

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 8 Mai 1945 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

Spécialité : Chimie physique

Présenté par :

KHALFOUNE Manel

GUECHI Marwa

ETUDE COMPARATIVE DE LA COMPLEXATION DE L'EMODINE DANS LES CYCLODEXTRINES MODIFIEES

Sous la Direction de :

Dr. LAFIFI Ismahane

Pr. MADI Fatiha

Juin 2025

Remerciements

Avant d'entamer ce modeste travail, tout d'abord adresser mes remerciements, ma profonde gratitude et reconnaissance :

A Dieu le Tout Puissant d'avoir éclairé mon chemin, donner le courage et la volonté pour la réalisation de ce travail

A notre encadreur mesdames Dr. **LAFIFI ISMAHANE** et Pr. **MADI FATIHA** qui nous ont fourni le sujet de ce mémoire et nous ont guidés de ses précieux conseils et suggestions, et la confiance qu'il nous ont témoignés tout au long de ce travail.

Nos remerciements vont à Madame **Merabet Noura**, qui n'a ménagé aucun effort pour nous aider et nous orienter au sein du laboratoire. Nous n'oublions pas non plus l'ingénieure du laboratoire, Madame **Araar Nassira**, pour son bon comportement et sa bienveillance."

Nous tenons à gratifier aussi les membres de **jury** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.

Dédicace

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le

Chemin de ma vie,

J'ai pu réaliser ce travail que je dédie

A mes très chers parents,

*qui m'ont entouré d'amour et d'affection et qui m'ont aidé
moralelement durant toute ma vie et m'ont soutenu pour
atteindre ce niveau.*

A mon cher mari Amir,

*Je ne trouverai Jamais l'expression forte pour vous exprimer tout
mon amour, ma reconnaissance et ma profonde gratitude
pour votre sacrifice*

A mon petit ange Makeen,

A mes chères frères et sœurs

A mes plus proches personnes, pour leurs encouragements

A mon très cher binôme : Khalfoune Manel

Guechi Marwa

Dédicace

A mes chers parents

*Je ne trouverai Jamais l'expression forte pour vous
exprimer tout mon amour, ma reconnaissance et ma profonde
gratitude pour vos sacrifices*

A mes chers grands-parents

A mes chères sœurs Nesrine Ghofrane et Sara

A mes plus proches personnes, pour leurs encouragements

A mon très cher binôme : Guechi Marwa

Sans oublier mes très chères amies et collègues

A tous ce qui ont sacrifié leurs efforts pour moi

Je dédie ce mémoire

Khalfoune Manel

Sommaire

Introduction générale	1
CHAPITRE I : Les cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion	4
1.1 Introduction	4
1.2 Les cyclodextrines	4
1.2.1 Historique des CDs.....	4
1.2.2 Structure des CDs.....	6
1.2.3 Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines	6
1.2.4 Domaines d'applications.....	8
1.2.5 Les Cyclodextrines modifiées.....	9
1.3 Les complexes d'inclusions	12
1.3.1 Définition d'un complexe d'inclusion.....	12
1.3.2 Formation d'un complexe d'inclusion.....	12
1.3.3 Thermodynamique de la complexation.....	13
1.3.4 Stœchiométrie de la complexation	13
1.3.5 Facteurs influençant le procédé d'inclusion	14
1.3.6 Formation des liaisons hydrogène.....	15
1.3.7 Energie de transfert de charge	15
1.3.8 L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques)	16
1.3.9 Les interactions hydrophobes.....	16
1.4 La molécule invitée : Emodine.....	17
1.4.1 Définition	17
1.4.2 Structure	17
1.4.3 Propriétés physicochimiques	17
1.4.4 Applications de l'émordine	18
1.4.5 Complexation de l'émordine.....	18
2 CHAPITRE II : Techniques de la chimie computationnelle	26
2.1 Introduction	26
2.2 Liste des travaux publiés du laboratoire LCCN.....	26
2.2.1 Systèmes d'inclusion hôte-invité de l'acide vinylique dans l' α -cyclodextrine : structures, propriétés électroniques, analyses QTAIM, NCI et IGM avec des calculs corrigés pour la dispersion 2023.....	26

2.2.2 Aspects Structuraux et Stabilité des Interactions entre les Méthanes Phényl-3, 3'-Bis (Indolyl) et le β -Cyclodextrine à partir de la Théorie de la Fonctionnelle de Densité 2022.....	27
2.2.3 Révéler l'effet du dopage cationique Co/Cu (d7/d9) sur la surface d'un nano cageZnO accepteur électronique pour l'adsorption des ligands acide citrique, alcool vinylique et sulfaméthoxazole : analyse DFT-D3, QTAIM, IGM-NCI et MD " 2023...27	
2.2.4 Solubilité et Activité Antioxydante de 1,2-Dihydro-2-Méthyl-2-Phényl-3H-Indole-3-One-1-Oxyl Hébergé dans la BétacyclodextrineMéthylée de Manière Aléatoire : Une Investigation Computationnelle 2022	28
2.2.5 Enquête théorique sur les complexes d'inclusion de 3-hydroxyflavone et de quercétine en tant qu'invités avec des β -cyclodextrines natives et modifiées en tant qu'hôtes 2021.....	28
2.3 Techniques d'analyse computationnelle	29
2.3.1 Optimisation de géométrie.....	29
2.3.2 L'analyse NBO (Natural Bond Orbital)	29
2.3.3 Analyse des interactions non covalentes (NCI).....	30
2.3.4 Carte de potentiel électronique (MEP).....	31
2.3.5 Les Orbital Frontières (HOMO et LUMO).....	31
2.4 Logiciels utilisés	32
2.4.1 Gaussian 09	32
2.4.2 Gauss View.....	33
2.4.3 Hyperchem 7.0.....	33
2.4.4 VMD.....	33
2.4.5 MWF	34
2.4.6 Logiciel ChemDraw Ultra 8.0	34
3 CHAPITRE III : Résultats et discussion	37
3.1 Objectif de l'étude	37
3.2 Méthodologie de calcul suivie	37
3.3 Résultats et discussions	38
3.3.1 Analyse des différentes composantes énergétiques	38
3.3.2 Structures géométriques des complexes optimisés	40
3.3.3 Les descripteurs globaux de réactivité.....	40
3.3.4 Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO).....	42
3.3.5 Transfert de charge.....	43

3.4	Analyses spectrales.....	45
3.4.1	Spectroscopie UV-visible.....	45
3.4.2	L'analyse Infra-rouge	48
3.4.3	L'analyse RMN H^1	50
3.5	Analyse des orbitales naturelles de liaisons (NBO)	52
3.6	Carte de potentiel électronique (MEP).....	55
3.7	Analyse des interactions non covalentes (NCI).....	57
4	Conclusion générale.....	62

Résumé

Ce travail porte sur la formation de complexes d'inclusion entre l'émodine (EM) et un dérivé de la cyclodextrine : la β -cyclodextrine (β -CD) et la triméthyl- β -cyclodextrine (TOM- β -CD). L'étude utilise la modélisation computationnelle et les analyses spectroscopiques pour caractériser les propriétés structurales et électroniques des complexes d'inclusion formés. Les résultats montrent que la β -CD forme deux complexes (CA et CB) plus stables et plus robustes avec l'émodine que ceux avec le TOM- β -CD (CA' et CB'). L'analyse des énergies des orbitales frontières montre une plus grande stabilité électronique avec la β -CD qu'avec la TOM- β -CD. Aussi un transfert de charge intermoléculaire est observé dans les deux complexes formés avec la β -CD native et la TOM- β -CD. Les interactions non covalentes (NCI) confirment la présence de liaisons de van der Waals et de liaisons hydrogène, contribuant à la stabilité globale des complexes hôte-invité. Ces résultats suggèrent que les complexes β -CD sont plus adaptés aux applications nécessitant une grande stabilité, telles que la vectorisation de médicaments, tandis que les complexes TOM- β -CD pourraient être intéressants pour les processus de transfert de charge.

Mots clés : DFT, TD-DFT, β -CD, TOM- β -CD et complexes d'inclusion

Abstract

The study investigates the formation of inclusion complexes between emodin and two cyclodextrin derivatives: β -cyclodextrin (β -CD) and tri-O-methyl- β -cyclodextrin (TOM- β -CD). The study uses computational modeling and spectroscopic analyses to characterize the structural and electronic properties of the formed complexes. Results show that β -CD forms more stable and robust complexes with emodin than those with TOM- β -CD. The analysis of frontier orbital energies shows greater electronic stability with β -CD than with TOM- β -CD. Additionally, intermolecular charge transfer is observed in both complexes formed with native β -CD and TOM- β -CD. Non-covalent interactions (NCI) confirm the presence of van der Waals and hydrogen bonds, contributing to the global stability of the host-guest complexes. These findings suggest that β -CD complexes are more suitable for applications requiring high stability, such as drug vectorization, while TOM- β -CD complexes may be interesting for charge transfer processes.

Keywords: DFT, TD-DFT, β -CD, TOM- β -CD and inclusion complexes.

ملخص

تتناول هذه الدراسة تكوين معقدات الإدماج بين الإيمودين واثنين من مشتقات السيكلودكسترين: سيكلودكسترين (β -CD) وثلاثي-ميثيل- β -سيكلودكسترين (TOM- β -CD). تستخدم الدراسة النمذجة الحاسوبية والتحليلات الطيفية لتوصيف الخصائص الهيكلية والإلكترونية للمجمعات المتكونة. تُظهر النتائج أن β -CD يشكل مركبات أكثر استقرارًا وقوة مع الإيمودين مقارنةً بتلك التي تتكون مع TOM- β -CD. تحليل حدود المدارات يظهر استقرارًا إلكترونيًا أكبر مع β -CD، كما لوحظ انتقال شحنة بين الجزيئات في كلا المعقدتين المتكونين مع β -CD الأصلي وTOM- β -CD. التفاعلات غير التساهمية (NCI) تؤكد وجود روابط فان دير فالز والروابط الهيدروجينية، مما يساهم في الاستقرار العام لمركبات المضيف-الضيف. تشير هذه النتائج إلى أن معقدات β -CD أكثر ملاءمة للتطبيقات التي تتطلب استقرارًا عاليًا، مثل توجيه الأدوية، بينما قد تكون معقدات TOM- β -CD مثيرة للاهتمام لعمليات نقل الشحنة.

الكلمات المفتاحية

3,2,6-ثلاثي-0-ميثيل- β -سيكلودكسترين، β -سيكلودكسترين، إيمودين ومعقدات الإدماج

Liste des abréviations :

α-CD	Alpha-cyclodextrine.
β-CD	Béta-Cyclodextrine.
γ-CD	Gamma-cyclodextrine.
BD	Anti- bonding natural orbital of sigma type.
BD*	Anti- bonding natural orbital of sigma* type.
B3LYP	3-parameters Lee-Yang-Parr.
CA, CB, CA' et CB'	Complexe (A, B, A' et B').
CD	Cyclodextrine.
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité.
[EM@β-CD]	Complexe d'inclusion émodine dans la β Cyclodextrine.
[EM@TOM-β-CD]	Complexe d'inclusion émodine dans la β Cyclodextrine méthylée.
FTIR	Fourier Transform InfraRed spectroscopy.
GGA	Approximation de gradient généralisé.
HOMO	Plus haute orbitale moléculaire occupée.
IR	Infrarouge.
LCAO	Combinaisons linéaire des orbitales atomique.
LDA	Approximation locale de la densité.
LP	Bonding character of lone pair.
LP*	An anti-bonding character of lone pair.
LUMO	Plus basse orbitale moléculaire inoccupée.
MEP	Carte de Potentiel Électrostatique Moléculaire.
MWF	Multi wave function.
NBO	Natural Bond Orbital.
NCI	Non-covalent interactions.
OA, OF, OM	Orbitales (atomique, frontières, moléculaire).
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire.
SCF	Self-consistent Field.
SEP	Surface d'énergie potentielle.
TMS	TetraMéthylSilane.
TOM-β-CD	Tri-O-méthyl béta-cyclodextrine.
UV	Ultraviolet.
VMD	Dynamique Moléculaire Visuelle.

Table des figures :	
Figure I.1. Structure des CDs.	6
Figure I.2: a) Schéma général de la dégradation enzymatique de l'amidon, b) structure chimique et, c) structure tridimensionnelle des cyclodextrines.	7
Figure I.3 : Méthodes de modifications chimiques des CDs.	10
Figure I.4 : structure de la [TOM-β-CD].	11
Figure I.5 : schéma représentant le complexe d'inclusion entre une cyclodextrine et p-Nitrophénol .	12
Figure I.6 : Représentation schématique des stœchiométries et les différents assemblages	14
Figure I.7 : structure d'émodine.	17
Figure I.8 : complexation d'émodine avec la cucurbit[n]uril.	19
Figure I.9 : structure de complexe Zn(II)-émodine.	20
Figure I.10: structure de complexe émodine – cuivre.	20
Figure. II.1: Le domaine d'existence des différents types d'interactions par l'analyse NCI.	31
Figure II.2 : Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.	32
Figure II.3: image de l'interface de logiciel Gaussian 09 .	33
Figure II.4 : image présente l'interface de logiciel Gauss View .	33
Figure III.1 : les deux modèles proposés (orientation A et orientation B) du complexe [EM@β-CD].	38
Figure III.2 : les deux modèles proposés (orientation A' et orientation B') du complexe [EM@TOM-β-CD].	38
Figure III.3: Structures géométriques des complexes [EM@β-CD] et [EM@TOM-β-CD] dans le vide optimisé par la méthode B3LYP/6-31G.	40
Figure III.4: Distribution électronique de densité d'HOMO et LUMO pour les complexes A, B, A' et B' dans le vide.	42
Figure III. 5 : Les spectres d'absorption obtenus par la méthode B3LYP/6-31G des complexes CA, CB, CA' et CB'.	46
Figure III .6 : Spectre Infrarouge de l'émodine par la méthode B3LYP/6-31G.	48
Figure III .7 : Spectre Infrarouge de CA par la méthode B3LYP/6-31G.	48
Figure III .8 : Spectre Infrarouge de CB par la méthode B3LYP/6-31G.	49
Figure III .9 : Spectre Infrarouge de CA' par la méthode B3LYP/6-31G.	49
Figure III .10 : Spectre Infrarouge de CB' par la méthode B3LYP/6-31G.	49
Figure III.11 : Déplacements chimiques de l'émodine avant et après Complexation.	51
Figure III.12: Structures MEP du complexe A dans le vide avec la méthode B3LYP/6-31G.	56
Figure III.13: Structures MEP du complexe B dans le vide avec la méthode B3LYP/6-31G.	56
Figure III.14 : Structures MEP du complexe A' dans le vide avec la méthode B3LYP/6-31.	57
Figure III.15 : Structures MEP du complexe B' dans le vide avec la méthode B3LYP/6-31G.	57
Figure III.16 : Interactions non covalentes du complexe [EM@β-CD] et le complexe [EM@TOM-β-CD] dans le vide.	58

Liste des tableaux :

Tableau I.1 : Quelques étapes de l'historique des cyclodextrines.	4
Tableau I.2 : Propriétés physicochimique des cyclodextrines natives.	7
Tableau I.3: Propriétés physicochimiques d'émuline.	17
Tableau III.1: Energie de complexation et les énergies des orbitales frontières obtenues des différentes orientations par la méthode B3LYP/6-31G.	39
Tableau III.2 : Résultats des calculs des descripteurs de réactivité globale optimisées par la méthode B3LYP/6-31G des deux complexes d'inclusion.	41
Tableau III. 3 : charges atomiques de Mulliken de l'émuline isolé et dans les complexes CA et CB optimisées par les méthodes B3LYP/6-31G//NBO dans le Vide.	43
Tableau III. 4 : charges atomiques de Mulliken de l'émuline isolé et dans les Complexes CA' et CB' optimisées par les méthodes B3LYP/6-31G//NBO dans le vide.	44
Tableau III.5 : Différentes transitions électroniques impliquées dans les Complexes [EM@β-CD] et [EM@TOM-β-CD] obtenues par la Méthode (TD-DFT) / (B3LYP/6-31G).	47
Tableau III.6 : Fréquences de vibrations des différents groupements fonctionnels de l'émuline avant et après complexation.	50
Tableau III.7 : Les valeurs de déplacement chimique en (ppm) d'EM avant et après complexation, calculées par la méthode GIAO au niveau théoriqueB3LYP/6-31G.	51
Tableau III.8 : Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondante $E^{(2)}$.	52

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

L'étude des interactions moléculaires entre des composés bioactifs et des hôtes supramoléculaires suscite un intérêt croissant dans le domaine de la chimie médicinale, de la formulation pharmaceutique et de la nanotechnologie. Parmi les systèmes d'encapsulation les plus étudiés, les cyclodextrines (CDs) occupent une place centrale en raison de leur capacité à former des complexes d'inclusion stables avec diverses molécules invitées, améliorant ainsi leur solubilité, leur stabilité et leur biodisponibilité. En particulier, la β -cyclodextrine (β -CD) et ses dérivés modifiés, tels que la Heptakis(2,3,6-tri-O-méthyl) - β -cyclodextrine (TOM- β -CD), offrent des propriétés d'hydrophobie interne et de solubilité accrue qui les rendent particulièrement efficaces pour des applications pharmaceutiques.

L'émodyne, un composé anthraquinonique d'origine naturelle, est reconnue pour ses nombreuses propriétés pharmacologiques, incluant des effets anti-inflammatoires, antioxydants et anticancéreux. Toutefois, sa faible solubilité dans l'eau limite son potentiel thérapeutique. L'inclusion de l'émodyne dans des cyclodextrines constitue une stratégie prometteuse pour améliorer ses caractéristiques physicochimiques et son efficacité biologique.

Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'analyse computationnelle de l'inclusion de l'émodyne dans la β -cyclodextrine native ainsi que dans sa forme méthylée (TOM- β -CD). À cette fin, la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), avec le formalisme B3LYP et la base 6-31G, a été utilisée au moyen du logiciel **Gaussian**. L'objectif est de comparer la stabilité et les propriétés des complexes formés afin de mieux comprendre l'effet de la méthylation sur le comportement d'inclusion.

Ce manuscrit est présenté en trois chapitres :

- Dans le premier chapitre, nous présentons une synthèse bibliographique au cours de laquelle un aperçu général sur les molécules hôtes et l'invité.
- Dans le second chapitre 2 est concerné à des rappels des différentes méthodes quantiques pour simuler un système moléculaire. Une attention particulière a été réservée aux méthodes de la DFT qu'ont été utilisées dans ce travail.

INTRODUCTION GENERALE

- Le troisième et dernier chapitre est consacré pour les résultats obtenus et leurs discussions.

Pour finir une conclusion générale clôture le mémoire.

CHAPITRE I

Les cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion

CHAPITRE I : Les cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion

1.1 Introduction

Les cyclodextrines (CD) (également connues sous le nom de cyclomaltose, ou encore dextrines de Schrödinger) sont des oligosaccharides cycliques constitués de six à plus de 100 unités α -D-glucopyranose. Elles sont synthétisées par bioconversion de l'amidon en utilisant une enzyme appelée la cycloglucanotransférase (CGTase) [1]. La particularité des CD est qu'elles se présentent sous forme de cône tronqué avec une cavité intérieure hydrophobe et un extérieur hydrophile. Cette structure cage permet aux CD d'encapsuler une large gamme de molécules pour former un complexe hôte-invité. Le complexe formé change les propriétés (stabilité, solubilité, hydrophobicité, goût...) de la molécule invitée ce qui rend la CD intéressante à l'échelle industrielle.

1.2 Les cyclodextrines

1.2.1 Historique des CDs

La cyclodextrine a été fabriquée pour la première fois par erreur en 1891 par Villiers. Celui-ci désirait réduire des dextrines grâce au *Bacillus amylobacter*. Il découvrit, qu'en plus du produit qu'il voulait obtenir, quelques beaux cristaux se formaient. Après les avoir analysés, Villiers découvrit que ce cristal était composé de plusieurs unités $(C_6H_{10}O_3) \cdot 3H_2O$ et l'appela « cellulosine ».

Au début du XX^{ème} siècle, Schrödinger réussit à isoler plusieurs cyclodextrines mais n'en connaissait pas la structure. Il fallut attendre l'apparition des analyses au rayon X pour qu'en 1948 la structure macrocyclique des cyclodextrines soit déterminée [2].

Tableau I.1 : Quelques étapes de l'histoire des cyclodextrines [3].

