l'interaction avec la cyclodextrine (Figure IV. 5). D'autre part, il est souhaitable de faire intervenir la flexibilité conformationnel qui est une caractéristique aussi bien pour la molécule du H2 que pour celle de CD. Selon les points de vue de (*Rekharsky et al*) [12], la flexibilité de la molécule invitée et la β -CD peut favoriser l'interaction, car elles peuvent modifier leurs conformations pour assurer une meilleure intégration et améliorer l'entropie de la complexation.

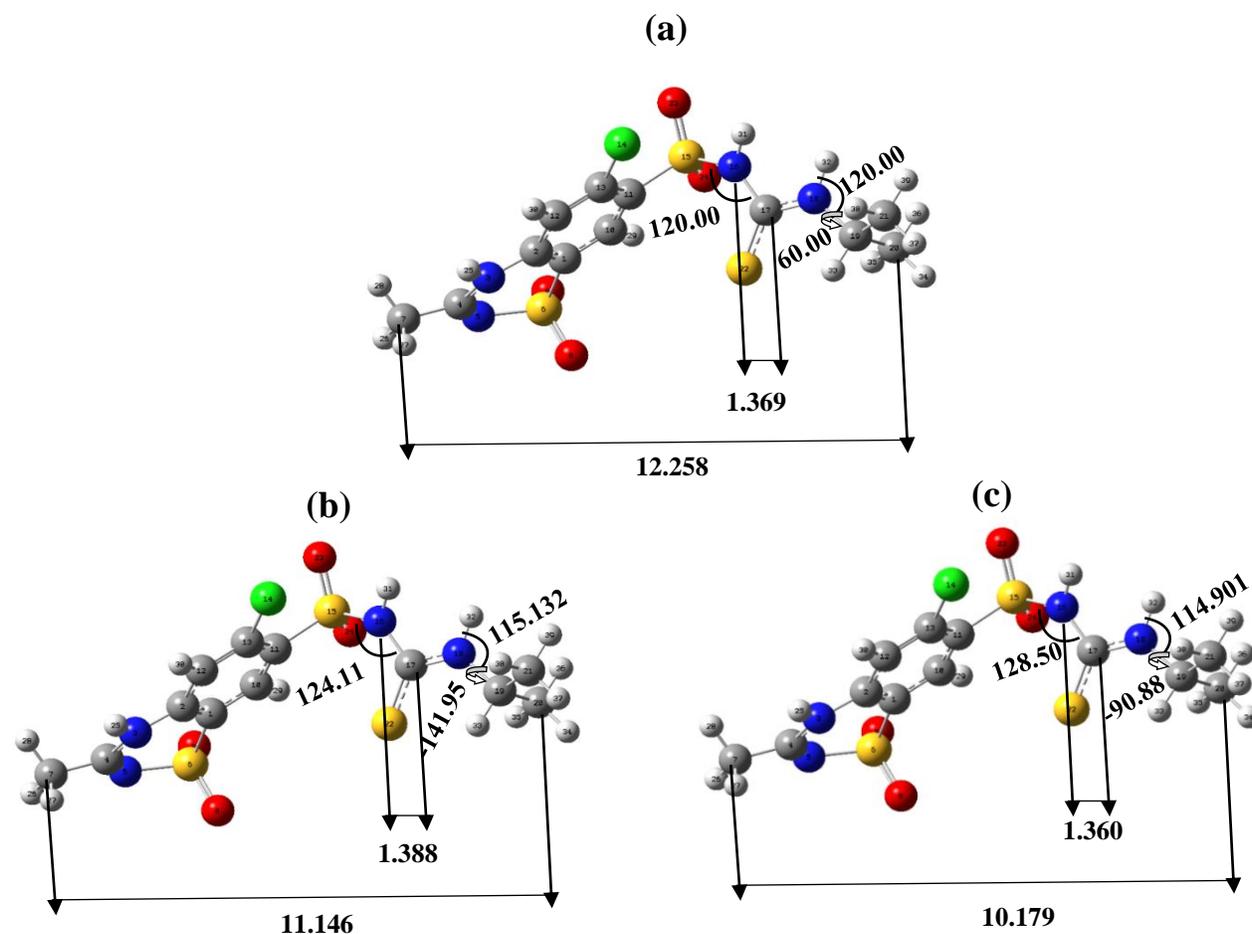


Figure IV.5 : Structures géométriques du H2 avant et après l'interaction avec la β -CD.

a) correspond à H2 libre. b) H2 après interaction orientation A. c) H2 après interaction orientation B.

