

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE GUELMA

Faculté des Mathématiques et de L'informatique et des Sciences de la Matière

Département des Sciences de La Matière

Mémoire de fin d'études

Master II



Spécialité : Chimie Physique et Analytique

Présenté par : Gharbi Chiraz

*Investigation spectroscopique de l'inclusion du kétoprofène dans la
 β -cyclodextrine*

Sous la direction de :

Pr. Madi Fatiha

Juin 2021

À mes parents

À mes frères

À mes proches

À toute ma famille

***À tous ceux qui m'ont soutenu et encouragé pendant mes
études***

Je dédie ce modeste travail

Remerciement

Je voudrais tout d'abord exprimer ma gratitude à Allah m'a donné le pouvoir pour faire ce modeste travail.

*Je remercie Mme **F.Madi** qui a accepté de m'encadrée durant toute cette période, je la remercie plus particulièrement pour sa patience, ces conseils et son soutien.*

Je remercie mes chers parents pour son soutien et ses encouragements, mes trois chers frères MED SALAH, HOUSSEM et HAMZA qui ont toujours là pour moi.

*Je tiens aussi à remercier tous les membres du laboratoire **LCCN** et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

Enfin, je n'oublierai pas mes amis et mes proches pour leurs encouragements, merci pour avoir su me soutenir jusqu'au bout.

Résumé

Le présent travail traite théoriquement la complexation des deux énantiomères du kétoprofène dans la β -CD.

Deux orientations A et B de l'introduction du R/S-kétoprofène à l'intérieur de la cavité sont choisis pour construire le complexe d'inclusion.

Chaque orientation pour chaque énantiomère a été optimisée et soumis à une succession de calculs, Fréquence, UV, RMN¹H, EDA, NBO...

Le bilan énergétique ($\Delta C_{\text{Complexe}}$, $\Delta(\text{HOMO-LUMO}$ et EDA) a montré que les complexes formés sont stables et avec inclusion complète de la molécule invitée dans la β -CD.

Le complexe R-kétoprofène/ β -CD est le plus favorable énergétiquement.

Mots clés :

R/S-kétoprofène ; β -cyclodextrine ; B3LYP/6-31G ; QTAIM ; NCI ; NBO ; EDA ; UV ; FT-IR et RMN 1H.

Sommaire

Remerciement	ii
Résumé	iii
Sommaire	iv
Liste des figures	viii
Liste des tableaux	x
Abréviations et symboles	xi
Introduction générale	1
Références bibliographiques	2

Chapitre I. Cyclodextrine et leurs complexes d'inclusions

I.1 Les cyclodextrines.....	4
I.1.1 Introduction.....	4
I.1.2 Historique.....	4
I.1.3 Nomenclature.....	5
I.1.4 Structure.....	6
I.1.5 Propriétés physico-chimiques.....	7
I.1.6 Applications.....	8
I.1.6.1 Domaine pharmaceutique.....	8
I.1.6.2 Domaine alimentaire.....	9
I.1.6.3 Analyse chimique.....	9
I.1.6.4 Cosmétologie.....	9
I.1.6.5 Environnement.....	9

I.2	Complexe d'inclusion.....	9
I.2.1	Formation de complexes d'inclusion.....	11
I.2.1.1	Les interactions de Van Der Waals.....	11
I.2.1.2	Les interactions hydrophobes entre l'hôte et l'invité.....	11
I.2.1.3	Formation des liaisons hydrogène.....	12
I.2.1	Conséquences d'une inclusion.....	12
I.2.2	Caractérisation des complexes d'inclusion.....	12
I.2.2.1	Spectrophotométrie UV-visible.....	12
I.2.2.2	Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	13
I.2.2.3	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier(FTIR).....	13
I.2.2.4	Diffraction des rayons X (DRX).....	13
I.2.2.5	Analyse calorimétrique différentielle (DSC).....	14
I.3.	Kétoprofène.....	14
I.3.1	Structure.....	14
I.3.2	Propriétés physico-chimiques.....	15
I.3.3	Préparation et Synthèse.....	15
I.3.4	Intérêt.....	16
I.3.4	Complexe d'inclusion du Kétoprofène avec la β -CD.....	16
	Références bibliographiques.....	18

Chapitre II. Concepts et méthodes de la chimie quantique

II.1.	Modélisation des interactions intermoléculaires	
II.1.1.	Orbitales moléculaires frontières HOMO-LUMO.....	24
II.1.2.	Analyse topologique QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules)...	25
II.1.2.1.	Gradient de la densité et Bassin atomique.....	25
II.1.2.2.	Point critique.....	26

II.1.2.3. Nature de l'interaction intermoléculaire.....	27
II.1.3. NCI.....	28
II.1.3.1. Interactions fortes stabilisantes.....	29
II.1.3.2. Interactions forte déstabilisantes.....	29
II.1.3.3. Interactions faibles ou de Van der Waals.....	30
II.1.3.4. Visualisation des interactions non covalentes.....	30
II.1.4 NBO.....	31
II.1.5. MEP.....	32
II.1.6. EDA.....	32
Références bibliographiques.....	34

Chapitre III. Résultats et discussions

III.1. Méthodologie de calcul.....	37
III.2. Analyse énergétique.....	38
III.3. Structure.....	41
III.4. Analyse spectroscopique.....	45
III.4.1. Spectroscopie ultraviolette.....	45
III.4.1.1. Illustration des OM.....	50
III.4.2. FTIR.....	55
III.4.3. Spectroscopie de resonance magnétique du proton (RMN).....	58
III.5. Détermination des interactions intermoléculaires.....	59
III.5.1 Analyse AIM.....	59
III.5.2. Analyse des interactions non covalentes NCI.....	61

III.5.3. Carte de potentiel électronique (MEP).....	63
III.5.4. Analyse NBO.....	65
III.5.5. Analyse de l'énergie de décomposition (EDA).....	66
Conclusion générale.....	69
Références bibliographiques.....	70

Liste des figures

N°	Titre	Page
<i>Chapitre I</i>		
Figure I.1.	α -, β -, and γ -CD molecules. Reprinted from an open access source	6
Figure I.2.	Structures de cyclodextrines naturelles ; α -, β - et γ -cyclodextrines comprennent respectivement six, sept et huit unités de glucopyranose liées en α -(1→4) (à gauche) et une représentation schématique de la β -cyclodextrine (à droite)	7
Figure I.3	Représentation schématique de la formation des complexes d'inclusion de stœchiométries différentes	10
Figure I.4	Structure chimique des énantiomères du kétoprofène	14
Figure I.5	Mécanisme réactionnel de la préparation du kétoprofène	16
<i>Chapitre II</i>		
Figure II.1	Représentation des orbitales moléculaires HOMO et LUMO d'un nucléophile et d'un électrophile.	25
Figure II.2	Représentation AIM.	27
Figure II.3	Densité électronique quantique le long de l'axe intermoléculaire du système chimique H—H.	29
Figure II.4	(a) Diagramme de dispersion d'interaction non covalente (NCI) et (b) analyse en gradient de densité réduite (RDG) du complexe CAP-MAA.	30
Figure II.5	Mise en évidence des régions électrophiles et nucléophiles.	32

Chapitre III

Figure III.1	Structure proposée pour l'inclusion du kétoprofène dans la β -CD des deux orientations A et B.	37
Figure III.2	Représentation des interactions hydrogènes dans les différents complexes d'inclusions.	40
Figure III.3	Structure géométrique du kétoprofène.	44
Figure III.4	Spectres d'absorption de la β -CD, S kétoprofène ainsi que leurs complexes d'inclusions dans des deux orientations A et B.	48
Figure III.5	Spectres d'absorption de la β -CD, R kétoprofène ainsi que leurs complexes d'inclusions dans des deux orientations A et B.	49
Figure III.6	Spectres d'émissions du R/S-kétoprofène ainsi que leurs complexes d'inclusions dans des deux orientations A et B dans la β -CD.	49
Figure III.7	Illustration des OM du kétoprofène R/S ainsi que leur complexe d'inclusion.	50
Figure III.8	Structure du kétoprofène S.	58
Figures III.9	Représentation des points critiques des interactions HBs les plus significatives. Les structures analysées sont celles issues du calcul DFT : B3LYP/6-31G	61
Figures III.10	Diagrammes de dispersion d'interactions non covalentes (NCI) et analyses en gradient de densité réduite (RDG) des complexes d'inclusions du R/S kétoprofène dans la β -CD.	62
Figures III.11	Représentation du potentiel électrostatique moléculaire MEP.	64

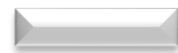
Liste des tableaux

N°	Titre	Page
<i>Chapitre I</i>		
Tableau I.1	Propriétés physico-chimiques de α , β et γ cyclodextrines	8
Tableau I.2	Les propriétés physico-chimiques du Kétoprofène.	15
<i>Chapitre II</i>		
Tableau II.1	Classement des différents points critiques.	27
<i>Chapitre III</i>		
Tableau III.1	Les différentes contributions énergétiques du kétoprofène, β -CD et leurs complexes d'inclusions obtenues par B3LYP/6-31G.	38
Tableau III.2	Paramètres géométriques des deux énantiomères R et S du kétoprofène. Avant et après complexation dans la β -CD obtenus par le calcul B3LYP/6-31G	42
Tableau III.3	Les transitions électroniques dans le R et S kétoprofène	46
Tableau III.4	Les transitions électroniques dans les complexes d'inclusion du R et S kétoprofène dans la β -CD avec les deux orientations A et B	47
Tableau III.5	Les fréquences de vibrations des différents groupements du R et S-Kétoprofène avant et après complexation.	56
Tableau III.6	Les valeurs des déplacements chimiques en (ppm) des entités (R-Kétoprofène ; S-Kétoprofène ; et leurs complexes d'inclusion dans la β -CD avec les orientations A et B).	58
Tableau III.7	Paramètres topologiques (au) des interactions HBs détectés dans les différents complexes d'inclusion.	60
Tableau III.8	Energie de stabilisation $E^{(2)}$ en kcal/mol, des interactions donneur-accepteur des complexes d'inclusions du R/S kétoprofène dans la β -CD.	65
Tableau III.9	Analyse de décomposition de l'énergie (B3LYP/6-31G)	66

Abréviations et Symboles

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdaux.
AIM	Atoms in molecules technique.
BD (1)	Bonding natural orbital of sigma type.
BD* (1)	Anti- bonding natural orbital of sigma* type.
B3LYP	Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr.
CR (1)	Center core pair.
CD	Cyclodextrine.
α-CD	Alpha-cyclodextrine.
β-CD	Béta-Cyclodextrine.
γ-CD	Gamma-cyclodextrine.
DFT	Density Functional Theory.
FTIR	Fourier Transform InfraRed spectroscopy.
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital.
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
LP	Lone pair.
LP*	An anti-bonding character of lone pair.
MEP	Potentiel électrostatique moléculaire.
NBO	Natural Bond Orbital.
NCI	Non-covalent interactions.
OM	Orbitale Moléculaire.
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire.
TMS	TetraMethylSilane.
UV	Ultraviolet.

Introduction générale



Introduction générale

La chimie supramoléculaire est la science qui étudie les interactions non covalentes entre atomes au sein d'une même molécule ou au sein d'un ensemble moléculaire [1].

Le développement de cette branche de chimie a induit un grand intérêt pour l'étude des molécules macrocycliques présentant des cavités intramoléculaires telles que les cyclodextrines [2]

Les complexes d'inclusions formés à partir de ces molécules sont devenus des modèles très répandus en raison de leurs structures moléculaires unique et aux diversités des applications tels que : solubilisation, protection physique et chimique, réduction de volatilité...

En effet, la formation de ces complexes d'inclusions est stabilisée par des interactions hôte-invité : Van der Waals, liaison hydrogène, interactions hydrophobes.....

La littérature montre qu'il est possible de déterminer la structure géométrique des complexes d'inclusion à partir des propriétés chimiques et physiques obtenues sur la base d'une étude envisagée à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles [3-4], tel que UV, RMN, infrarouge.

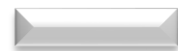
En plus, la modélisation moléculaire qui implique les méthodes de la chimie computationnelle aussi a pu fournir différentes informations sur la géométrie, les propriétés physico-chimiques ainsi la quantification des interactions intermoléculaires.

Pour investir dans ce domaine de chimie computationnelle et chimie supramoléculaire, nous avons étudié la complexation des deux énantiomères R et S de kétoprofène dans la β -CD qui possède une importante reconnaissance chirale aux énantiomères.

Dans notre travail, nous avons divisé ce mémoire en deux grandes parties :

- La partie bibliographique : comporte deux chapitres, le premier est réservé à la définition des cyclodextrines, leurs complexes d'inclusions ainsi que la molécule invitée kétoprofène et sa complexation dans la β -CD. Alors que le deuxième chapitre décrit les différentes techniques de la chimie computationnelle utilisées dans notre travail pour traiter les différentes propriétés et quantifier les interactions intermoléculaires.
- La deuxième partie : forme le cœur de ce mémoire regroupe la méthodologie suivie pour traiter le complexe d'inclusion R/S-kétoprofène/ β -CD et les résultats obtenus accompagnés par leurs interprétations.

Enfin, ce mémoire est clôturé par une conclusion générale sur les résultats obtenus.



Références bibliographiques

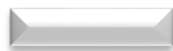
[1] József Szejtli. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. *Chem Rev*, **1998**, 30;98(5), 1743-1754.

[2] T Irie, K Uekama. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation. *J Pharm Sci*, **1997**, 86(2), 147-62.

[3] Martre, A.M, Mousset, G, Pouillen, P. Cyclodextrin host-guest inclusion complexes. Electrochemical characterization of a specific interaction with β - CD. *J. Electroanal. Chem.*, **1990**, 281, 279-282.

[4] FJ Otero-Espinar, S Anguiano-Igea, et al. Interaction of naproxen with β -cyclodextrin in solution and in the solid state. *Int. J. Pharm.* **1992**, 79, 149.

***Chapitre I : Cyclodextrines et leurs
complexes d'inclusions***



I.1 Les cyclodextrines

I.1.1 Introduction

Les recherches sur la chimie de la cyclodextrine sont en augmentation dans de nombreuses régions du monde (États-Unis, Canada, Hollande, Allemagne et Japon)

Les cyclodextrines sont des produits naturels alors que la plupart des autres hôtes contenant des groupes méthylène ou des systèmes benzénoïdes ont dû être synthétisés. Pour cette seule raison, les cyclodextrines sont plus facilement disponibles et sont utilisées dans une plus grande mesure à des fins de complexation [1].

Les cyclodextrines (CD) sont des oligosaccharides cycliques produits par la dégradation de l'amidon par la cyclodextrine gluconotransférase (CGTase). Les CD les plus courants et les plus réussis dans le commerce sont les α -, β - et γ -CD qui se composent respectivement de 6, 7 et 8 molécules de glucose [2].

Les CyD avec moins de six résidus glucose sont trop sollicités pour exister, alors que ceux avec plus de huit résidus sont très solubles, difficiles à isoler et peu étudiés à ce jour. γ -CyD, β -CyD et α -CyD sont communément appelés CyD natifs [3].

L'intérêt principal des CD réside dans leur capacité à former des complexes d'inclusion avec plusieurs composés [4].

Ce sont des molécules en forme d'anneau ou de tore et possèdent une cavité hydrophobe et un extérieur hydrophile. L'hydrophobicité de la cavité permet aux CD de s'associer à des molécules organiques non polaires ou à une partie de molécules organiques pour former des complexes d'inclusion [2].

Une ou deux molécules invitées peuvent être capturées par 1, 2 ou 3 cyclodextrines

I.1.2. Historique

En 1891, Villier isola environ 3 g d'un matériau, qui forme de beaux cristaux rayonnants, à partir de 1000 g d'amidon après digestion avec *B.amylobacter*, qu'il nomma «Cellulosine», plus tard connue sous le nom de CD. Selon d'autres auteurs, Villiers a probablement utilisé des cultures impures et les CD ont été produits par une contamination par *Bacillus macerans* [4].

La composition de la «cellulosine» a été déterminée comme étant $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$. Il n'a pas montré de propriétés réductrices et était résistant à l'hydrolyse acide [5].

La découverte des cyclodextrines n'est cependant pas attribuée à Villiers, mais à F. Schardinger. C'est ce dernier qui isola au début des années 1900 deux substances cristallines. Le scientifique les appela α - et β -dextrines, leur exacte architecture moléculaire n'étant pas encore connue à cette époque [6].

Ce n'est qu'en 1936, que Freudenberg et coll. arrive à la conclusion que les “dextrines de Schardinger” sont des oligosaccharides constitués d'un enchaînement d'unités maltoses liées par des liaisons α (1 \rightarrow 4) glycosidiques, et postule que ces produits sont cycliques [7].

En 1948, ils découvrent la γ cyclodextrine et élucident sa structure. En 1957, French rapporte l'existence de CDs plus grandes et publie la première revue sur les cyclodextrines. À la fin des années 1960, la préparation des CDs, leurs structures, leurs propriétés physicochimiques ainsi que leurs capacités à former des complexes d'inclusion ont été élucidées [8].

Mais la disponibilité des cyclodextrines et des coûts de production élevés a considérablement limité leurs recherches et applications jusqu'aux années 70 [9].

I.1.3 Nomenclature

Les cyclodextrines, parfois appelées dextrines de Schardinger, cycloamyloses ou cycloglucanes. Les cyclodextrines sont désignées par une lettre grecque pour désigner le nombre d'unités de glucose : α pour 6, β pour 7, γ pour 8 et ainsi de suite. Parfois, les α , β et γ -cyclodextrines sont appelées cyclohexaamylose, cycloheptaamylose et cyclooctaamylose [1].

L'utilisation de noms semi-systématiques pour les CD a été recommandée par la Commission mixte sur la nomenclature biochimique en 1996 « en citant le préfixe cyclo, suivi des termes indiquant le type de liaisons intersaccharidiques, le nombre d'unités et la terminaison « -ose » (par exemple, « Malot » pour les unités de glucose liées en α -1,4 ; « hexa » pour six). Les noms semi-systématiques, tels que cyclomaltohexaose pour le CD composé de six unités glycosylées liées α -1,4 ont été utilisés presque systématiquement comme descripteurs pour les petits CD avec la version de préfixe de lettre grecque. Il convient de noter que la terminaison « -ose »

implique un centre anomérique libre, qui n'est pas présent dans les CD. Une nomenclature systématique a été proposée où les oligosaccharides cycliques composés d'un seul type de résidu pourraient être nommés « en donnant le nom systématique du résidu glycosyle, précédé du type de liaison entre parenthèses, précédé à son tour de « cyclo- » avec un suffixe multiplicatif » (par exemple, cyclohexakis- (1,4) - α -D-glycosyle pour α -CD) [10].

I.1.4 Structure

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques de formule brute $(C_6H_{10}O_5)_n$ et comportant de 6 à 12 unités α -D-glucopyranose [11].

Les trois CD majeurs (α -, β - et γ -CD) sont des substances cristallines, homogènes et non hygroscopiques, qui sont des macro-anneaux en forme de tore constitués respectivement de 6, 7 et 8 unités de glucopyranose [2].

Les CDs sont souvent schématisés par un tore avec une cavité interne dont les dimensions varient selon le nombre d'unités glucose. Une étude RMN a montré que chaque unité glucose adopte une conformation de type chaise [12].