Années	Années
1891	Découverte des cellulosines par Villiers
1903	Première publication sur les α - et β -dextrines par Schrödinger
1911	Publication du dernier article de Schrödinger sur les dextrines
1924-1938	Description et préparation des CDs méthylées
1935	Découverte de la γ -CD

CHAPITRE I : Les cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion

1938-1952	Elucidation de la structure de l' α -, β - et γ -CDs
1953	Premier brevet sur les CDs pour Freudenberg, Cramer et Plieninger en Allemagne
1954	Premier livre sur les CDs et leur capacité de complexation
1965	Découverte de CDs renfermant jusqu'à 12 unités de glucose Premières études de toxicité des CDs Classification des complexes d'inclusion selon leurs profils de diagrammes de solubilité
1965-1968	Monographies sur les CDs
1976	α - et β -CDs sont approuvées au Japon comme additifs alimentaires. La prostaglandine E2/ β -cyclodextrine (Prostarmon ETM) est commercialisée au Japon par Ono Pharmaceutial Co
1981	Organisation du premier symposium international sur les CDs à Budapest par Szejtli
1981-1986	Recrudescence dans la synthèse des dérivés de CDs et des brevets en Europe et aux Etats Unis
1988	Commercialisation des tablettes de Piroxicam/ β -cyclodextrin (Brexin) en Europe par Chiesi Farmaceutici (Italie)
1990	Un brevet sur la sulfobutyl-éther- β -cyclodextrine par Stella et Rajewski
1997	Commercialisation de la solution pharmaceutique à administration orale Itraconazole/HP- β -CD (Sporanox) aux Etats Unis
2003	26000 publications sur les CDs
2008	Commercialisation du BRIDION® : γ -CD modifiée utilisée comme antidote de certains anesthésiques
2008-2014	Applications des CDs dans les domaines : pharmaceutique, cosmétique, catalyse, dépollution, chromatographie, textile, etc

1.2.2 Structure des CDs

Ces molécules ont une forme torique tronconique. De façon très schématique, on peut représenter ces composés sous forme de godet, d'abat-jour (figure I.1), conséquence de la conformation chaise des résidus glucopyranoses et de leurs liaisons glycosidiques du type α -1,4. La figure I.1 (c) met bien en évidence la forme conique tronquée de la molécule de β -cyclodextrine ainsi que la répartition des différentes fonctions hydroxyles autour de la cavité. Les fonctions hydroxyles secondaires (position C2 et C3) bordent le côté large du cône tronqué, alors que les fonctions hydroxyles primaires (position C6) se situent sur le bord le plus étroit. Une rotation complète d'une unité glucose autour d'un axe C1-C4 est stériquement impossible. La structure de la β -cyclodextrine est de ce fait relativement rigide. Les protons H3 et H5 sont toujours situés à l'intérieur du cône, alors que les protons H1, H2 et H4 sont toujours dirigés vers l'extérieur. Ainsi, alors que la paroi externe du tore possède un caractère hydrophile (trois fonctions OH par unité glucose), l'intérieur de la cavité, tapissé d'atomes d'oxygènes (liaisons glycosidiques), d'atomes de carbone (liaisons-C) et d'atomes d'hydrogène (H3 et H5), présente une forte densité électronique, donc un caractère apolaire (base de Lewis). Signalons que les groupes hydroxyles primaires peuvent tourner légèrement de façon à bloquer l'accès au côté le plus étroit de la cavité alors que les hydroxyles secondaires sont dans une conformation bloquée[4].

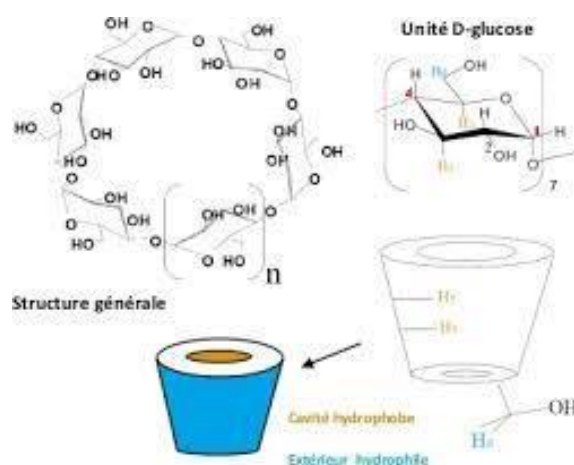


Figure I.1 : Structure des CDs.

1.2.3 Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines

Les CDs naturelles sont obtenus par dégradation enzymatique suivie d'une transglycosylation intramoléculaire de l'amidon sous l'action de la CGTase (Schmid, 1989) (Figure I.2).

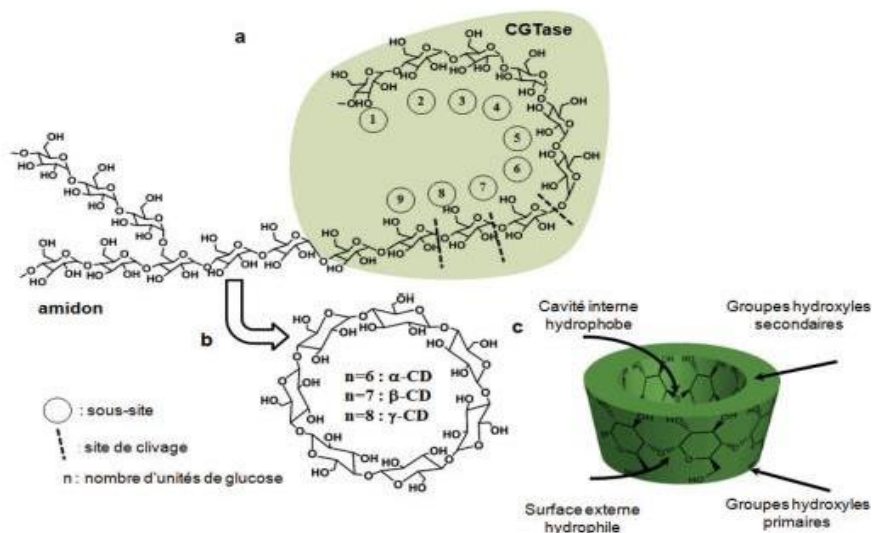


Figure I.2 : a) Schéma général de la dégradation enzymatique de l'amidon, b) structure chimique et, c) structure tridimensionnelle des cyclodextrines.

Ce sont donc des oligosaccharides cycliques formés d'unités α -D-glucopyranose, en conformation chaise, reliés par des liaisons glycosidiques α -(1-4) et ne présentant ainsi aucun pouvoir réducteur. Cet arrangement est à l'origine de la forme d'un cylindre conique des CDs.

Les CDs naturelles les plus rencontrées renferment 6, 7 et 8 unités glycosidiques et sont désignées α -, β - et γ -CD, respectivement. Les principales caractéristiques physicochimiques de ces trois CDs sont regroupées dans le Tableau I.2[5].

Tableau I.2 : Propriétés physicochimiques des cyclodextrines natives.

Propriétés	α -CD	β -CD	γ -CD
Unités de glucose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Carbones asymétriques	30	35	40
Masse moléculaire	972	1135	1297
Diamètre de la cavité (Å)	5,7	7,8	9,5
Diamètre de la périphérie (Å)	14,6-15	15,4-15,8	17,5-17,9
Volume de la cavité (Å)	173	262	427

Solubilité dans l'eau à 25°C (g/100 mL)	14,5	1,85	23,2
Hauteur du cône (Å)	7,8	7,8	7,8
Molécules d'eau retenues dans la Cavité	6-8	11-12	13-17
Température de fusion (°C)	275	280	275
pKa à 25°C	12,3	12,2	12,1
LogP à 25°C	-13	-14	-17
Pouvoir rotatoire à 25°C	+150,5	+162,5	+177,4
Constante de diffusion à 40 °C	3,4	3,2	3
H donneur	18	21	24
H accepteur	30	35	40

1.2.4 Domaines d'applications

1.2.4.1 Domaine cosmétiques :

En cosmétique, les cyclodextrines sont utilisées pour protéger les composés actifs de la chaleur, de la lumière, de l'oxydation, de l'hydrolyse, de l'évaporation ou de réactions avec d'autres composés du produit cosmétique. La cosmétique employant beaucoup d'émulsion eau/huile, les cyclodextrines servent aussi à augmenter la solubilité des composés dans une crème à base d'eau et ainsi à stabiliser le produit [6].

1.2.4.2 Domaine pharmaceutique :

Dans le secteur pharmaceutique, les Cyclodextrines sont utilisées comme excipient de formulation dans les médicaments, elles transportent les principes actifs en raison de leur capacité de changer leurs propriétés par formation des complexes d'inclusion. Les recherches se sont donc orientées vers les CDs et plus particulièrement vers leurs dérivés qui présentent des meilleures solubilités que les CD natives [7].

1.2.4.3 Domaine environnementale :

Les cyclodextrines peuvent jouer un rôle important dans la science environnementale en termes de solubilisation des contaminants organiques, du déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol, de l'eau et de l'atmosphère [8]. Les cyclodextrines sont également utilisées dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminants [9].

1.2.4.4 Domaine agroalimentaire :

Les cyclodextrines peuvent être ingérées par l'homme, elles sont digérées en étant décomposées en D-glucose qui est assimilé par le corps comme un sucre. Elles sont considérées comme des additifs alimentaires et leurs conditions d'utilisations sont réglementées. Elles possèdent donc leur numéro SIN :

- α -cyclodextrine : E457
- β -cyclodextrine : E459
- γ -cyclodextrine : E458

La β -cyclodextrine est utilisée en agroalimentaire pour retirer le cholestérol du beurre, du lait ou des œufs. L' α -cyclodextrine sert, entre autres, à stabiliser les émulsions comme la crème, la mayonnaise ou la margarine. Les cyclodextrines sont aussi utilisées pour « encapsuler » des arômes [6].

1.2.5 Les Cyclodextrines modifiées

La modification chimique des CDs offre à la fois d'énormes opportunités pour les chimistes en leur permettant d'améliorer leurs propriétés physico-chimiques (solubilité, capacité de complexation) c'est justement le cas de la β -CD dont la solubilité dans l'eau peut être grandement améliorée, en cassant le réseau de liaisons hydrogène par modifications de certains groupements hydroxyles [10].

Notons que plus de 1500 dérivés de CDs ont été décrits dans la littérature mais la plupart d'entre eux ne connaîtront aucune utilisation à grande échelle à cause des difficultés liées à leur synthèse et du coût élevé qui en résulte [11]. On peut dénombrer une centaine de dérivés commercialement disponibles, principalement utilisés en chimie analytique ou comme intermédiaire de synthèse. En termes de quantité produite ou d'utilisation, les CDs les plus importantes sont les dérivés ayant une grande solubilité dans l'eau, en particulier [12] : Les β -CDs méthylées, Les β - et γ -CDs hydroxypropylées, Les β -CDs sulfobutylées, Les CDs branchées (glucosylées, maltosylées), Les CDs sulfatées.

La modification chimique des CDs a lieu sur leurs groupements hydroxyles. Les caractéristiques structurales des CDs font que la chimie pour les modifier est complexe et non triviale. En effet, la présence d'un grand nombre de groupements hydroxyles en position 2, 3 et 6 pouvant réagir, rend très difficile la modification régiosélective des CDs. De plus, leur cavité hydrophobe peut interférer en formant un complexe d'inclusion avec un réactif et ainsi orienter

son activité vers une position spécifique. La fonctionnalisation des CDs constitue ainsi un défi pour les chimistes, et de nombreuses revues décrivent diverses méthodes de modifications chimiques [13-15].

Deux facteurs importants sont à considérer dans la chimie des CDs, la nucléophilie des groupements hydroxyles et la capacité des CDs à accueillir des réactifs dans leur cavité. Parmi les trois fonctions alcools portées par la CD, celles en position 6 sont les plus basiques, les plus réactives et fréquemment les plus nucléophiles, celles en position 2 sont les plus acides et celles en position 3 sont les moins accessibles et les moins réactives. Sur la base de la réactivité des groupements hydroxyles, un schéma général des méthodes de modification de CDs est présenté à la **Figure I.3**

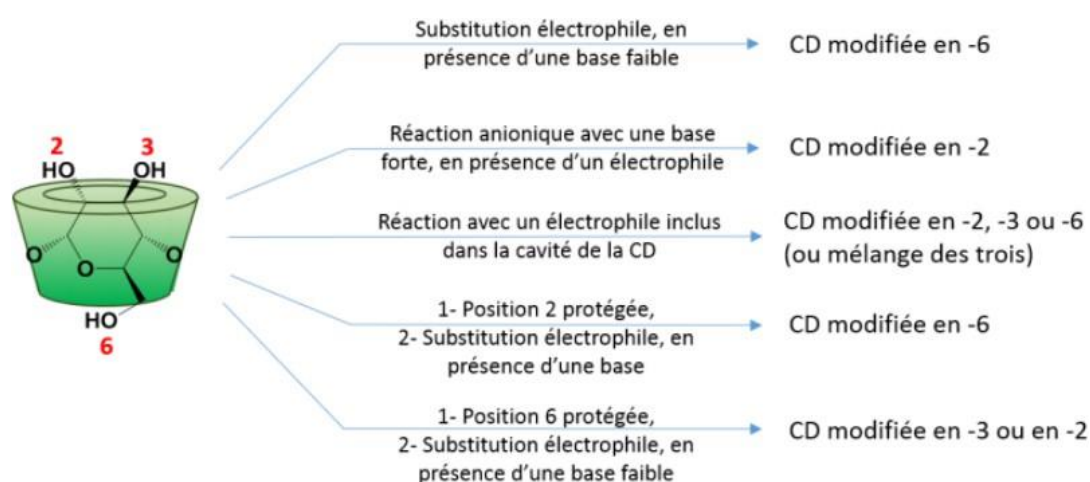


Figure I.3 : Méthodes de modifications chimiques des CDs.

L'heptakis(2,3,6-tri-O-méthyl) - β -cyclodextrine

L'heptakis(2,3,6-tri-O-méthyl) - β -cyclodextrine (TOM- β -CD), un dérivé hydrophile de la β -cyclodextrine, a suscité un grand intérêt en raison de sa capacité à encapsuler diverses molécules via la formation de complexes d'inclusion stables. Sa structure modifiée, où tous les groupes hydroxyles sont méthylés, lui confère une meilleure solubilité en milieu aqueux et une stabilité chimique accrue. Mahmoudi et Shahraki (2021) ont démontré que la TOM- β -CD pouvait encapsuler et décontaminer efficacement le gaz sarin par des interactions non covalentes et la facilitation de l'hydrolyse du toxique, selon des approches combinant simulations de dynamique moléculaire (MD) et calculs de chimie quantique (QM) [16]. Sur le plan structural, plusieurs études cristallographiques ont confirmé sa capacité à adapter sa cavité pour accueillir différents invités. Harata et al. (1988) ont montré que la TOM- β -CD peut discriminer entre les

énantiomères du flurbiprofène, soulignant ainsi son potentiel en reconnaissance chirale [17]. D'autres travaux ont mis en évidence que l'inclusion de certaines molécules, comme le m-io-dophénol ou l'acide 4-biphénylacétique, pouvait induire des modifications conformationnelles importantes dans la structure de l'hôte, révélant une flexibilité adaptative remarquable (Harata et al., 1992) [18]. En agronomie, la TOM- β -CD a prouvé son utilité pour l'encapsulation de régulateurs de croissance comme l'acide 2-naphtylacétique, permettant une stabilisation accrue par rapport à la cyclodextrine native (Triantafyllopoulou et al., 2013) [19]. Enfin, son interaction avec des molécules hydrophobes comme le méthylcyclohexane a été décrite par Mentzafos et al. (1994), confirmant son aptitude à piéger des composés volatils au sein de sa cavité hydrophobe [20]. Ces études confirment que la TOM- β -CD constitue un outil polyvalent pour l'encapsulation, la stabilisation et la reconnaissance moléculaire dans des contextes pharmaceutiques, chimiques et environnementaux.

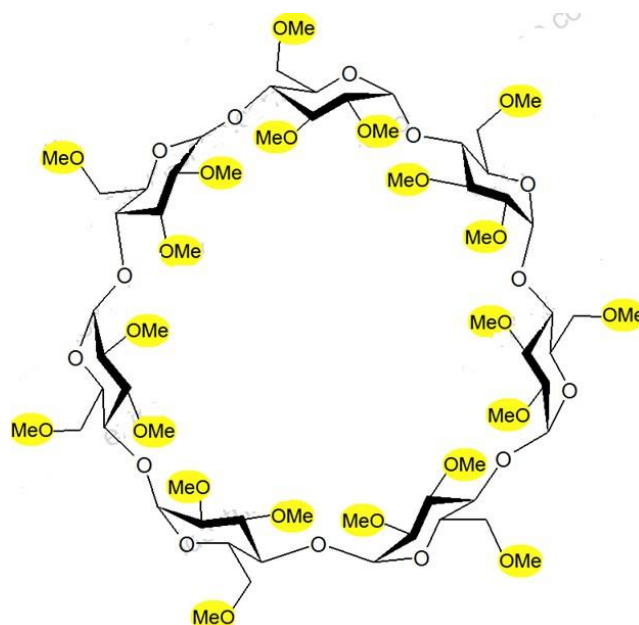


Figure I.4 : structure de la TOM- β -CD.

1.3 Les complexes d'inclusions

1.3.1 Définition d'un 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 [21].

La figure (I.5) est un schéma représentant le complexe d'inclusion entre une cyclodextrine et *p*-Nitrophénol.

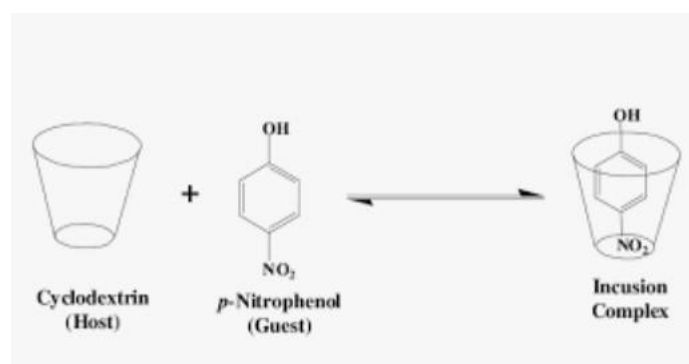


Figure I.5 : schéma représentant le complexe d'inclusion entre une cyclodextrine et *p*-Nitrophénol.

1.3.2 Formation d'un complexe d'inclusion

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

- Approche de l'invité vers la cyclodextrine.
- Rupture de la structure de l'eau à l'intérieur de la cavité de la CD et éviction de certaines de ces molécules.
- Rupture de la structure de l'eau autour de la molécule invitée et transport de molécules d'eau vers la solution.
- Interaction de certains groupements de la molécule invitée avec l'extérieur ou l'intérieur de la CD.
- Eventuellement, création de liaisons hydrogène entre l'invitée et la CD.
- Reconstitution de la structure de l'eau autour des parties exposées de l'invité après l'inclusion [22].

1.3.3 Thermodynamique de la complexation

La formation des complexes d'inclusion en solution est un équilibre dynamique l'association ou la dissociation du complexe formé est alors gouvernée par un équilibre thermodynamique. Dans le cas d'une complexation de stœchiométrie 1:1 l'équilibre s'écrit :

$$K_{1:1} = \frac{[H:I]}{[H][I]}$$

Le processus de la complexation est suivi par des variations des fonctions thermodynamiques (ΔG , ΔH , ΔS) ainsi que par les diagrammes de solubilité telle que le diagramme de Higuchi et Connors.

Initialement la cavité hydrophobe contient des molécules d'eau, ce qui est défavorable du point de vue énergétique (interaction polaire-apolaire) qui seront remplacé favorablement par une molécule lipophile suite à leur exclusion menant à un état d'équilibre thermodynamique favorable ; c'est la formation du complexe d'inclusion. Cette dernière est généralement associée à un ΔH négatif à cause de l'augmentation d'une part des interactions solvant-solvant et la réduction d'autre part des interactions solvant-cavité/solvant-invité, ce qui représente un gain thermodynamique à la stabilité du complexe.

L'entropie ΔS augmente puisqu'avec l'exclusion des molécules d'eau de la cavité, celles-ci en solution acquiert plus de degré de liberté, ce qui renforce la stabilité du complexe [23].

1.3.4 Stœchiométrie de la complexation

La stœchiométrie du complexe dépend de la taille des molécules hôtes et invitées. Dans la littérature de chimie supramoléculaire, il existe différentes stœchiométries, du plus simple 1 (1 :1) au plus complexe assemblage 6 (2 :2).

