

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département de Génie des Procédés
Mémoire de Projet de Fin d'Étude
Master 2

**Etude DFT de l'effet de substitution de la Beta-cyclodextrine sur
le phénomène de complexation**

Filière : Génie des Procédés
Spécialité: Génie des procédés des matériaux

Présenté par:
Hachicha Zakaria
Zaoui Chemseddine Wassim

Sous la direction de:
Pr. BOUFELFEL Lynda

Septembre 2020

Dédicace

Je voudrais tout d'abord, dire : Louange à Allah qui m'a inspiré le courage et la capacité de faire et accomplir ce modeste travail, que je dédie :

À ma chère mère et à mon cher père, pour tous les sacrifices, les encouragements et le pouvoir qu'ils m'ont donné toute ma vie.

Peu importe ce que je fais, ce ne sera pas suffisant pour rembourser ce que vous avez fait pour moi.

*À mon cher frère : **Alyas** et mes chères sœurs **Hanane** et **Rayen** Pour leur amour et leur aide qu'ils trouvent ici l'expression de ma haute gratitude.*

À mes chères amies et collègues.

Une dédicace spéciale à mon cher prof

Nemancha Abdeltrafik.

À toute la famille petite et grande.

Et à toute la promotion de génie des matériaux.

À tous ceux de la faculté des sciences et de la technologie et le département de génie des procédés 2020

À tous ceux qui m'aime. À tous ceux que j'aime.

Dédicace

À la mémoire de ma très chère Mère,

À Mon Très cher Père,

À mes Frères et mes Sœurs,

À toute Ma Famille et Belle Famille

À toute la promotion Génie des Matériaux

Septembre 2020

Remerciements

Nous exprimons toute notre gratitude et remercions Allah de nous avoir donné la force, la volonté et la bénédiction d'accomplir ce modeste travail.

Nous exprimons toutes les phrases de gratitude et de remerciements pour notre encadreur Mme Boufelfel Lynda, qui a guidé ce travail.

Pour son soutien, son dévouement et les conseils constructifs qu'elle nous a donnés pendant tout ce temps.

J'espère que ce petit mot lui donnera la gratitude qu'elle mérite.

Nous adressons notre immense respect et nos plus sincères remerciements à tous les membres du jury.

Nos plus grands remerciements iront à nos parents qui rêvaient de nous envoyer à ce moment, et nous l'avons fait grâce à leurs prières et à leur énorme soutien que nous ne pourrions pas leur rembourser.

À tous nos amis au cours de ces cinq années, nous disons merci beaucoup pour le soutien que vous nous avez apporté

Sommaire

Liste des figures	IV
Liste des tableaux.....	.VI
Liste des abréviations.....	VII
Introduction générale.....	...1
Chapitre I: Molécules hôtes et invités	
<u>I.1 Introduction à la chimie supramoléculaire</u>3
<u>I.2. Les Cyclodextrines</u>3
<u>I.2.1. Histoire des Cyclodextrines</u>	3
<u>I.2.2. Synthèse des cyclodextrines</u>	4
<u>I.2.3. Structure et propriétés physico-chimiques des cyclodextrines</u>	4
<u>I.2.3.1. Cyclodextrines natives</u>	4
<u>I.2.3.2. Les Cyclodextrines modifiées</u>	7
<u>I.2.4. Considérations Toxicologiques</u>	11
<u>I.2.5. Domaines d'application des cyclodextrines</u>	11
<u>I.2.5.1. Utilisation en médecine et pharmacologie</u>	12
<u>I.2.5.2. Utilisation en agroalimentaire</u>	12
<u>I.2.5.3. Utilisation environnementale</u>	13
<u>I.2.5.4. Utilisation textile</u>	13
<u>I.2.5.5 .Utilisation en chimie analytique</u>	13
<u>I.2.5.6 .Utilisations diverses</u>	14
<u>I.3. Naringenine</u>	14
<u>I.3.1. Description de Naringenine</u>	14
<u>I.3.2. Propriétés pharmacologiques de Naringenine</u>	14
<u>I.3.3. Naringénine dans les essais cliniques</u>	15
<u>I.3.4. Propriétés physiques de Naringenine et conséquence:</u>	15
Références bibliographiques.....	17