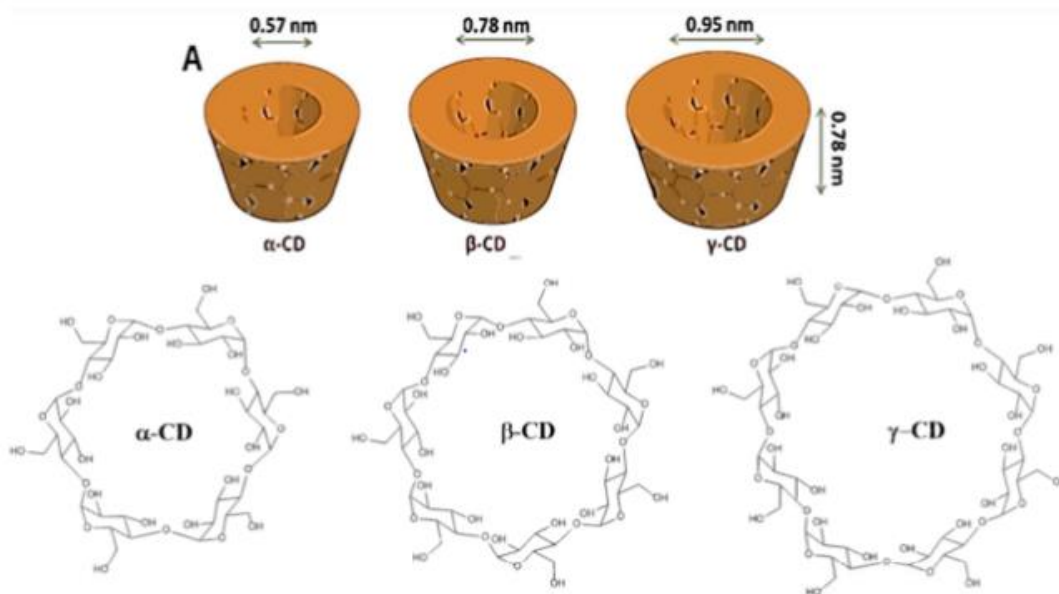


Figure I.1. Molécules α -, β -, et γ -CD. Réimprimé à partir d'une source en libre accès [13].

Cette organisation moléculaire délimite une cavité rendue relativement apolaire (hydrophobe) par la présence de ponts osidiques (-O-). C'est grâce au caractère amphiphile (hydrophile à l'extérieur, hydrophobe à l'intérieur) que les CD sont capables d'inclure dans leur cavité apolaire des molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau [14, 4].

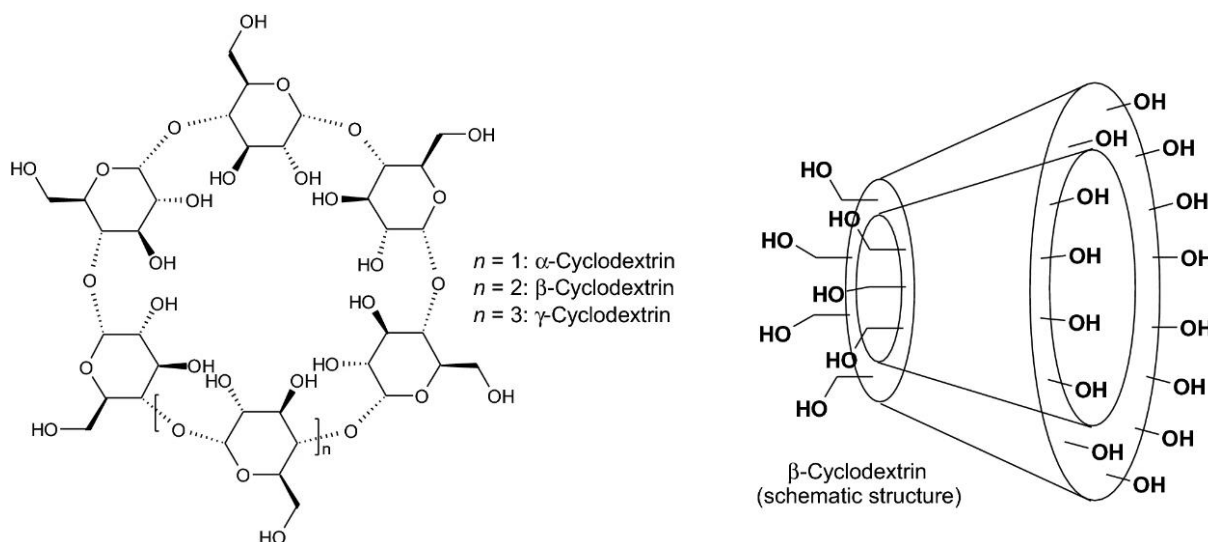


Figure 1.2. Structures de cyclodextrines naturelles ; α -, β - et γ -cyclodextrines comprennent respectivement six, sept et huit unités de glucopyranose liées en α -(1 \rightarrow 4) (à gauche) et une représentation schématique de la β -cyclodextrine (à droite) [15].

1.1.5 Propriétés physico-chimiques

Les propriétés physico- chimiques essentielles et les dimensions moléculaires des trois principales cyclodextrines sont données dans le Tableau (I.3) montrant une progression régulière des principales caractéristiques en fonction du nombre d'unités de glucose de la cyclodextrine. Néanmoins la solubilité dans l'eau de la β - cyclodextrine fait figure d'exception puisqu'elle est extrêmement faible comparée à celle des autres cyclodextrines. [16].

Cette faible valeur est due à l'orientation et de l'intensité des liaisons hydrogènes établies entre les groupes hydroxyles (C2-OH) et (C3-OH) des entités glucoses adjacents, car ces derniers interagissent moins avec l'eau [17].

Pour l' α -CD, les liaisons hydrogène sont incomplètes, car l'une de ces unités de glucopyranose est distordue, par conséquent il n'y a que 4 liaisons hydrogènes formées au lieu de 6. La γ -CD

est non coplanaire, a une structure plus flexible et se caractérise par un faible degré d'interaction entre les hydroxyles, sa solubilité dans l'eau est donc plus grande que celle de l' α -CD et la β -CD [18].

Tableau I.1. Propriétés physico-chimiques de α , β et γ cyclodextrines [10].

	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire ($g \cdot mol^{-1}$)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau à 25°C(g/l)	145	18.5	232
Point de fusion ($^{\circ}C$)	275	280	275
Diamètre de la cavité (nm)	0.47 – 0.53	0.60 – 0.65	0.75 – 0.83
Diamètre externe (nm)	1.4 – 1.5	1.5 – 1.6	1.7 – 1.8
Hauteur de tore (nm)	0.8	0.8	0.8
Volume de cavité (nm^3)	0.174	0.262	0.427

I.1.6 Applications

Les CDs et leurs complexes d'inclusion trouvent de nombreuses applications dans les domaines de l'industrie chimique, pharmaceutique, cosmétique, alimentaire et environnement. Ces applications tirent avantage des diverses conséquences possibles du processus d'« encapsulation » de la molécule invitée au sein de la CD [19] :

I.1.6.1 Domaine pharmaceutique

Les CD agissent en tant que système de transport de médicament en raison de leur capacité de changer les propriétés des molécules invitées par formation des complexes d'inclusion [20].

Les cyclodextrines peuvent intervenir, encore dans le stockage ; la protection de dégradation et l'absorption du médicament. Elles peuvent encore éliminer ou diminuer l'odeur ou le goût désagréable [21].

I.1.6.2 Domaine alimentaire

Les CD sont utilisés pour supprimer ou masquer les composants indésirables et pour reléguer avec le temps les constituants désirés. Les cyclodextrines sont également utilisées pour protéger et faire reléguer les arômes [22].

I.1.6.3 Analyse chimique

Les CDS sont utilisés intensivement dans la séparation, en raison de leur capacité de distinguer entre les isomères de position, les groupes fonctionnels, les homologues et les agents les plus utiles pour une large gamme de séparation. Elles sont encore utilisées en tant que ligands chimiquement collés ou absorbés dans la phase mobile [23].

I.1.6.4 Cosmétologie

Les cyclodextrines sont encore employées dans les industries cosmétiques et parfumeries. Elles sont utilisées pour diminuer la volatilité des parfums et les reléguer instantanément. En cosmétique divers composés dans une crème à base d'eau (émulsion eau/huile) sont stabilisés grâce aux cyclodextrines [24].

I.1.6.5 Environnement

Les CDs peuvent jouer un rôle important dans la science environnementale en termes de solubilisation des contaminants organiques, de l'enrichissement et du déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol ; de l'eau et de l'atmosphère.

Les CD sont également utilisés dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminants. [23]

I.2 Complexe d'inclusion

Un complexe d'inclusion est une espèce chimique constituée par l'association de deux ou plusieurs molécules. La molécule hôte est capable d'inclure la molécule invitée dans sa cavité, ce qui résulte en une encapsulation stable sans formation de liaison covalente [25].

Les cyclodextrines sont capables de former des complexes d'inclusion avec des composés ayant une taille compatible avec les dimensions de la cavité [26].

Dans une solution aqueuse, la cavité cyclodextrine légèrement apolaire est occupée par des molécules d'eau qui sont énergétiquement défavorisées (interaction polaire-apolaire), et peuvent donc être facilement remplacées par des « molécules invitées » appropriées qui sont moins polaires que l'eau. La cyclodextrine dissoute est la molécule « hôte », et la « force motrice » de la formation du complexe est la substitution des molécules d'eau à haute enthalpie par une molécule « invitée » appropriée. Une, deux ou trois molécules de cyclodextrine contiennent une ou plusieurs molécules « invitées » piégées.

Le plus souvent, le ratio hôte : invité est de 1 : 1. C'est l'essence de « l'encapsulation moléculaire ». C'est le cas le plus simple et le plus fréquent. Cependant 2:1, 1:2, 2:2, voire des associations plus compliquées, et des équilibres d'ordre supérieur existent, presque toujours simultanément. [27]

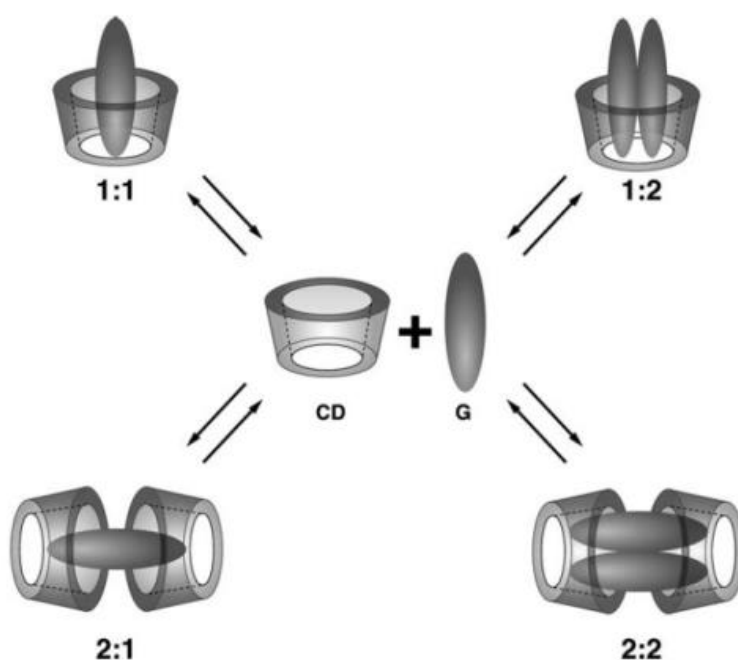


Figure I.3. Représentation schématique de la formation des complexes d'inclusion de stoechiométries différentes [28].

I.2.1 Formation de complexes d'inclusion

Les CD peuvent être considérés comme des capsules vides d'une certaine taille moléculaire.

En conséquence, les CD sont capables de former un « complexe d'inclusion » avec une grande variété de molécules hôtes hydrophobes, ce qui est la clé de leurs applications réussies. L'une des molécules, « l'hôte », comprend, totalement ou partiellement, les molécules « invitées » par des forces physiques [29, 30].

La complexation est un phénomène moléculaire où une molécule d'invité et une molécule de CD entrent en contact l'une avec l'autre pour s'associer et former un complexe [31,32]

La formation du complexe d'inclusion est le résultat de plusieurs effets agissants simultanément. Ces effets comprennent :

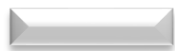
- Des interactions hydrophobes entre l'hôte et l'invité,
- Des interactions de Van Der Waals (interactions dipôle/dipôle),
- Des liaisons hydrogènes entre les groupements hydroxyles des cyclodextrines et certaines molécules invitées. [33]

I.2.1.1 Les interactions de Van Der Waals

Tous les types de forces de van der Waals (dispersion de Keesom, Debye et London) participent à la construction du complexe d'inclusion de cyclodextrine. La cyclodextrine en tant que molécule polarisée existe un moment dipolaire assez grand (10-20 D) et la direction des points de moment dipolaire de la jante secondaire à la jante primaire. Par conséquent, de nombreuses molécules invitées avec des moments dipolaires entraînent une augmentation de l'énergie de l'interaction au sein du système cyclodextrine-invité. [34]

I.2.1.2 Les interactions hydrophobes entre l'hôte et l'invité

Dans le processus des complexes d'inclusion de cyclodextrine, ce facteur découle du fait que les distributions des molécules d'eau du système hôte-invité sont affectées par la modification de l'interaction. L'eau est hostile à la cavité de la cyclodextrine en raison de l'absence d'interaction électrostatique ou de liaison hydrogène entre elles. De même, l'eau est défavorable à l'hôte hydrophobe. L'entrée de molécules hydrophobes dans le système cyclodextrine / solvant provoque l'extraction et le réarrangement des molécules d'eau dans la cavité [34].



1.2.1.3 Formation des liaisons hydrogène

Parmi les molécules polaires, celles qui comportent des atomes d'hydrogène présentent parfois des interactions plus fortes que celles des forces de Van der Waals. L'atome d'hydrogène « fait le pont » entre deux atomes ou plus alors qu'il n'a qu'un électron. Cette liaison hydrogène n'est donc pas une liaison ordinaire. Elle ne se manifeste qu'avec des atomes très électronégatifs. Une liaison hydrogène peut s'établir entre un atome d'hydrogène lié par covalence à un atome A très électronégatif (F, O, N) et un atome B très électronégatif porteur d'un doublet non liant. La longueur de la liaison hydrogène est de 200 pm environ [35].

1.2.2 Conséquences d'une inclusion

La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée confère à ce complexe des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la CD et de la molécule incluse prise séparément : [36]

- Modification de la solubilité dans l'eau ;
- Modification des propriétés spectrales ;
- Modification de la réactivité chimique due à la molécule ;
- Diminution de la diffusion et de la volatilité (dans le cas de substances volatiles) ;
- Modification des propriétés chirales ;
- Modification des propriétés biologiques (par exemple, le caractère hémolytique).

1.2.2 Caractérisation des complexes d'inclusion

La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée peut être vérifiée à l'aide de différentes méthodes d'analyse. [37]

1.2.2.1 Spectrophotométrie UV-visible

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée en solution [38].

Elle est particulièrement intéressante pour la mise en évidence de la formation des complexes d'inclusion. Mais il faut que la molécule étudiée absorbe à des longueurs d'onde différentes de celle des CDs [39,40].

1.2.2.2 Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La spectrométrie RMN est une méthode importante qui permet d'expliquer la structure des composés organiques, particulièrement à l'état liquide. Le principe de l'étude des complexes d'inclusion repose sur le fait que si la molécule invitée pénètre dans la cavité des CDs, les atomes d'hydrogène situés à l'intérieur de la cavité seront considérablement perturbés, tandis que ceux qui se trouvent sur la surface externe ne seront pas influencés [41,42].

1.2.2.3 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

La spectroscopie infrarouge est une méthode d'analyse qui permet d'étudier l'arrangement des atomes et les distances interatomiques. Ces mesures sont généralement réalisées avec un échantillon à l'état solide [43].

La spectrophotométrie FTIR est utilisée depuis de nombreuses années pour identifier directement la formation de complexes d'inclusion CD/invité. Cette méthode donne rapidement un aperçu sur l'inclusion d'un invité dans la cavité de CD, en comparant le spectre du complexe à ceux de l'invité et de la CD en question. [44]

1.2.2.4 Diffraction des rayons X (DRX)

La diffraction des rayons X des monocristaux est une technique d'une valeur exceptionnelle à partir de laquelle on peut obtenir des informations sur la structure tridimensionnelle des molécules d'accueil de la CD et leurs complexes. Plus spécifiquement, on peut obtenir des détails sur le mode de l'inclusion de l'hôte dans la cavité de la CD, la conformation de la molécule d'invités comprenant, la nature des interactions hôte-invité (par exemple, la liaison hydrogène / contacts hydrophobes) et le rôle de structure de l'eau. [45]

I.2.2.5 Analyse calorimétrique différentielle (DSC)

La DSC est utilisée pour la mise en évidence de la formation des complexes d'inclusion sous forme solide. Suite à la complexation, les propriétés thermodynamiques des composés changent permettant de déceler la modification ou la disparition du pic caractéristique de l'invité correspondant à son évaporation ou sa fusion suite à l'encapsulation [46].

I.3. Kétoprofène

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des produits pharmaceutiques largement utilisés, dont beaucoup sont associés à un succès incontestable dans le traitement d'un large éventail d'affections. [47]

L'un des AINS est le Kétoprofène et est l'un des profènes les plus populaires [48].

I.3.1 Structure

Le kétoprofène, également connu sous le nom d'acide (RS) - 2 - (3 -benzoylphényl) - propionique, a une formule chimique de $C_{16}H_{14}O_3$ et appartient aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il existe sous forme d'anion carboxylate [49], et possède une fonction cétone très appropriée. La présence du groupe carboxylique attaché avec un atome de carbone asymétrique fait du kétoprofène un acide faible [50]

Il existe sous forme de deux énantiomères R et S ; ces formes sont dues à la présence d'un centre chiral attaché à un groupement acide carboxylique, un groupe méthyle et aryle [51,52] comme le montre la figure I.1.

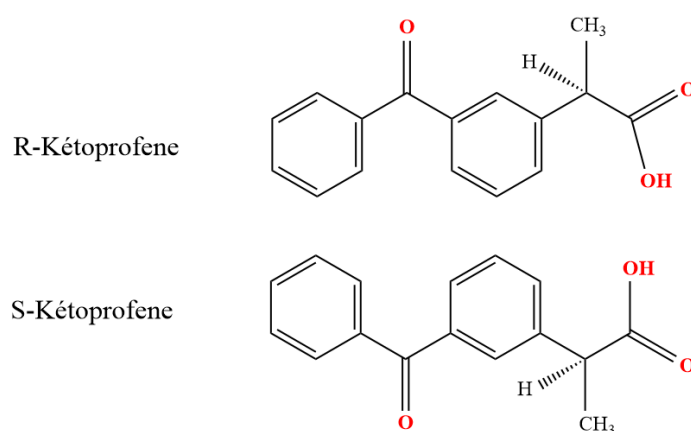


Figure I.4. Structure chimique des énantiomères du kétoprofène.

I.3.2 Propriétés physico-chimiques

Le kétoprofène est une poudre légèrement colorée, inodore, insipide avec une poussière irritante [53].

Il doit être protégé de la lumière et de l'humidité. Il est stable à température ambiante. Il a été dissous dans de l'acétate d'éthyle et stocké pendant plusieurs semaines à 4 °C sans décomposition détectable [54]. C'est un médicament actuellement commercialisé dans le monde sous diverses formes : gélules, solutions injectables, suppositoires et gel topique. [55]

Tableau I.2. Les propriétés physico-chimiques du Kétoprofène.

Formule	C ₁₆ H ₁₄ O ₃ [Isomères]
Masse molaire	254,2806 ± 0,0147 g/mol C 75,57 %, H 5,55 %, O 18,88 %,
Description physique	Solide
T° fusion	94 °C
Solubilité	51 mg·L ⁻¹ eau
pKa	4.45
Demi-vie d'élim.	Environ 2 heures

I.3.3 Préparation et Synthèse

Le kétoprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien très puissant et sûr du groupe des dérivés de l'acide propionique, a été synthétisé en France par les chimistes de Rhône-Poulenc en 1967, 3 ans après le prototype de l'ibuprofène. Le kétoprofène a été introduit en 1973 en France et au Royaume-Uni pour un usage anti-inflammatoire. [56]

Il a été synthétisé à partir de la 3-méthylbenzophénone, qui subit une bromation et forme la 3-bromo-méthylbenzophénone.