Par ailleurs, dans le vocabulaire de la chimie supramoléculaire, on utilise soit le terme inclusion ; c'est le cas où l'invité pénètre dans la cavité, et le terme association, dans ce cas l'invité interagit avec l'hôte à l'extérieur ou à la périphérie de celle-ci [23]. **La Figure I.6** montre toutes ces combinaisons.

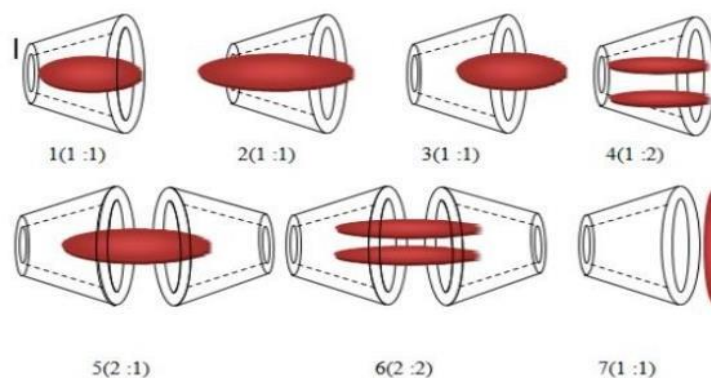


Figure I.6 : Représentation schématique des stœchiométries et les différents assemblages.

1.3.5 Facteurs influençant le procédé d'inclusion

La capacité d'une cyclodextrine à former un complexe d'inclusion avec une molécule invitée est fonction de trois facteurs clés :

1.3.5.1 Taille de la cavité

Le type de la CD peut influencer la formation, la nature et la stabilité des complexes des CDs. Pour la complexation, la taille de la cavité de la CD devrait convenir pour adapter aux molécules des médicaments de taille particulière. Les trois types des CDs diffèrent dans la taille des leurs cavités et la solubilité. La taille de la cavité dans l' α -CD est trop petite pour beaucoup de médicaments et le γ -CD est relativement cher [24].

1.3.5.2 Influence du PH

Le pH des solutions influence évidemment la nature (neutre ou ionisée) des molécules ionisables (selon leur constante d'acidité pK_a). Pour les électrolytes faibles, la force d'interaction à la CD dépend de l'état ionique de la molécule invitée, de la constante de dissociation de la molécule invitée et du pH de l'environnement. Pour la plupart des molécules, la forme ionisée de la molécule invitée a une interaction plus faible au CD comparé aux molécules non ionisées ou neutres particulièrement si la CD est neutre.

1.3.5.3 Influence de la température

Évidemment, la variation de la température peut affecter le procédé de complexation. Dans la plupart des cas l'augmentation de la température diminue l'importance de la constante apparente de la stabilité du complexe formé. L'effet a été expliqué par la réduction possible des forces d'interaction internes.

1.3.5.4 Forces stabilisantes les complexes d'inclusions

Plusieurs contributions énergétiques ont été mises en évidence pour expliquer les interactions en jeu lors de la formation de complexes par des cyclodextrines.

1.3.5.5 Interactions de Van der Waals

Les forces de Van der Waals (VDW), du nom du Hollandais Johannes Diderik Van der Waals, (1837 -1923), prix Nobel de physique 1910, sont des forces électromagnétiques résiduelles faibles, d'origine quantique, s'exerçant entre des molécules et même des atomes neutres.

Elles avaient initialement été introduites sous forme de termes phénoménologiques dans l'équation d'état des gaz de VDW dit réels car ne se comportant plus selon la loi des gaz parfaits. Il a fallu attendre la découverte de l'équation de Schrödinger pour modéliser plus précisément ces forces dont la loi ne varie plus en $1/R^2$, comme pour l'électrostatique, mais $1/R^7$.

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

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

1.3.6 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.

1.3.7 Energie de transfert de charge

Lorsque deux molécules interagissent, une faible quantité d'électrons circulent de l'une vers l'autre. Par exemple, dans l'équilibre géométrique d'un dimère linéaire de molécules d'eau

HO-H...OH₂, la molécule d'eau accepteuse de protons a transféré environ 0.05 e à la molécule d'eau donneuse de protons. L'énergie attractive associée à ce transfert de charge est appelée énergie de transfert de charge.

C'est l'action simultanée de plusieurs de ces interactions qui rend effective l'inclusion spécifique, les phénomènes de reconnaissances moléculaires étant dus à la coopération de multiples interactions faibles. Ce phénomène d'inclusion-complexation ne fait intervenir aucune liaison covalente mais uniquement des forces telles que les liaisons hydrogène ou des interactions de Van der Waals, ce qui permet ainsi à la molécule invitée, d'ouvrir la voie à de multiples applications.

1.3.8 L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques)

L'énergie électrostatique correspond à l'interaction mutuelle entre des distributions de charge de deux molécules. Elle inclue toutes les forces électrostatiques produites par les charges permanentes, les dipôles et les grands multi pôles présents dans le système. Les interactions électrostatiques peuvent être divisées en trois types :

L'interaction ion-ion.

L'interaction ion-dipôle.

L'interaction dipôle-dipôle [25].

1.3.9 Les interactions hydrophobes :

Les effets hydrophobes sont également à prendre en considération.¹⁰³ Souvent considérés comme une force, les effets hydrophobes sont en fait la manifestation de l'exclusion des grosses molécules ou particules des solvants polaires (souvent l'eau). Ces effets ont un rôle très important dans la complexation de molécules organiques par des hôtes macrocycliques dans l'eau et peuvent être divisés en deux composantes : entropique et enthalpique.

- L'effet hydrophobe enthalpique consiste en la stabilisation des molécules d'eau qui ne solvotent plus l'hôte après la complexation avec le substrat.
- L'effet hydrophobe entropique consiste en la plus grande continuité dans la structure du solvant après complexation entre la molécule hôte et la molécule invitée [26].

1.4 La molécule invitée : Emodine

1.4.1 Définition

L'émodyne est un dérivé naturel de l'antraquinone que l'on retrouve dans une multitude d'herbes médicinales chinoises couramment employées [27]. Il est identifié comme un bloqueur de la protéine tyrosine kinase et comme une thérapie anticancéreuse, efficace contre plusieurs types de cellules tumorales, y compris celles liées au cancer du poumon, du sein, du foie et des ovaires. Récemment, son implication dans la chimiothérapie associée à divers médicaments allopathiques, afin de réduire leur toxicité et d'optimiser leur efficacité, a fait l'objet d'études[28].

1.4.2 Structure

L'émodyne ($C_{15}H_{10}O_5$) est nommée selon l'IUPAC par (1, 3,8-trihydroxy-6-méthylantracène-9,10-dione) sa structure donnée :

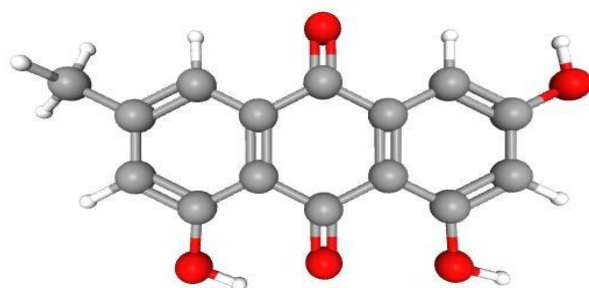


Figure I.7 : structure d'émodyne.

1.4.3 Propriétés physicochimiques

Tableau I.3: Propriétés physicochimiques d'émodyne.

Propriété	Valeur
Poids moléculaire	270,24 g/mol
Nombre de donneurs de liaisons hydrogène	3
Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène	5
Nombre de liaisons rotatives	1
Masse exacte	270.05282342 Da
Masse monoisotopique	270.05282342 Da
Surface polaire topologique	94,8 Å²
Nombre d'atomes lourds	20
Accusation formelle	0

Complexité	420
Comptage des atomes d'isotopes	0
Nombre défini de stéréocentres atomiques	0
Nombre de stéréocentres atomiques indéfinis	0
Nombre défini de stéréocentres de liaison	0
Nombre de stéréocentres de liaison indéfinis	0
Nombre d'unités liées de manière covalente	0
Le composé est canonisé	Oui

1.4.4 Applications de l'émodyne

L'émodyne a une large fenêtre thérapeutique, en plus de son activité antinéoplasique, elle présente des activités antiulcéreuses, anti-inflammatoires, hépato protectrices, neuroprotectrices, antimicrobiennes, myorelaxantes, immunosuppressives et antibiotiques. Bien que des revues sur l'activité anticancéreuse de l'émodyne aient été publiées, aucune ne réunit de manière cohérente toutes les propriétés pharmacologiques de l'émodyne, en particulier les activités antioxydante, antimicrobienne, antidiabétique, immunosuppressive et hépato protectrice du composé. Ainsi, toutes les données disponibles concernant les propriétés pharmacologiques de l'émodyne sont explorées, avec une attention particulière portée sur les modes d'action de la molécule. De plus, le manuscrit détaille l'occurrence, la biosynthèse et la synthèse chimique du composé, ainsi que ses effets toxiques sur les systèmes biotiques [29]. L'émodyne régule la réponse inflammatoire, supprime l'apoptose, atténue l'hypertrophie et réduit la fibrose myocardique. Il a des perspectives prometteuses dans l'ischémie myocardique, l'athérosclérose, la myocardite virale, l'hypertension et l'insuffisance cardiaque. Bien que des résultats encourageants aient été obtenus dans ce domaine de recherche, la plupart sont encore au stade expérimental préclinique. Notamment, les données cliniques soutenant la sécurité et la pharmacocinétique de l'émodyne chez l'homme font défaut. Par conséquent, il pourrait y avoir des inconvénients indéterminés dans l'utilisation clinique de l'émodyne [28].

1.4.5 Complexation de l'émodyne

1.4.5.1 Complexes d'inclusion

Un complexe d'inclusion correspond à une interaction moléculaire entre au moins deux molécules, où l'une agit comme hôte (ou récepteur) et l'autre comme invitée (ou substrat). Dans

ce type d'association, la molécule invitée est emprisonnée partiellement ou entièrement à l'intérieur de la molécule hôte, qui assure ainsi sa fonction de récepteur [30].

L'émodine joue le rôle de molécule invité dans les complexes d'inclusion, il y a nombreuses études sur les complexes d'inclusion d'émodine ; parmi ces études :

1.4.5.1.1 Complexe d'inclusion d'émodine avec la cucurbit[n]uril :

Il y a des études démontre que l'émodine forme des complexes supramoléculaires avec CB6, CB7 et CB8 à un pH acide de 2,0, où la molécule est sous sa forme neutre. Dans le cas des complexes de CB6, il y a formé avec un monomère et une stœchiométrie 1:1. Pour des tailles plus grandes, CB7 et CB8, les complexes formés avec le médicament présentent une stœchiométrie de 2:1, avec un équilibre progressif Hôte + Invité $\leftrightarrow$ Hôte:Invité + Hôte $\leftrightarrow$ Hôte:Invité [31].

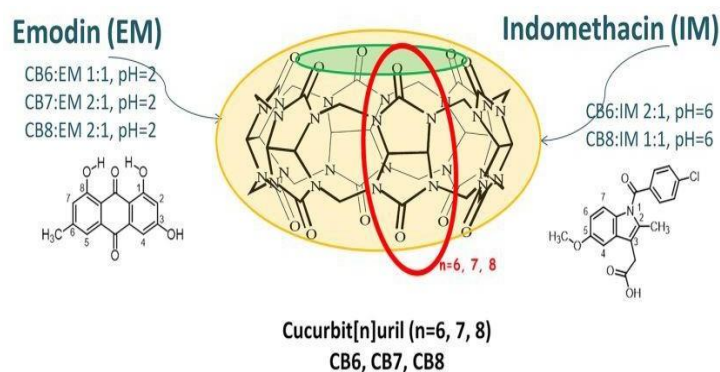


Figure I.8 : complexation d'émodine avec la cucurbite[n]uril.

1.4.5.1.2 Complexe d'inclusion d'émodine dans la hydroxypropyl- β -cyclodextrine :

La formation de complexes d'inclusion avec des cyclodextrines (CDs) est une méthode prometteuse. Par conséquent, un complexe d'inclusion émodine/hydroxypropyl- β -cyclodextrine (émodine@HP- β -CD) a été préparé par une stratégie de lyophilisation. Le complexe d'inclusion avait une stœchiométrie de 1:1 et la constante de stabilité (K_s) a été calculée à $1758,3 \pm 5,7 \text{ M}^{-1}$. Les résultats ont démontré que la solubilité dans l'eau de l'émodine était remarquablement augmentée (79 fois) et que la stabilité était également améliorée en présence de HP- β -CD. De plus, les études de cytotoxicité in vitro ont montré que le complexe émodine@HP- β -CD avait une meilleure efficacité antitumorale que l'émodine seule. La solubilité, la stabilité et l'activité anticancéreuse améliorées suggèrent que ces complexes d'inclusion peuvent être utilisés comme transporteurs d'agents anticancéreux insolubles dans l'eau dans les formulations pharmaceutiques [32].

1.4.5.2 Complexes organométalliques

L'émodyne possède un fort atome d'oxygène de coordination et une configuration spatiale adaptée, ce qui en fait un excellent ligand pour les ions métalliques. Ces dernières années, les chercheurs ont utilisé divers ions métalliques pour modifier la structure de l'émodyne afin d'améliorer ses propriétés antioxydantes et d'autres activités pharmaceutiques [33,34].

1.4.5.2.1 L'émodyne et le Zn^{2+}

Forment un complexe pour produire des propriétés antioxydantes plus efficaces, réduisant les niveaux de ROS intracellulaires et de stress du réticulum endoplasmique (RE), ce qui peut réduire efficacement la pathologie [35].

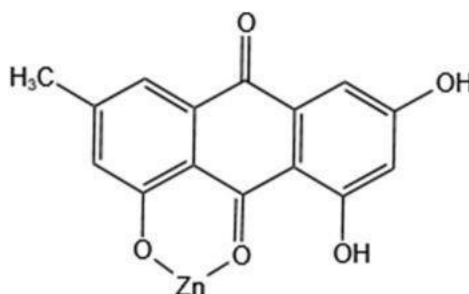


Figure I.9 : structure de complexe Zn(II)-émodyne

1.4.5.2.2 L'émodyne et le Cu^{2+} :

L'émodyne, une hydroxy-9,10-anthraquinone, ressemble fondamentalement aux anthracyclines anticancéreuses et possède des propriétés anticancéreuses. Un complexe CuII d'émodyne $[CuII(EM)^2]^{2-}$ a été synthétisé et sa structure cristalline a été déterminée par affinement de Rietveld des données PXRD à l'aide d'un modèle structural approprié basé sur la spectroscopie [29].



Figure I.10 : structure de complexe émodine – cuivre.

1.4.5.3 Complexes de transfert de charge

L'émodyne a une structure plane conjuguée qui lui permet de s'engager dans des complexes de transfert de charge, notamment en tant qu'électeur donneur grâce à ses groupes hydroxyle et son vaste système aromatique. Un complexe de transfert de charge se crée

CHAPITRE I : Les cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion

lorsqu'un donneur d'électrons (dans ce cas, l'émodyne) interagit avec un accepteur d'électrons (habituellement une molécule déficiente en électrons telle que le picrate, le chloranil ou le TCNQ - tétracyanoquinodiméthane).

Références bibliographiques :

- [1] Ebrahimia, R.; Zamani, Z.; Kash, A. "Genetic diversity evaluation of wild Persian shallot (*Allium hirtifolium* Boiss.) using morphological and RAPD markers". *Sci. Hortic.* **119** (4): 345–351. (2009).
- [2] Bond, Andrew, Jones, William. "1-Hydroxy-2(1H)-pyridinethione". *Acta Crystallogr. C* **55** (9): 1536–1538. (1999)
- [3] Knight, David W. Hartung, Jens. "1-Hydroxypyridine-2(1H)-thione". 1-Hydroxypyridine-2(1H)-thione. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons. (2006).
- [4] überDerivate des Pyridins". *Justus Liebigs Ann. Chem.* (in German). **487**: 105–119.
- [5] Jones, R. A.; Katritzky, A. R. "721. Tautomeric pyridines. Part I. Pyrid-2- and -4-thione". *J. Chem. Soc.*: 3610–3613. (1958).
- [6] Entry on Pyrithion. at: Römpp Online. Georg Thieme Verlag, retrieved (2016).
- [7] US granted 2809971, Bernstein, Jack & Losee, Kathryn A., "Heavy-metal derivatives of 1-hydroxy-2-pyridinethiones and method of preparing same", assigned to Olin Mathieson. (1957)
- [8] US granted, Farmer, David A. & Katz, Lawrence E., "Process for producing sodium and zinc pyrithione". assigned to Olin Corporation (1983).
- [9] Paul Arnaud, *Chimie Organique*, Dunod, Paris, 17e éd. (1re éd. 1987), 710 p. (2004).
- [10] Antonov L., *Tautomerism : Methods and Theories*, Weinheim, Wiley-VCH, 1re éd., 377 p. (ISBN 978-3-527-33294-6) (2013).
- [11] Mrinal; Mahajan, Vikram K.; Mehta, Karaninder S.; Chauhan, Pushpinder S. (2014). "Zinc Therapy in Dermatology: A Review". *Dermatol. Res. Pract.* (2014).
- [12] Chernoff, Karen; Lin, Richie; Cohen, Steven R. "Seborrheic Dermatitis". In Rudikoff, Donald; Cohen, Steven R.; Scheinfeld, Noah (eds.). *Atopic Dermatitis and Eczematous Disorders*. CRC Press. pp. 275–288. ISBN 9781840766530 (2014).
- [13] Block, Eric; Dane, A. John; Cody, Robert B. "Crushing Garlic and Slicing Onions: Detection of Sulfenic Acids and Other Reactive Organosulfur Intermediates from Garlic and Other Alliums using Direct Analysis in Real-Time Mass Spectrometry" (DART- MS)". doi:10.1080/10426507.2010.507728. S2CID 98520689 (2011).
- [14] O'Donnell, Gemma; Poeschl, Rosemarie; Zimhony, Oren; Gunaratnam, Mekala; Moreira, Joao B. C.; Neidle, Stephen; Evangelopoulos, Dimitrios; Bhakta, Sanjib; Malkinson, John P.; Boshoff, Helena I.; Lenaerts, Anne; Gibbons, Simon. "Bioactive Pyridine-N-oxide Disulfides from *Allium stipitatum*". *J. Nat. Prod.* **72** (3): 360–365. (2009).
- [15] Jones, R. Alan; Katritzky, A. R. "N-oxides and related compounds. Part XVII. The tautomerism of mercapto- and acylamino-pyridine 1-oxides". *J. Chem. Soc.*: 2937–2942. (1960).

- [16] Mahmoudi, F., &Shahraki, M. Encapsulating and decontaminating of sarin by heptakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin: MD simulations and QM calculations. *Mol. Syst. Des. Eng.*, 6(4), 643–653. (2021).
- [17] Harata, K., et al. Crystal structures of heptakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin complexes with (R)- and (S)-Flurbiprofen. *J. Inclusion Phenom.*, 6, 443–460. (1988).
- [18] Harata, K., et al. Crystal structure of TOM- β -CD with m-iodophenol and 4-biphenylacetic acid. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1159–1166. (1992).
- [19] Triantafyllopoulou, V., et al. Crystal structures of 2-naphthylacetic acid complexes with β -CD and TOM- β -CD. *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.*, 75, 303–310(2013).
- [20] Mentzafos, D., et al. Crystal structure of TOM- β -CD with methylcyclohexane. *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.*, 32, 415–428(1994).
- [21] Y.Attoui, H. thèse, université Badji Mokhtar-Annaba, "contribution de la modélisation moléculaire à l'étude des propriétés structurales et électroniques du complexe d'inclusion benzocaine/ β -cyclodextrine par les méthodes quanto-chimiques", (pages 14,22), soutenue (2018).
- [22] Boukharouba, N., et Habbeche, A. Mémoire de Magister. Université de 8 mai 1945 Guelma (2022).
- [23] Bouchemella, H. Thèse de doctorat. Université de 8 Mai 1945 Guelma (2020).
- [24] A. Douhal, *Cyclodextrin Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology*, volume 1, Elsevier B.V; p 29-30, 83-84 (2006).
- [25] I.Djilani, Etude théorique du complexe d'inclusion "ortho-anisidine / β -cyclodextrine" par les méthodes quantiques, Thèse de DOCTORAT 3ème cycle L.M.D en Sciences de la matière : Option : chimie physique et modélisation, université 08 Mai 1945, Guelma, (2014).
- [26] Merabet nora. these de doctorat. université 8 mai 1945 guelma (2017).
- [27] Xiaoxv.D, Jing.F, Xingbin.Y, Sali.C, Xuechun.L, Longfei.L, Huyiligeqi, Jian.N "Emodin: A Review of its Pharmacology, Toxicity and Pharmacokinetics" *journal phytotherapy research* (1208-1218) John Wiley & Sons School of Chinese Materia Medica, (2016).
- [28] Ruchi Badoni.S, Deepak Kumar.S, Sandra.C, Alvaro.V "Emodin - A natural anthraquinone derivative with diverse pharmacological activities" *journal phytochemistry*. 190 112854.(2021).
- [29] Y.Guo, R.Zhang et W.Li "Emodin in cardiovascular disease: The Role and therapeutic potential". *Journal frontiers pharmacol* pages (01-11) (2022).
- [30] Y.Hattoui. These de doctorat. Université annaba (2017).