Chapitre II: Complexation-inclusion

<u>II.1. Phénomène de complexation</u> :.....	18
<u>II.2. Thermodynamique et constante d'association</u>	19
<u>II.3. Diagramme de stabilité pour les complexes supramoléculaires</u>	19
<u>II.4. Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires</u>	21
<u>II.4.1. Les Forces de Van der Waals</u>	21
<u>II.4.2. La liaison hydrogène</u>	21
<u>II.4.3. Transfert de charge</u>	22
<u>II.4.4. L'effet hydrophobe</u>	22
<u>II.4.5. Energie électrostatique</u>	22
<u>II.4.6. Energie de polarisation</u>	23
<u>II.5. Conséquences de la complexation</u>	24
<u>II.6. Les applications des complexes d'inclusion</u>	24
Références bibliographiques.....	25

Chapitre III : Méthodes de la Modélisation moléculaire

<u>III.1. Introduction</u>	26
<u>III.2. Objectifs de la modélisation moléculaire</u>	26
<u>III.3. Méthodes de la modélisation moléculaire</u>	27
<u>III.3.1. Les méthodes quantiques</u>	27
<u>III.3.1.1. Les méthodes ab initio</u>	29
<u>III.3.1.2. Méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT</u>	33
<u>III.3.1.3. Méthodes semi-empiriques</u>	37
<u>III.3.2. La Mécanique moléculaire (MM)</u>	39
<u>III.3.3. La dynamique moléculaire</u>	40
<u>III.3.4. Les méthodes hybrides : La méthode ONIOM</u>	41
<u>III.4. Solvatation</u>	42
<u>III.4.1. Solvatation implicite</u> :.....	43
<u>III.4.2. Solvatation explicite</u> :.....	44
<u>III.5. L'analyse NBO (Natural bond orbital)</u>	44

Références bibliographiques:.....	45
-----------------------------------	----

Chapitre IV : Etude computationnelle des complexes d'inclusion de Naringenine dans la β -CD et 2-O-Me β -CD

<u>IV.1. Motivations et Objectifs de l'étude</u>	46
<u>IV.2. Logiciels utilisés</u>	46
<u>IV.3. Méthodologie de calcul</u>	48
<u>IV.3. 1. Construction du modèle</u>	48
<u>IV.3.2. Procédure d'inclusion</u>	48
<u>IV.4. Résultats et discussions</u>	50
<u>IV.4.1. Calculs semi-empiriques</u>	50
<u>IV.4.1. 1. Recherche du minimum global</u>	50
<u>IV.4.1.2. Analyse thermodynamique du processus de complexation de Naringenine</u>	52
<u>IV.4.1.3. Description de la structure géométrique optimale du complexe Narg@ β-CD et Narg@Meβ-CD</u>	53
<u>IV.4.1.4. Calcul des orbitales frontières et des descripteurs de réactivité globale</u>	54
<u>IV.4.2. Calculs DFT</u>	55
<u>IV.4.2. 1. Détermination et Description de la structure géométrique optimale du complexe Narg@ β-CD et Narg@Meβ-CD dans le vide et dans l'eau</u>	55
<u>IV.4.2.2. Calcul des orbitales frontières et des descripteurs de réactivité globale dans le vide et dans l'eau</u>	58
<u>IV.4.2.3. Transfert de charge</u>	59
<u>IV.4.2.4. Analyse NBO</u>	61
Références bibliographiques	65
Conclusion générale	66