La réduction du produit résultant par le cyanure de sodium donne la 3-cyanométhylbenzophénone, que l'on fait réagir avec l'ester diéthylique de l'acide carbonique en présence d'éthylate de sodium.

Le dérivé d'ester cyanoacétique résultant est alkylé par l'iodure de méthyle et le produit résultant subit une hydrolyse acide, formant du kétoprofène [57].

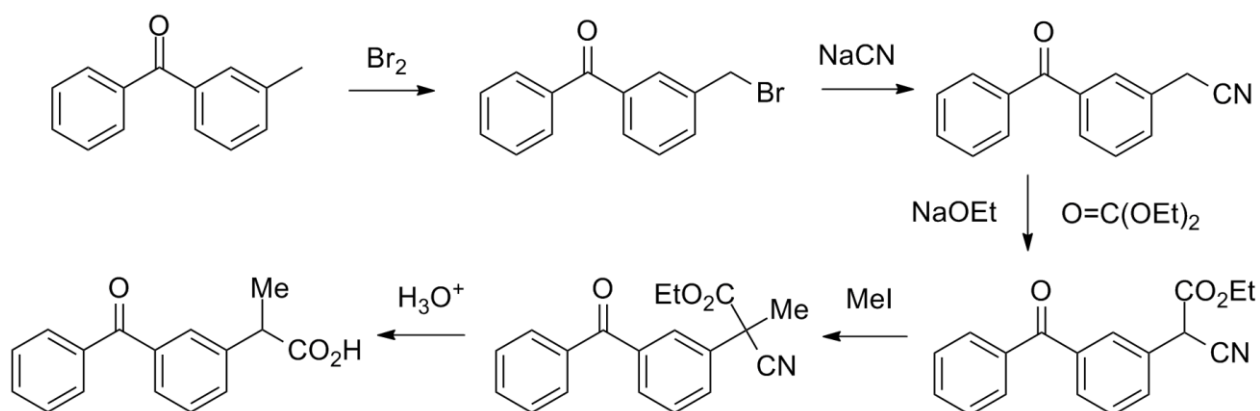


Figure I.5. Mécanisme réactionnel de la préparation du kétoprofène. [58]

I.3.4 Intérêt

En 1973, le kétoprofène a été introduit en France et au Royaume-Uni sous forme de gélules de 50 mg (posologie journalière recommandée de 150 à 300 mg). Les résultats de plusieurs études contrôlées par placebo réalisées en même temps ont démontré l'efficacité du kétoprofène (200 mg / jour) dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose de la hanche et du genou. [59]

Ces traitements reposent principalement sur l'inhibition de la synthèse des leucotriènes et des prostaglandines. Le S-kétoprofène contient une forte capacité inhibitrice pour la plupart des enzymes cyclooxygénases tandis que le R-kétoprofène contient une capacité inhibitrice plus faible, environ 100 fois moins envers la cyclooxygénase -2 et 30 à 5000 fois moins envers la cyclooxygénase -1. Le R-kétoprofène a plus d'effets sur l'activité analgésique que le S-kétoprofène [60, 61].

I.3.4 Complexe d'inclusion du Kétoprofène avec la β -CD

La solubilité aqueuse du kétoprofène est médiocre et les concentrations plasmatiques maximales se produisent environ 0,5 à 2,0 h après une dose orale. Lorsque le kétoprofène est administré avec de la nourriture, sa biodisponibilité n'est pas modifiée, mais la prise alimentaire réduit la C_{\max} d'environ la moitié et augmente le temps moyen pour atteindre la concentration

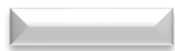
maximale. La fluctuation des pics plasmatiques peut également être influencée par des changements circadiens dans le processus d'absorption [62].

L'amélioration de la biodisponibilité est généralement basée sur l'augmentation de la solubilité aqueuse et de la vitesse de dissolution du kétoprofène.

La formation des complexes d'inclusion est l'une des méthodes les plus utilisées et efficaces pour améliorer la solubilité de la molécule.

Il est bien connu que la cyclodextrine forme des complexes d'inclusion avec divers anti-inflammatoires non stéroïdiens [63].

Les complexes d'inclusion des énantiomères R-kétoprofène et S-kétoprofène avec la β -cyclodextrine (β -CD) en solution aqueuse ont été étudiés en utilisant diverses techniques spectroscopiques telles que Raman, FTIR, UV et fluorescence. Les différentes intensités relatives et les décalages de bande caractéristiques des deux énantiomères des spectres Raman suggèrent une interaction différente lorsqu'ils sont complexés avec β -CD. Les expériences Raman ont révélé une diminution notable de la vibration C = C et de la déformation de l'anneau, ce qui indique l'enrobage du kétoprofène à l'intérieur de la cavité β -CD. Il a été révélé que des différences distinctes entre le R- et le S-kétoprofène en présence de β -CD à pH neutre. Le rapport stœchiométrique et la constante de liaison des complexes d'inclusion ont été calculés à l'aide du tracé Benesi – Hildebrand. Les deux énantiomères ont montré un rapport de stœchiométrie de 1: 1 complexe d'inclusion avec β -CD. La constante de liaison du R - kétoprofène (4088 M^{-1}) est supérieure à celle du S - kétoprofène (2547 M^{-1}). Ces valeurs indiquaient que la β -CD formait des complexes d'inclusion plus préférentiellement avec le R-kétoprofène qu'avec le S-kétoprofène. Les résultats ont démontré que la β -CD peut être utilisée comme un sélecteur chiral prometteur pour les énantiomères du kétoprofène.[23]



Références bibliographiques

- [1] Myron L. Bender, Makoto Komiyama. Cyclodextrin Chemistry.1. Springer-Verlag Berlin Heidelberg , **1978**, 96\106.
- [2] Zhengyu Jin, Zhengyu Jin. Cyclodextrin Chemistry: Preparation and Application. 1. Zheng-Yu Jin ,Jiangnan University, China,**2013**,292.
- [3] Kenneth A. Connors. The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution, Chem Rev, **1997**, 97, 1325–1357.
- [4] Jo´zsef Szejtli. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. Chem Rev, **1998**, 98, 1743–1753.
- [5] József, Szejtli. Past, present, and future of cyclodextrinresearch. Pure Appl Chem, **2004**, 76, 1825–1845.
- [6] Castagne, D., Evrard, B., Nusgens, B. et al. Effect of β -cyclodextrin and its derivatives on caveolae disruption. relationships with their cholesterol extraction capacities. J Incl Phenom Macrocycl Chem **2010**, 67, 369–376.
- [7] Stéphane MOUTARD. Relation entre la structure et les propriétés d'organisation de nouvelles cyclodextrines amphiphiles. these de doctorat, Université de Picardie Jules Verne,**2013**.
- [8] Romain JACQUET. Cyclodextrines hydrophiles : caractérisation et étude de leurs propriétés énanti-sélective et complexante. Utilisation de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse. These de Doctorat, University d'Orléans. **2006**.
- [9] Haitao Yang. β -cyclodextrin complexation and formulationas an anti-HIV microbicide. these de doctorat, China Pharmaceutical University. **1996**.
- [10] József Szejtli. Cyclodextrin Technology. 1. Springer Netherlands, **1988**.
- [11] LACHI Nadia, Etude des Complexes d'inclusion avec la Méthode ONIOM, these de doctorat, Université 8 Mai 1945 Guelma ,**2015**.
- [12] J.Szejtli. Cyclodextrins and their Inclusion Complexes. Budapest,Hungary. Akademiai Kiado, **1982**.

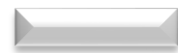
- [13] http://btebulletin.com/?page_id=1024
- [14] K. Matsunga, M, et al. Application of γ -Cyclodextrin to the Separation of Compounds Extracted with Organic Solvents. *Anal. Chem.* **1904**, 56, 1980-1982
- [15] Hădărugă, N.G., Bandur, G.N., David, I. et al. A review on thermal analyses of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. *Environ Chem Lett*, **2019**, 17, 349–373.
- [16] ROBERT I. GELB, L, et al. Acid Dissociation of Cyclooctaamylose . *BIOORGANIC CHEMISTRY*, **1982**, 11, 274-280.
- [17] Benhadi Siham. Greffage de cyclodextrines modifiées par traitement Corona sur matériaux celluloseux. Thèse de Doctorat, Université Henri Poincaré Nancy 1, **2010**.
- [18] Enrico Redenti, et al. Experimental and theoretical analysis of the interaction of (\pm)-cis-ketoconazole with β -cyclodextrin in the presence of (+)-l-Tartaric acid, **1999**, 88, 599-607.
- [19] Wolfram Saenger. Cyclodextrin inclusion compounds in research and industry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*, **1980**, 19, 344.
- [20] Kaneto Uekama, et al. Cyclodextrin Drug Carrier Systems. *Chem. Rev*, **1998**, 98, 2045.
- [21] Laurence Moine, et al. Associations between a hydrophobically modified, degradable, poly (malic acid) and a β -cyclodextrin polymer in solution. *Polym. Int*, **2001**, 50, 663.
- [22] Astray, et al. A review on the use of cyclodextrins in foods. *Food Hydrocolloids*, **2009**, 23, 1631.
- [23] ATTOUI YAHIA Hassina. Contribution De La Modélisation Moléculaire A L'étude Des Propriétés Structurales Et Electroniques Du Complexe D'inclusion Benzocaine/ β -Cyclodextrine Par Les Méthodes Quanto-Chimiques. these de doctorat, UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA, **2018**.
- [24] Sandrine Weisse. Complexes cyclodextrines / ester de vitamine A : stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée. Thèse de doctorat, Université Paris XI, **2002**.
- [25] Crini,G., Morcellet,M., Morin,N. *L'actualité chimique*, **2001**, 247, 18.
- [26] French D. THE SCHARDINGER DEXTRINS. *Adv.Carbohydrate Chem*, **1957**, 12, 189.

- [27] József Szejtli. Introduction et aperçu général de la chimie de la cyclodextrine. Chem. Tour, **1998**, 98, 1743 – 1753
- [28] Giani Andrea Linde, Antonio Laverde Jr, and Nelson Barros Colauto. Changes to Taste Perception in the Food Industry: Use of Cyclodextrins. Springer Science Business Media, LLC, Chapitre 8, **2011**.
- [29] Martin Del Valle, EM. Cyclodextrins and their uses: A review. Process Biochemistry, **2004**, 39, 1033–1046.
- [30] Saito, Y. T. Cserháti, E. Forgács. Cyclodextrins in Chromatography. Anal Bioanal Chem, **2004**, 379, 6–7.
- [31] Shieh, WJ and AR Hedges. Properties and applications of cyclodextrins. Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry, **1996**, 33(5), 673–683.
- [32] Rajewski, RA and VJ Stella. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 2. In vivo drug delivery. Journal of Pharmaceutical Sciences, **1996**, 85(11), 1142–1169.
- [33] Céline GLANT. Nouveaux complexes polyelectrolytes impliquant un polymère de β -cyclodextrines : un tensioactif cationique et un polyanion. Thèse de Doctorat, Université de PARIS XII, **2003**.
- [34] Wenting Hu. Stimuli responsive cyclodextrin-based supramolecular polymers. Organic chemistry. Sorbonne Université, **2019**.
- [35] SAKINA HAIHAHEM. Etude computationnelle des complexes d'inclusion de Métobromuron, Paeonolavec la β -Cyclodextrine. Thèse de doctorat, Université 8 mai 1945, **2013**.
- [36] D. Kois, U.H. Brinker. Metal Catalyzed Reductive C-C Bond Formation. J. Am Chem. Soc, **1998**, 45, 4314-4319.
- [37] ATTOUI YAHIA Hassina. Contribution De La Modélisation Moléculaire A L'étude Des Propriétés Structurales Et Electroniques Du Complexe D'inclusion Benzocaine/ β -Cyclodextrine Par Les Méthodes Quanto-Chimiques. Thèse de doctorat, UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA, **2018**.

- [38] K. Sekiguchi et N. Obi. Studies on absorption of eutectic mixture. Ii. Absorption of fused conglomerates of chloraphenicol and urea in rabbits. *Chem Pharma Bull*, **1964**, 12, 134-144.
- [39] M. S. A. Khan. Solid dispersions: Formulation, charictérisation, permeability and genomec evaluation. these de doctorat, Université d'Aston, Angleterre, **2010**.
- [40] M. Tharin . Synthèse de polyéthers linéaires et cycliques substitués par des cyclodextrines. Application en chromatographie gazeuse et électrophorèse capillaire, thèse de doctorat, Université de Neuchâtel, France, **2002**.
- [41] P. JOB. Formation and stability of inorganic complexes in solution. *Ann. Chim.*, **1928**, (9), 113-203.
- [42] D. Duchene. Cyclodextrin and their Industriel Uses. Editions de Santé. Paris, **1987**.
- [43] S. Charumane, S. OKONOKI, et J. Sirithunyalug. Improvement of the Dissolution Rate by Surface Solid Dispersion. *CMU. Journal*, **2004**, (3), 77.
- [44] Nicolescu et al. Methodology of Transdisciplinarity–Levels of Reality, Logic of the Included Middle and Complexity. *Transdisciplinary Journal of Engineering & Science*, **2010**, 1(1).
- [45] Harata K. in *Comprehensive Supramolecular Chemistry, Cyclodextrins*. eds. Atwood J. L, Davies J. E. D, MacNicol D. D. and F.Vögtle, Pergamon, UK, **1996**, ch.3, 9.
- [46] Takahashi et al. Revising the Halofit Model for the Nonlinear Matter Power Spectrum. *arXiv*, **2012**, 1208-2701.
- [47] Klefah A. Mechanism of Photoinduced Decomposition of Ketoprofen. *J. Med. Chem*, **2007**, 50, 1735-1743.
- [48] Branka Katugin-Ramem. Radiation sterilization of ketoprofen. *Radiation Physics and Chemistry*, **2005**, 73, 111–116.
- [49] Boscá, F, et al. Photoreactivity of the Nonsteroidal Anti-inflammatory 2-Arylpropionic Acids with Photosensitizing Side Effects¶. *Photochemistry and photobiology*, **2001**, 74 (5), 637-655.
- [50] Shohin IE1, Kulinich JI, Ramenskaya GV, et al. Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: ketoprofen. *J. Pharm. Sci*, **2012**, 101, 3593-3603.

- [51] A. Obaid, et al. Spectroscopic studies for the inclusion complexation of ketoprofen enantiomers with β -cyclodextrin. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **2020**, S1386-1425(20), 30653-3.
- [52] Y. Wicaksono, D. Setyawan, S. Siswodihardjo. Phase diagram and thermodynamic properties of ketoprofen-succinic acid binary mixtures. *Jurnal ILMU DASAR*, **2018**, 19, 99-104.
- [53] Gary G. Liversidge. KETOPROFEN. *Analytical Profiles of Drug Substances. Volume 10*, **1981**.
- [54] De Grave, J., Frankinet, C., Gielen, J.E. *Biomed. Mass. Spectrom.* **1979**, 6 (6), 249-52.
- [55] Thomas G. Kantor, M.D. Ketoprofen: A Review of Its Pharmacologic and Clinical Properties. *Pharmacotherapy*, **1986**, 6(3), 93-103.
- [56] Thomas G. Kantor, M.D. Ketoprofen: A Review of Its Pharmacologic and Clinical Properties. *Pharmacotherapy*, **1986**, 6(3), 93-103.
- [57] R.S. Vardanyan et V.J. Hruby. *Synthesis of Essential Drugs*. **2006**, 978-0-444-52166-8
- [58] https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ketoprofen_synthesis.png
- [59] B. Avouac, MD, and M. Teule, MD. Ketoprofen: The European Experience. *J Clin Pharmacol*, **1988**, 28, 82-87.
- [60] S A Cooper, et al. Analgesic efficacy and safety of (R)- ketoprofen in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol*, **1998**, 38(2S), 11S-18S.
- [61] Landoni, M, Soraci, A. Pharmacology of chiral compounds 2-arylpropionic acid derivatives. *Current drug metabolism* **2001**, 2 (1), 37-51.
- [62] Medical Economics. *Physicians' Desk Reference 2001: Pdr (Physicians' Desk Reference (Pdr)). Company, Inc., NJ*, **2001**.
- [63] P. T. Tayade. Inclusion complexes of Ketoprofen with beta-cyclodextrins: Oral pharmacokinetics of Ketoprofen in human. *Indian J Pharm Sci*, **2006**, 68 (2), 164-170.

***Chapitre II. Concepts et méthodes
de la chimie quantique***



II.1. Modélisation des interactions intermoléculaires

II.1.1. Orbitales moléculaires frontières HOMO-LUMO

Une combinaison linéaire des orbitales atomiques donnent naissance aux orbitales moléculaires différentes (OM) [1].

Une première simplification peut être faite en remarquant qu'une interaction à 2 électrons est stabilisante et une interaction à 4 électrons est déstabilisante. Fukui (prix Nobel 1981) a alors introduit en 1952 une approximation [2].

Il a montré l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique des hydrocarbures aromatiques.

D'après Fukui, les premières orbitales concernées dans une interaction chimique sont la dernière orbitale occupée HOMO (Highest Occupied Molecular Orbitals) et la première orbitale inoccupée LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbitals). Ces deux orbitales qualifiées de « frontières » sont séparées par une énergie appelée bande interdite (« gap » en anglais). [2]

La stabilisation des molécules dépend principalement de l'écart énergétique entre HOMO (HO) et LUMO (BV).

Dans le cas de réactions à fortes propriétés ioniques, le problème devient plus simple. En fait, les nucléophiles (ou tout composé riche en électrons) donne facilement des électrons ; par conséquent il réagit par son OM **HOMO** qui est le plus énergétique.

En revanche, les électrophiles (un composé qui manque d'électrons) ont tendance à accepter des électrons qui ne peuvent être localisés que dans des orbitales vides ; ils réagissent donc avec son OM **LUMO** qui a l'énergie la plus basse.

Nucléophile / électrophile

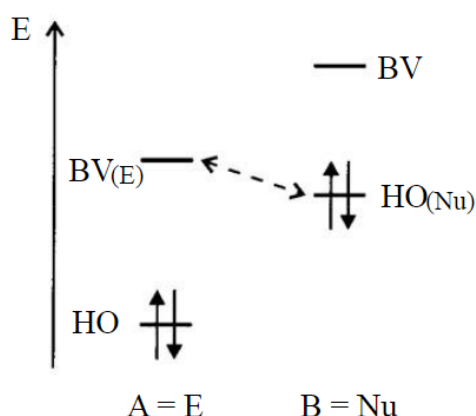


Figure II.1. Représentation des orbitales moléculaires HOMO et LUMO d'un nucléophile et d'un électrophile.

II.1.2. Analyse topologique QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules)

La théorie QTAIM (« Quantum Theory of Atoms in Molecules »), développée par Richard Bader et son groupe est la plus ancienne et la plus connue des méthodes d'analyse topologique de la densité électronique. Elle propose une définition rigoureuse de ce qu'est un atome dans une molécule et offre ainsi un moyen de « partitionner » de manière univoque une molécule en atomes ; cela permet ensuite de clairement définir et caractériser la liaison chimique. D'un point de vue QTAIM, une molécule est définie dans l'espace réel comme un ensemble d'atomes en interaction par la mécanique quantique des systèmes ouverts [3].

II.1.2.1. Gradient de la densité et Bassin atomique

Bader définit un atome comme étant l'union d'un attracteur nucléaire et du bassin électronique l'entourant. Dans une molécule, ces bassins sont délimités par les séparatrices entre deux atomes A et B formant une surface interatomique S_{AB} , dite de flux nul, respectant l'équation :

$$S_{AB}. e^{\vec{r}} = \nabla \rho(r). (r) = 0$$

Avec $\rho(r)$ la densité électronique à un point r de l'espace et $n(r)$ un vecteur perpendiculaire à la surface interatomique. Cette condition explicite le fait qu'aucune « trajectoire » de densité électronique ne traverse cette surface interatomique. [4]

Cette procédure permet ainsi de réaliser un découpage de l'espace moléculaire en atomes. Ces derniers sont reliés par des liaisons caractérisées au moyen de leur point critique de liaison BCP. [1].