[31]E.Corda, M.Hernandez, S.Sanchez-cortes et P.Sevilla"Cucurbit[n]urils (n=6-8) used as host molecules on supramolecular complexes formed with two different drugs. Emodin and indomethacin" journal elsevierspectrochimica(66-75) (2018).

[32]"Inclusion complex of emodinwithhydroxypropyl- β -cyclodextrin:Preparation, physicochemical and biologicalproperties". *Journal of MolecularLiquids*, 289, 111151.(2019)

[33]L.Yang, J.Tan, B.C.Wang et L.C.Zhu"Synthesis, caracterisationand anti-cancer activity of emodin-Mn(II) metal complex", journal Net Med pages (937-942) (2014).

[34]R.R.Li, X.F.Lin, S.X.Feng, S.N.Shu, P.Y.Wang, N.Zhang, J.S.Li et L.B.Qu "pharmacodynamics of five anthraquinones (Aloe-emodin, Rhein, chrysophanol and physcion)" .journal cerebral Ichemia molecules (2019)

[35]Anlan Huang, Anqi Hu, Lei Li, Chaoqun Ma, Taiqun Yang, Hui Gao, Chun Zhu, Zicheng Cai, Xiaoqian Qiu, Jinzeng Xu, Jialu Shen, Lvyuan Zhong et Guoqing Chen "Effect of Zn²⁺ on emodinmoleculesstudied by time-resolvedfluorescence spectroscopy and quantum chemicalcalculations"journalelsevierspectrochimica page (1386- 1425) (2022).

[36]Bitapi.M, Soumen.S, Sanjoy.K.D, Swagata.M, Sanjay.K, Parimal.K et Saurabh.D"Cu^{II} complex of emodinwithimproved anticancer activity as demonstrated by its performance on HeLa and Hep G2 cells" journal royal society of chemistry pages (41403-41418) (2017).

CHAPITRE II

Techniques de la chimie computationnelle

CHAPITRE II : Techniques de la chimie computationnelle

2.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous nous proposons d'étudier l'art de la recherche entrepris par le laboratoire de chimie computationnelle et de nanostructures de l'université de Guelma (LCCN).

Le laboratoire LCCN a été créé officiellement le 4 Avril 2012 avec pour mission principale la recherche fondamentale dans le domaine de la chimie théorique en l'occurrence la chimie computationnelle et les nanostructures, mais de façon effective les premiers travaux remontent en 2002. Actuellement le laboratoire dispose de quatre équipes de recherche selon les axes suivants : Modélisation des systèmes biologiques, Etude des interactions moléculaires, Les complexes d'inclusion et les neurotransmetteurs.

Les articles parus dans divers journaux scientifiques depuis 2008 jusqu'à l'écriture de ce manuscrit concernent l'inclusion ou l'association de diverses molécules dite 'invité' généralement d'une taille plus petite dans une autre molécule de taille plus grande appelée 'hôte'. La méthodologie suivie est assez commune avec certaines spécifications selon des critères que nous essayerons dans ce qui suit de les élucider.

2.2 Liste des travaux publiés du laboratoire LCCN

2.2.1 Systèmes d'inclusion hôte-invité de l'acide vinylique dans l' α -cyclodextrine : structures, propriétés électroniques, analyses QTAIM, NCI et IGM avec des calculs corrigés pour la dispersion

Dans ce travail, une étude théorique du processus d'inclusion hôte-invité impliquant l'acide vinylique (VA) dans l' α -cyclodextrine (α -CD) a été menée à l'aide des méthodes semi-empiriques PM6 et de sa variante moderne PM6-D3H4, ainsi que de la théorie de la fonctionnelle de densité avec la fonctionnelle BP86-D3/6-31G⁺(d,p) pour élucider la relation entre l'hôte, l'invité et leurs structures moléculaires. Selon les résultats des calculs théoriques, le modèle dans lequel la molécule de VA dirige son groupe carboxyle vers le bord le plus large de l' α -CD est énergétiquement préféré. Les descripteurs de réactivité globale ont été calculés et analysés. Les transitions électroniques des deux complexes calculés avec l'approche TD-DFT sur les géométries optimisées au niveau de théorie BP86-D3/6-31G⁺ (d, p) incluant le modèle CPCM ont été étudiées. Enfin, l'analyse de la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM), l'analyse des interactions non covalentes (NCI) et les résultats du modèle de gradient

indépendant (IGM) confirment que les interactions de van der Waals et les liaisons hydrogène jouent un rôle majeur dans la stabilisation des complexes [1].

2.2.2 Aspects Structuraux et Stabilité des Interactions entre les Méthanes Phényl-3, 3'-Bis (Indolyl) et le β -Cyclodextrine à partir de la Théorie de la Fonctionnelle de Densité

L'investigation théorique de cinq dérivés de 3,3'-(phénylméthylène) bis(1H-indole) (BIM1, BIM2, BIM3, BIM4 et BIM5) avec la β -cyclodextrine (β -CD) a été réalisée en utilisant la méthode de théorie de la fonctionnelle de densité B3LYP 3-21G comme ensemble de base. Les substituants ($-\text{OCH}_2\text{COOH}$ et $-\text{OCH}_3$) aux positions ortho-, para- et méta- dans le cycle phényle des BIMs (BIM 1–5) ont modifié la stabilité des complexes d'inclusion BIMs: β -CD en formant un rapport stœchiométrique de 1:1. Pour accéder à la chimie derrière cette orientation et composition, nous avons étudié les paramètres géométriques, l'énergie de complexation, l'écart d'énergie HOMO-LUMO, la réactivité chimique, les paramètres thermodynamiques, les charges de Mulliken et la carte du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) pour tous les complexes d'inclusion (BIMs: β -CD) avec une orientation stable. L'analyse des orbitales de liaison naturelles (NBO), NCI-RDG et QTAIM a révélé les perspectives des liaisons hydrogène ($=\text{N}-\text{H}-\text{O}$ et $-\text{O}-\text{H}-\text{O}$) entre les BIMs et le β -CD [2].

2.2.3 Révéler l'effet du dopage cationique Co/Cu (d7/d9) sur la surface d'un nano cageZnO accepteur électronique pour l'adsorption des ligands acide citrique, alcool vinylique et sulfaméthoxazole : analyse DFT-D3, QTAIM, IGM-NCI et MD "

La dualité de spin des électrons et la propagation des électrons libres sont cruciales pour l'adsorption et la fixation des invités avec de forts liaisons hydrogène. La cohérence avec les invités est importante pour l'expérimentation. Une "nano cage" (ZnO) est utilisée pour étudier les phénomènes d'adsorption en raison de sa stabilité et de ses symétries adaptables. L'efficacité d'une nano cage Cu-Co/Zn₁₉O₂₀ à adsorber trois ligands différents est étudiée. Le nano cage dopée au cuivre ou au cobalt-acide citrique possède un fort indice d'électronégativité et des propriétés de dureté. Les nano cages dopées au cuivre et au cobalt sont plus adaptées à l'adsorption des antibiotiques de type ligand que d'autres hôtes. Les simulations de dynamique moléculaire montrent que le SMX est rapidement adsorbé par des nano cages dopées au cuivre ou au cobalt [3].

2.2.4 Solubilité et Activité Antioxydante de 1,2-Dihydro-2-Méthyl-2-Phényl-3H-Indole-3-One-1-Oxyl Hébergé dans la Bétacyclodextrine Méthylée de Manière Aléatoire : Une Investigation Computationnelle

Dans ce travail, le mécanisme de formation d'un radical à partir de 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl a été étudié théoriquement par la méthode B3LYP/6-31G(d) ainsi que les descripteurs globaux de sa réactivité ont été calculés. La formation d'un complexe d'inclusion (stœchiométrie 1:1) entre la forme radicalaire de 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl et la β -cyclodextrine méthylée de manière aléatoire a également été étudiée par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d). Les résultats obtenus montrent que la formation du radical est assurée par le mécanisme HAT selon les énergies BDE obtenues dans le vide et dans l'eau. La formation du complexe d'inclusion selon les deux modèles C1 et C2 conduit à une augmentation de la solubilité et améliore l'activité antioxydante du radical 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux. Enfin, les interactions intermoléculaires telles que les liaisons hydrogène et les interactions de van der Waals sont la principale contribution à la stabilité du complexe d'inclusion [4].

2.2.5 Enquête théorique sur les complexes d'inclusion de 3-hydroxyflavone et de quercétine en tant qu'invités avec des β -cyclodextrines natives et modifiées en tant qu'hôtes

Les complexes d'inclusion des flavanols tels que la 3-Hydroxyflavone (3-HF), la Quercétine (QRC) avec la β -Cyclodextrine (β -CD) et la 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrine (2HP- β -CD) ont été analysés par la méthode de Docking et l'approche des orbitales de liaison naturelle. Les molécules invitées, 3-HF et QRC avec β -CD et 2-HP- β -CD, ont été organisées par la méthode PM3. La plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et la plus basse orbitale moléculaire non occupée (LUMO) sont des paramètres très importants en chimie quantique. L'échelle de stabilité importante est l'écart Δ (HOMO-LUMO) et les produits chimiques avec de grandes valeurs Δ (HOMO-LUMO) tendent à avoir une plus grande stabilité, tandis que les produits chimiques avec de petites valeurs Δ (HOMO-LUMO) tendent à avoir une moindre stabilité. Nous avons calculé les interactions donneur-accepteur et leurs énergies de stabilisation $E^{(2)}$ selon la méthode B3LYP/6-31G. Les résultats ont indiqué que ces complexes d'inclusion sont des milieux hautement stables [5].

2.3 Techniques d'analyse computationnelle :

2.3.1 Optimisation de géométrie :

L'optimisation des géométries en chimie computationnelle vise à trouver la disposition des atomes dans une molécule ou un système chimique qui minimise son énergie totale. En d'autres termes, il s'agit de déterminer la configuration la plus stable des atomes, c'est-à-dire celle où l'énergie est la plus basse. Cela se fait en ajustant les positions des atomes en fonction des forces de liaison et des interactions entre eux, tout en respectant certaines contraintes géométriques.

Pour ce faire, on utilise des méthodes numériques, souvent basées sur des algorithmes de minimisation d'énergie, comme ceux qui exploitent les gradients, où les dérivées de l'énergie par rapport aux positions atomiques sont utilisées pour guider le système vers une forme stable.

L'optimisation géométrique est une étape essentielle en modélisation moléculaire, car elle permet de prédire la structure réelle d'une molécule, ce qui détermine ses propriétés chimiques et physiques.

2.3.2 L'analyse NBO (Natural Bond Orbital)

L'idée originale de la méthode NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis [6]. Ainsi la densité est décrite sur et entre les atomes avec des doublets de cœur (CR), des doublets non-liants (LP), des doublets de liaison (BD) résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des orbitales hybrides.

La construction des NBO permet de déterminer une énergie E_{Lewis} de la fonction d'onde. La différence entre E et E_{Lewis} permet d'évaluer la qualité du schéma de Lewis proposé. Une analyse perturbatrice des interactions « donneuses-acceptrices », appelée analyse perturbatrice au second-ordre est effectuée entre les NBO occupées (donneuses) type de Lewis et les NBO inoccupées (acceptrices), non-Lewis [7]. Elle traduit l'interaction « donneuse-acceptrices ». Elle mesure le transfert d'énergie engendré par la combinaison d'une NBO (i) occupée (donneuse) et une NBO (j) vacante (acceptrice).

L'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j, est explicitement estimée par l'équation suivante [8] :

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

Où q_i est l'occupation de l'orbitale donneuse, $F(i, j)$ est l'opérateur de Fock et ϵ_i, ϵ_j sont les énergies des orbitales NBO [9].

2.3.3 Analyse des interactions non covalentes (NCI)

La méthode d'analyse des interactions non covalentes est parmi les conséquences de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant d'une part la densité électronique du système, ρ qui est la quantité clé à partir de laquelle toutes les propriétés chimiques peuvent en principe être obtenue et d'autre part le gradient de la densité réduit (DRG) ; $s(\rho)$ utilisé pour analyser la nature de ces interactions [10], tel que :

$$S(\rho) = \frac{|\nabla\rho|}{\frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}\rho^{1/3}}}$$

Deux situations se présentent :

- $S(\rho) \rightarrow \infty$ 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 (PCL) [11].

Les liaisons non covalentes correspondent à l'espace de faible densité et afin de déterminer leurs types, la méthode NCI utilise le Laplacien de la densité $\nabla^2\rho$ qui est décomposé en la somme de trois valeurs propres de la matrice Hessienne de la densité électronique selon les trois axes principaux de la variation maximale, tel que

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$$

λ_2 Caractérise la variation de la densité dans un plan perpendiculaire à l'axe internucléaire et elle peut être positive ou négative, c'est cette grandeur qui est utilisée dans la méthode NCI. Les types d'interaction peuvent être mieux compris par les valeurs de ρ ainsi que le signe de λ_2 , on distingue trois types d'interactions : interactions attractives comme liaison hydrogène, interactions faibles de Van der Waals et interactions de répulsion stérique [12]. La Figure (II.1) montre le domaine d'existence des différents types d'interactions par l'analyse NCI.

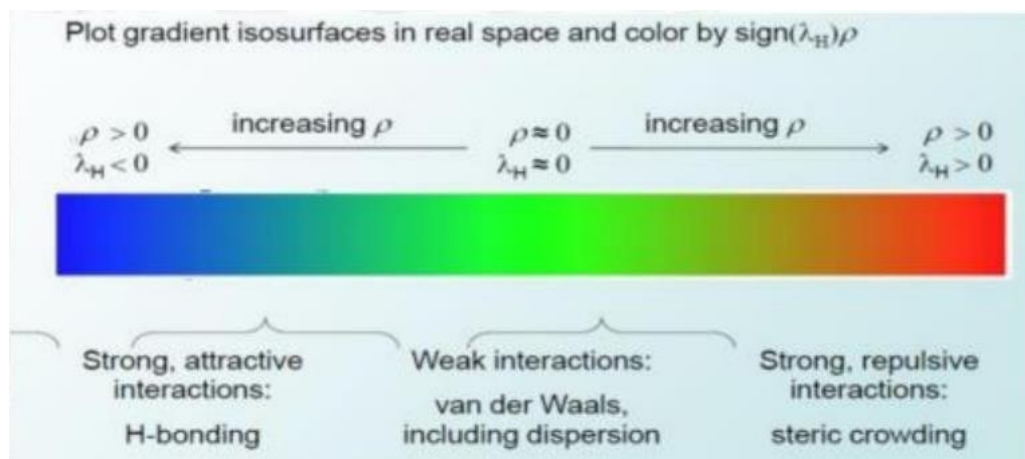


Figure. II.1 : Le domaine d'existence des différents types d'interactions par l'analyse NCI.

2.3.4 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 [13-14].

2.3.5 Les Orbital Frontières (HOMO et LUMO)

Lorsque deux atomes se combinent, les deux orbitales atomiques créent deux orbitales moléculaires : une orbitale d'énergie inférieure (orbitale liante) et une autre orbitale d'énergie supérieure (orbitale anti liante). Si n_A et n_B sont les nombres des OM de A et B, le calcul des OM revient alors à traiter $n_A n_B$ problème à deux orbitales.

Une première simplification peut être faite en notant l'interaction à 2 électrons sont stables, tandis que les interactions à 4 électrons sont instables.

Fukui (Prix Nobel 1981) introduisit alors une approximation en 1952, puisque plus les orbitales sont proche, plus leur interaction est forte, on ne considèrera que les interactions correspondantes aux deux paires d'OM occupées vacantes les proches, et on négligera tout le reste.

La plus haute OM occupée HOMO (Highest Occupied Molecular Orbitals) et la plus basse vacante LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbitals) sont appelées par Fukui orbitales frontières car elles séparent les orbitales occupées des orbitales vacantes **Figure (II.2).**

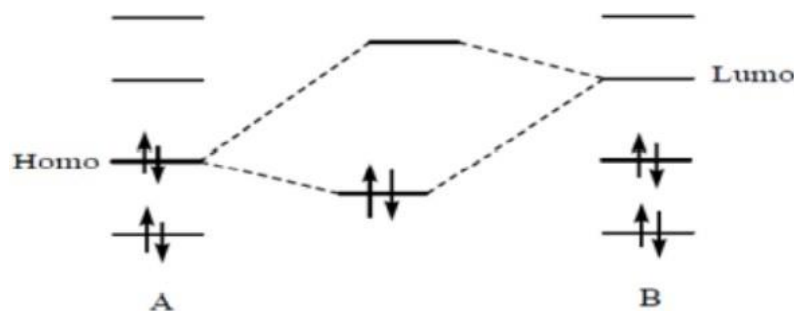


Figure II.2 : Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.

Le caractère donneur et accepteur d'électron peut être déduit à partir des valeurs de l'énergie des orbitales moléculaires (HOMO, LUMO).

- HOMO : traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons
- LUMO : traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons.

2.4 Logiciels utilisés :

2.4.1 Gaussian 09

Gaussian est un logiciel de chimie numérique, créé à l'origine par John Pople et sorti en 1970 (Gaussian 7.0)[15]. Il a été depuis sans cesse mis à jour. Le nom vient de l'utilisation par Pople d'orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater. Ceci a facilité le développement de la chimie numérique, en particulier les méthodes *ab initio* comme Hartree-Fock. Il est développé et distribué par Gaussian, Inc. Gaussian 09 utilise une grande variété de méthodes de calcul, y compris la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

Gaussian 09 est le dernier des programmes de structures électronique de la série Gaussian. Il est utilisé par de nombreux chimistes, ingénieurs chimistes, biochimistes, physiciens et autres pour une recherche dans des domaines connus, mais surtout pour faire émerger des propriétés inconnues dans le domaine concerné.

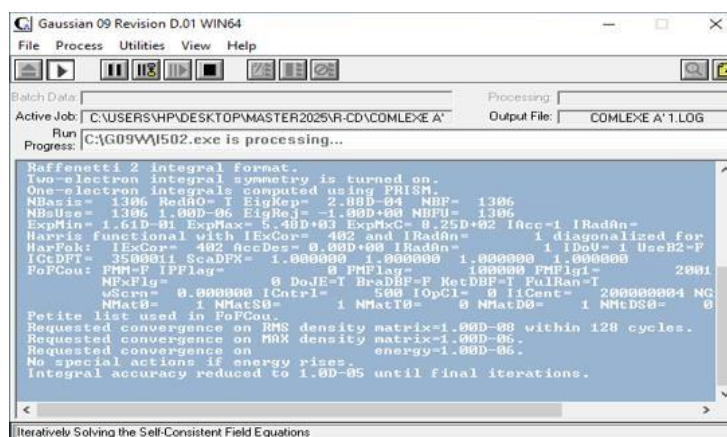


Figure II.3 : image de l'interface de logiciel **Gaussian 09**.

2.4.2 Gauss View

Gauss View 6 est la dernière itération d'une interface graphique utilisée avec Gaussian. Il aide à la création de fichiers d'entrée gaussiens, permet à l'utilisateur d'exécuter des calculs gaussiens à partir d'une interface graphique sans avoir besoin d'utiliser une instruction de ligne de commande et aide à l'interprétation de la sortie gaussienne (par exemple, animation des vibrations et visualisation des spectres calculés, etc.)[16].