Liste des figures

Figure I.1: Représentation des α -CD (n=6), β -CD (n=7) et γ -CD (n=8).....	5
Figure I.2: Position des hydroxyles 2, 3 et 6 sur l'unité glucose d'une cyclodextrine (liaison H intramoléculaire).....	9
Figure I.3: Principales méthodes de modification des cyclodextrines.....	9
Figure I.4: Structure moléculaire de Naringenine	14
Figure II.1: Modèle conventionnel de formation du complexe d'inclusion entre la cyclodextrine et une molécule invitée (acide salicylique).....	18
Figure II. 2: Les diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors...	20
Figure II.3: Les liaisons hydrogènes dans un cristal de glace.....	22
Figure III.1: Surface d'énergie potentielle à une dimension.....	40
Figure III.2: Exemple d'un arrangement de division de trois couches.....	41
Figure III.3: Principe du calcul de l'énergie par la méthode ANIOM2.....	41
Figure IV.1: Structure moléculaire de: a) Naringenine, b) Naringenine optimisée, c) β -CD optimisée, d) Me β -CD optimisée selon la méthode B3LYP/6-31G(d).....	48
Figure IV. 2: Différentes orientations adoptées pendant le processus d'inclusion de Naringenine dans β -CD et Me β -CD.....	49
Figure IV.3: Variations de l'énergie de complexation lors du processus d'inclusion de Naringenine dans Me β -CD à différentes position (Z) pour les deux orientations.....	50
Figure IV.4: Structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode PDDG : a) et b) complexe Narg@ β -CD, a') et b') complexe Narg@Me β -CD, respectivement en orientation 'A' et 'B'.....	53
Figure IV.5: Structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode wB97X-D/3-21G*: a) et a') complexe Narg@ β -CD, b) et b') complexe Narg@Me β -CD, respectivement dans le vide et dans l'eau.....	58
Figure IV.6. Numérotation adoptée pour Naringenine.....	61

Liste des tableaux

Tableau I .1: Principales caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines.....	6
Tableau I.2: Caractéristiques des cyclodextrines modifiées	8
Tableau IV.1: Energies caractéristiques et paramètres thermodynamiques des complexes Narg@ β -CD and Narg@Me β -CD selon la méthode PDDG.....	52
Tableau IV.2: Energies des orbitales frontières et descripteurs de réactivité globale des complexes Narg@ β -CD et Narg@Me β -CD issus des calculs PDDG.....	55
Tableau IV.3: Energies caractéristiques des complexes Narg@ β -CD et Narg@Me β -CD issus des calculs wB97X-D/3-21G*.....	56
Tableau IV.4: Orbitales moléculaires frontières et descripteurs de réactivité globale des complexes Narg@ β -CD et Narg@Me β -CD issus des calculs wB97X-D/3-21G*.....	59
Tableau IV.5. Charge Mulliken des atomes de Naringenine avant et après complexation selon la méthode wB97X-D/3-21G* dans le vide et dans l'eau.....	60
Table IV.6. Energies de stabilisation des plus importantes interactions donneur-accepteur dans les complexe Narg@ β -CD et Narg@Me β -CD complexes dans l'eau selon la méthode wB97X-D/3-21G*.....	63