Le gradient $\nabla\rho$ de la densité électronique $\rho(x, y, z)$ est une grandeur vectorielle définie via des dérivées partielles :

$$\nabla\rho = \frac{\partial\rho}{\partial x}\mathbf{u}_x + \frac{\partial\rho}{\partial y}\mathbf{u}_y + \frac{\partial\rho}{\partial z}\mathbf{u}_z.$$

Avec u_x, u_y et u_z trois vecteurs unitaires. Le gradient de densité est défini en chaque point de l'espace et pour le déterminer on procède de la manière suivante. On part d'un point quelconque de l'espace ; en ce point le gradient est calculé et un "pas" selon la trajectoire vers la densité croissante est suivi. Ce processus ainsi répété avec différents points de l'espace, nous permet de tracer les trajectoires du gradient vers tous les points critiques. Or les maximas de la densité électronique se trouvent au niveau des noyaux ; tout point de l'espace est donc relié à un des noyaux par le biais d'une trajectoire. Les noyaux sont alors appelés les attracteurs du gradient et l'ensemble des points dont la trajectoire finit sur un noyau forme le bassin atomique associé [5].

II.1.2.2. Point critique

Dans la théorie quantique AIM, un point critique est un point de l'espace réel (repéré par le vecteur position r^c) où le gradient de la densité électronique s'annule :

$$\nabla^{\rightarrow}(r^c) = 0^{\rightarrow}$$

Pour classer les différents types de points critiques, il faut trouver un critère de différenciation. [6]

Tableau II.1. Classement des différents points critiques.

(Rang, Signature)	Point critique
(3, -3)	Attracteur (non) nucléaire (Maximum local)
(3, -1)	Point critique de liaison (2 Maxima, 1 minimum)
(3, +1)	Point critique d'anneau (2 minima, 1 minimum)
(3, +3)	Point critique de cage (Minimum local)

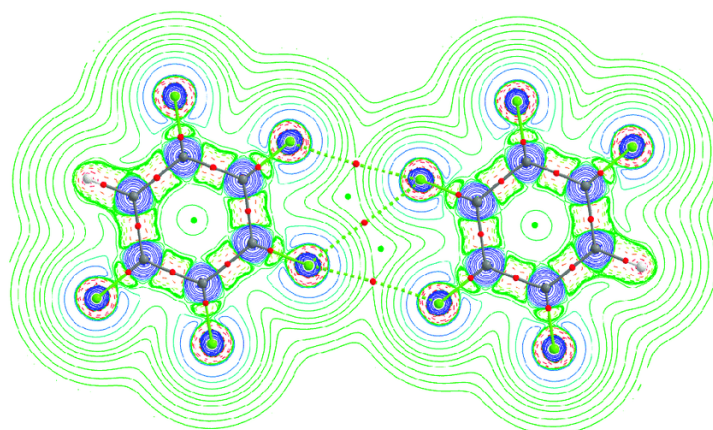


Figure II.2. Représentation AIM.

Pour une distribution électronique, le nombre de points critiques présent dans un système moléculaire doit vérifier la relation de Poincaré-Hopf suivante :

$$n(3, -3) - n(3, -1) + n(3, +1) - n(3, +3) = 1$$

L'existence d'un "chemin de liaison" ou BCP entre deux atomes est une condition suffisante et nécessaire à l'existence d'une liaison chimique entre deux atomes [7]

II.1.2.3. Nature de l'interaction intermoléculaire

Le Laplacien de la densité électronique $\nabla^2\rho(\vec{r})$ (défini plus haut comme étant la trace de la Hessienne) évalué au BCP traduit un appauvrissement (ou un enrichissement) local de la densité électronique si $\nabla^2\rho_{\text{BCP}} > 0$ (ou si $\nabla^2\rho_{\text{BCP}} < 0$).

En général, les liaisons chimiques sont classées en deux catégories : [8,9]

- Interaction à partage d'électron (Shared Interaction) : le Laplacien de la densité est négatif au point BCP : $\nabla^2\rho_{\text{BCP}} < 0$. Ce type d'interaction se produit souvent entre les atomes liés par une "liaison covalente".

- Interaction à couche fermée (Closed Shell Interaction) : le Laplacien de la densité est positive au point BCP : $\nabla^2\rho_{\text{BCP}} > 0$. Ce type d'interaction correspond aux interactions "ioniques" et "van der Waals".

Ces deux types d'interactions constituent des cas limites entre lesquels il existe divers types d'interactions intermédiaires. En pratique, on utilise plutôt la quantité L telle que : $L = -\nabla^2\rho$. La visualisation du Laplacien de la densité électronique permet de mettre en évidence des zones de concentration de charge entre les atomes (en rouge), zones correspondant aux couches de valence ; il est ainsi possible de faire le lien avec les modèles de Lewis et VSEPR [10,11], impliquant des paires d'électrons localisées.

Une autre alternative a été proposé par Roza et al [12] pour évaluer la rigidité d'une interaction au point critique de liaison BCP(3, -1). Elle consiste à combiner le Laplacien de la densité électronique $\nabla^2\rho(r)$ avec l'énergie électronique totale $H(r)$.

Les interactions type HBs pourraient être classées selon les critères suivants:

- Les liaisons HBs fortes sont caractérisées par $\nabla^2\rho(r) < 0$ et $H(r) < 0$
- Les liaisons HBs de force moyenne sont caractérisées par $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) < 0$
- Les liaisons HBs faibles sont définies par $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) > 0$

II.1.3. NCI

Le modèle AIM débute avec les travaux de Richard BADER [13], débutant la théorie dans les années 60 et s'appuyant uniquement sur l'analyse topologique de la densité électronique pour définir l'atome et la liaison chimique.

La topologie de la densité électronique s'intéresse à la distribution de la densité électronique dans l'espace autour des noyaux d'un système chimique. L'exemple le plus simple est un système constitué d'un atome d'hydrogène isolé.

Lorsqu'au moins deux atomes constituent le système étudié, plusieurs points critiques apparaissent sur cette hypersurface. C'est sur l'étude de ces points critiques que se concentrent

les méthodes comme NCI ou IGM qui s'appuient sur l'approche topologique de la densité électronique. Dans l'exemple de la figure II.3.

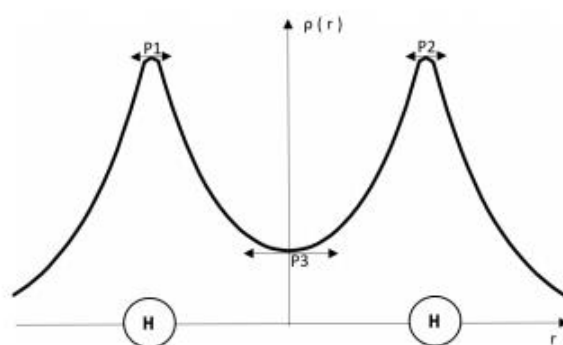


Figure II.3. Densité électronique quantique le long de l'axe intermoléculaire du système chimique H—H.

- $s(\rho) \rightarrow \infty$ pour lequel ρ est prédominante par rapport à $\nabla\rho$ ($\rho \rightarrow 0$), cette situation correspond à des régions de faible densité.
- $s(\rho) \rightarrow 0$ dont $\nabla\rho \rightarrow 0$ est prédominant par rapport à ρ , c'est à dire que même pour des valeurs élevées de ρ , le gradient réduit reste relativement très faible. Les points de l'espace concernés correspondant à cette situation, sont généralement les points critiques de liaisons (BCP) [14].

II.1.3.1. Interactions fortes stabilisantes

La nature de ce type de force peut être identifié par le signe négatif de $(\lambda_2 < 0)$ et des valeurs de densité légèrement supérieures (c'est-à-dire $0,005 < \rho < 0,05$ au). Cette interaction à effet attractif est généralement engendrée entre les groupements donneurs et accepteurs à l'intérieur du système, elle est bi-centrique, et hautement localisée. Ce type de contribution est appelée aussi liaison hydrogène [15]

II.1.3.2. Interactions forte déstabilisantes

L'identification de cette force est définie par $(\lambda_2 > 0)$ et comme les interactions sur-cité correspondent à des valeurs de densité légèrement supérieures (c'est-à-dire $0,005 < \rho < 0,05$ au), ce sont des interactions de répulsion stérique due à une somme de contributions d'atomes proches et multicentriques. [15-16]

II.1.3.3. Interactions faibles ou de Van der Waals

Les interactions de Van Der Waals sont considérées comme un facteur important qui contribue d'une façon significative à l'énergie totale du système. Elles correspondent à des valeurs négligeables de $(\lambda_2 \sim 0)$ et ne sont identifiées que par la faible valeur de ρ (c'est-à-dire, $\rho < 0,005$ au). [15-16]

II.1.3.4. Visualisation des interactions non covalentes

L'analyse NCI est de nature graphique, elle permet une interaction visuelle grâce à un code de couleur uniforme. Par conséquent,

La couleur bleue correspond aux liaisons hydrogènes

La couleur rouge correspond aux liaisons stériquement répulsives

La couleur verte correspond aux liaisons de van der Waals

Comme le montre la figure (II.4).

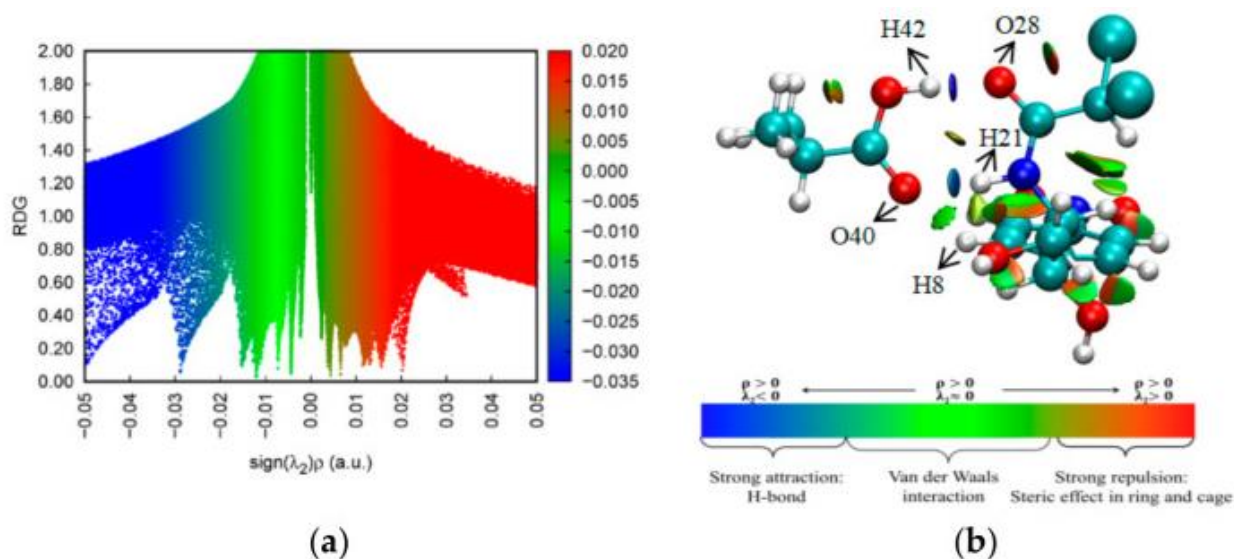


Figure II.4. (a) Diagramme de dispersion d'interaction non covalente (NCI) et (b) analyse en gradient de densité réduite (RDG) du complexe CAP-MAA. [17]

II.1.4 NBO

La NBO permet de traduire la fonction d'onde (ou la densité électronique) d'une molécule en termes de structure de Lewis.

Dans le formalisme NBO, la densité électronique est décrite de la manière suivante :

- (i) Paire d'électrons de cœur (CR)
- (ii) Paire d'électrons non liants (lone pair, LP) et
- (iii) Paire d'électrons liants (bonding, BD)

Où formellement, chaque atome impliqué dans la liaison fournit un électron. Ces deux derniers types de paires d'électrons constituent le squelette des structures de Lewis. Il est formé par un jeu complet de NBO orthonormales. [18]

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

L'analyse NBO consiste à transformer les N orbitales atomiques en N Natural Atomic Orbitals, puis à combiner les NAO en NHO (Natural Hybrid Orbitals) de façon à décrire l'implication des atomes dans la densité électronique de la molécule. Enfin, les NHO donnent les NBO en se recouvrant. Orbitales moléculaires ou NBO forment chacune un ensemble d'orbitales solution de l'équation de Schrödinger. [19]

Les interactions donneur–accepteur (liant–antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupés (donneurs) type de Lewis et les NBOs inoccupés (accepteurs) non-Lewis et l'estimation de leurs énergies par la théorie de la perturbation de deuxième ordre. Pour chaque NBO (i) donneur et NBO (j) accepteur, l'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j, est explicitement estimée par l'équation suivante [19]:

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i}$$

Où q_i est l'occupation de l'orbitale donneur, $F(i,j)$ est l'opérateur de Fock et ϵ_i, ϵ_j sont les énergies des orbitales NBOs. [20]

II.1.5. MEP

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) en un point donné $p(x,y,z)$ à proximité d'une molécule est la force agissant sur une charge de test positive (un proton) située en p à travers le nuage de charge électrique généré à travers les molécules électrons et noyaux. Malgré le fait que la distribution de charge moléculaire reste non perturbée par la charge de test externe (aucune polarisation ne se produit), le potentiel électrostatique d'une molécule est toujours un bon guide pour évaluer la réactivité des molécules envers les réactifs chargés positivement ou négativement. Le MEP est généralement visualisé en cartographiant ses valeurs sur la surface reflétant les limites des molécules. [21]

Dans ce cas particulier, les couleurs ont été choisies de telle sorte que les régions de potentiel attractif apparaissent en rouge et celles de potentiel répulsif apparaissent en bleu. (figure)

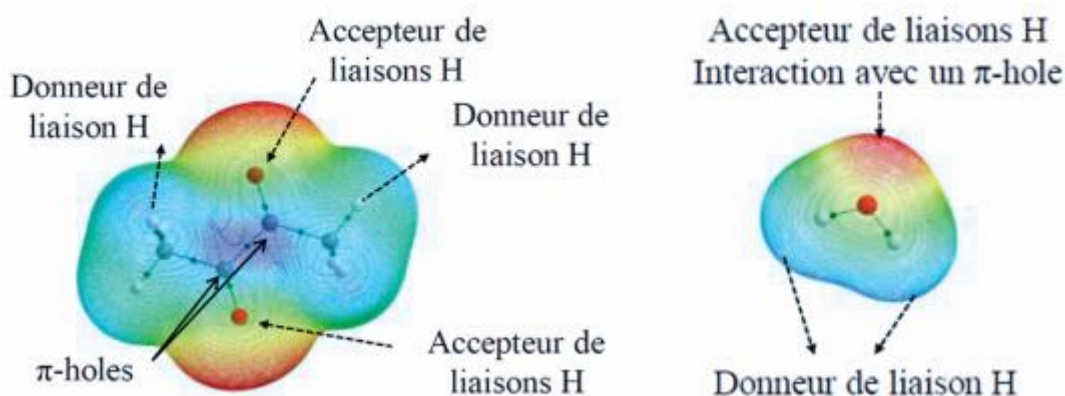


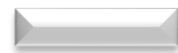
Figure II.5. Mise en évidence des régions électrophiles et nucléophiles.

II.1.6. EDA

L'analyse de décomposition en énergie (EDA) est une méthode quantitative puissante permettant de décrire les différents types d'interactions intervenant dans le système [22]. Elle a été formulée par Kitaura et Morokuma puis par Ziegler et Rauk [23,24].

En EDA, l'énergie de liaison totale ($\Delta E_{\text{bonding}}$) est décomposée en quatre termes, énergie électrostatique ($\Delta E_{\text{electrostatic}}$), énergie cinétique ($\Delta E_{\text{kinetic}}$), énergie de Coulomb ($\Delta E_{\text{coulomb}}$) et énergie de dispersion ($\Delta E_{\text{dispersion}}$).

$$\Delta E_{\text{bonding}} = \Delta E_{\text{elct}} + \Delta E_{\text{kinetic}} + \Delta E_{\text{coulomb}} + \Delta E_{\text{dispersion}}$$



ΔE_{elct} : correspond à l'énergie d'interaction entre les différentes distributions de charge non perturbées des fragments.

$\Delta E_{kinetic}$: C'est le terme d'énergie cinétique.

$\Delta E_{coulomb}$: Contient les contributions énergétiques stérique et orbitalaire.

$\Delta E_{dispersion}$: Est le terme de dispersion provenant de la correction de Grimme.

Références bibliographiques

- [1] ATTOUI YAHIA Hassina. Contribution De La Modélisation Moléculaire A L'étude Des Propriétés Structurales Et Electroniques Du Complexe D'inclusion Benzocaine/ β -Cyclodextrine Par Les Méthodes Quanto-Chimiques. UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA, **2018**.
- [2] Kenichi Fukui, Teijiro Yonezawa, and Haruo Shingu. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *J. Chem. Phys.*, **1952**, 20, 722-725.
- [3] R.F.W. Bader, Principle of stationary action and the definition of a proper open system. *Physical Review B*, **1994**, 49, 13348-13356.
- [4] Clement Dulong. Nanoparticules protégées d'Or et d'Argent : de la compréhension des interactions métal-ligand à l'échelle quantique vers la modélisation atomistique. Chimie théorique et/ou physique. Sorbonne Université, **2019**.
- [5] Nicolas Chéron. Approche théorique de la réactivité des isonitriles en chimie organique. Thèse de doctorat, **2011**.
- [6] Guillaume Hoffmann. Mise au point de nouveaux descripteurs théoriques pour la réactivité chimique. Chimie théorique et/ou physique. Normandie Université, **2020**.
- [7] Richard F. W. Bader. Bond Paths Are Not Chemical Bonds. *Phys. Chem.*, **2009**, 113, 10391.
- [8] R. F. W. Bader, "Atoms in Molecules: A Quantum Theory," Oxford University Press, Oxford, **1990**.
- [9] Bader R. F.W. Atoms in molecules. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, 18, 9
- [10] P.L.A. Popelier. On the full topology of the Laplacian of the electron density. *Coordination Chemistry Reviews*, 2000, 197, 169-189. [11] N.O.J. Malcolm, P.L.A. Popelier. On the Full Topology of the Laplacian of the Electron Density II: Umbrella Inversion of the Ammonia Molecule. *The Journal of Physical Chemistry A*, **2001**, 105, 7638-7645.
- [12] Rozas, I, Alkorta, I, Elguero, J, J. Am. Behavior of Ylides Containing N, O, and C Atoms as Hydrogen Bond Acceptors. *Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11154.
- [13] Gaëtan RUBEZ. Accélération des calculs en Chimie théorique : l'exemple des processeurs graphiques. Thèse de doctorat, UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE, **2018**.