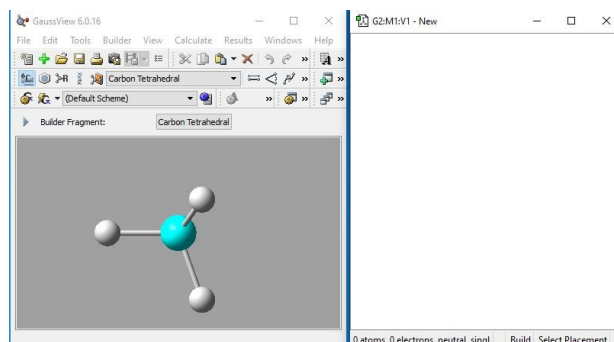


Figure II.4 : image présente l'interface de logiciel **Gauss View**.

2.4.3 Hyperchem 7.0

Est un logiciel de modélisation moléculaire développé par Autodesk, INC, et distribuer hypercube, INC (Ontario, Canada). Hyperchem peut faire des calculs de la mécanique moléculaire et de la dynamique moléculaire, il offre aussi la possibilité de faire des calculs semi-empiriques et même quantique simple [17].

2.4.4 VMD

VMD est un programme de graphisme moléculaire conçu pour l'affichage et l'analyse d'assemblages moléculaires, en particulier de biopolymères tels que les protéines et les acides

nucléiques. VMD peut afficher simultanément n'importe quel nombre de structures en utilisant une grande variété de styles de rendu et de méthodes de coloration. Les molécules sont affichées sous la forme d'une ou plusieurs « représentations », dans lesquelles chaque représentation incarne une méthode de rendu et un schéma de coloration particuliers pour un sous-ensemble sélectionné d'atomes. Les atomes affichés dans chaque représentation sont choisis à l'aide d'une syntaxe de sélection d'atomes étendue, qui comprend des opérateurs booléens et des expressions régulières.

2.4.5 MWF

Est un programme particulièrement robuste pour la modélisation moléculaire et un élément essentiel de la chimie quantique. Il est extrêmement performant, intuitif et adaptable, supportant pratiquement toutes les principales méthodes d'analyse de fonction d'onde.

2.4.6 Logiciel ChemDraw Ultra 8.0

ChemDraw Ultra version 8.0.3 est un logiciel développé en 2003 par Cambridge Soft. Ce logiciel permet à l'utilisateur de créer des modèles 3D, de visualiser, d'analyser et déterminer les propriétés des molécules. C'est un logiciel exhaustif qui offre à l'utilisateur un outil exceptionnel de modélisation et une interface intuitive et facile à utiliser [18].

Références bibliographiques :

- [1] Imane Djellala, Nora Merabet, Leila Nouar, Fatiha Madi, Abdelkrim Guendouzi, Abdelaziz Bouhadiba, *Journal of Polycyclic Aromatic Compounds*, Pages 1-15, (2023)
- [2] A Antony Muthu Prabhu, Fatiha Madi, Nouar Leila, GS Suresh Kumar, K Sathiyaseelan, *Journal of Polycyclic Aromatic Compounds*, Pages 5276-5298, *Polycyclic Aromatic Compounds*, (2022).
- [3] B Gassoumi, AM Ahmed Mahmoud, S Nasr, Arzu Karayel, Sevil Özkınalı, ME Castro, FJ Melendez, M Mahdouani, L Nouar, F Madi, H Ghalla, R Bourguiga, R Ben Chaabane, Y Zhou, *Journal of Materials Chemistry and Physics*, volume 309, (2023).
- [4] Chekatti Leyla, Madi Fatiha, Nouar Leila, Oumeddour Rabah *Journal of Polycyclic Aromatic Compounds*, Volume 43, Pages 8217-8229, (2022)
- [5] Arumugam Praveena, Samikannu Prabhu, Fatiha Madi, Rajaram Rajamohan, *Journal of Polycyclic Aromatic Compounds*, Volume 43, Pages 141-153, (2021)
- [6] Lewis, G.N., *J. Am. Chem. Soc* 38, 762. . (1916).
- [7] A.E. Reed, L.A. Curtiss, et F. Weinhold, *Chem Rev.* 88, 899–926. (1988).
- [8] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Chem. Acc.* 120, 215. (2008).
- [9] M. MERCY. Thèse, Université de Toulouse. (2010).
- [10] Erin R. Johnson et al, *J. Am. Chem. Soc.* 132, 6498–6506. (2010).
- [11] Belarouci S. Thèse de doctorat. Université Abou Baker Belkaid Tlemcen. (2019).
- [12] Vanessa Riffet. Thèse de doctorat. Ecole polytechnique France. (2014).
- [13] T.H. Wang, I.T. Wang, S.H. Lin, L.Y. Huang, S.K. Chen, *J. Org. Chem.*, 757, 36-41. (2014).
- [14] T. Kaya, C. Selcuki, N. Acar, *Comp. Theor. Chem*, 1073, 9-19 (2015).
- [15] W. J. Hehre, W. A. Lathan, R. Ditchfield, M. D. Newton, and J. A. Pople, *Gaussian 70 (Quantum Chemistry Program Exchange)*, Program No. 237, (1970).
- [16] <https://gaussian.com/gaussview6/>
- [17] Hyperchem, Inc, (2000).
- [18] ChemDraw Ultra ver. 8.0.3, September 24, by CambridgeSoft.Com, Cambridge, MA, USA. (2003).

Chapitre III

Résultats et Discussions

CHAPITRE III : Résultats et discussion

3.1 Objectif de l'étude

L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'inclusion de l'émodine, un composé bioactif aux nombreuses propriétés pharmacologiques, dans la bêta-cyclodextrine (β -CD) ainsi que dans une β -CD modifiée. À travers cette approche, il s'agit d'évaluer l'affinité et la stabilité des complexes formés, dans le but d'améliorer la solubilité et la biodisponibilité de l'émodine. Les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel Gaussian, permettant l'optimisation des structures, le calcul des énergies d'interaction et l'analyse des interactions hôte-invité. La comparaison entre les résultats des complexes formés avec la β -CD native et sa version modifiée met en évidence l'effet des modifications chimiques sur les propriétés d'inclusion, fournissant ainsi des données théoriques précieuses pour le développement de systèmes de vectorisation plus efficaces.

3.2 Méthodologie de calcul suivie

Dans ce travail tous les calculs ont été réalisés à l'aide du programme Gaussian G09W [1]. Toutes les structures ont été optimisées avec les méthodes B3LYP (Becke-3-parameter-LeeYang-Parr) [2] en utilisant la base 6-31G. Les calculs ont été obtenus dans le vide.

Pour former les complexes d'inclusion, la structure optimisée de l'émodine a été introduite dans le centre de la cavité de la β -CD et la TOM- β -CD déjà optimisées selon deux orientations chacune (figure III.1 et figure III.2)

Les orientations A et A' dans lesquelles EM pénètre par le groupement méthyle dans la cavité large (hydroxyles secondaires) de la β -CD et la TOM- β -CD, respectivement.

Les orientations B et B' dans lesquelles EM pénètre par le groupement hydroxyde dans la cavité étroite (hydroxyles primaires) des β -CD native et modifiée, respectivement.

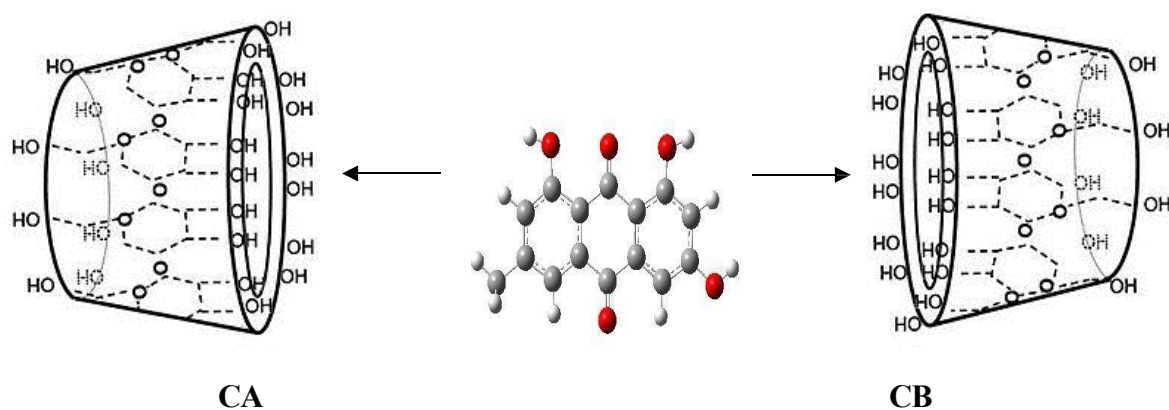


Figure III. 1 : les deux modèles proposés (orientation A et orientation B) du complexe [EM@β-CD]

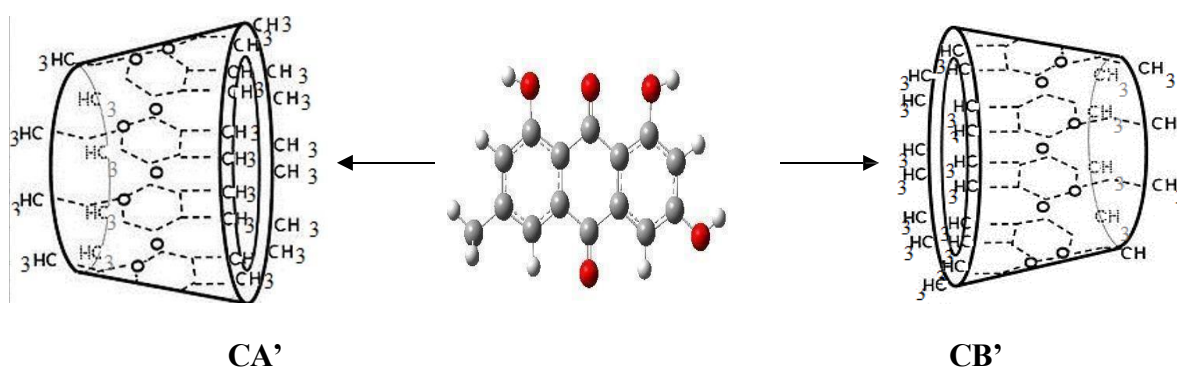


Figure III.2 : les deux modèles proposés (orientation A' et orientation B') du complexe [EM@TOM-β-CD]

3.3 Résultats et discussions :

3.3.1 Analyse des différentes composantes énergétiques :

Afin d'estimer la stabilité du complexe d'inclusion [EM@β-CD], nous avons calculé les énergies de complexation ainsi que les écarts énergétiques entre les énergies des orbitales frontières qui sont liées directement à la stabilité du complexe, ainsi que les énergies de déformations et d'interactions. Les énergies sont calculées pour les quatre complexes et regroupées dans le tableau III.1.

Tableau III.1 : Energie de complexation et les énergies des orbitales frontières obtenues des différentes orientations par la méthode B3LYP/6-31G

	EM	β -CD	CA	CB	TOM- β -CD	CA'	CB'
E (kcal/mol)	-598331,84	-2681884,49	-3280234,24	-3280225,35	-3199603,75	-3797937,62	-3797936,16
HOMO (eV)	-6,51	-6,69	-6,65	-6,58	-6,11	-6,02	-6,07
LUMO (eV)	-3,25	0,91	-3,44	-3,34	1,33	-3,26	-3,18
$\Delta E(E_{LUMO}-E_{HOMO})$	3,26	7,60	3,22	3,24	7,44	2,76	2,89
$\Delta E_{complexation}$ (Kcal/mol)			-17,90	-9,01		-2,02	-0,57
$\Delta E_{Déf}$ (EV)			8,96	0,64		66,49	1,66
$\Delta E_{interaction}$			-156,96	-171,43		-231,63	-168,77

Il ressort clairement du tableau ci-dessus que les énergies de complexation sont négatives, ce qui témoigne de la stabilité des complexes d'inclusion formés, et de sa favorabilité sur le plan thermodynamique.

Le complexe CA (-17,90 kcal/mol) présente une interaction beaucoup plus forte que le complexe CB (-9,01 kcal/mol), suggérant une meilleure insertion ou orientation de l'émidine dans la cavité de la β -CD dans la configuration A.

Les énergies de complexation des complexes CA' et CB' sont faiblement négatives (-2,02 et -0,57 kcal/mol), ce qui indique des interactions beaucoup plus faibles entre l'émidine et la TOM- β -CD par rapport au β -CD, ces faibles valeurs suggèrent que la substitution des groupes hydroxyles par des groupes méthyles dans la TOM- β -CD pourrait gêner l'inclusion de l'émidine dans la cavité, soit par stérisme, soit par diminution des interactions hydrogène.

De manière générale, l'émidine forme des complexes bien plus stables avec la β -CD qu'avec la TOM- β -CD, cela pourrait être dû à une meilleure compatibilité structurale et à la possibilité de former des liaisons hydrogène plus nombreuses ou plus fortes avec les groupes hydroxyles libres de la β -CD.

L'écart d'énergie entre le niveau le plus élevé occupé (HOMO) et le niveau le plus bas inoccupé (LUMO) est un indicateur de réactivité chimique et de stabilité électronique. Les complexes A (-3,22 eV) et B (-3,24 eV) avec β -CD présentent des écarts énergétiques HOMO-LUMO plus importants que ceux des complexes A' (-2,76 eV) et B' (-2,89 eV) avec TOM- β -CD, cela indique que les complexes avec β -CD sont électroniquement plus stables et

potentiellement moins réactifs que ceux avec TOM- β -CD. Cette tendance est cohérente avec les énergies de complexation plus négatives observées pour β -CD : les interactions hôte-invité sont non seulement plus fortes, mais aussi plus stabilisantes au niveau électronique.

3.3.2 Structures géométriques des complexes optimisés :

Les structures des complexes CA, CB, CA' et CB' sont obtenus après optimisation par la méthode B3LYP/ 6- 31G, les complexes montrent une inclusion totale de la molécule invitée à l'intérieur de la cavité de la molécule hôte.

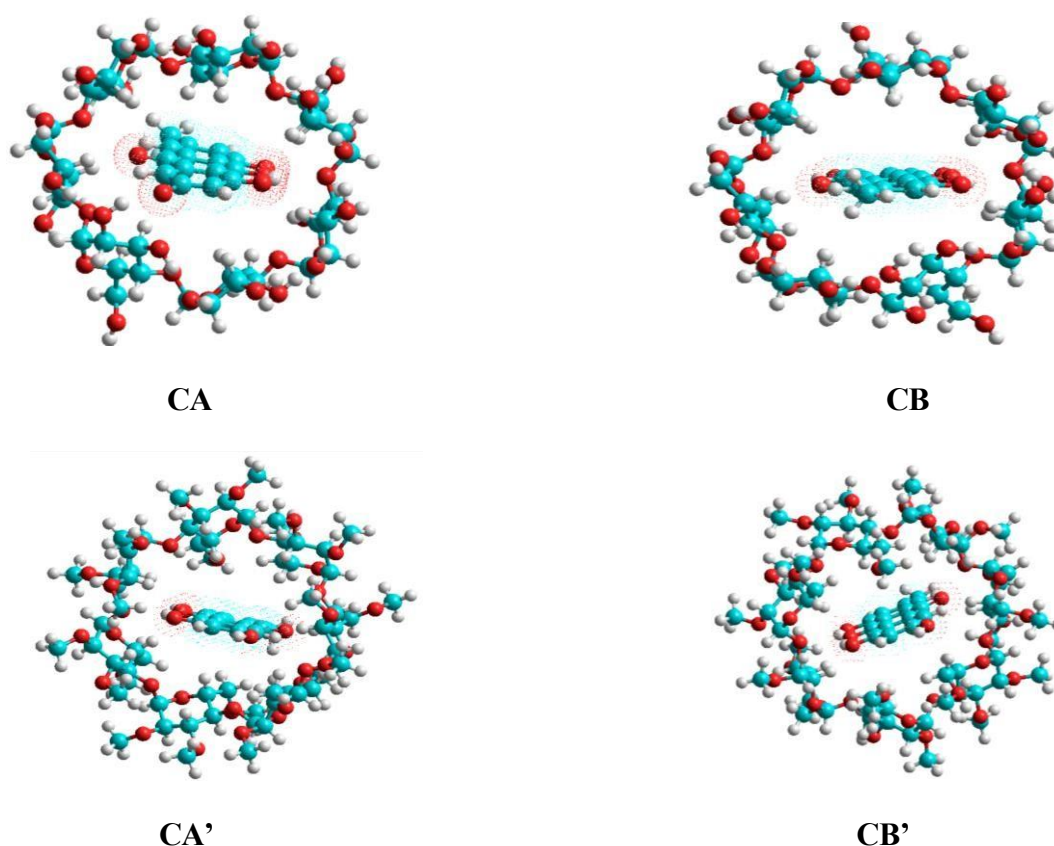


Figure III.3: Structures géométriques des complexes [EM@ β -CD] et [EM@TOM- β -CD] dans le vide, optimisées par la méthode B3LYP/6-31G.

3.3.3 Les descripteurs globaux de réactivité

D'après les résultats récapitulés dans le tableau III.2. on peut tirer les constatations suivantes :

Le potentiel chimique (μ) de tous les complexes est négatif cela indique que le processus d'inclusion est spontané.

Pour la dureté chimique(η), Les complexes A' et B' présentent des duretés globales plus faibles (1,380 et 1,446 eV), ce qui indique une plus grande stabilité électronique. Les complexes A et B ont des valeurs de dureté plus fort (1,608 et 1,621 eV), traduisant une

réactivité électronique plus élevée et une moindre résistance à la perturbation de la densité électronique ; ces résultats sont cohérents avec les écarts énergétiques HOMO–LUMO.

Les complexes A (7,905 eV) et A' (7,784 eV) montrent des indices d'électrophilie (ω) plus forts, ce qui reflète une plus grande capacité à capter des électrons et donc une électrophilie plus marquée. Tandis que Les complexes B (7,598 eV) et B' (7,396 eV) ont des indices peut faibles, ce qui indique une moindre capacité électrophile.

Les complexes A (5,042 eV) et B (4,963 eV) montrent une électronégativité plus élevée que les complexes A' (4,635 eV) et B' (4,625 eV). Cela signifie que les complexes avec β -CD ont une plus grande affinité pour les électrons, ce qui est cohérent avec leur indice d'électrophilie plus élevé et leur dureté globale supérieure. D'après ces résultats, nous pouvons conclure que l'émodine forme des complexes plus stables, plus électrophiles, et électroniquement mieux définis avec la β -CD qu'avec la TOM- β -CD. Ces différences sont attribuables à la nature chimique et structurale des hôtes.

Le complexe B a une polarité modérée (2,494 D), ce qui pourrait indiquer une géométrie d'inclusion différente de celle du complexe A, qui présente un moment dipolaire plus élevé (4,131 D), traduisant une forte polarité. Tandis que pour les Complexes A' et B' les valeurs sont plus faibles et proches (2,834 et 2,578 D), suggérant une répartition plus uniforme des charges et une polarité modérée. Cela peut résulter de l'encombrement stérique des groupements méthyles, qui perturbent l'interaction dipolaire entre hôte et invité.

Tableau III.2 : Résultats des calculs des descripteurs de réactivité globale optimisées par la méthode B3LYP/6-31G des deux complexes d'inclusion.

	EM	β -CD	CA	CB	TOM β -CD	CA'	CB'
μ (ev)	-4,878	-2,893	-5,042	-4,963	-2,386	-4,635	-4,625
η (EV)	1,630	3,799	1,608	1,621	3,719	1,380	1,446
ω (EV)	7,290	1,101	7,904	7,598	7,765	7,784	7,395
χ (EV)	4,878	2,893	5,042	4,963	2,386	4,635	4,625
S (EV)	0,613	0,263	0,622	0,617	0,269	0,725	0,691
μ (Debye)	0,524	6,847	4,131	2,494	3,916	2,834	2,578

3.3.4 Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO)

L'illustration spatiale des orbitales frontières HOMO et LUMO est très importante pour identifier les sites de réactivités, les sites d'interactions ainsi que les orbitales moléculaires responsables des différentes transitions électroniques.