IV. 2.4.Calculs ONIOM

Afin d'obtenir les structures géométriques plus précises du complexe H2 avec la β -CD, la technique ONIOM hybride a été adoptée pour optimiser la géométrie du complexe le plus stable obtenu par la méthode PM6. La couche interne (H2) et la couche extérieure (β -CD) ont été traitées respectivement par le niveau B3LYP/6-311g (d, p) de la DFT, et l'un de méthode semi-empirique PM6. Les énergies totales de stabilisation (E^{ONIOM}) de l'orientation A et B calculée par les méthodes ONIOM (B3LYP/6-311g (d, p) : PM6) sont -1658714,957 kcal/mol, et 1658722,02kcal/mol respectivement. Les résultats de l'approche ONIOM suivent la même tendance que les résultats obtenus par la méthode PM6, indiquant encore que l'orientation B est plus stable que l'orientation A.

IV-3 Etudes physico-chimiques et caractérisation du complexe d'inclusion

La spectrophotométrie UV-Visible est l'un des moyens les plus utilisés pour mettre en évidence la formation des complexes d'inclusion habituellement en milieu aqueux.

Suite à l'addition de la macromolécule sur la solution de l'invité certains phénomènes caractéristiques de la formation d'une nouvelle espèce ont été relevés, à savoir, les déplacements hypso ou bathochromes, augmentation de l'absorbance ou apparition d'une nouvelle bande dans la région où ni l'invité ni l'hôte n'y absorbent.

IV-3-1 Visualisation

La figure IV-6 montre les spectres d'absorption UV-Vis de la solution du benzothiadiazine (H2) ($2,5 \times 10^{-4} \text{M}$) contenant différentes concentrations de la β -CD. La bande à 294 nm augmente en intensité avec l'addition de la solution de la β -CD, indiquant un changement dans l'environnement qui pourrait être attribué à la formation d'un complexe d'inclusion.

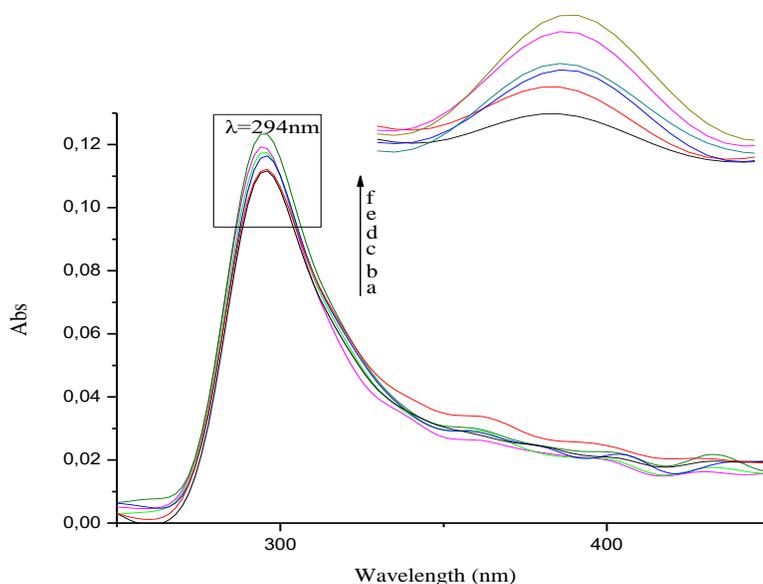


Figure IV-6 : Spectres d'absorption du H2 ($2,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$) contenant différentes concentrations de la β -CD : a (0), b (10^{-5} M), c ($4 \cdot 10^{-5} \text{ M}$), d ($8 \cdot 10^{-5} \text{ M}$), e (10^{-4} M), f ($2,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$)

IV-3-2 Stœchiométrie du complexe d'inclusion

Une des premières méthodes utilisées pour déterminer la stœchiométrie des complexes d'inclusion était la méthode de Job, également connue sous le nom de la méthode de variation continue [13].