- [14] Belarouci S. Etude des propriétés locales des semi-conducteurs soumis à des forces externes. Thèse de doctorat, Université Abou Baker Belkaid, Tlemcen, **2019**.
- [15] MartinNovák. Computational Modeling of Supramolecular Interactions in Biological and Material Chemistr. Thèse de doctorat, Masaryk University, **2018**.
- [16] Vanessa Riffet. Interactions non-covalentes et propriétés physico-chimiques de petits systèmes biologiques. Thèse de doctorat, Ecolepolytechnique France, **2014**.
- [17] Lei Xie, Nan Xiao, Lu Li, Xinan Xie. Theoretical Insight into the Interaction between Chloramphenicol and Functional Monomer (Methacrylic Acid) in Molecularly Imprinted Polymers. *Int J Mol Sci*, **2020**, 21(11), 4139.
- [18] Rémi PIAU. Étude théorique des propriétés photophysiques de complexes polypyridyles de ruthénium. These de doctorat, Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier), **2013**.
- [19] Zekri Kamel eddine. Etude par modélisation moléculaire des interactions dans le complexe d'inclusion β -cyclodextrine/acide tolfénamique. These de doctorat, Université 8 mai 1945 Guelma, **2015**.
- [20] Mirabdullah S. Sadjadi , Babak Sadeghi, K. Zare. Natural bond orbital (NBO) population analysis of cyclic thionylphosphazenes, [NSOX (NPCl₂)₂]; X = F (1), X = Cl (2). *THEOCHEM*, **2007**,817, 27–33.
- [21] <https://www.cup.uni-muenchen.de/ch/compchem/pop/mep1.html>
- [22] Rozas, I, Alkorta, I, Elguero, J. Behavior of Ylides Containing N, O, and C Atoms as Hydrogen Bond Acceptors. *J. Am. Chem. Soc*, **2000**, 122, 11154.
- [23] Morokuma, K. J. Molecular Orbital Studies of Hydrogen Bonds. III. C=O...H-O Hydrogen Bond in H₂CO...H₂O and H₂CO...2H₂O. *Chem. Phys.*55, **1971**, 1236-1244.
- [24] Chacko, K.K, Saenger, W. Topography of cyclodextrin inclusion complexes. 15. Crystal and molecular structure of the cyclohexaamylose-7.57 water complex, form III. Four- and six-membered circular hydrogen bonds. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1708.

Chapitre III. Résultats et discussions

III.1. Méthodologie de calcul

Pour étudier théoriquement le complexe d'inclusion R/S-kétoprofène@ β -CD nous avons entamé la procédure suivante :

1* la structure initiale des deux énantiomères R et S du kétoprofène a été construite à l'aide de l'interface graphique de HyperChem 8.0.[1] la structure de la β -Cyclodextrine a été extraite du logiciel ChemBio3D Ultra (version 18.0, Cambridge software) en se basant sur les différentes données cristallographiques fournis par les auteurs. Ensuite, les structures R-kétoprofène, S-kétoprofène ainsi que la β -CD ont été optimisées par la méthode B3LYP/6-31G implémentée dans le logiciel Gaussian09 [2] à l'aide de l'interface graphique Gaussview06 [3].

2* pour construire le complexe d'inclusion de stœchiométrie 1 :1, chaque structure optimisée R ou S kétoprofène a été introduite dans le centre de la cavité de la structure de la β -CD déjà optimisée selon les deux orientations A et B (figure1).

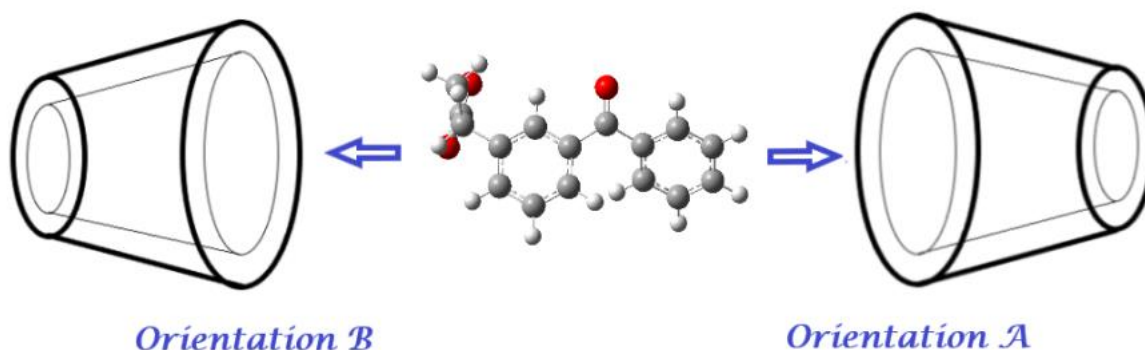


Figure III.1. Structure proposée pour l'inclusion du kétoprofène dans la β -CD des deux orientations A et B.

3* après formation des complexes d'inclusions des deux énantiomères et pour les deux orientations, chaque complexe a été optimisée par la méthode B3LYP/6-31G sans aucune restriction.

Pour confirmer que les structures optimisées sont des minimums globaux, un calcul de fréquence a été effectué et a confirmé l'absence des fréquences imaginaires (fréquences négatives).

4* Pour étudier les différentes propriétés énergétiques, électroniques, structurales et les interactions intermoléculaires établies entre les deux molécules hôte et invitée, une série

d'analyse a été appliquée sur les structures des complexes optimisées telles que : analyse EDA, analyse NBO, analyse AIM, analyse NCI ; analyse MEP, analyse GIAO et analyse TD-DFT.

Les analyses EDA, AIM et NCI ont été effectués avec les logiciels multiwave-fonction,[4] VMD [5]et ADF [6].

III.2. Analyse énergétique

L'énergie de complexation est une grandeur déterminant la stabilité d'un complexe d'inclusion, elle est calculée selon la formule suivante :

$$\Delta E = E_{\text{complexe}} - E_{\text{kétoprofène}} - E_{\beta\text{-CD}}$$

Elle est négative, le complexe formé est stable et est formé spontanément et quand elle prend une valeur positive le complexe formé n'est pas stable et est formé après une activation.

Tableau III.1. Les différentes contributions énergétiques du kétoprofène, β -CD et leurs complexes d'inclusions obtenues par B3LYP/6-31G.

	<i>Kétoprofène</i>		<i>β-CD</i>	<i>Complexe d'inclusion</i>			
	S	R		R-kp@ β -CD orientation A	R-kp@ β -CD orientation B	S-kp@ β -CD orientation A	S-kp@ β -CD orientation B
E(kcal/mol)	-529359.000	-529359.753	-2681871.62	-3211253.84	-3211250.91	-3211250.64	-3211249.45
ΔE				-22.467	-19.537	-20.02	-18.83
μ (Debye)	4.0803	4.4848	6.8452	9.8268	4.1127	9.2674	3.5647
HOMO (ev)	-6.720	-6.707	-6.693	-6.541	-6.6215	-6.725	-6.628
LUMO (ev)	-1.926	-1.918	0.903	1.969	-2.191	-1.965	-2.092
Δ(HOMO-LUMO)	-4.794	-4.789	-7.596	-8.510	-4.4305	-4.760	-4.536
ΔH(kcal/mol)	-529473.852	-529472.145	-2681063.7	-3210267.5	-3210263.94	-3210264.52	-3210262.91
ΔG(kcal/mol)	-529514.132	-529515.196	-2681179.82	-3210406.98	-3210402.71	-3210405.46	-3210404.52
ΔS(Cal/Mol-Kelvin)	135.100	136.565	389.475	467.802	465.423	472.720	474.977

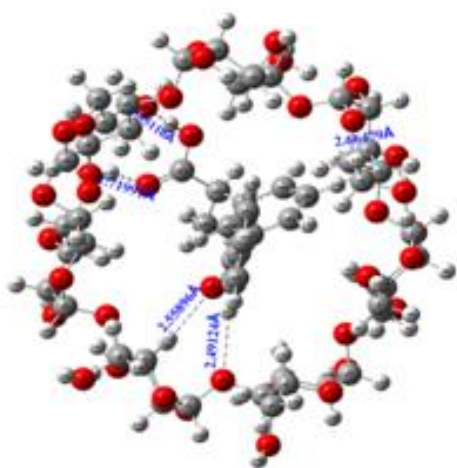
Le tableau ci-dessus récapitule les énergies ainsi que le moment dipolaire des kétoprofène R et S, la β -CD ainsi que leurs complexes d'inclusions. Ces résultats sont obtenus après optimisation de géométries dans le vide suivie d'un calcul de fréquences par la méthode B3LYP/6-31G. D'après ce tableau les constatations suivantes peuvent être tirées :

- L'énantiomère R du kétoprofène est plus stable que l'énantiomère S avec une différence d'énergie de 0.753 Kcal/mol.
- L'énantiomère R est plus polaire que l'énantiomère S avec une différence de 0.4045 Debye.
- La stabilité du complexe est favorisée en orientations A qu'en orientations B pour les deux énantiomères.
- Alors que le complexe de l'énantiomère R en orientation A est plus stable que S en orientation A avec une différence d'énergie de 3.2 Kcal/mol.

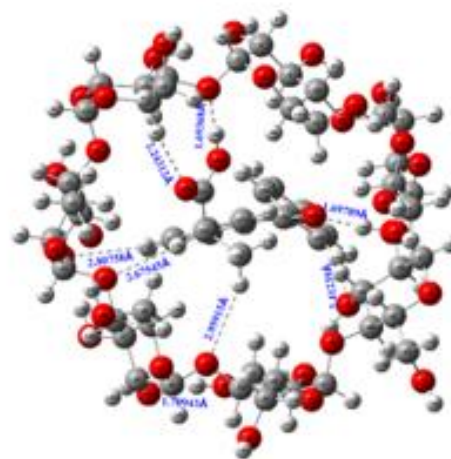
Il est important de noter que le moment dipolaire des complexes d'inclusions formés est supérieur à celui des molécules de kétoprofène et de la β -CD avant complexation.

- Les complexes d'inclusions des deux énantiomères R et S dans l'orientation A sont plus polaires que ceux dans l'orientation B. Alors que le complexe R(A) est plus polaire que S(A) avec une différence de polarité de 0.5594 Debye.
- D'après les calculs des écarts énergétiques $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$, on peut prédire que le complexe R orientation A est le plus stable avec une valeur de -8.510 eV.
- Les enthalpies de formation ΔH et les enthalpies libres ΔG des complexes d'inclusions sont toutes négatives ce qui implique que la complexation du kétoprofène dans la β -CD est thermodynamiquement favorable et se produit spontanément.
- Le désordre de la complexation est augmenté après formation des complexes d'inclusions étudiés ce qui est traduit par les valeurs données dans le tableau III.1.

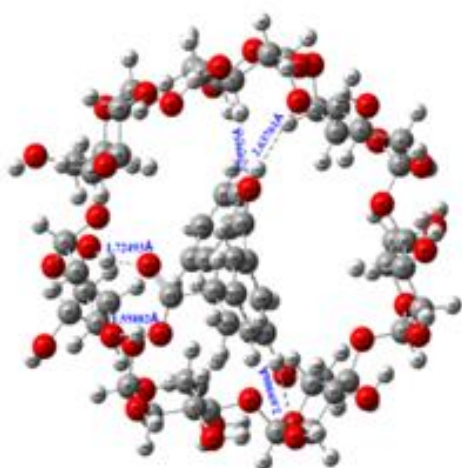
Figure III.2. Représentation des interactions hydrogènes dans les différents complexes d'inclusions.



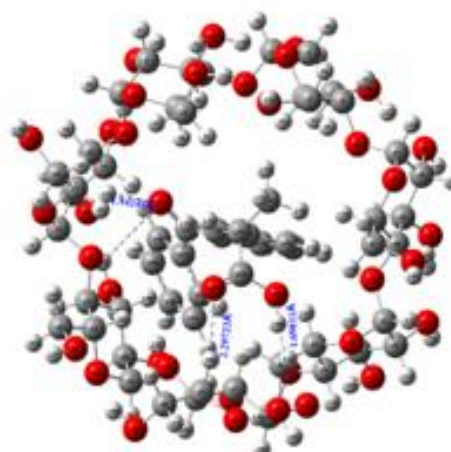
R-kp@β-CD
orientation A



R-kp@β-CD
orientation B

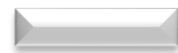


S-kp@β-CD
orientation A



S-kp@β-CD
orientation B

L'optimisation de géométrie des complexes d'inclusions R/S-kétoprofène@β-CD par la méthode B3LYP/6-31G, a conduit à des complexes énergétiquement favorables où le R/S-kétoprofène est totalement encapsulé dans la cavité de la β-CD permettant l'établissement d'un grand nombre d'interactions intermoléculaires. Dans l'orientation A le groupement COOH du R/S-kétoprofène est orienté vers les hydroxyles secondaires de la β-CD (ouverture étroite) et la fonction carbonyle C=O ainsi que le cycle phénolique sont totalement inclus dans la cavité hydrophobe. Cet arrangement spécifique fournit une grande surface d'interactions entre les



deux molécules hôte et invitée ; les oxygènes du groupement carboxylique ainsi que le proton acide permettent la formation d'un grand nombre de liaisons hydrogènes avec les hydroxyles secondaires de la β -CD. Alors que les hydrogènes du cycle phénylique sont en contact direct avec les hydrogènes interne de la cavité hydrophobe donnant naissance à des interactions de van Der Waals (voir la section NCI).

Différemment à l'orientation A, dans l'orientation B le groupement COOH est encapsulé dans la cavité de la β -CD et est dirigé vers les oxygènes interglucosidiques favorisant l'établissement des liaisons hydrogènes. Le positionnement de la fonction carbonyle sur l'ouverture étroite face aux hydroxyles secondaires lui a permis de former de liaisons hydrogènes fortes avec des distances intermoléculaires inférieures à 3Å. Les différents types d'interactions établies entre les deux partenaires R/S-kétoprofène et β -CD sont discutées en détail dans les sections suivantes.

III.3. Structure

La modification des paramètres géométriques de la molécule invitée après complexation dans la β -CD est une mesure de sa déformation à cause de l'établissement d'un grand nombre d'interactions intermoléculaires stabilisantes.

Tableau III.2. Paramètres géométriques des deux énantiomères R et S du kétoprofène. Avant et après complexation dans la β -CD obtenus par le calcul B3LYP/6-31G.

<i>Coordonnés</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>Expérimen- -tale</i> [7]	<i>R-kp@β-CD orientation A</i>	<i>R-kp@β-CD orientation B</i>	<i>S-kp@β-CD orientation A</i>	<i>S-kp@β-CD orientation B</i>
<i>Longueur de liaisons (Å)</i>							
<i>C₂-C₁</i>	1.393	1.395	1.367	1.401	1.397	1.401	1.399
<i>C₆-C₁</i>	1.402	1.399	1.385	1.404	1.408	1.404	1.408
<i>C₈-C₁</i>	1.527	1.528	1.532	1.535	1.522	1.537	1.528
<i>C₃-C₂</i>	1.401	1.400	1.393	1.405	1.409	1.405	1.408
<i>C₄-C₃</i>	1.398	1.400	1.395	1.407	1.409	1.407	1.405
<i>C₇-C₃</i>	1.501	1.502	1.488	1.493	1.483	1.492	1.490
<i>C₅-C₄</i>	1.393	1.392	1.381	1.399	1.395	1.398	1.398
<i>C₆-C₅</i>	1.391	1.393	1.392	1.399	1.399	1.399	1.397
<i>O₁₃-C₇</i>	1.220	1.220	1.218	1.254	1.263	1.254	1.256
<i>C₁'-C₇</i>	1.500	1.500	1.487	1.492	1.487	1.492	1.489
<i>C₉-C₈</i>	1.540	1.535	1.518	1.537	1.555	1.537	1.551
<i>C₁₀-C₈</i>	1.524	1.524	1.515	1.520	1.521	1.523	1.522
<i>O₁₁-C₁₀</i>	1.204	1.205	1.248	1.252	1.244	1.251	1.241
<i>O₁₂-C₁₀</i>	1.359	1.356	1.254	1.340	1.359	1.342	1.363
<i>C₂'-C₁'</i>	1.402	1.402	1.388	1.409	1.409	1.408	1.407
<i>C₆'-C₁'</i>	1.401	1.401	1.393	1.407	1.408	1.408	1.409
<i>C₃'-C₂'</i>	1.389	1.389	1.378	1.396	1.396	1.397	1.395
<i>C₄'-C₃'</i>	1.396	1.396	1.367	1.402	1.401	1.402	1.402
<i>C₅'-C₄'</i>	1.393	1.393	1.374	1.399	1.400	1.399	1.400
<i>C₆'-C₅'</i>	1.393	1.393	1.382	1.399	1.400	1.399	1.398
<i>Angles de valence (°)</i>							
<i>C₆-C₁-C₂</i>	118.6	118.7	118.6	118.9	118.4	118.7	118.5
<i>C₈-C₁-C₂</i>	119.6	120.9	119.8	120.1	122.1	118.5	119.6
<i>C₈-C₁-C₆</i>	121.8	120.3	121.5	120.9	119.3	122.2	121.8
<i>C₃-C₂-C₁</i>	121.3	121.0	121.4	120.9	121.3	121.1	121.3
<i>C₄-C₃-C₂</i>	119.3	119.4	119.8	119.4	119.4	119.3	119.3

$C_7-C_3-C_2$	118.0	118.0	118.6	117.9	117.8	118.1	118.5
$C_7-C_3-C_4$	122.6	122.4	121.5	122.5	122.4	122.6	122.2
$C_5-C_4-C_3$	119.8	119.8	119.1	119.4	119.6	119.8	119.8
$C_6-C_5-C_4$	120.4	120.2	120.1	120.2	120.3	120.3	120.4
$C_5-C_6-C_1$	120.5	120.7	121.1	120.6	120.9	120.5	120.6
$O_{13}-C_7-C_3$	119.9	119.8	119.6	119.1	118.8	119.5	119.4
$C_1-C_7-C_3$	120.0	120.1	121.4	120.5	121.9	120.3	120.6
$C_1-C_7-O_{13}$	120.0	120.1	119.0	120.0	119.1	120.1	119.9
$C_9-C_8-C_1$	112.7	112.8	112.4	113.6	112.7	115.4	113.1
$C_{10}-C_8-C_1$	110.6	109.1	110.3	106.1	116.4	103.5	111.9
$O_{11}-C_{10}-C_8$	125.0	125.9	119.1	123.5	121.6	122.7	124.2
$O_{12}-C_{10}-C_8$	112.8	111.6	117.6	113.3	115.4	114.0	113.0
$O_{12}-C_{10}-O_{11}$	122.1	122.5	123.3	123.0	122.9	122.9	122.7
$C_2-C_1-C_7$	118.1	118.1	118.9	118.4	118.3	118.4	118.4
$C_6-C_1-C_7$	122.5	122.6	122.5	122.3	121.9	122.2	122.3
$C_6-C_1-C_2'$	119.2	119.9	118.5	119.2	119.7	119.1	119.1
$C_3-C_2-C_1'$	120.4	120.4	120.4	120.3	119.7	120.6	120.4
$C_4-C_3-C_2'$	120.0	120.0	120.6	120.2	120.3	119.8	120.4
$C_5-C_4-C_3'$	119.9	119.9	119.9	119.7	120.0	119.9	119.9
$C_6-C_5-C_4'$	120.1	120.1	120.2	120.2	120.0	120.2	120.1
$C_5-C_6-C_1'$	120.2	120.3	120.3	120.2	120.1	120.1	120.3
Angles dièdres (°)							
$C_2-C_1-C_8-C_{10}$	114.9	64.6	116.0	61.7	80.0	75.7	106.8
$C_6-C_1-C_8-C_{10}$	-66.3	-116.3	-67.6	-114.9	-104.5	-96.3	-72.9
$C_1-C_8-C_{10}-O_{11}$	-101.6	-95.1	72.2	-100.7	153.8	-98.9	-126.2
$C_1-C_8-C_{10}-O_{12}$	78.1	83.8	-107.3	74.9	-28.5	74.8	55.0
$C_2-C_3-C_7-C_1'$	-151.2	-150.5	159.3	-142.3	-174.6	-140.5	-145.3
$C_4-C_3-C_7-C_1'$	32.8	33.6	-25.3	40.2	11.7	40.3	37.5
$C_3-C_7-C_1'-C_2'$	-151.3	-152.0	147.5	-157.9	-134.3	-159.2	-158.0
$C_3-C_7-C_1'-C_6'$	32.4	31.6	-36.0	26.5	48.8	26.7	25.7

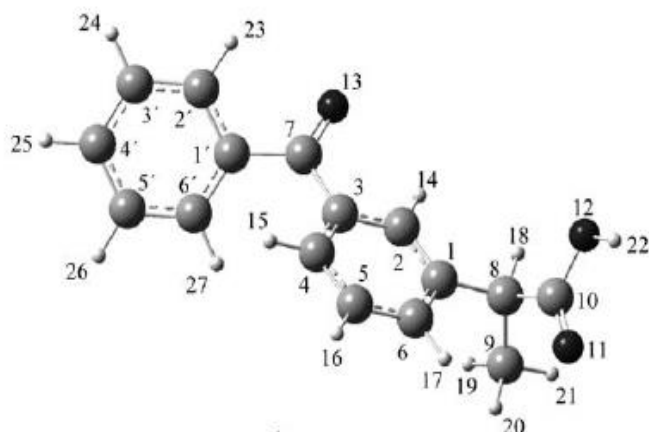


Figure III.3. Structure géométrique du kétoprofène.