La **Figure III.4** montre que pour les orbitales frontières HOMO et l'LUMO des complexes CA, CB, CA' et CB' l'orbitale HOMO est localisée sur une partie de la molécule hôte, tandis que l'orbitale LUMO se concentre sur l'émordine des complexes, révélant un transfert de charge intermoléculaire entre les deux partenaires. ce qui indique que le transfert de charge est intermoléculaire. La représentation graphique 3D des orbitales HOMO et LUMO pour les deux orientations sont illustrés sur la **Figure III.4**

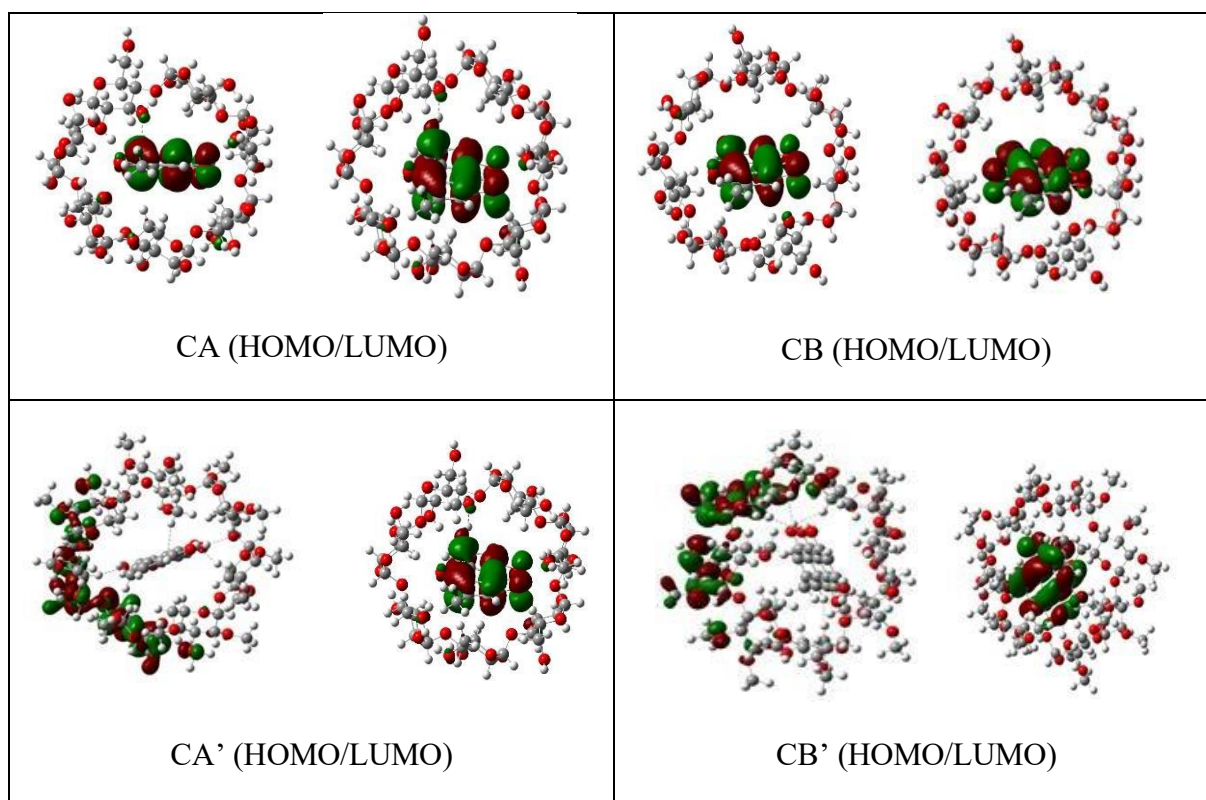


Figure III.4: Distribution électronique de densité d'HOMO et LUMO pour les complexes A, B, A' et B' dans le vide.

3.3.5 Transfert de charge

La stabilisation des complexes dépend des interactions de transfert de charge, les charges de Mulliken des atomes de l'émidine isolé et dans les complexes CA, CB, CA' et CB' sont calculée par la méthode DFT (B3LYP) et la méthode des orbitales atomiques naturelle (NBO) dans le vide.

Tableau III.3 : charges atomiques de Mulliken de l'émidine isolé et dans les complexes CA et CB optimisées par les méthodes B3LYP/6-31G //NBO dans le vide.

Atomes	EM		Atomes	CA		CB	
	Mulliken	NBO		Mulliken	NBO	Mulliken	NBO
C ₁	0.192894	0.199579	C ₁₄₈	0.197398	0.196523	0.225549	0.218104
O ₂	-0.601185	-0.609768	O ₁₄₉	-0.631582	-0.633434	-0.615749	-0.612678
C ₃	-0.113420	-0.127796	C ₁₅₀	-0.127925	-0.128697	-0.128426	-0.133598
C ₄	0.097341	0.114470	C ₁₅₁	0.105551	0.105622	0.105628	0.111190
C ₅	-0.481580	-0.485469	C ₁₅₂	-0.492075	-0.492056	-0.486071	-0.485231
C ₆	-0.166641	-0.180427	C ₁₅₃	-0.173337	-0.174743	-0.179579	-0.182494
C ₇	0.025173	0.055909	C ₁₅₄	0.040061	0.039846	0.056258	0.052777
C ₈	0.187878	0.179321	C ₁₅₅	0.194263	0.191908	0.191077	0.185541
O ₉	-0.359361	-0.403653	O ₁₅₆	-0.436325	-0.439064	-0.412902	-0.411774
C ₁₀	0.026958	0.047924	C ₁₅₇	0.042979	0.042747	0.034617	0.034809
C ₁₁	-0.135866	-0.134880	C ₁₅₈	-0.139902	-0.144556	-0.132014	-0.140181
C ₁₂	0.271336	0.268283	C ₁₅₉	0.256930	0.274146	0.258901	0.256224
O ₁₃	-0.596075	-0.610194	O ₁₆₀	-0.077945	-0.696596	-0.621114	-0.626034
C ₁₄	-0.126305	-0.111010	C ₁₆₁	0.195742	-0.092256	-0.106219	-0.105621
C ₁₅	0.195512	0.197030	C ₁₆₂	-0.630409	0.197403	0.195041	0.194655
O ₁₆	-0.602595	-0.611446	O ₁₆₃	0.120732	-0.632841	-0.635936	-0.634759
C ₁₇	0.062387	0.101267	C ₁₆₄	0.239934	0.115006	0.121982	0.120585
C ₁₈	0.239171	0.246171	C ₁₆₅	-0.571206	0.238716	0.246717	0.259003
O ₁₉	-0.498653	-0.605368	O ₁₆₆	0.107179	-0.574915	-0.599291	-0.598066
C ₂₀	0.066279	0.097954	C ₁₆₇	0.441179	0.105942	0.105440	0.115365
H ₂₁	0.404246	0.417966	H ₁₆₈	0.149762	0.440515	0.422059	0.421160
H ₂₂	0.153490	0.152275	H ₁₆₉	0.151112	0.148244	0.153857	0.152485
H ₂₃	0.149769	0.154206	H ₁₇₀	0.168613	0.150565	0.155711	0.154991
H ₂₄	0.163571	0.167343	H ₁₇₁	0.187942	0.166759	0.171648	0.169920
H ₂₅	0.165636	0.167287	H ₁₇₂	0.201933	0.187774	0.165206	0.164680
H ₂₆	0.165001	0.170620	H ₁₇₃	0.206152	0.200593	0.170257	0.169634
H ₂₇	0.180810	0.190259	H ₁₇₄	0.172250	0.200018	0.226531	0.226336
H ₂₈	0.380949	0.382655	H ₁₇₅	0.460272	0.436779	0.384135	0.386076
H ₂₉	0.147171	0.149876	H ₁₇₆	-0.627474	0.166542	0.157872	0.158408
H ₃₀	0.406111	0.419614	H ₁₇₇	0.386333	0.459289	0.458894	0.459445
Total	0.000000	0.000000		0.118137	0.055779	0.090079	0.080952

Tableau III.4: charges atomiques de Mulliken de l'émuline isolé et dans les complexes CA' et CB' optimisées par les méthodes B3LYP/6-31G //NBO dans le vide.

Atomes	EM			CA'		CB'	
	Mulliken	NBO		Mulliken	NBO	Mulliken	NBO
C ₁	0.192894	0.199579	C ₁₄₈	0.212846	0.212806	0.194519	0.196804
O ₂	-0.601185	-0.609768	O ₁₄₉	-0.633762	-0.633731	-0.632607	-0.630907
C ₃	-0.113420	-0.127796	C ₁₅₀	-0.134818	-0.134792	-0.119606	-0.123195
C ₄	0.097341	0.114470	C ₁₅₁	0.110319	0.110313	0.105866	0.109177
C ₅	-0.481580	-0.485469	C ₁₅₂	-0.488252	-0.488304	-0.526203	-0.522185
C ₆	-0.166641	-0.180427	C ₁₅₃	-0.169244	-0.169208	-0.197783	-0.198244
C ₇	0.025173	0.055909	C ₁₅₄	0.046424	0.046317	0.056890	0.048781
C ₈	0.187878	0.179321	C ₁₅₅	0.196780	0.196833	0.200356	0.202817
O ₉	-0.359361	-0.403653	O ₁₅₆	-0.423122	-0.423089	-0.437647	-0.442816
C ₁₀	0.026958	0.047924	C ₁₅₇	0.029013	0.029019	0.047317	0.057077
C ₁₁	-0.135866	-0.134880	C ₁₅₈	-0.132469	-0.132390	-0.144234	-0.139346
C ₁₂	0.271336	0.268283	C ₁₅₉	0.257139	0.257097	0.270321	0.264059
O ₁₃	-0.596075	-0.610194	O ₁₆₀	-0.608652	-0.608654	-0.614067	-0.613434
C ₁₄	-0.126305	-0.111010	C ₁₆₁	-0.099436	-0.099419	-0.120497	-0.124181
C ₁₅	0.195512	0.197030	C ₁₆₂	0.195747	0.195781	0.222435	0.212679
O ₁₆	-0.602595	-0.611446	O ₁₆₃	-0.623386	-0.623231	-0.636576	-0.633544
C ₁₇	0.062387	0.101267	C ₁₆₄	0.125033	0.124837	0.127415	0.132887
C ₁₈	0.239171	0.246171	C ₁₆₅	0.255581	0.255830	0.253538	0.254588
O ₁₉	-0.498653	-0.605368	O ₁₆₆	-0.597153	-0.597364	-0.604982	-0.599490
C ₂₀	0.066279	0.097954	C ₁₆₇	0.123588	0.123662	0.110687	0.123231
H ₂₁	0.404246	0.417966	H ₁₆₈	0.424320	0.424229	0.470741	0.463637
H ₂₂	0.153490	0.152275	H ₁₆₉	0.148959	0.148972	0.150126	0.150988
H ₂₃	0.149769	0.154206	H ₁₇₀	0.153758	0.153749	0.160097	0.166757
H ₂₄	0.163571	0.167343	H ₁₇₁	0.161297	0.161342	0.162325	0.155432
H ₂₅	0.165636	0.167287	H ₁₇₂	0.171487	0.171482	0.211905	0.206434
H ₂₆	0.165001	0.170620	H ₁₇₃	0.172543	0.172642	0.218508	0.214530
H ₂₇	0.180810	0.190259	H ₁₇₄	0.232732	0.232688	0.185566	0.182551
H ₂₈	0.380949	0.382655	H ₁₇₅	0.383928	0.383935	0.380894	0.380471
H ₂₉	0.147171	0.149876	H ₁₇₆	0.154531	0.154539	0.145066	0.144565
H ₃₀	0.406111	0.419614	H ₁₇₇	0.459306	0.459187	0.434687	0.431576
Total	0.000000	0.000000		0.105037	0.105078	0.075057	0.071699

D'après le tableau III.3 et le tableau III.4 nous constatons que :

- Les charges sont dépendantes de l'ensemble de base et de la méthode choisie.
- Pour voir le changement de densité d'électrons, nous comparons les charges de l'invité libre avec celles dans les complexes d'inclusion.
- La répartition des charges calculées par l'approche NBO révèle que les charges de certains atomes sont plus négatives et d'autres sont plus positives dans les complexes que ceux dans l'émuline isolé. Cela signifie que lorsque la molécule invitée interagit avec la β -CD ou la

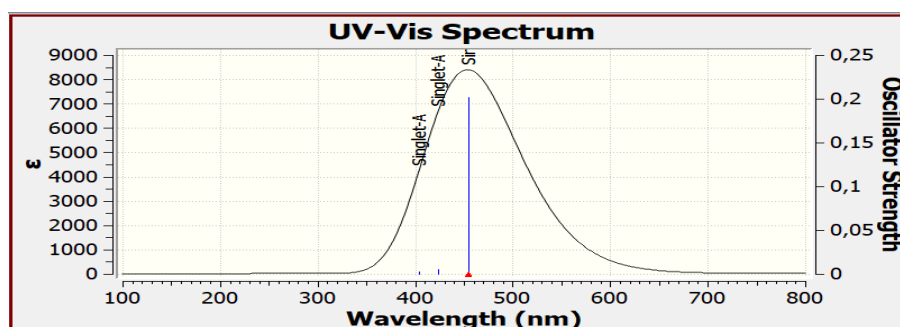
TPM- β -CD, il se produit un changement de distribution de charges dont le total est égal à 0,055770 ; 0,080952 pour les complexes CA et CB, respectivement et 0,105078 ; 0,071699 pour les complexes CA' et CB', respectivement.

3.4 Analyses spectrales

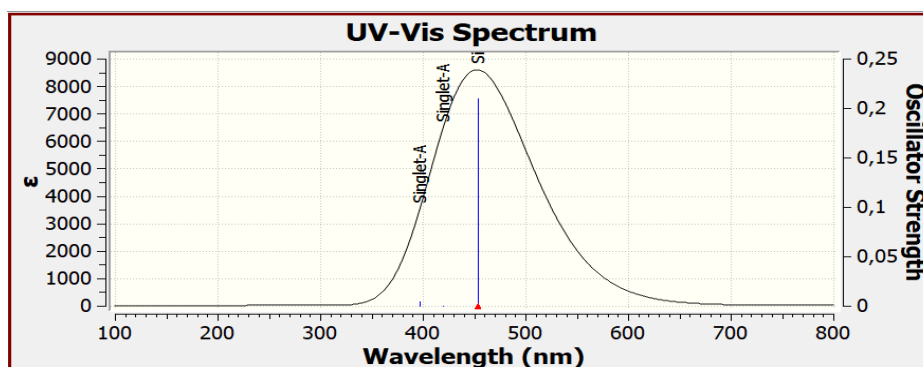
3.4.1 Spectroscopie UV-visible

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 dans l'eau en utilisant le modèle de solvation IEFPCM à partir des structures optimisées.

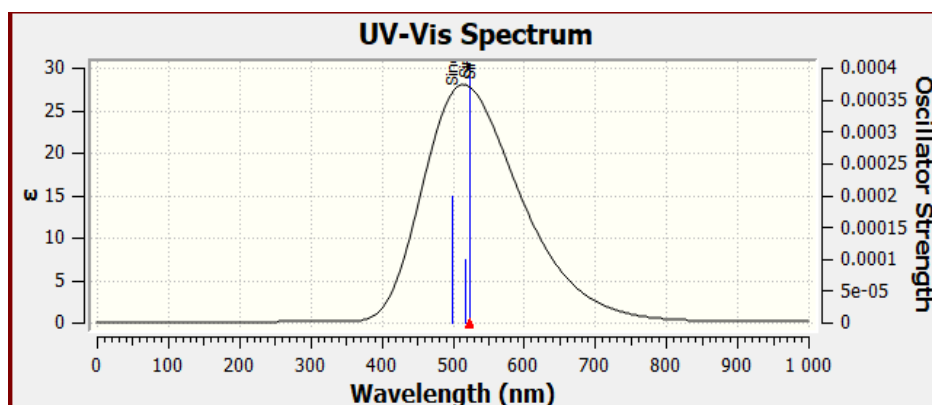
Les transitions électroniques dans les composés organiques peuvent être déterminées par la spectroscopie UV-visible pour vu que les transitions se produisent dans l'intervalle ultra-violet ou visible du spectre électromagnétique du composé. Les électrons de l'HOMO d'une liaison sigma peuvent être excités vers les LUMO de cette liaison. La figure III.5 illustre les spectres d'absorption des complexes CA, CB, CA' et CB'.



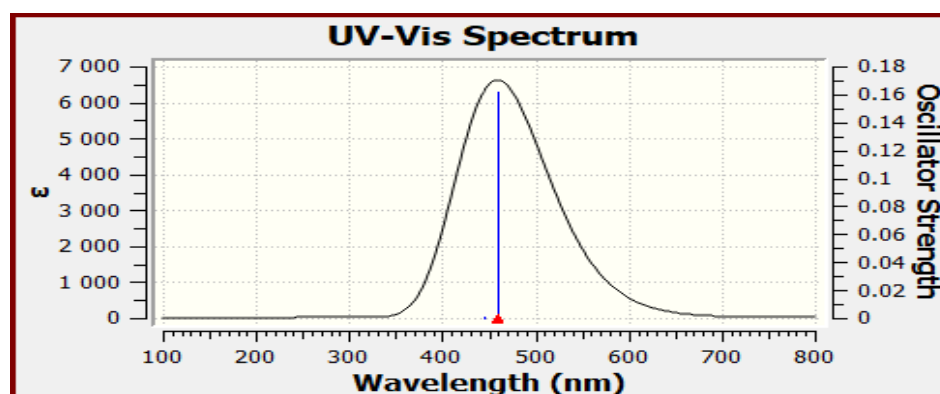
CA



CB



CA'



CB'

Figure III. 5 : Les spectres d'absorption obtenus par la méthode B3LYP/6-31G des complexes CA, CB, CA' et CB'.

À partir des spectres d'absorption (figure III.5) des complexes CA, CB et CA, nous relevons les états excités et les différentes transitions électroniques qui sont regroupées dans le (tableau III.5).

Tableau III.5: Différentes transitions électroniques impliquées dans les complexes [EM@β-CD] et [EM@TOM-β-CD] obtenues par la méthode (TD-DFT) / (B3LYP/6-31G).

Complexe		E(ev)	<i>f</i>	Transition électronique	Contribution (%)
CA	Etat excité 1	2,7268	0,2014	H→L	94,26
	Etat excité 2	2,9276	0,0054	H-14→L	4,50
				H-10→L	44,37
	Etat excité 3	3,0684	0,0027	H-5→L	5,76

				H-1→L	82,45
				H→L	3,51
CB	Etat excité 1	2,7344	0,2098	H→L	95,19
	Etat excité 2	2,9531	0,0003	H-14→L	2,14
				H-12→L	65,55
	Etat excité 3	3,1230	0,0045	H-4→L	9,03
				H-1→L	84,00
				H→L	2,74
CA'	Etat excité 1	2,7000	0,1546	H-2→L	83,89
				H-1→L	3,31
				H→L	2,41
	Etat excité 2	2,7189	0,0010	H→L	94,47
	Etat excité 3	2,7753	0,0011	H-1→L	95,38
CB'	Etat excité 1	2,6978	0,1617	H-2→L	75,32
				H-1→L	7,58
	Etat excité 2	2,7840	0,0013	H-1→L	76,47
	Etat excité 3	2,7888	0,0003	H-1→L	12,90
				H→L	83,73

Toujours dans le même tableau, on a trois bandes d'excitations pour tous les complexes :

➤ **Pour le complexe CA :**

Les trois transitions observées dans CA sont aux niveaux énergétiques ($E_1=2,7268\text{eV}$), ($E_2=2,9276\text{eV}$) et ($E_3=3,0684\text{eV}$) qui correspondent aux différentes transitions entre les orbitales occupées HOMO, HOMO-10, et HOMO-1 vers les orbitales vacantes LUMO avec des taux de participations égales respectivement à (94,26%), (44,37%) et (82,45%).

➤ **Pour le complexe CB :**

Les trois transitions observées dans CB sont aux niveaux énergétiques ($E_1=2,7344\text{eV}$), ($E_2=2,9531\text{eV}$) et ($E_3=3,1230\text{eV}$) qui correspondent aux différentes transitions entre les orbitales occupées HOMO, HOMO-12, et HOMO-1 vers les orbitales vacantes LUMO avec des taux de participations égales respectivement à (95,19%), (65,55%) et (84,00%).

➤ **Pour le complexe CA' :**

Les trois transitions observées dans CA' sont aux niveaux énergétiques ($E_1=2,7000\text{eV}$), ($E_2=2,7189\text{eV}$) et ($E_3=2,7753\text{eV}$) qui correspondent aux différentes transitions entre les orbitales occupées HOMO-2, HOMO, et HOMO-1 vers les orbitales vacantes LUMO avec des taux de participations égales respectivement à (83,89%), (94,47%) et (95,38%).