Les expériences utilisent des solutions avec des concentrations équimolaires des molécules hôte et invité. Les échantillons sont préparés en mélangeant différents volumes de ces deux solutions de telle manière que la concentration totale [hôte] + [invité] reste constante et la fraction molaire de l'invité varie de 0 à 1 [14].

Un rapport de 1:1 d'un complexe d'inclusion a été déterminé (figure IV-7).

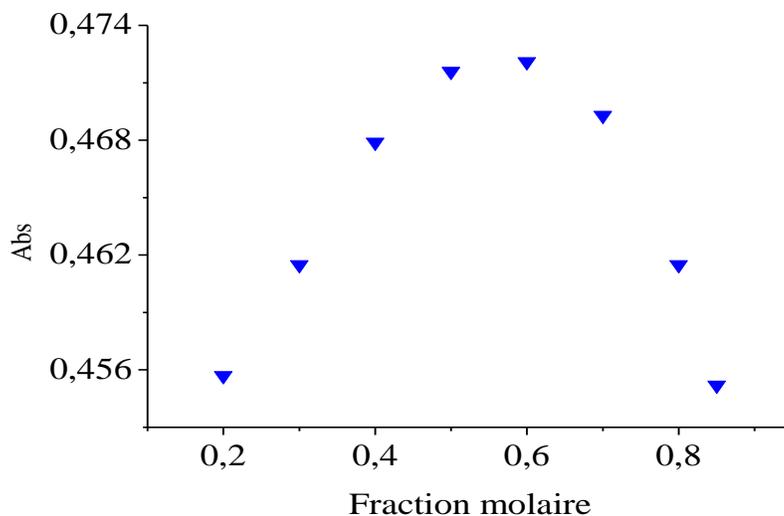


Figure IV-7 : Tracé de la méthode de job pour le complexe H2 /β-CD.

IV-3-3 Détermination de la composition du complexe et de la constante de stabilité

La constante de stabilité (K) du complexe hôte-invité a été déterminée en solution aqueuse à différentes températures. Des solutions ont été préparées à une concentration d'H2 (10^{-5} M) et à une concentration de β-CD varié de 2×10^{-5} à 2×10^{-4} M. Les absorbances des différentes solutions à la longueur d'onde appropriée ont été traitées par la méthode de Benesi-Hildebrand [15] Tracer les valeurs mesurées de [H2] /absorbance v/s l'inverse des concentrations de cyclodextrine ($1/ [\beta\text{-CD}]$) et les données donnent la constante de stabilité K (Figure IV-8). Les constantes de stabilité apparentes (K) du complexe d'inclusion entre H2 et la β-CD à différentes températures sont présentées dans le tableau IV. 4.