Cette modification est importante sur les groupements fonctionnels : C=O et COOH qui sont responsables sur la formation des liaisons hydrogènes intermoléculaires.

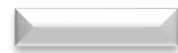
-D'après le tableau ci-dessus, les liaisons C7-O13, C10-O11 ont subi une élongation après complexation.

-La liaison C10-O12 a subi une élongation dans l'orientation B des deux énantiomères et une compression remarquable dans l'orientation A.

-la modification des angles de torsions après complexation est importante parce qu'une variation d'un angle de torsion (dièdre) fait varier trois longueurs de liaisons et deux angles de flexions.

D'autre part, un bon accord a été observé entre les valeurs obtenues par le calcul B3LYP/6-31G et les valeurs expérimentales (les longueurs de liaisons sont bien estimées avec une différence qui ne dépasse pas 0.1 Å).

En conclusion, le kétoprofène se déforme à l'intérieure de la cavité de la β -CD pour adapter un meilleur arrangement qui lui permet d'établir un grand nombre d'interactions stabilisantes.



III.4. Analyse spectroscopique

III.4.1. Spectroscopie ultraviolette

La théorie de la fonctionnelle de densité dépendant du temps (TD-DFT) permet d'obtenir les énergies et les configurations des états excités. Or, ces transitions électroniques sont déterminées par spectroscopie UV-visible qui peut nous fournir des informations sur les transitions électroniques engendrés entre l'hôte et l'invité.

A cet effet nous avons effectué un calcul des transitions électroniques et leurs énergies correspondantes avec la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps (TD-DFT) au niveau théorique B3LYP/6-31G à partir des structures optimisées. L'effet du solvant a été pris en compte avec le modèle (CPCM) au même niveau théorique.

A partir du tableau III.3, on relève les transitions électroniques majoritaires dans le R/S kétoprofène qui sont principalement associées à des transitions de type H-3, H-2 et H-1 aux orbitales L avec un taux de participation qui varie de 66 à 95%. Ces transitions sont de type $\pi \rightarrow \pi^*$, c'est un transfert de charge intramoléculaire.

Les transitions électroniques observées dans les complexes d'inclusions étudiés sont récapitulées dans le tableau III.4. Les transitions majoritaires sont de types H-1, H-2,H-7 vers L. Un transfert intramoléculaire est observé.

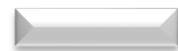


Tableau III.3. Les transitions électroniques dans le R et S kétoprofène

<i>Etat excité</i>	<i>Transition</i>	<i>Contribution (%)</i>	<i>E (eV)</i>	<i>f</i>
Kétoprofène R				
Etat excité 1	H→L	55.04	3.7097	0.0016
Etat excité 2	H-1→L	66.21	4.3007	0.0282
	H→L	22.74	4.3007	0.0282
Etat excité 3	H-2→L	88.53	4.4352	0.0186
Etat excité 4	H-3→L	95.28	4.5256	0.3857
Etat excité 5	H-4→L	56.26	4.7433	0.0448
Etat excité 6	H-5→L	35.85	5.3064	0.0029
	H→L+1	36.05	5.3064	0.0029
Kétoprofène S				
Etat excité 1	H→L	55.04	3.7097	0.0016
Etat excité 2	H-1→L	66.21	4.3007	0.0282
	H→L	22.74	4.3007	0.0282
Etat excité 3	H-2→L	88.53	4.4352	0.0186
Etat excité 4	H-3→L	95.28	4.5256	0.3857
Etat excité 5	H-4→L	56.26	4.7433	0.0448
Etat excité 6	H-5→L	35.85	5.3064	0.0029
	H→L+1	36.05	5.3064	0.0029

Tableau III.4. Les transitions électroniques dans les complexes d'inclusion du R et S kétoprofène dans la β -CD avec les deux orientations A et B

Etat excité	Transition	Contribution (%)	E (eV)	f
R-kp@β-CD orientation A				
Etat excité 1	H-3→L	46.65	3.4311	0.0013
Etat excité 2	H→L	72.91	4.1071	0.0001
Etat excité 3	H-1→L	70.48	4.2063	0.0001
	H→L	22.33	4.2063	0.0001
Etat excité 4	H-5→L	84.07	4.3151	0.0161
Etat excité 5	H-3→L	24.49	4.3582	0.0005
	H-2→L	66.50	4.3582	0.0005
Etat excité 6	H-4→L	83.84	4.3747	0.0016
R-kp@β-CD orientation B				
Etat excité 1	H-6→L	29.91	3.6683	0.0081
Etat excité 2	H-1→L	79.10	3.8500	0.0007
Etat excité 3	H-3→L	48.13	4.0802	0.0139
	H-2→L	24.22	4.0802	0.0139
Etat excité 4	H→L	85.18	4.1071	0.0010
Etat excité 5	H-2→L	65.04	4.1680	0.0005
Etat excité 6	H-7→L	41.54	4.1967	0.0127
S-kp@β-CD orientation A				
Etat excité 1	H→L	49.25	3.4496	0.0016
Etat excité 2	H1→L	58.14	4.2901	0.0007
	H→L	35.23	4.2901	0.0007
Etat excité 3	H-4→L	85.05	4.3243	0.0149
Etat excité 4	H-2→L	62.90	4.3698	0.0015
Etat excité 5	H-3→L	65.43	4.4388	0.0006
	H2→L	30.81	4.4388	0.0006
Etat excité 6	H-11→L	22.16	4.5482	0.0296
	H-9→L	18.62	4.5482	0.0296
	H-8→L	35.77	4.5482	0.0296
S-kp@β-CD orientation B				
Etat excité 1	H-5→L	33.24	3.5226	0.0011
	H-3→L	20.81	3.5226	0.0011
Etat excité 2	H-1→L	18.34	4.0165	0.0002
	H→L	77.04	4.0165	0.0002
Etat excité 3	H-2→L	45.61	4.1621	0.0151
Etat excité 4	H-5→L	44.77	4.2471	0.0196
Etat excité 5	H-1→L	78.24	4.3077	0.0001
Etat excité 6	H-7→L	72.76	4.4410	0.0131

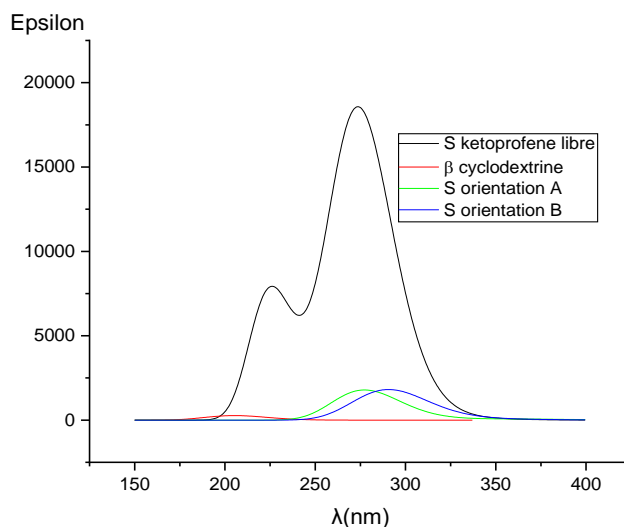


Figure III.4. Spectres d'absorption de la β -CD, S kétoprofène ainsi que leurs complexes d'inclusions dans des deux orientations A et B.

La figure III.4 présente une superposition des spectres d'absorptions de la β -CD, S kétoprofène ainsi que leurs complexes d'inclusions dans les deux orientations A et B obtenus par un calcul TD-DFT/B3LYP/6-31G.

D'après la figure ci-dessus, chaque espèce présente un spectre différent : i) la β -CD n'absorbe pas dans ce domaine. ii) le S kétoprofène présente deux absorptions maximales à 230 et 260nm.iii) le complexe A présente une absorption à 260nm alors que l'absorption du complexe B est obtenue à 266nm.

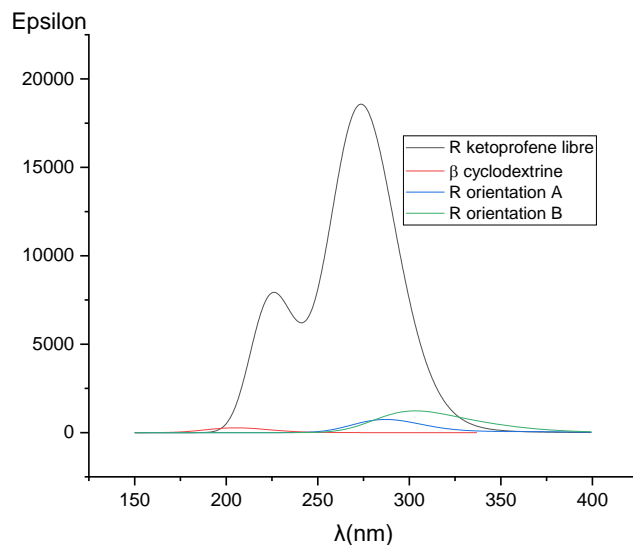
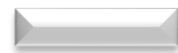


Figure III.5. Spectres d'absorption de la β -CD, R kétoprofène ainsi que leurs complexes d'inclusions dans des deux orientations A et B.

Le spectre d'absorption du R-kétoprofène/ β -CD présente la même allure que celle du S-kétoprofène/ β -CD.

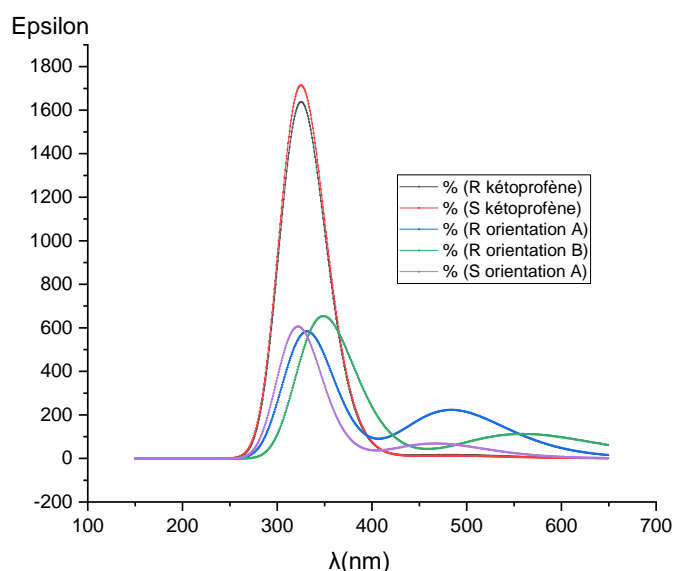
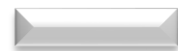


Figure III.6. Spectres d'émissions du R/S-kétoprofène ainsi que leurs complexes d'inclusions des deux orientations A et B dans la β -CD.



Les spectres d'émission des deux énantiomères R et S du kétoprofène ainsi que leurs complexes d'inclusions illustrés dans la figure III.6 donnent des longueurs d'ondes d'émissions distinctes de 325,73 nm ($f=0.0396$) et 325.97 nm ($f=0.0407$) pour le R et S kétoprofène respectivement.

Alors que pour leurs complexes d'inclusions, deux bandes d'émissions sont observées :

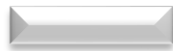
(332.74nm, $f=0.003$) (483.93nm, $f=0.0055$) pour le R-kétoprofène@ β -CD orientation A.

(348.12nm, $f=0.0066$) (559.26nm, $f=0.0028$) pour le R-kétoprofène@ β -CD orientation B.

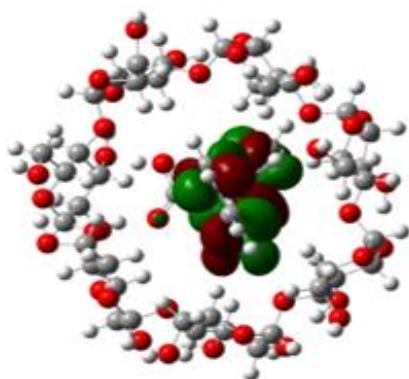
(321.31nm, $f=0.0125$) (466.85nm, $f=0.0017$) pour le S-kétoprofène@ β -CD orientation A

On peut conclure que la spectroscopie d'émission (fluorescence) peut reconnaître les différents énantiomères inclus dans la β -CD.