➤ Pour le complexe CB' :

Les trois transitions observées dans CB' sont aux niveaux énergétiques ($E_1=2,6978\text{eV}$), ($E_2=2,7840\text{eV}$) et ($E_3=2,7888\text{eV}$) qui correspondent aux différentes transitions entre les orbitales occupées HOMO-2, HOMO-1, et HOMO vers les orbitales vacantes LUMO avec des taux de participations égales respectivement à (75,32%), (76,47%) et (83,73%).

3.4.2 L'analyse Infra-rouge

La spectrophotométrie à transformée de Fourier FTIR est utilisée pour l'identification de la formation des complexes d'inclusion ainsi, l'inclusion est confirmée par la disparition ainsi que la modification de l'intensité ou le déplacement des bandes caractéristiques [1].

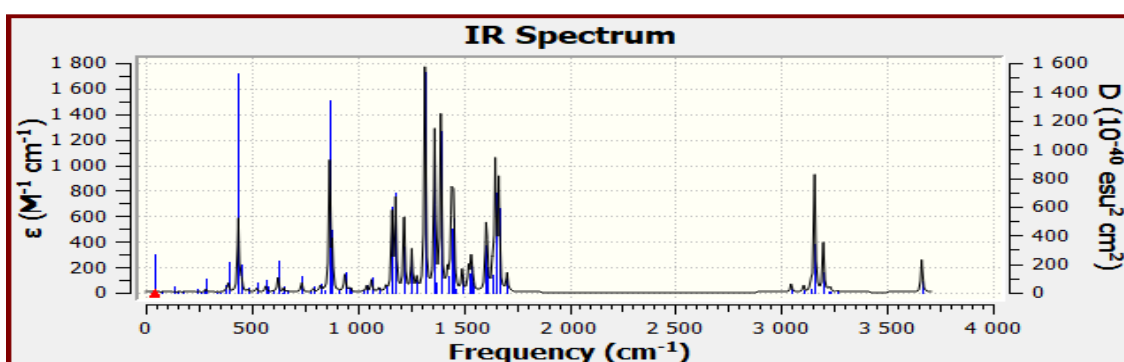


Figure III .6 : Spectre Infrarouge de l'émodyne par la méthode B3LYP/6-31G.

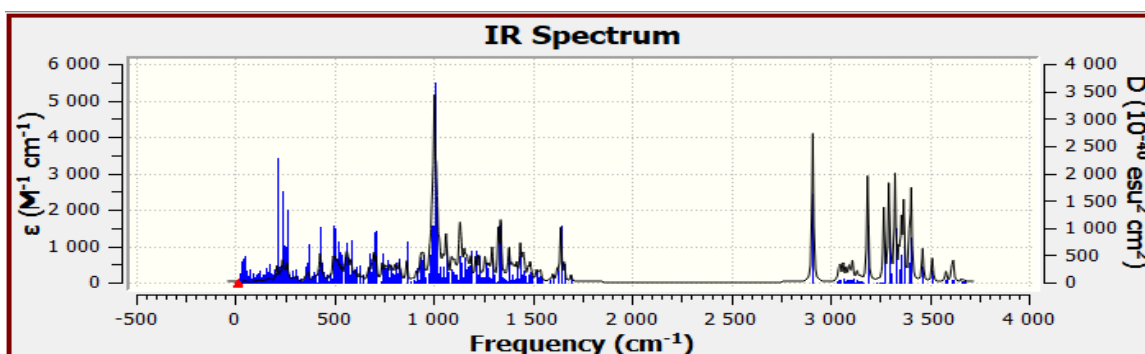


Figure III.7 : Spectre Infrarouge de CA par la méthode B3LYP/6-31G.

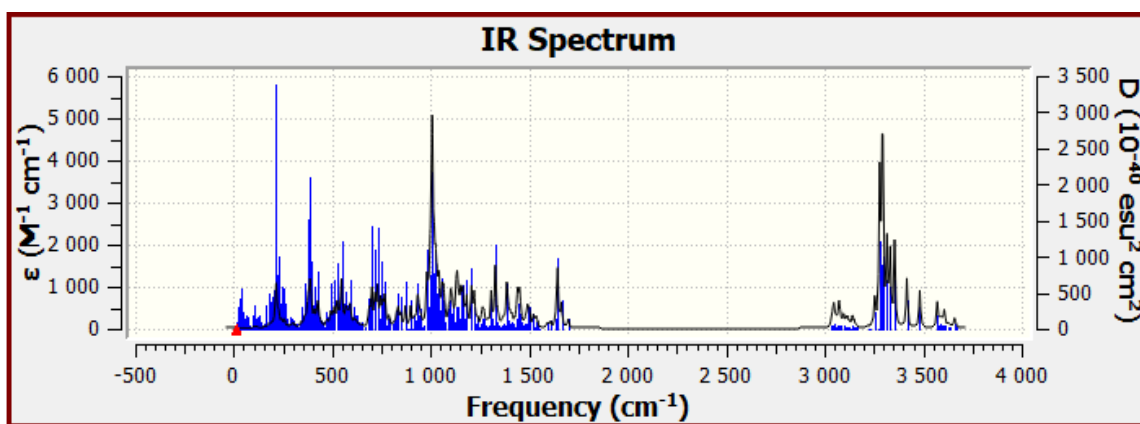


Figure III .8 : Spectre Infrarouge de CB par la méthode B3LYP/6-31G .

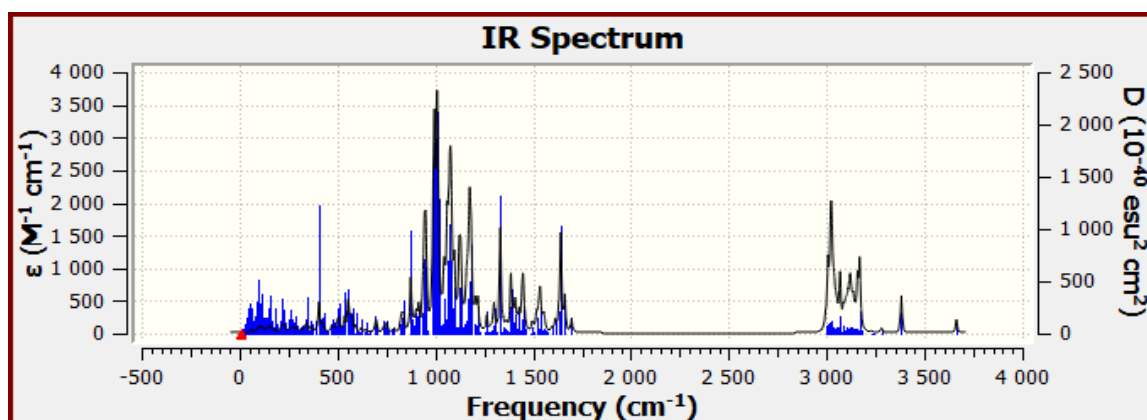


Figure III .9 : Spectre Infrarouge de CA' par la méthode B3LYP/6-31G.

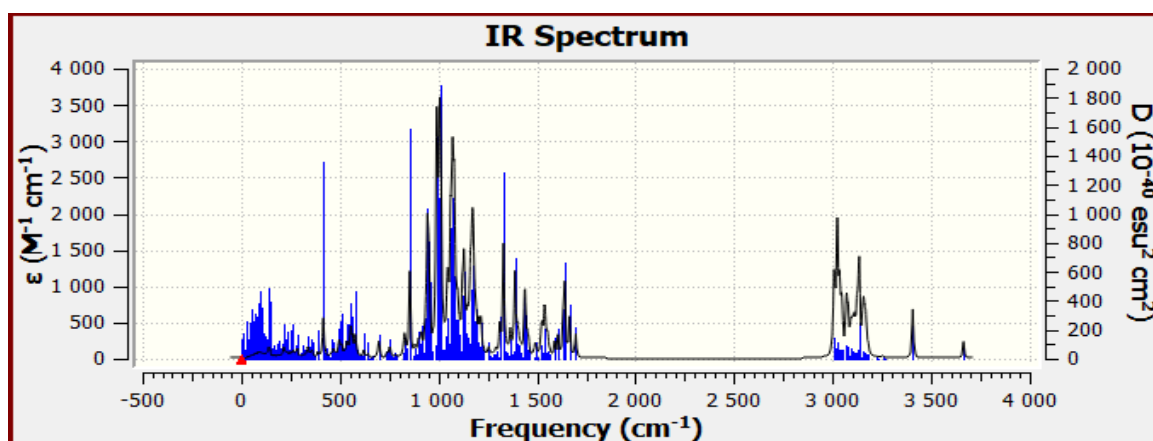


Figure III .10 : Spectre Infrarouge de CB' par la méthode B3LYP/6-31G.

Tableau III.6 : Fréquences de vibrations des différents groupements fonctionnels de l'émodine avant et après complexation.

Groupement fonctionnel	Fréquence de vibration B3LYP/ 6-31G (cm-1)				
	EM	CA	CB	CA'	CB'
O-H (O163-H177) O-H(O16-H30)	3158,15	3302,59	3285,10	3382,10	3135,42
O-H (O149-H168) O-H(O2-H21)	3199,32	3344,67	3253,96	3168,84	3406,61
O-H(O160-H175) O-H(O13-H28)	3663,35	3658,29	3659,08	3663,56	3664,35
C-H (C158-H174) C-H(C11-H27)	3262,36	3260,64	3272,94	3280,28	3262,74
C-H (C153-H173) C-H(C6-H26)	3228,44	3257,90	3228,68	3240,95	3253,66
C-H (C161-H176) C-H(C14-H29)	3225,92	3249,83	3224,18	3229,17	3221,55
C-H (C150-H196) C-H(C3-H49)	3232,54	3228,52	3232,91	3228,00	3230,16

Dans le tableau ci-dessus sont données les fréquences de vibrations de quelques bandes caractéristiques de l'émodine avant et après complexation. Toutes les vibrations des groupements O-H et C-H ont été modifiées largement après complexation dans la β -CD à cause de leur engagement dans des liaisons hydrogènes avec les hydroxyles primaires et secondaires des molécules hôtes ce qui sont présentés dans les spectres IR de l'émodine et [EM@ β -CD] et [EM@TOM- β -CD].

3.4.3 L'analyse RMN ^1H

Dans cette partie, nous avons calculé les déplacements chimiques des différents protons de l'émodine libre et complexée en utilisant l'approche des Orbitales Atomiques Invariantes de Gauge (GIAO). Les calculs ont été effectués aux niveaux théorique B3LYP/6-31G. Les valeurs des déplacements chimiques ^1H (δ en ppm) ont été référencées au Tetra Méthyl Silane (TMS) au même niveau théorique ($\delta = -0.89$ ppm). L'effet de solvant H_2O a été modélisé à l'aide du modèle IEFPCM, avec la constante diélectrique $\epsilon = 78.36$.

Tableau III.7 : Les valeurs de déplacement chimique en (ppm) d'EM avant et après complexation, calculées par la méthode GIAO au niveau théorique B3LYP/6-31G.

	EM	CA	CB	CA'	CB'
H₂₁ (168.231)	11,9636	11,0447	11,9046	11,9273	11,1271
H₂₂ (169.232)	7,0631	7,0168	7,0925	7,0985	7,445
H₂₃ (170.233)	1,9661	1,9884	1,9678	2,0446	2,8224
H₂₄ (171.234)	2,643	2,5652	2,6855	2,5394	2,6255
H₂₅ (172.235)	2,643	2,9045	2,5906	2,7547	3,4975
H₂₆ (173.236)	7,8742	8,5705	7,9195	7,9807	8,5369
H₂₇ (174.237)	7,6168	7,8721	8,1636	8,366	7,4927
H₂₈ (175.238)	4,4321	9,5412	4,2252	4,7328	4,27
H₂₉ (176.339)	6,1388	7,0168	6,2827	6,5257	6,0993
H₃₀ (177.240)	12,1054	11,5343	11,7337	11,2411	12,119

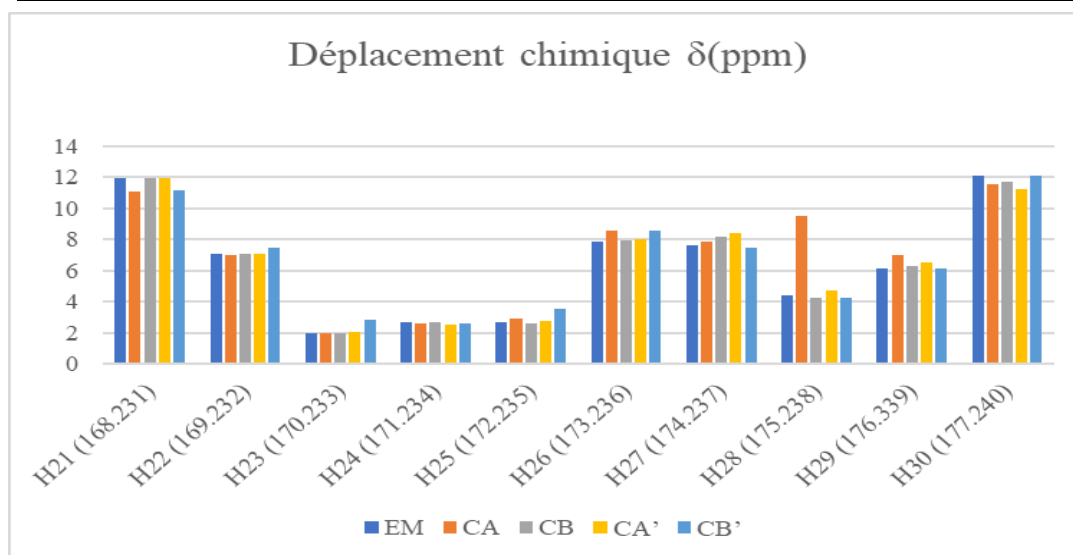


Figure III.11 : Déplacements chimiques de l'émodyne avant et après complexation. Après

La formation du complexe d'inclusion de l'émodyne dans la β -CD et dans la TOM- β -CD, tous les atomes de la molécule invitée sont maintenus en interaction mutuelle avec les atomes de la molécule hôte et les hydrogènes de l'émodyne sont les plus affectés par ce phénomène. Pour montrer la sensibilité des hydrogènes de la molécule invitée au phénomène de complexation nous avons calculé les déplacements chimiques des hydrogènes avant et après interactions avec la β -CD et la TOM- β -CD. Les déplacements chimiques récapitulés dans le tableau ci-dessus sont calculés par la méthode B3LYP/6-31G dans l'eau selon l'équation suivante :

$$\delta = \delta_H - \delta_{TMS}$$

Il est clair d'après ce tableau que tous les déplacements de l'émodyne ont subi une modification après complexation dans la β -CD. Par exemple, le déplacement chimique du H_{26} est de 7,8742 ppm dans l'émodyne libre et qui est devenu 8,5705 ppm dans le complexe CA et 7,9195 ppm dans le complexe CB après complexation avec la β -CD, et il est devenu 7,9807 ppm dans le complexe CA' et 8,5369 ppm dans le complexe CB' après complexation avec la TOM- β -CD, ce qui confirme son importante interaction de stabilisation.

3.5 Analyse des orbitales naturelles de liaisons (NBO) :

L'analyse des liaisons naturelles (Natural bond Orbital (NBO) est une méthode puissante qui nous permet d'étudier et d'identifier les liaisons et les énergies spécifiques associées aux électrons à une paire, qui jouent un rôle très important et essentiel dans les processus physico-chimiques [2]. Cette méthode a été utilisée pour établir des échanges électroniques entre donneurs-accepteurs. La valeur de l'énergie $E^{(2)}$ est directement liée à l'intensité de l'interaction entre donneur et accepteur d'électrons, plus $E^{(2)}$ est grand plus l'interaction entre donneur et accepteur d'électrons est intense. Il est suggéré, en général, que la valeur $E^{(2)}$ est supérieure à 2 kcal/mol pour une forte interaction de liaison H et de 2 kcal/mol à 0,5 kcal/mol pour une faible interaction de liaison hydrogène [3].

Tableau III.8 : Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$

.	B-CD donneur	Émodyne accepteur	$E^{(2)}$ (Kcal / mol)	Distance (Å°)
CA	BD (C33-O70)	BD*(O160-H175)	0,93	1,16
	LP(O47)	BD*(C135-H173)	0,80	1,07
	LP(O61)	BD*(O163-H177)	3,19	0,94
	LP(O63)	BD*(O149-H168)	0,69	0,97
	LP(O63)	BD*(O149-H168)	4,66	0,73
	LP(O70)	BD*(O160-H175)	0,66	0,71
	LP(O70)	BD*(O160-H175)	33,48	0,88
	Total		44,68	
	Émodyne donneur	B-CD accepteur	$E^{(2)}$ (Kcal / mol)	Distance (Å°)
	BD(C153-C154)	BD*(C12-H52)	0,72	0,72
	BD(C155-O156)	BD*(C5-H83)	1,08	0,84
	BD(O160-H175)	BD*(O69-H141)	1,42	1,15
	BD(O160-H175)	BD*(O70-H142)	0,51	1,14
	BD(C165-O166)	BD*(C17-H95)	1,75	0,86
	BD(C165-O166)	BD*(C23-H102)	0,72	0,85
	LP(O156)	BD*(C41-H123)	4,75	1,21

	LP(O56)	BD*(C41-H123)	0,83	0,79
	LP(O160)	BD*(O69-H141)	14,40	0,95
	LP(O160)	BD*(O69-H141)	0,81	0,78
	LP(O163)	BD*(C21-H100)	2,21	1,02
	LP(O163)	BD*(C15-H93)	1,27	0,78
	LP (166)	BD*(C17-H95)	1,72	1,21
	LP(166)	BD*(23-H102)	0,70	1,20
	Total		38,36	
CB	β-CD donneur	Émodine accepteur	E ⁽²⁾ (Kcal/mol)	Distance(A°)
	LP(O50)	BD*(O163-H177)	2,14	0,94
	LP(O71)	BD*(C158-H174)	0,61	1,03
	Total		2,75	
	Émodine donneur	β-CD accepteur	E ⁽²⁾ (Kcal)	Distance(A°)
	BD(C165-O166)	BD*(C3-H81)	0,54	0,84
	BD(C165-O166)	BD*(C9-H88)	1,19	0,86
	LP(O156)	BD*(C27-H107)	0,86	1,18
	LP(O156)	BD*(C27-H107)	0,62	0,75
	LP(O160)	BD*(C29-H109)	0,72	1,08
CA'	LP(O163)	BD*(C5-H83)	2,03	1,03
	LP(O163)	BD*(C5-H83)	1,46	0,80
	LP(O163)	BD*(C11-H90)	0,52	0,79
	LP(O166)	BD*(C9-H88)	1,57	1,21
	Total		9,51	
	β-CDm donneur	Émodine accepteur	E ⁽²⁾ (Kcal /mol)	Distance(A°)
	LP(O61)	BD*(C221-H237)	1,33	1,05
	LP(O76)	BD*(C226-H240)	2,15	0,95
	LP(O76)	BD*(C226-H240)	1,17	0,69
	Total		4,65	
CB'	Émodine donneur	β-CDm accepteur	E ⁽²⁾ (Kcal /mol)	Distance(A°)
	BD(C228-O229)	BD*(C35-H116)	1,80	0,86
	LP(O219)	BD*(C17-H95)	1,94	1,21
	LP(O219)	BD*(C17-H95)	2,14	0,78
	LP(O223)	BD*(C15-H93)	0,88	1,06
	LP(O226)	BD*(C39-H121)	0,84	1,02
	LP(O226)	BD*(C39-H121)	1,12	0,79
	LP(O229)	BD*(C35-H116)	1,03	1,21
	LP(O229)	BD*(C41-H123)	0,92	1,20
	Total		10,67	
CB'	β-CDm donneur	Émodine accepteur	E ⁽²⁾ (Kcal/mol)	Distance(A°)
	BD(C35-H116)	BD*(C216-H236)	0,52	1,01
	LP(O56)	BD*(O212-H231)	2,75	0,95
	LP(O56)	BD*(O212-H231)	2,00	0,70

	LP(O76)	BD*(C215-H235)	0,74	1,02
	LP(O76)	BD*(C216-H236)	1,40	1,05
	LP(O76)	BD*(C216-H236)	0,55	0,79
	Total			
	β -CDm donneur	Émodine accepteur	$E^{(2)}$ (Kcal/mol)	Distance(A°)
	BD(C216-H236)	BD*(C35-H116)	0,57	1,01
	BD(C228-O229)	BD*(C11-H90)	1,04	0,86
	BD(C228-O229)	BD*(C17-H95)	0,71	0,85
	LP(O212)	BD*(C15-H93)	0,65	1,01
	LP(O219)	BD*(C35-H93)	1,09	1,20
	LP(O219)	BD*(C42-H124)	0,57	1,19
	LP(O219)	BD*(C35-H116)	1,30	0,77
	LP(229)	BD*(C17-H95)	1,07	1,19
	Total		7,00	

Les résultats obtenus résumés sur le tableau III.8, démontrent clairement qu'un grand nombre d'interactions donneur-accepteur est établi pour stabiliser le complexe d'inclusion [EM@ β -CD].