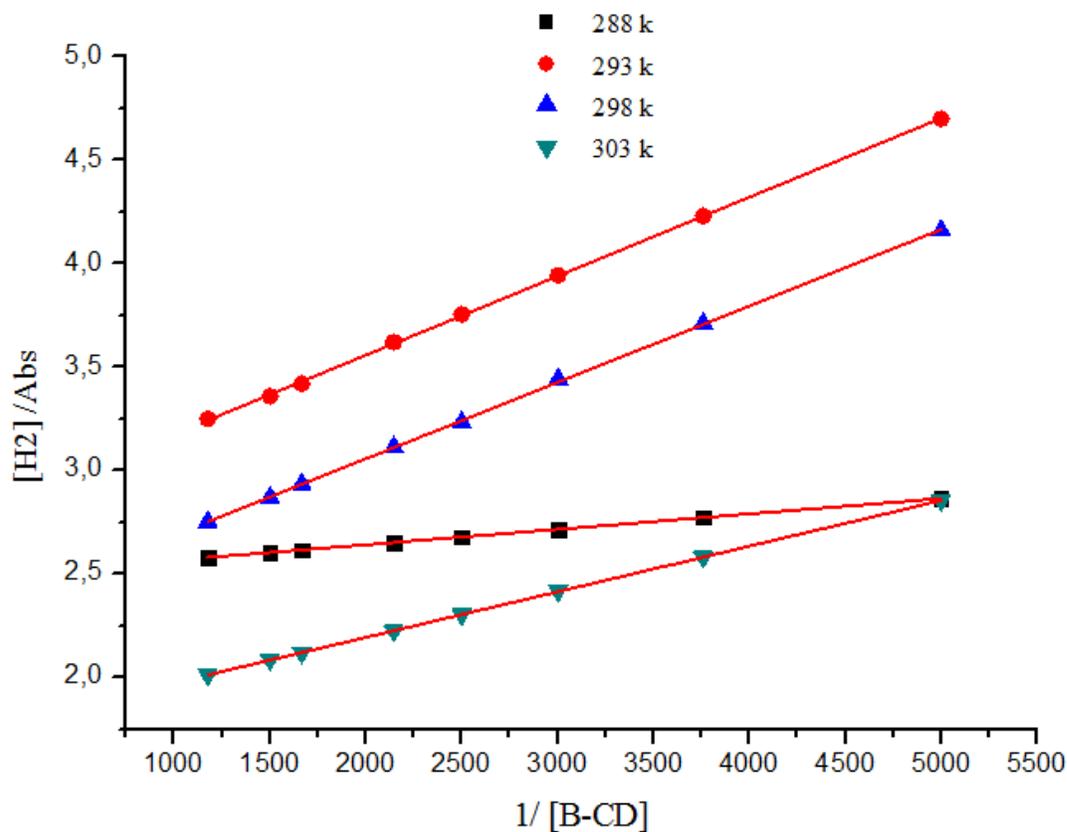


Figure IV-8 : Représentation de Benesi Hildebrand pour le complexe H2 / β -CD à différentes températures (288, 293, 298 et 303 K).

Tableau IV. 4 : Constantes de stabilité (K) du complexe d'inclusion H2 / β -CD à différentes températures.

Température (K)	Linéarité (R)	Constante de stabilité
288	0,99992	2,986
293	0,9998	1,067
298	0,99977	0,856
303	0,99988	0,125

On note que la constante de stabilité (K) diminue avec l'augmentation de la température. Cette constatation indique que la formation du complexe d'inclusion est plus favorable à faibles températures.

IV.3. 4 Détermination des grandeurs thermodynamiques du complexe

Les grandeurs thermodynamiques ; enthalpie ΔH , entropie ΔS et l'enthalpie libre ΔG , de la réaction de complexation ont été déterminées à partir du tracé de van't Hoff (figure IV. 9) [16, 17]. Ces paramètres ont été évalués à l'aide des équations suivantes :

$$\ln K = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad (\text{IV. 1})$$

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ \quad (\text{IV. 2})$$

Où :

R : constante des gaz parfaits.

K : constante de stabilité du complexe d'inclusion.

Les paramètres thermodynamiques calculés à partir du tracé de van't Hoff, en utilisant les équations IV. 1 et IV. 2 sont indiqués dans le tableau IV. 2.

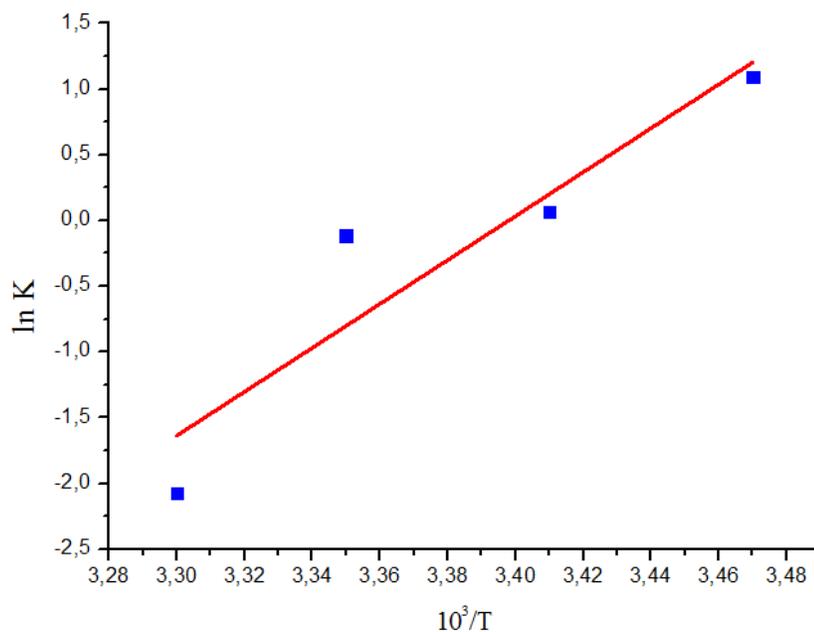


Figure IV. 9 : Tracé de van't Hoff pour le complexe d'inclusion du H2 avec la β-CD.