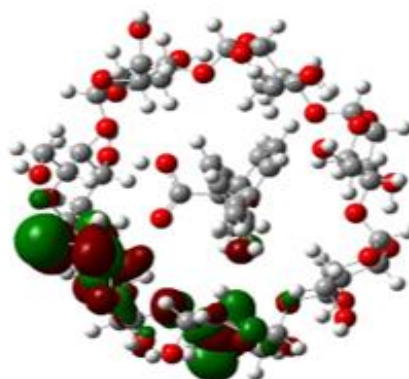
III.4.1.1. Illustration des OM



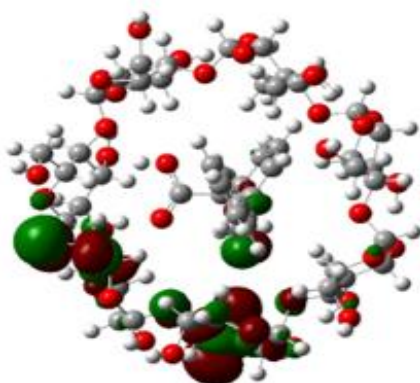
Complexe d'inclusion



L



H



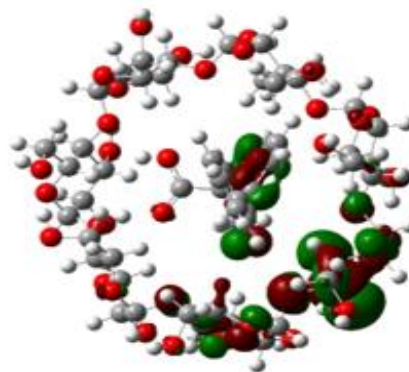
H-1



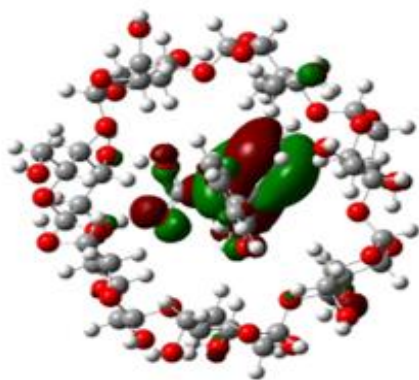
H-2



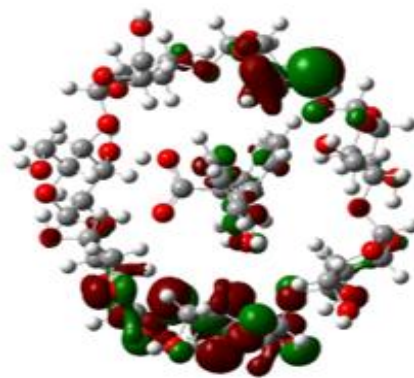
H-3



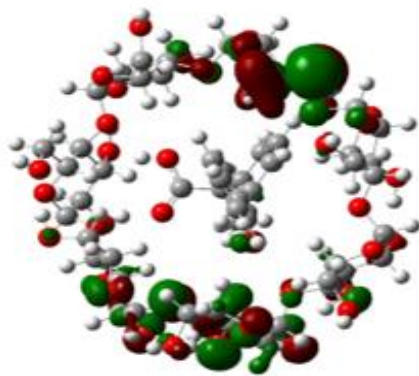
H-4



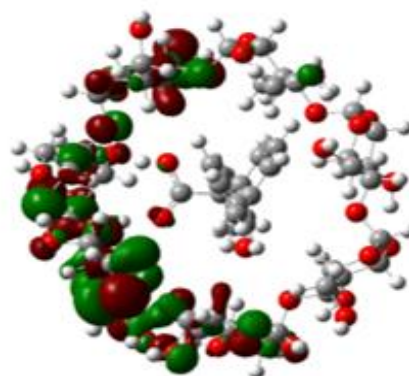
H-5



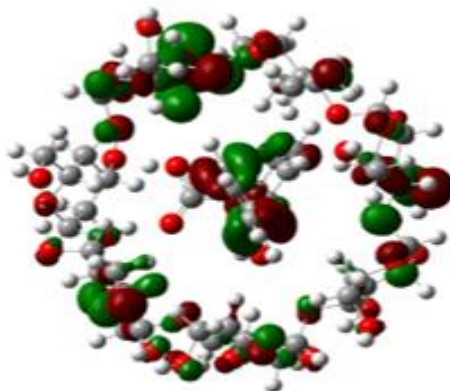
H-6



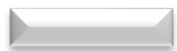
H-7



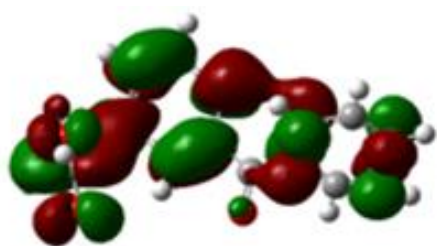
H-8



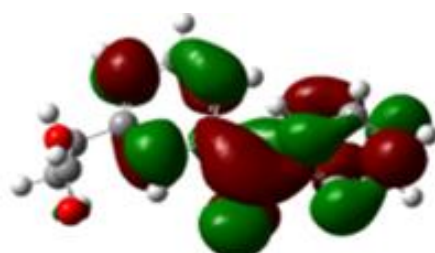
H-9



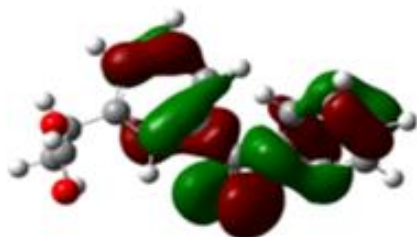
R kétoprofène



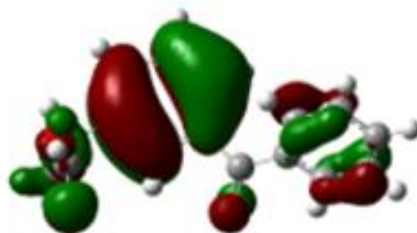
L+1



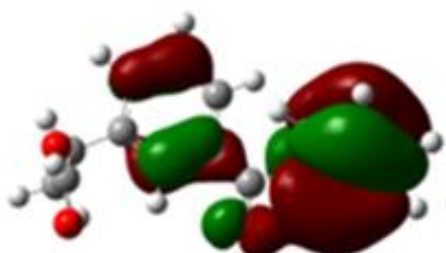
L



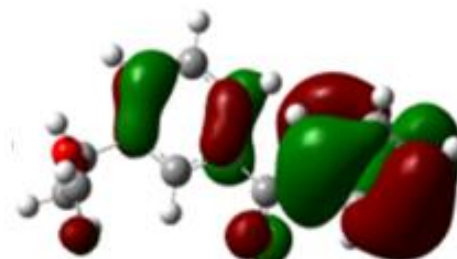
H



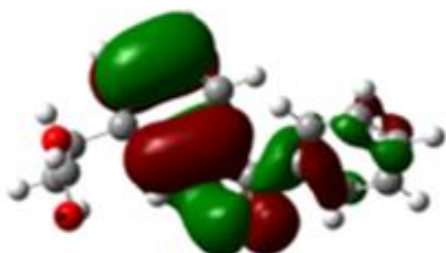
H-1



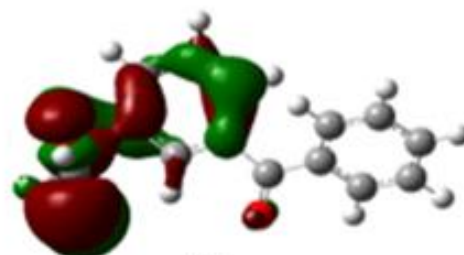
H-2



H-3



H-4



H-5

S kétoprofène

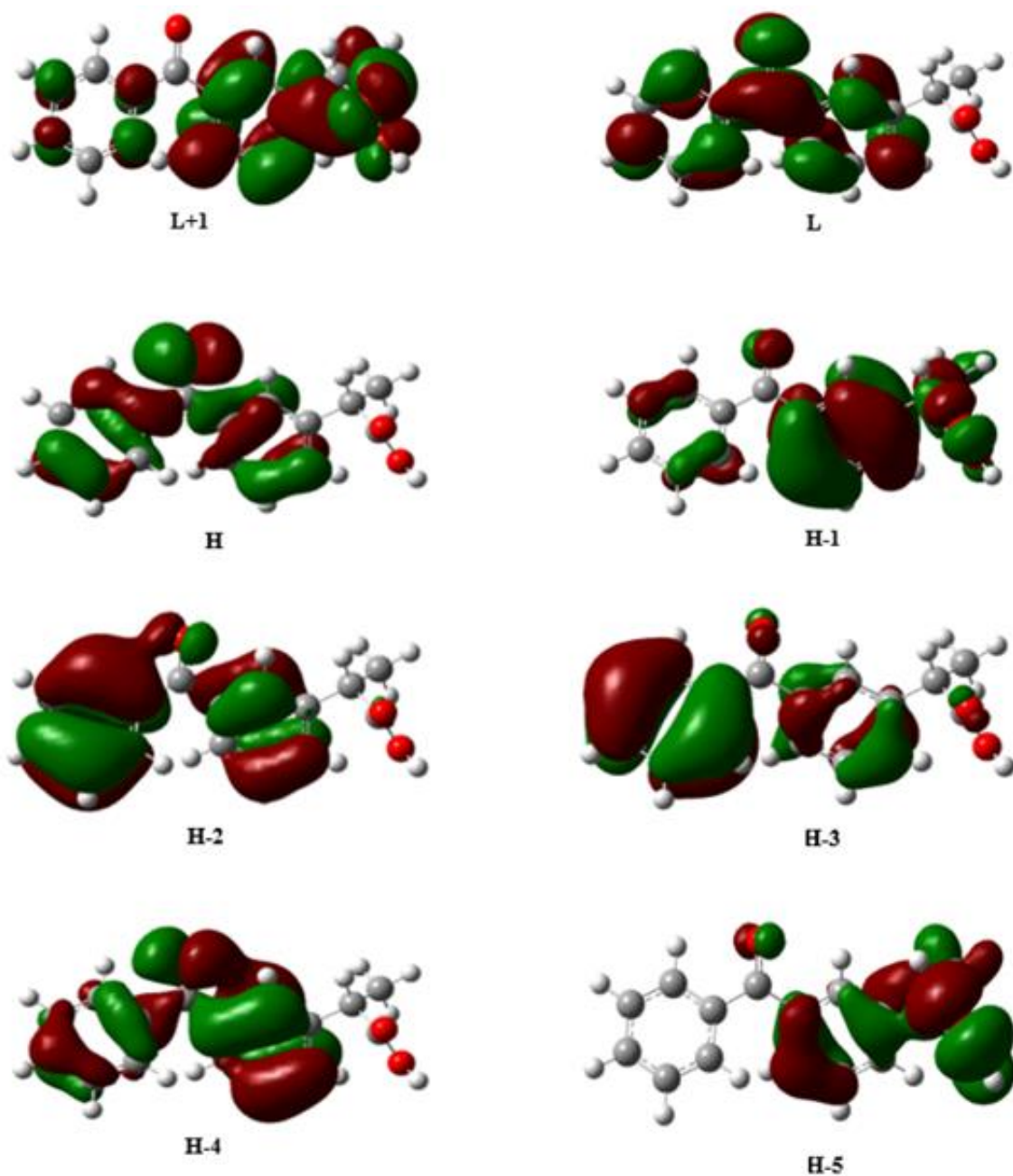
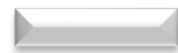


Figure III.7. Illustration des OM du R/S kétoprofène ainsi que leurs complexes d'inclusions.



III.4.2. FT-IR

La spectrophotométrie à transformée de Fourier FTIR est utilisée depuis plusieurs années pour l'identification de la formation des complexes d'inclusion ainsi, l'inclusion est confirmée par la disparition, la modification de l'intensité ou le déplacement des bandes caractéristiques.

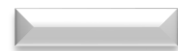
Dans notre étude, nous avons effectué l'analyse Infrarouge au niveau théorique B3LYP/6-31G dans le vide avec le modèle de solvation implicite CPCM.

Il est bien donnée dans le tableau ci-dessous que la vibration des bandes caractéristiques du R/S-kétoprofène a été modifié après complexation dans la β -CD (C=O, O-H..)

- La vibration de la fonction C=O(cétone) est de 1675.01 et 1767.35 cm^{-1} pour R et S kétoprofène respectivement avant complexation, elle est diminuée jusqu'au 1605.99 (R-kétoprofène@ β -CD dans l'orientation A), 1561.19 (R-kétoprofène@ β -CD dans l'orientation B), 1581.37 (S-kétoprofène@ β -CD dans l'orientation A), 1580.67 (S-kétoprofène@ β -CD dans l'orientation B) après interaction avec la β -CD.
- La vibration de la fonction C=O(COOH) est de 1767.82 et 1673.42 pour R et S kétoprofène respectivement avant complexation, elle est diminuée jusqu'au 1559.93 (R-kétoprofène@ β -CD dans l'orientation A), 1649.75 (R-kétoprofène@ β -CD dans l'orientation B), 1558.34 (S-kétoprofène@ β -CD dans l'orientation A), 1664.70 (S-kétoprofène@ β -CD dans l'orientation B) après interaction avec la β -CD.
- La modification de la bande d'absorption du OH est très significative à cause de l'établissement de grand nombre de liaisons hydrogène intra et inter moléculaire (intra moléculaire qui est formée entre les hydroxyles de la β -CD primaire et secondaires et intermoléculaires sont établies entre les oxygènes du R/S-kétoprofène et les H des hydroxyles de la β -CD).

Tableau III.5. Les fréquences de vibrations des différents groupements du R et S-Kétoprofène avant et après complexation.

Bandes	Fréquences de vibrations						
	R-KP	S-KP	Valeurs expérimen- tales[9]	R-kp@β-CD orientation A	R-kp@β-CD orientation B	S-kp@β-CD orientation A	S-kp@β-CD orientation B
C=O(COOH)	1767.82	1767.35	1697	1559.93 1651.18	1649.75	1558.34 1650.54	1664.70
C=O(cétone)	1675.01	1673.42	1655	1605.99 1625.48	1561.19	1581.37 1605.19 1624.16	1580.67
O-H	3667.23	3669.34	3295	3066.92	3022.85 3023.32 3025.84 3026.08	2696.59 3081.73	3064.26 3078.66 3080.66
C-O(COOH)	1121.22	1160.29	1228	1240.58	1204.21	1261.24	1195.67 1389.10
C-H(CH₃)	1383.53 1458.57 1466.08 2971.79 3035.16	1385.79 1461.38 1468.09 2969.03 3031.72	1061	1071.44 1084.68 1098.78 1430.22 1505.62 2993.66 3083.62	1076.02 1094.07 1425.01 1500.88 1515.04 2989.14 3076.13	1064.59 1065.66 1422.62 1501.68 2991.65 3061.80 3083.62	1062.96 1066.29 1420.60 1496.56 2989.08 3063.35
C-H(ph1)	916.29 924.57 977.63 3105.95	928.13 983.07 3098.14	3061	952.86 1035.13 1216.81 3124.44 3138.85 3147.86	947.24 1209.39 1210.15 3128.72 3168.04 3175.56	932.82 1212.47 3135.73 3144.71 3148.38 3162.44	941.16 1001.48 3130.52 3144.32 3152.13 3169.05



C-H(ph2)	930.56	988.31	3069	1008.12	1029.53	1035.75	992.71
	933.55	3091.69		1042.71	1197.67	1196.23	1196.87
	987.14	3101.92		1193.78	1370.99	1359.39	3124.17
	1156.31			1208.38	1466.94	3120.04	3134.51
	3111.55			3119.69	3121.60	3134.05	3144.59
				3128.70	3129.40	3142.90	3162.62
				3144.15	3130.29	3152.60	
				3156.85	3153.87	3159.01	
C=C(ph1)	991.23	1097.98	1584	1009.16	1011.27	1008.40	1122.05
	1092.65	1317.64		1012.01	1122.94	1021.41	1122.25
	1315.72	1327.11		1087.39	1124.42	1126.44	1160.89
	1430.37	1431.08		1120.54	1124.66	1127.18	1302.45
	1476.67	1478.73		1155.64	1396.59	1158.76	1348.15
	1581.46	1581.32		1295.82	1315.79	1291.20	1454.56
		1673.41		1456.43	1353.80	1325.12	
				1508.07	1457.52	1347.45	
C=C(ph2)	617.08	617.01	1599	1009.16	998.19	1010.32	1013.11
	992.94	1024.94		1010.73	1008.59	1044.92	1019.57
	1025.70	1078.37		1045.99	1044.56	1100.29	1042.15
	1077.56	1302.89		1122.99	1105.94	1337.45	1100.94
	1302.65	1321.40		1359.79	1332.73	1466.89	1339.03
	1441.31	1441.62		1466.89	1518.19	1514.91	1469.59
	1483.84	1578.63		1513.62	1595.59		1514.02
	1578.63			1582.47	1620.36		
C-C (CH₃)	1053.62	1069.61	1078	1032.18	1004.17	1095.93	967.22
				1122.54	1015.52	1096.98	997.49
							1077.76

Les fréquences de vibrations ont été corrigés par le facteur 0.9770[9]

III.4.3. Spectroscopie de résonance magnétique du proton (RMN)

Tableau III.6. Les valeurs des déplacements chimiques en (ppm) des entités (R-Kétoprofène ; S-Kétoprofène ; et leurs complexes d'inclusion dans la β -CD avec les orientations A et B).

Atome	Shift (ppm)						
	Kétoprofène R	Kétoprofène S	Valeur expérimentale [11]	S-kp@ β -CD orientation A	S-kp@ β -CD orientation B	R-kp@ β -CD orientation A	R-kp@ β -CD orientation B
20	8.31	8.20	7.74	7.89	7.50	8.09	8.05
25	8.31	8.21	7.68	7.24	7.21	7.25	8.21
22	8.09	7.99	7.69	6.87	7.02	6.91	6.97
24	7.88	7.79	7.74	6.87	6.79	6.79	6.97
26	7.88	8.44	7.60	7.24	7.72	6.86	7.47
21	7.79	7.99	7.57	7.24	6.92	6.79	6.97
28	7.79	7.78	7.60	6.87	6.79	6.99	6.97
23	7.79	7.78	7.57	6.54	6.79	6.60	6.88
27	7.79	7.78	7.52	7.24	6.92	6.99	6.78
33	6.41	6.45		11.24	9.34	11.63	9.86
29	3.98	3.80	3.82	3.16	3.13	2.98	3.20
31	1.93	2.00	1.40	0.75	1.01	0.51	0.94
32	1.46	1.36	1.40	0.65	1.01	0.75	0.86
30	1.26	2.04	1.40	1.50	1.55	1.28	1.43

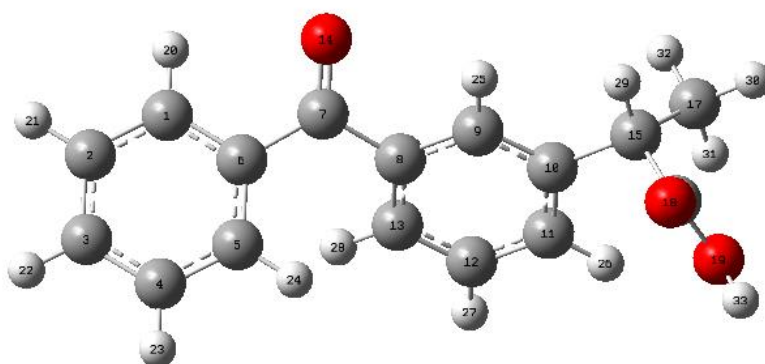
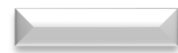


Figure III.8. Structure du kétoprofène S.



Les déplacements chimiques des protons du kétoprofène avant et après complexation dans la β -CD sont récapitulés dans le tableau III.6.

Il est clair qu'après complexation les déplacements chimiques sont modifiés dans les deux orientations ainsi que pour les deux énantiomères R et S et ceci est dû à l'interaction de celle-ci avec l'intérieur de la cavité de la β -CD et les hydroxyles qui l'entourent.

Il est important de signaler que le proton le plus affecté par la complexation est le H33 de la fonction acide car il est arraché complètement à cause de sa forte interaction avec les oxygènes de la β -CD.

En comparant les résultats expérimentaux avec nos calculs on trouve une différence importante car les calculs GIAO/B3LYP/6-31G sont réalisés sur les énantiomères séparés alors qu'en expérience les déplacements sont obtenus pour un mélange racémique R et S.

III.5. Détermination des interactions intermoléculaires

III.5.1 Analyse AIM (atom in molecules)

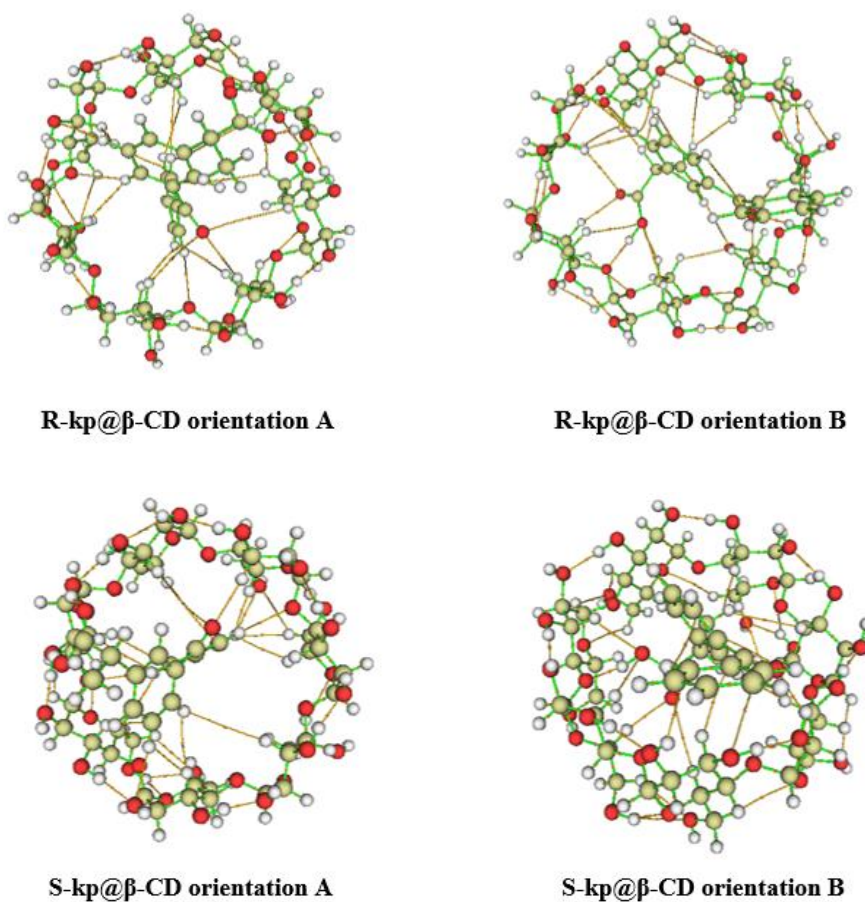
L'analyse QTAIM est largement utilisée pour étudier les interactions faibles, en particulier la liaison hydrogène. La densité électronique totale $\rho(r)$ et son Laplacien $\nabla^2\rho(r)$ sont des paramètres topologiques essentiels définissant les propriétés des points critiques des liaisons BCP. Aux points critiques correspondant respectivement au rang et la signature de la matrice Hessienne ; Hbond (3, -1), la densité électronique totale $\rho(r)$ et son Laplacien $\nabla^2\rho(r)$ doivent être positifs et compris entre 0,002 et 0,04 et entre 0,024 et 0,139 pour $\rho(r)$ et $\nabla^2\rho(r)$ respectivement tels que donnés par la théorie de Bader.

Le calcul AIM a été effectué sur la base des structures optimisées B3LYP/6-31G dans le vide, dans l'eau et dans le méthanol.

Tableau III.7. Paramètres topologiques (au) des interactions HBs détectés dans les différents complexes d'inclusions.

	<i>Distance (Å)</i>	<i>f</i>	<i>EHB (Kcal/mol)</i>
R-kp@β-CD orientation A			
<i>O165-H180...O60</i>	1.55	0.0675	-20.44
<i>C33-H114...O156</i>	2.56	0.0021	-0.31
<i>C148-H167...O76</i>	2.49	0.0110	-0.17
<i>C160-H174...O49</i>	2.66	0.0070	-1.38
R-kp@β-CD orientation B			
<i>O165-H180...O56</i>	1.69	0.0469	-13.39
<i>O74-H144...O156</i>	1.69	0.0446	-12.80
<i>C70-H142...O64</i>	1.78	0.0379	-10.67
<i>C17-H95...O166</i>	2.24	0.0154	-3.64
<i>C148-H167...O75</i>	2.41	0.0111	-2.51
<i>C162-H176...O66</i>	2.67	0.0061	-1.16
<i>C159-H173...O59</i>	2.80	0.0050	-0.88
<i>O164-H177...O71</i>	2.96	0.0033	-0.53
S-kp@β-CD orientation A			
<i>O166-H180...O70</i>	1.56	0.0660	-39.72
<i>O69-H141...O165</i>	1.72	0.0428	-12.05
<i>C3-H81...O161</i>	2.51	0.0082	-1.66
<i>C148-H167...O50</i>	2.64	0.0065	-1.28
<i>C159-H174...O59</i>	2.70	0.0064	-1.19
S-kp@β-CD orientation B			
<i>O166-H180...O71</i>	1.69	0.0472	-13.61
<i>O54-H132...O161</i>	1.94	0.0240	-6.90
<i>C29-H109...O165</i>	2.30	0.0142	-3.263

- Des observations similaires ont été notées pour les quatre complexes d'inclusion :
- La quantité maximale de densité électronique est liée à la plus petite distance interatomique.
- Plus la distance interatomique est petite ; plus la densité est importante.
- Plus la liaison est courte ; plus EHB est supérieur en valeur absolue.