Il est important à noter qu'il y a trois types d'interactions donneurs-accepteurs :

LP→BD* liaison d'hydrogène

LP→LP*(liaison forte)

BD→BD*(interaction de Van Der Waal)

Complexe CA:

- Quand β -CD est donneur d'électrons et l'émodine est accepteur d'électrons les orbitales donneurs de charges sont des doublets libres de l'oxygène LP. La plus grande interaction est observée entre LP(O70) et BD*(O160-H175) (33,48) (Kcal/mol).
- Quand l'émodine est donneur d'électrons et la β -CD est accepteur d'électrons les orbitales donneurs de charges sont des doublets libres de l'oxygène LP. La plus grande interaction est observée entre LP(O160) et BD*(O69-H141) (14.40) (Kcal /mol).

Complexe CB:

- Quand β -CD est donneur d'électrons et l'émodine est accepteur d'électrons les orbitales donneurs de charges sont des doublets libres de l'oxygène LP. La plus grande interaction est observée entre LP(O50) et BD*(O163-H177) (2,14 Kcal/mol).
- Quand l'émodine est donneur d'électrons et β -CD est accepteur d'électrons les orbitales donneurs de charges sont des doublets libres de l'oxygène LP. La plus grande interaction est observée entre LP(O163) et BD*(C5-H83) (2,03 Kcal/mol).

Complexe CA' :

- Quand β -CD est donneur d'électrons et l'émidine est accepteur d'électrons les orbitales donneurs de charges sont des doublets libres de l'oxygène LP. La plus grande interaction est observée entre LP(O76) et BD*(C17-H95) (2,15 Kcal/mol).
- Quand l'émidine est donneur d'électrons et la β -CD est accepteur d'électrons les orbitales donneurs de charges sont des doublets libres de l'oxygène LP. La plus grande interaction est observée entre LP(O219) et BD*(C17-H95) (2,14 Kcal /mol).

Complexe CB' :

- Quand β -CD est donneur d'électrons et l'émidine est accepteur d'électrons les orbitales donneurs de charges sont des doublets libres de l'oxygène LP. La plus grande interaction est observée entre LP(O56) et BD*(O212-H231) (2,75 Kcal/mol).
- Quand l'émidine est donneur d'électrons et la β -CD est accepteur d'électrons les orbitales donneurs de charges sont des doublets libres de l'oxygène LP. La plus grande interaction est observée entre LP(O219) et BD*(C35-H116) (1,30 Kcal /mol).

A mentionner que les interactions de types LP(O) $\rightarrow$ BD*(C-H) sont nombreuses mais sont moins énergétiques que les interactions de type LP(O) $\rightarrow$ BD*(OH)

3.6 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 [4-5]

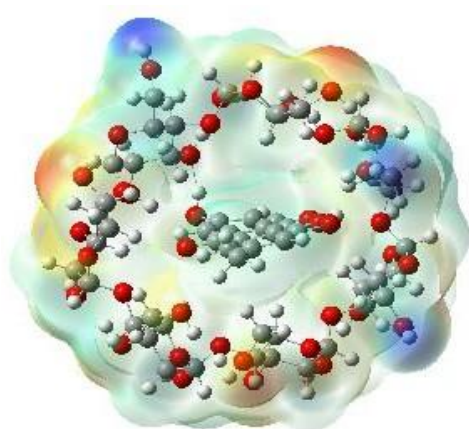
La MEP des complexes d'inclusion [EM@ β -CD] et [EM@TOM- β -CD] sont représentés sur les figures III.12, III.13, III.14 et III.15.

A partir des illustrations graphiques on remarque que la périphérie de la β -CD est de couleurs rouge, orange et jaune qui reflètent une zone électronégative. L'émidine possédant cinq atomes d'oxygène dans sa structure représenté par une zone rouge bien perceptible.

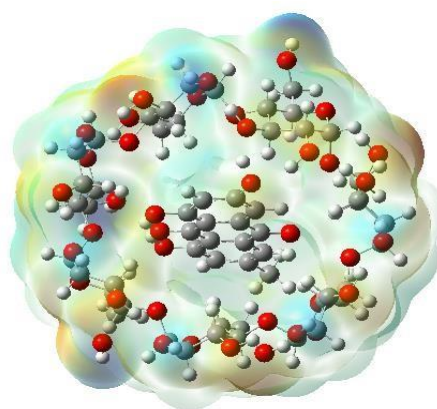
A partir des illustrations graphiques, il apparaît que le portail étroit est plus riche en électrons que le portail large de la β -CD et aussi pour la TOM- β -CD. Comme l'inclusion est faite par le portail large on conviendrait à comprendre que l'invité a bien franchit ce portail tout en l'encombrant, laissant apparaître que des sites déficients en électrons (prédominance de la couleur bleu), pour atteindre le portail étroit qui est visiblement riche en électrons

(prédominance de la couleur rouge). Ce qui confirme l'inclusion de l'émodyne dans la β -Cyclodextrine. En plus, dans le complexe CA comme dans le complexe CB du côté étroit on visualise des zones en rouge intense ainsi que des couleurs en jaune et oranger, alors que du côté large la coloration en bleu et en vert est prédominante.

La coloration en bleu et en vert témoigne de la présence du cycle glycosidique près du cycle de l'anthracène alors que les zones en rouge intense sont des groupements des oxygènes glycosidiques avec les groupes hydroxyles. La coloration en jaune et en oranger c'est la coloration des hydrogènes adjacents à des groupes hydroxyles ou des oxygènes glycosidiques qui témoignent de la formation de liaisons hydrogènes intramoléculaires et intermoléculaires.

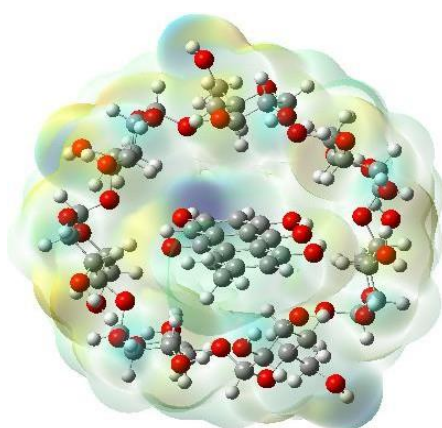


Portail étroit

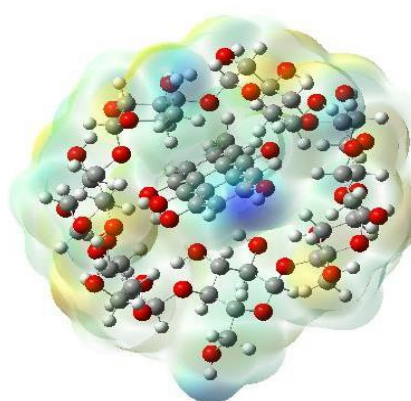


Portail large

Figure III.12 : Structures MEP du complexe A dans le vide avec la méthode B3LYP/6-31G.



Portail étroite



Portail large

Figure III.13 : Structures MEP du complexe B dans le vide avec la méthode B3LYP/6-31G

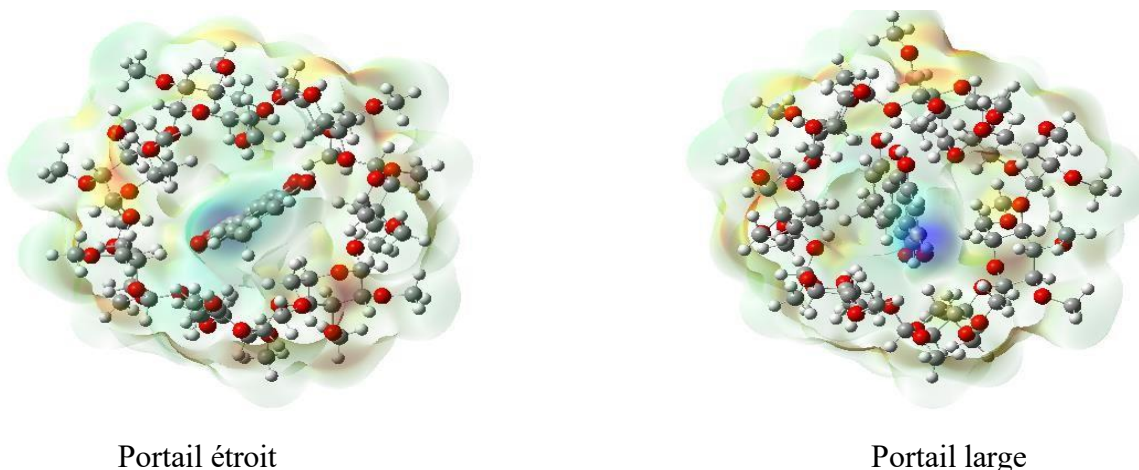


Figure III.14 : Structures MEP du complexe A' dans le vide avec la méthode B3LYP/6-31G.

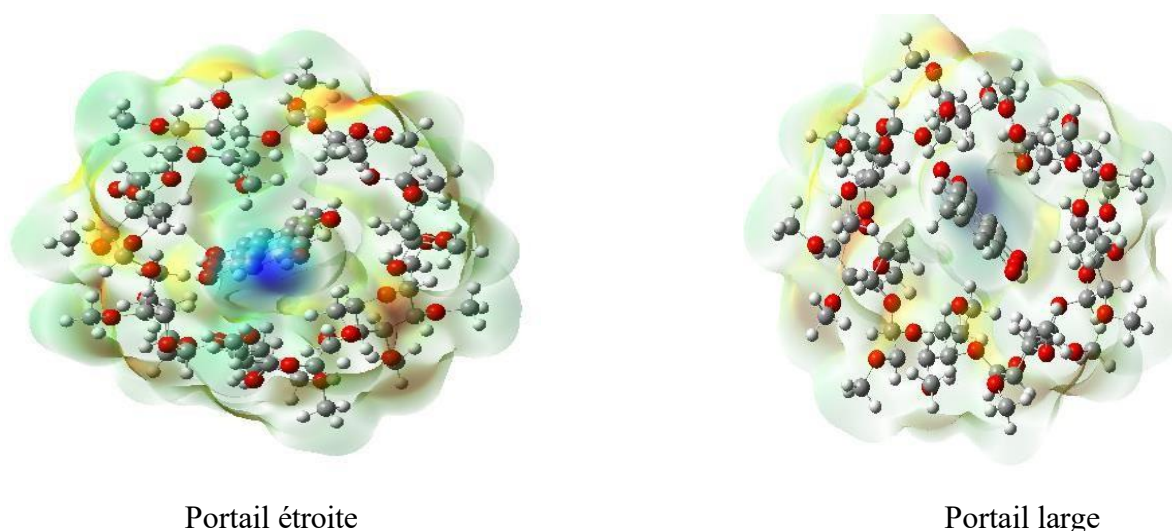


Figure III.15 : Structures MEP du complexe B' dans le vide avec la méthode B3LYP/6-31G.

3.7 Analyse des interactions non covalentes (NCI) :

La méthode d'analyse des interactions non covalentes fournit la visualisation graphique des régions où les interactions non covalentes se produisent dans l'espace réel et s'est démontrée capable de distinguer les liaisons hydrogène, les interactions van der Waals et les interactions stériques répulsives [6,5].

La figure III.16 visualise l'iso surface NCI des complexes A, B, A' et B' dans le vide, au niveau théorique B3LYP/6-31G.

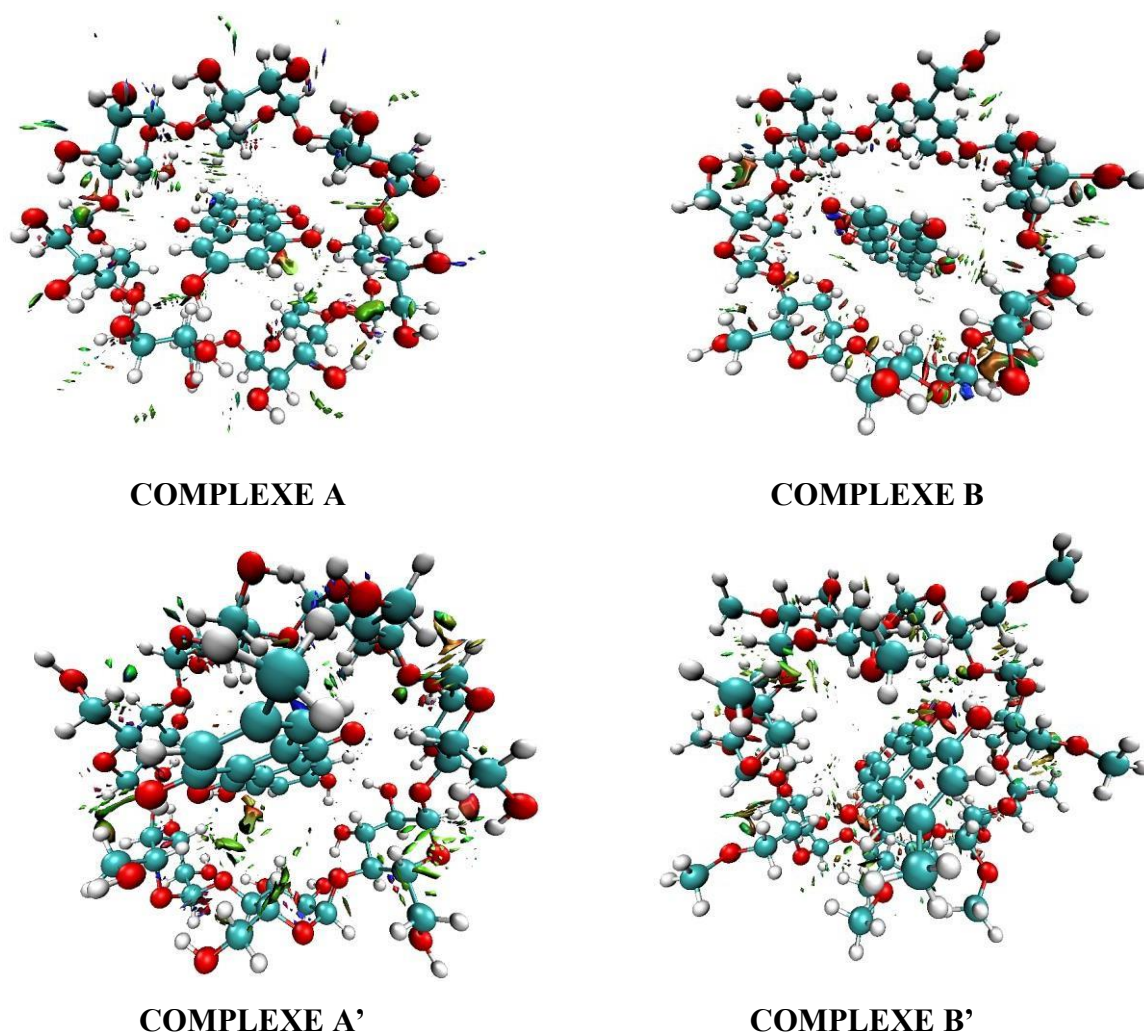


Figure III.16 : Interactions non covalentes du complexe [EM@β-CD] et le complexe [EM@TOM-β-CD] dans le vide.

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 apparait tout une gamme de liaisons faibles formé entre l'invité et l'hôte. Toutefois une zone principalement attractive entre l'émodine et la β-CD est détectée. Cette dernière témoigne d'une forte présence d'interactions de van der Waals, des liaisons hydrogène et des interactions stériques répulsives pour les complexes CA, CB et CA', CB'. La surface de contact entre l'émodine et la β-CD est gouvernée par une couleur bleue-verte où elle est irrégulièrement partagée dans le vide.

Comme il apparait aussi l'établissement des liaisons intramoléculaires dans la β-CD entre les hydroxyles primaires et secondaires.

Références bibliographiques

- [1] Makson G.B. Oliveira et al., " α -Terpineol, a monoterpene alcohol, complexed with β Cyclodextrin exerts antihyperalgesic effect in animal model for fibromyalgia aided with doking study.", *Chemico-Biological Interactions*, 254, pages (54-62). (2016).
- [2] T.H. Wang, I.T. Wang, S.H. Lin, L.Y. Huang, S.K. Chen, *J. Org. Chem.*, 757, pages (36-41). (2014).
- [3] T. Kaya, C. Selcuki, N. Acar, *Comp. Theor. Chem*, 1073, pages (9-19). (2015).
- [4] N.S. Venkataramanan., Suvitha, A.: Nature of bonding and cooperativity in linear DMSO clusters: a DFT, AIM and NCI analysis. *J. Mol. Graph. Model.* 81, pages (50–59). (2018).
- [5] N.S. Venkataramanan., Suvitha, A., Kawazoe, Y.: Intermolecular interaction in nucleobases and dimethyl sulfoxide/water molecules: a DFT, NBO, AIM and NCI analysis. *J. Mol. Graph. A.E.*, Curtiss, L.A., Weinhold, F.: "Intermolecular interactions from a natural". *Model.* 78, pages (48–60). (2017)
- [6] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* 88 pages (899-926). (1988).
- [7] G. Uccello-Barretta, F. Balzano, G. Sicoli, C. Friglola, I. Aldana, A. Monge, D. Paolino, S. Guccione, *Med. Chem.* 12 pages (447-458). (2004).

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale :

Dans ce travail, nous avons essayé d'apporter des éléments théoriques permettant de renseigner sur l'inclusion de l'Émodine dans deux molécules hôtes distincts, la β -CD native et sa version méthylée TOM- β -CD. Pour chaque système, deux complexes possibles ont été évalués (A et B pour β -CD ; A' et B' pour TOM- β -CD). Les résultats indiquent clairement que la β -CD est un meilleur hôte pour l'émodine que la TOM- β -CD. La conformation A dans la β -CD représente le complexe le plus stable et donc le plus favorable. La substitution méthyle sur la cyclodextrine diminue significativement les interactions entre l'hôte et l'invité, probablement à cause d'un encombrement stérique accru et d'une perte d'interactions hydrogène.

Les résultats des descripteurs de réactivité démontrent que l'émodine forme des complexes plus stables, plus électrophiles, et électroniquement mieux définis avec la β -CD qu'avec la TOM- β -CD. Ces différences sont attribuables à la nature chimique et structurale des hôtes, notamment à l'effet des groupements méthyles de la TOM- β -CD, qui perturbent l'inclusion et affaiblissent les interactions hôte-invité. Ainsi, la β -CD apparaît comme un hôte plus adapté à l'encapsulation de l'émodine, particulièrement dans des applications où la stabilité et la réactivité contrôlée sont recherchées.

Les analyses spectroscopiques (IR, RMN et UV-visible) ont confirmé l'inclusion de l'émodine dans les deux types de cyclodextrines, avec des déplacements caractéristiques des bandes d'absorption et des signaux chimiques, notamment au niveau des groupes hydroxyles et aromatiques. Ces modifications confirment des interactions hôte-invité spécifiques, renforcées dans le cas des complexes [EM@ β -CD].

L'étude électronique (écarts HOMO–LUMO, dureté, électrophilie) a montré que les complexes avec la β -CD sont plus stables et moins réactifs, tandis que ceux avec la TOM- β -CD, bien que moins stables, présentent des caractéristiques favorables au transfert de charge intramoléculaire, notamment grâce à une localisation différenciée de l'HOMO et du LUMO [EM@TOM- β -CD].

L'analyse NBO (Natural Bond Orbital) a permis de mettre en évidence les transferts de charge stabilisants entre les orbitales de l'hôte et de l'invité, confirmant les interactions de type donneur-accepteur, plus marquées dans les complexes [EM@ β -CD].

CONCLUSION GENERALE

Les cartes de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) ont illustré les zones électrophiles et nucléophiles des complexes, montrant une meilleure répartition de la charge et une polarisation plus favorable dans les complexes [EM@ β -CD].

Enfin, l'analyse des interactions non covalentes (NCI) a révélé la présence d'interactions stabilisantes de type van der Waals et hydrogène entre l'émodyne et la cavité de la cyclodextrine, plus nombreuses et plus intenses dans les complexes A et B, ce qui corrobore leur plus grande stabilité.