Tableau IV. 5 : Grandeurs thermodynamiques du complexe H2 / β -CD.

ΔH° (kJ/mol)	-15632,41
ΔS° (J/ K. mol)	16916,72
ΔG° (kJ/mol)	- 5056817,65

Il est généralement admis que les principales forces mises en jeu lors de la complexation sont les interactions hydrophobes, les interactions de van der Waals, l'énergie due au dégagement des molécules d'eau de la cavité de β -CD et les liaisons d'hydrogène [18]. L'interaction hydrophobe se traduit essentiellement par une entropie positive avec un changement d'enthalpie légèrement positif. L'interaction est électrostatique si $\Delta S^\circ > 0$ et $\Delta H^\circ < 0$. Tandis que, les autres forces (van der Waals et liaisons hydrogène) impliquent des variations d'enthalpie et d'entropie ΔH° et ΔS° négatives.

Comme c'est indiqué dans le tableau IV. 2, la complexation du H2 avec la β -CD en solution est associée à des variations de ΔH° et de ΔG° négatives, donc la réaction est exothermique et thermodynamiquement spontanée.

Référence bibliographies

- [1]: H.A. Benesi, J.H. Hildebrand. Spectrophotometric investigation of the interaction of iodine with aromatic hydrocarbons. *Journal of the American Chemical Society*, 1949, vol. 71, no 8, p. 2703-2707.
- [2]: C. Lee, W. Yang, R.G. Parr. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 1988, vol. 37, no 2, p. 785.
- [3]: M J. Frisch, G W. Trucks, H B. Schlegel, G E. Scuseria, M A. Robb, J R. Cheeseman, G Scalmani, G. Barone, B. Mennucci, G A. Petersson, H. Nakatsuji, Li X. CaricatoM, H P. Hratchian, A F Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J L.Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara , K. Toyota , R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O Kitao, H .Nakai, T. Vreven , J A. Montgomery J A, Jr., J E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark , JJ. Heyd , E. Brothers , K N. Kudin, V N. Staroverov , R. Kobayashi , J. Normand , K. Raghavachari , A. Rendell , J C. Burant, SS. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi , N. Rega, J M. Millam, M. Klene, J E. Knox, J B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R E. Stratmann, O. Yazyev, A J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J W. Ochterski, R L. Martin, K. Morokuma, V G. Zakrzewski, G A. Voth, P. Salvador, J J. Dannenberg, S. Dapprich, A D. Daniels, Ö. Farkas, J B. Foresman, J V. Ortiz, J. Cioslowski, and Fox D J, Gaussian, Inc, Wallingford CT, 2009. Revision A.1. Gaussian, Inc, Wallingford CT
- [4]: M. Ohashi, K. Kasatani, H. Shinohara, H. Sato. Molecular mechanics studies on inclusion compounds of cyanine dye monomers and dimers in cyclodextrin cavities. *Journal of the American Chemical Society*, 1990, vol. 112, no 15, p. 5824-5830.
- [5]: I. Matei, A. Nicolae, M. Hillebrand. Mihaela. Fluorimetric and molecular mechanics study of the inclusion complex of 2-quinoxaliny-phenoxathiin with β -cyclodextrin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2007, vol. 57, no 1-4, p. 597-601.
- [6]: F. Maseras, K. Morokuma. A new integrated ab initio+ molecular mechanics geometry optimization scheme of equilibrium structures and transition states. *Journal of Computational Chemistry*, 1995, vol. 16, no 9, p. 1170-1179.
- [7]: S. Dapprich, I. Komáromi, K.S. Byun, K. Morokuma, M.J. Frisch. A new ONIOM implementation in Gaussian98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational

- frequencies and electric field derivatives. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 1999, vol. 461, p. 1-21.
- [8]: A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold. Frank. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chemical Reviews*, 1988, vol. 88, no 6, p. 899-926.
- [9]: J. Chocholoušová, V. Špirko, P. Hobza. *Phys. Chem.* 2004, 6: 37–41.15-22.
- [10]: P. Politzer, F. Abu-Awwad. A comparative analysis of Hartree-Fock and Kohn-Sham orbital energies. *Theoretical Chemistry Accounts*, 1998, vol. 99, no 2, p. 83-87.
- [11]: M. Karelson, V. S. Lobanov, R. Katrizky. Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *Chemical reviews*, 1996, vol. 96, no 3, p. 1027-1044.
- [12]: M .V. Rekharsky, R .N. Goldberg, F .P. Schwarz, Y. B. Tewari, P. D. Ross, Y .Y. amashoji, Y. Inoue. Thermodynamic and nuclear magnetic resonance study of the interactions of. Alpha.-and beta.-cyclodextrin with model substances: phenethylamine, ephedrine, and related substances. *Journal of the American Chemical Society*, 1995, vol. 117, no 34, p. 8830-8840.
- [13]: P. Job, Ann. Formation and stability of inorganic complexes in solution. *Ann. chim*, 1928, vol. 9, no 113.
- [14]: C. Tablet, I. Matei, M. Hillebrand. The determination of the stoichiometry of cyclodextrin inclusion complexes by spectral methods: possibilities and limitations. *Stoichiometry and Research–The Importance of Quantity in Biomedicine*, 2012, p. 47-76.
- [15]: H.A. Benesi, J.H. Hildebrand. A spectrophotometric investigation of the interaction of iodine with aromatic hydrocarbons. *Journal of the American Chemical Society*, 1949, vol. 71, no 8, p. 2703-2707.
- [16]: M V. Rekharsky, Y. Inoue. Complexation thermodynamics of cyclodextrins. *Chemical reviews*, 1998, vol. 98, no 5, p. 1875-1918.
- [17]: Y. Inoue, T. Hakushi, Y. Liu, L.H. Tong, B.J. Shen, D.S. Jin. Thermodynamics of molecular recognition by cyclodextrins. 1. Calorimetric titration of inclusion complexation of naphthalenesulfonates with. Alpha.-, beta.-, and. gamma.-cyclodextrins: enthalpy-entropy compensation. *Journal of the American Chemical Society*, 1993, vol. 115, no 2, p. 475-481.
- [18]: j. Szejtli, OSA T (Eds.), *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, vol. 3, Pergamon, Oxford, 1996.

Les énergies de complexation ΔE_{comp} sont des valeurs négatives cela montrent que la β -CD a formé des complexes d'inclusion stables avec l'EDA, et ces résultats sont similaires à celle de Jian Zenga, Yong Ren [27]. L'énergie de complexation (PM3) du modèle B (-13.53 Kcal/ mol) est 0.5 Kca Page37

Conclusion générale

Ce travail lié à l'étude de l'interaction entre le H2 et la β -CD conduit à la formation d'un complexe d'inclusion de stœchiométrie 1: 1. Les constantes de stabilités ont été déterminées par la méthode de Benesi Hildebrand. Les grandeurs thermodynamiques ΔH° , ΔS° et ΔG° indiquent que le procédé d'encapsulation est exothermique et thermodynamiquement spontané.

Cette étude expérimentale a été complétée par une modélisation moléculaire selon laquelle parmi les deux orientations possibles de l'inclusion sous vide du H2 biologiquement actives dans la β -CD. en utilisant quelques méthodes de la modélisation moléculaire telle que: la méthode semi empirique PM6 et la méthode hybride ONIOM avec la combinaison entre les différentes méthodes PM6 et DFT, nous ont permis de définir et d'analyser deux orientations possibles de la molécule H2 dans la cavité de la β -CD. Cette étude à été divisée en trois étapes; dans la première nous avons effectué le docking par la méthode semi empirique PM6 pour trouver la structure la plus stable pour les deux modèles et nous avons trouvé que l'orientation B où, le groupement 6-chloro-benzothiadiazine 1,1-dioxyde de H2 (invité) est la plus favorisée selon les énergies de complexation du processus de complexation du complexe H2 / β -CD.