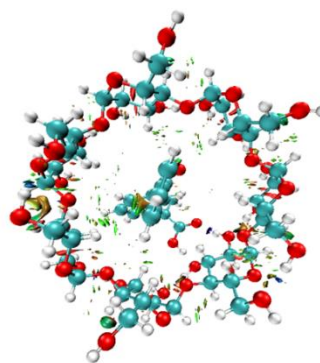
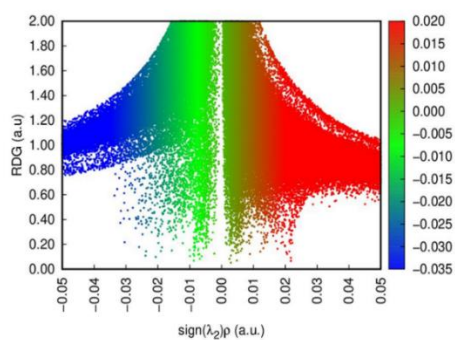


Figures III.9. Représentation des points critiques des interactions HBs les plus significatives. Les structures analysées sont celles issues du calcul DFT : B3LYP/6-31G

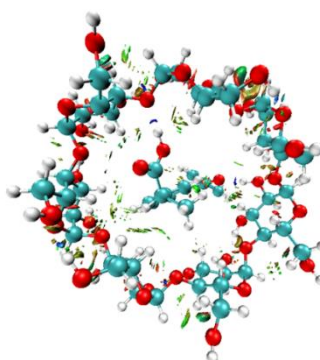
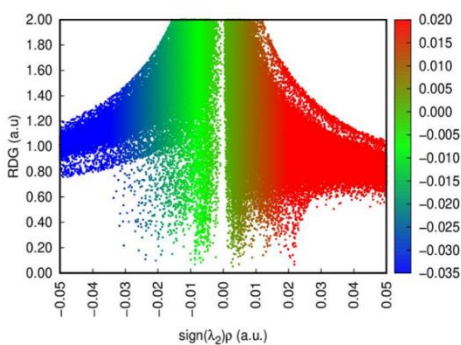
III.5.2. Analyse des interactions non covalentes (NCI)

L'illustration graphique des interactions intermoléculaires faibles telles que les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals et les interactions stériques répulsives peuvent être caractérisées par l'analyse NCI qui permet de mieux les identifier par rapport à l'analyse AIM.

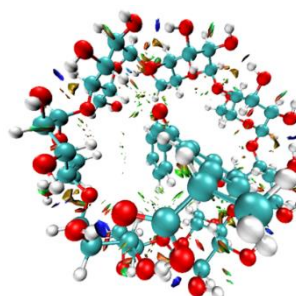
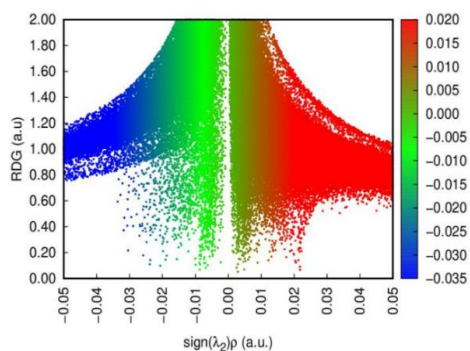
R-kp@β-CD orientation A



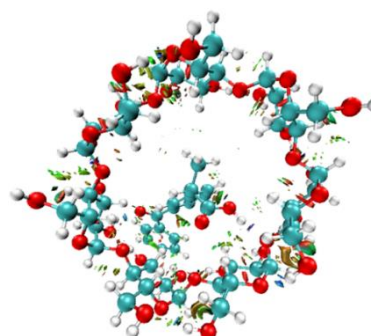
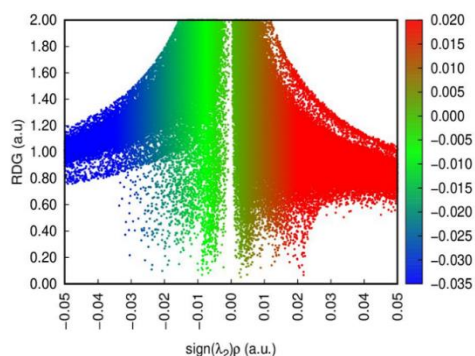
R-kp@β-CD orientation B



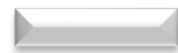
S-kp@β-CD orientation A



S-kp@β-CD orientation B



Figures III.10. Diagrammes de dispersion d'interactions non covalentes (NCI) et analyses en gradient de densité réduite (RDG) des complexes d'inclusions du R/S kétoprofène dans la β-CD.



La figure III.10 visualise l'isosurface NCI du complexe R/S-kétoprofène@ β -CD dans le vide et pour les deux orientations A et B au niveau théorique B3LYP/6-31G. L'interprétation visuelle des différents modèles est comme suit : Les interactions de van der Waals ont une couleur verte, les liaisons hydrogène ont une couleur bleue et les zones avec des interactions stérique répulsives sont de couleur rouge.

A partir de la figure il apparaît tout une gamme de liaisons faibles formées entre R/S-kétoprofène et la β -CD. Toutefois une zone principalement attractive entre les deux molécules est détectée. Cette dernière témoigne d'une forte présence d'interactions de van der Waals, des liaisons hydrogène et des interactions stériques répulsives.

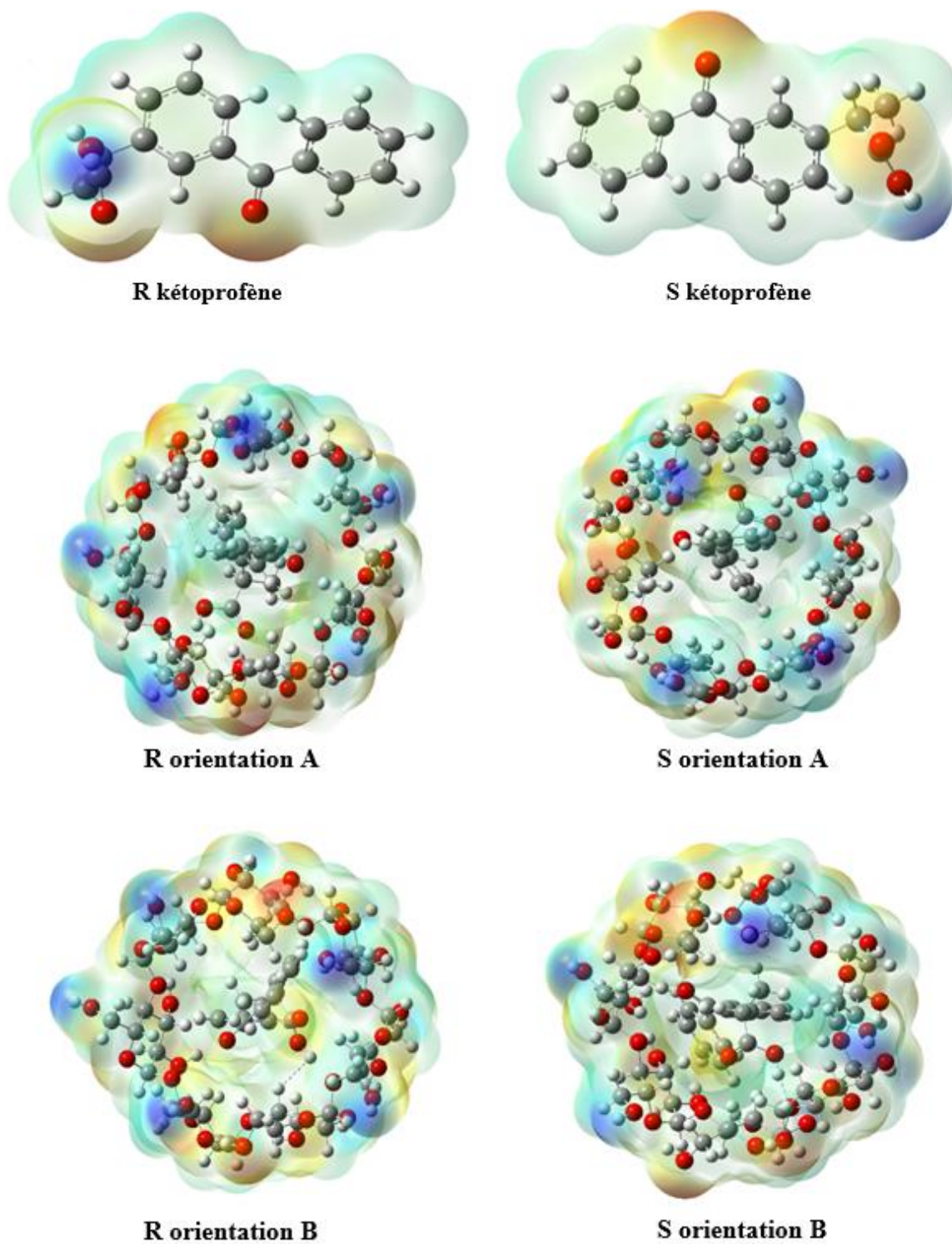
III.5.3. Carte de potentiel électronique (MEP)

Les cartes de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) sont des graphiques tridimensionnels très utiles. Ils permettent la visualisation de la distribution de charge des molécules ainsi que la taille et la forme des molécules. En chimie organique la MEP est très utile dans la prédiction du comportement des molécules complexes.

La MEP du complexe d'inclusion R/S-kétoprofène@ β -CD a été calculé au niveau B3LYP/6-31G dans le vide pour les deux orientations A et B. Leurs MEP sont représentés sur les figures III.11.

Il est clair d'après les figures obtenues, que la molécule R/S-kétoprofène présente deux couleurs essentiels bleu et jaune oranger, la première entoure une grande surface de la molécule par contre le jaune oranger est situé sur les groupements C=O et COOH.

Dans le complexe d'inclusion R/S-kétoprofène@ β -CD, trois couleurs sont observées : i) la couleur bleue autour des hydrogènes des hydroxyles primaires et secondaires de la β -CD ainsi qu'à l'intérieur de la cavité. ii) la couleur rouge autour des oxygènes interglucosidiques de la β -CD. Iii) une coloration intense jaune oranger dans la zone de contact entre les deux molécules hôte et invitée qui illustre les interactions intermoléculaires.



Figures III.11. Représentation du potentiel électrostatique moléculaire MEP.

III.5.4. Analyse NBO (Naturel Bond Orbitals)

L'objectif de la méthode NBO est d'étudier les interactions donneurs-accepteurs dans les systèmes moléculaires, ainsi la mesure de transfert d'énergie engendré par la combinaison d'une NBO occupée et d'une NBO vacante est appelée énergie de stabilisation $E^{(2)}$.

Tableau III.8. Energie de stabilisation $E^{(2)}$ en kcal/mol, des interactions donneur-accepteur des complexes d'inclusions du R/S kétoprofène dans la β -CD.

Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$ Kcal/mol
R-kp@β-CD orientation A		
LP (1) O76	BD*(1) C148 - H167	1.65
BD (1) O60 - H136	LP*(1) H180	2.87
LP (1) O60	LP*(1) H180	1.35
LP (2) O60	LP*(1) H180	60.74
LP (1) O156	BD*(1) C33 - H114	1.08
LP (1) O166	BD*(1) O59 - H135	10.35
LP (2) O166	BD*(1) O59 - H135	17.00
R-kp@β-CD orientation B		
LP (1) O56	BD*(1) O165 - H180	7.93
LP (2) O56	BD*(1) O165 - H180	22.17
LP (1) O75	BD*(1) C148 - H167	1.36
LP (2) O75	BD*(1) C148 - H167	1.76
LP (1) O156	BD*(1) O74 - H144	10.46
LP (2) O156	BD*(1) O74 - H144	19.90
LP (1) O166	BD*(1) C17 - H95	2.21
LP (2) O166	BD*(1) C17 - H95	2.13
S-kp@β-CD orientation A		
BD (1) O70 - H142	LP*(1) H180	2.81
LP (2) O70	LP*(1) H180	58.23
LP (1) O161	BD*(1) C3 - H81	1.21
LP (2) O165	BD*(1) O69 - H141	16.96
S-kp@β-CD orientation B		
LP (1) O71	BD*(1) O166 - H180	17.01
LP (2) O71	BD*(1) O166 - H180	13.59
LP (1) O161	BD*(1) O54 - H132	7.50
LP (1) O165	BD*(1) C29 - H109	1.50
LP (2) O165	BD*(1) C29 - H109	2.42

Les interactions intermoléculaires de type donneur-accepteur formées dans le complexe d'inclusion R/S-kétoprofène/ β -CD obtenues par la méthode B3LYP/6-31G sont récapitulés dans le tableau III.8. Seules les interactions donneur-accepteur d'énergie de stabilisation supérieure à 1kcal/mol sont étudiées.

D'après ce tableau, les constatations suivantes peuvent être tirées :

- Interactions observées sont de type LP(O) \rightarrow BD*(1) O – H, LP(O) \rightarrow BD* C – H et LP (1) O \rightarrow LP*(1) H180.
- L'énergie de stabilité varie de 1.05 au 60.74kcal.
- LP (1) O60 \rightarrow LP*(1) H180 est l'interaction la plus importante, elle est formée entre O60 de la β -CD (donneur) et l'hydrogène H180 (proton labile) de la fonction acide du kétoprofène.
- LP (1) O156 \rightarrow BD*(1) C33 - H114 est l'interaction de plus basse énergie ou le kétoprofène joue le rôle de donneur et la β -CD est un accepteur.

En conclusion les interactions donneur-accepteur obtenues par l'analyse NBO des liaisons hydrogène.

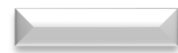
III.5.5. Analyse de l'énergie de décomposition (EDA)

L'analyse de décomposition d'énergie est une méthode puissante pour une interprétation quantitative des liaisons chimiques, elle fait référence à l'ensemble des méthodes qui décomposent l'énergie d'interaction en composants énergétiques physiquement pertinents qui s'ajoutent à l'énergie d'interaction complète. Cette énergie est la somme de quatre termes : électrostatique ($\Delta E_{\text{electrostatique}}$), Pauli (ΔE_{pauli}), orbital ($\Delta E_{\text{orbital}}$) et dispersion ($\Delta E_{\text{dispersion}}$)

$$\Delta E_{\text{totale}} = \Delta E_{\text{electrostatique}} + \Delta E_{\text{pauli}} + \Delta E_{\text{orbital}} + \Delta E_{\text{dispersion}}$$

Tableau III.9. Analyse de décomposition de l'énergie(B3LYP/6-31G)

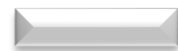
<i>Kcal/mol</i>	<i>R orientation A</i>	<i>R orientation B</i>	<i>S orientation A</i>	<i>S orientation B</i>
Energie électrostatique	-19410.93	-19402.17	-19364.26	-19330.04
Energie cinétique	17761.81	17761.30	17705.95	17809.78
Energie coulombienne	955.62	942.47	899.15	772.71
Energie de dispersion	-24680.74	-24.675.57	-24667.28	-24634.78
Energie totale de liaison	-25374.25	-25373.97	-25426.45	-25382.33



Pour effectuer une analyse EDA, la molécule R/S-kétoprofène est considérée comme un fragment et la β -CD comme l'autre fragment. Les analyses EDA ont été obtenues sur des géométries optimisées par la méthode B3LYP/6-31G.

Les analyses de l'EDA présentées dans le tableau III.9 indiquent que l'énergie totale de liaison est négative pour tous les deux modèles avec une préférence de l'orientation A et une amélioration de la stabilité de l'énantiomère S dans les deux orientations A et B. Les contributions majeures à cette énergie de liaison totale sont les énergies de dispersion et les énergies électrostatiques.

Conclusion générale



Conclusion générale

Au cours de ce travail, on a effectué une investigation théorique complète de l'inclusion R/S-kétoprofène / β -CD. La méthodologie adoptée à travers l'approche DFT et les analyses (QTAIM, NCI, NBO, EDA, UV, FT-IR et RMN 1H) nous a permis d'identifier la structure électronique et la géométrie du complexe le plus probable, pour lequel nous avons constaté que les changements substantiels structuraux de la molécule invitée sont à l'origine des interactions mutuelles formées entre l'hôte et l'invitée.

Les valeurs des enthalpies ΔH , ΔG et ΔS des complexes d'inclusions impliquent que la complexation du kétoprofène dans la β -CD est thermodynamiquement favorable et se produit spontanément.

D'un autre côté, les écarts énergétiques $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$ ont montré que le complexe R orientation A est le plus stable.

En effet, le changement des propriétés thermodynamiques et électroniques a induit une modification structurale de la géométrie du complexe d'inclusion formé avec particulièrement une déformation de certains angles dièdres.

L'inspection visuelle des complexes d'orientations A obtenus avec le niveau théorique B3LYP/6-31G a montré un relâchement du H du groupement acide.

La stabilité du complexe a été gouvernée par l'implication de plusieurs liaisons non covalentes.

La prédiction des propriétés de liaison s'est appuyée sur les approches : l'analyse QTAIM, NCI, et l'analyse orbitale NBO, celles-ci nous ont permis d'expliquer la nature et la rigidité des liaisons hydrogènes notamment altérées dans les structures des complexes d'inclusions étudiées.

Enfin, une comparaison entre les propriétés spectrales fournies théoriquement et expérimentalement par les analyses : UV, FT-IR et RMN 1H, a parfaitement justifié l'opportunité du procédé théorique entrepris dans la modélisation de ces complexes d'inclusions où une bonne accordance a été vérifiée.

Références bibliographiques

[1] Hyperchem, Hypercube, Inc., USA (2002) Hyperchem, Release 7.51 for windows **2002**. Hypercube. Inc.

[2] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, Jr J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M.J., Heyd, J., Brothers, E.N., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A.P., Burant, J.C., Iyengar, S.S, Tomasi Title Suppressed Due to Excessive Length 15 J, Cossi, M., Rega, N., Millam, N.J., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, d., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D.J.: Gaussian 09, revision A.01 (**2013**).

[3] Roy D. Dennington II, Todd A. Keith and John M. Millam. Semichem, Inc. 2000-**2016**.

[4] T. Lu and F. Chen. *J. Comput. Chem.*, 33 (**2012**) 580.

[5] W. Humphrey, A. DDalke, and K. Schulten. *J. Mol. Graph.*, 14 (**1996**) 33.

[6] ADF**2017**, SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands, <http://www.scm.com>: E.J. Baerends, T. Ziegler, A.J. Atkins, J. Autschbach, O. Baseggio, D.Bashford, A. Bérces, F.M. Bickelhaupt, C. Bo, P.M. Boerrigter, L. Cavallo, C. Daul, D.P. Chong, D.V. Chulhai, L. Deng, R.M. Dickson, J.M. Dieterich, D.E. Ellis, M. van Faassen, L. Fan, T.H. Fischer, C. Fonseca Guerra, M. Franchini, A. Ghysels, A. Giammona, S.J.A. van Gisbergen, A. Goetz, A.W. Götz, J.A. Groeneveld, O.V. Gritsenko, M. Grüning, S. Gusarov, F.E. Harris, P. van den Hoek, Z. Hu, C.R. Jacob, H. Jacobsen, L. Jensen, L. Joubert, J.W. Kaminski, G. van Kessel, C. König, F. Kootstra, A. Kovalenko, M.V. Krykunov, E. van Lenthe, D.A. McCormack, A. Michalak, M. Mitoraj, S.M. Morton, J. Neugebauer, V.P. Nicu, L. Noodleman, V.P. Osinga, S. Patchkovskii, M. Pavanello, C.A. Peebles, P.H.T. Philipsen, D. Post, C.C. Pye, H. Ramanantoanina, P. Ramos, W. Ravenek, J.I. Rodríguez, P. Ros, R. Rüger, P.R.T. Schipper, D. Schlüns, H. van Schoot, G. Schreckenbach, J.S. Seldenthuis, M. Seth, J.G. Snijders, M. Solà, M. Stener, M. Swart, D. Swerhone, V. Tognetti, G. te Velde, P. Vernooijs, L. Versluis, L. Visscher, O. Visser, F. Wang, T.A. Wesolowski, E.M. van Wezenbeek, G. Wiesenekker, S.K. Wolff, T.K. Woo, A.L. Yakovlev.

- [7] M.L. Vueba, et al. Conformational study of ketoprofen by combined DFT calculations and Raman spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, **2006**, 307, 56–65.
- [8] M.L. Vueba a, et al. Conformational study of ketoprofen by combined DFT calculations and Raman spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, **2006**, 307, 56–65.
- [9] Ünver, H., Boyacioglu, B., Zeyrek, C.T. et al. Experimental, DFT Calculation, Biological Activity, Anion Sensing Application Studies and Crystal Structure of (E)-4-[(pyridine ylimino)methyl]benzene-1,3-diol. *J Chem Crystallogr*, **2018**, 48, 32–46.
- [10] Marijana Zovko, et al. The Novel Ketoprofenamides: Synthesis and Spectroscopic Characterization. *CROATICA CHEMICA ACTA CCACAA*, **2003**, 76 (4), 335-341.