La deuxième étape est basée sur l'étude géométrique de la molécule invitée, et le résultat Montre que la molécule H2 a changée par rapport à sa géométrie d'origine Après complexation, elle est importante sous certaines longueurs de liaison et angles dièdres, Pour qu'il puisse adopter une structure spécifique dans la cavité de l'hôte. Permet la formation de clathrates stables.

Enfin, on utilise ONIOM2 pour calculer : (DFT/6-311g (d, p) : PM6) Le complexe le plus favorable, nous avons trouvé quelque chose de similaire à La méthode semi-empirique PM6 montre que le modèle B est le plus avantageux en termes d'énergie.

Résumé

Le processus d'inclusion implique la β -cyclodextrine (β -CD) et le H2. Certaines études ont été utilisées Méthode de mécanique quantique pour déterminer l'énergie de complexation et L'interaction de deux directions, l'énergie HOMO et LUMO. Dans cette étude nous avons tenu compte seulement du stoichiometry 1 : 1. Selon les résultats obtenus à partir des méthodes PM6 et ONIOM2, le complexe d'inclusion en Orientation B est plus favorable que l'orientation A.

La formation du complexe d'inclusion de stœchiométrie 1 : 1 entre le H2 et la β -cyclodextrine a été mis en évidence en solution. Les résultats de la spectrophométrie UV-Vis ont été discutés à la base des visualisations des spectres, constantes de stabilité, et des grandeurs thermodynamiques. La constante de stabilité a été évaluée en utilisant l'équation de Benesi Hildebrand. Les grandeurs thermodynamiques, ΔH° , ΔS° et ΔG° indiquent que le procédé d'encapsulation est exothermiques thermodynamiquement spontanée.

Mots clés :

β -cyclodextrine, complexe d'inclusion, PM6, ONIOM2

Abstract

The inclusion process involves β -cyclodextrin (β -CD) and H2. Some studies have been used method of quantum mechanics to determine the energy of complexation and the interaction of two directions, the energy HOMO and LUMO. In this study, we only considered stoichiometry 1 : 1. According to the results obtained from the PM6 and ONIOM2 methods, the inclusion complex in Orientation B is more favorable than orientation A.

The formation of the inclusion complex with stoichiometry 1:1 between H2 and β -cyclodextrin was demonstrated in solution. The results of the UV-Vis spectrophotometry were discussed at the base of the spectra visualizations, stability constants, and thermodynamic quantities. The stability constant was evaluated using the Benesi Hildebrand equation. The thermodynamic quantities, ΔH° , ΔS° and ΔG° indicate that the encapsulation process is exothermic and thermodynamically spontaneous.

Keywords:

β -cyclodextrin was, inclusion complex, PM6, ONIOM2.

تلخيص

ان موضوع هذه الدراسة النظرية يتعلق بمعدقات ادخال H2 في بيتا دكسترين الحلقي (β -cyclodextrine) وذلك باستعمال بعض الطرق الميكانيك الكم وهذا بهدف تحديد اهم قوى تشكيل المعقد وطاقة HOMO و LUMO.

في هذه الدراسة لقد اخذنا بعين الاعتبار الستوكيوميتري 1-1.

استنادا للنتائج المتحصل عليها من طرق PM6 و ONIOM فان الاتجاه B لمعقد الادخال هو الأكثر استقرار من الاتجاه A

تم تشكيل معقد التداخل بالستوكيوميتري 1 : 1 بين H2 و β -cyclodextrine الموضوعه في محلول المائي. تمت مناقشة نتائج القياس الطيفي للأشعة فوق البنفسجية المرئية على أساس تصورات الأطياف وثوابت الاستقرار والقيم الحرارية. تم تقييم ثابت الاستقرار باستخدام معادلة Benesi Hildebrand. تشير الكميات الديناميكية ال حرارية ΔH° , ΔS° و ΔG° إلى أن عملية التغليف هي طاردة للحرارة تلقائية من الناحية الديناميكية الحرارية.

الكلمات الدالة

PM6، ONIOM2، بيتا-سيلكودكسترين، مجمع التضمنين،