Liste des abréviations

AM1: Austin Model 1

CD: Cyclodextrine

CNDO: Complete Neglect of Differential Overlap

DFT: DensityFunctionalTheory

DM : Dynamique moléculaire

EDA : Edaravone

HF: Hartree-Fock

HOMO: Orbitale Moléculaire la plus haute occupée

LUMO: Orbitale Moléculaire la plus basse vacante

MM: Mécanique Moléculaire

MNDO: Modified Neglect of DiatomicOverlap

MP2: Moller Plesset d'ordre 2

NBO: Natural Bond Orbital

NDDO: Neglect Diatomic Differential Overlap

OM: Orbitale Moléculaire

ONIOM: Our own N-layeredIntegratedmolecular Orbital and molecularMechanics

PM3: Parametric Method 3

PM 6 : Parametric Method 6

SAM 1 : Semi-ab-initio Model 1

PDDG: The Pairwise Distance Directed Gaussian

QM/MM : Quantum mechanics/Molecular mechanics

ΔH : La variation de l'enthalpie

ΔS : La variation de l'entropie

ΔG : Enthalpie Libre

Introduction générale

Introduction générale

Au-delà de la chimie moléculaire, fondée sur la liaison covalente, s'étend la chimie supramoléculaire, fondée sur les interactions moléculaires – les associations de deux ou plusieurs espèces chimiques et la liaison intermoléculaire. Les interactions moléculaires sont à la base des processus hautement spécifiques qui se rencontrent en biologie, tels que la fixation d'un substrat sur une enzyme ou un récepteur, l'assemblage de complexes protéiques, la lecture intermoléculaire du code génétique, l'induction d'un signal par des neurotransmetteurs et la reconnaissance cellulaire. La manipulation correcte des caractéristiques énergétiques et stéréochimiques des forces non covalentes intermoléculaires (forces électrostatiques, liaisons hydrogènes, forces de Van der Waals, etc.), à l'intérieur d'une architecture moléculaire déterminée, devrait permettre de concevoir des molécules réceptrices artificielles capables de fixer un substrat fortement et sélectivement pour former des entités supramoléculaires, appelées supermolécules, de structure et fonction parfaitement définies. On pourrait dire que les supermolécules sont aux molécules et à la liaison intermoléculaire ce que les molécules sont aux atomes et à la liaison covalente.

Les cyclodextrines (CDs) sont un exemple de supermolécules très utilisées pour leur capacité de complexation d'une très large gamme de composés organiques. Ainsi, on trouve dans la littérature une multitude d'applications industrielles utilisant les propriétés des complexes d'inclusion telles que : solubilisation, protection physique, chimique, réduction de la volatilité etc ... La réversibilité des complexes hôte-invité offre aussi la possibilité d'exploiter la notion de libération contrôlée du substrat: d'où le phénomène d'effet retard exploité entre autres, dans le domaine pharmaceutique. Ce concept peut aussi être appliqué à partir de matériaux fonctionnalisés par des cyclodextrines par exemple des textiles, basé sur le principe de greffage de CD sur un support solide, destiné à jouer un rôle dans la libération contrôlée ; homogène et prolongée d'antibiotiques initialement immobilisés par complexation dans des cyclodextrines.

Ces derniers temps de nombreux groupes de recherche de diverses disciplines (synthèse organique, biochimie, chimie supramoléculaire, etc ...) ont marqué des progrès significatifs dans l'étude du grand système moléculaire. De nombreuses études expérimentales et théoriques ont été réalisées pour mieux prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires des systèmes supramoléculaires. Une combinaison entre les approches, expérimentales et théoriques, s'est avérée très efficace dans la résolution des problèmes liés à la formation des complexes d'inclusion.

Introduction générale

Grace au développement du matériel et outil informatique, les études théoriques se font de plus en plus à des niveaux de théorie plus performants pour avoir une connaissance approfondie sur le détail de la structure électronique du système étudié. L'accès à cet objectif est évidemment réalisable en utilisant la théorie de la mécanique quantique, avec les méthodes *ab initio* et la DFT, incluant les effets de la corrélation électronique. Mais le coût computationnel sera considérable à cause du nombre élevé des atomes dans les complexes d'inclusions.

Dans ce travail, nous nous sommes proposé d'investir ce domaine de la chimie théorique, par une étude DFT sur l'effet de la substitution de la β -cyclodextrine sur le phénomène de complexation. La molécule invitée choisie est la bio-flavonoïde Naringénine aux multiples activités biologiques. Malheureusement, elles ne sont pas exploitées cliniquement en raison de sa faible solubilité aqueuse limitant sa biodisponibilité. Sa complexation dans la β -cyclodextrine et ses dérivées est justement une approche qui a permis de surmonter ce problème. Il est connu que la substitution de la β -CD par des groupements méthylés permet l'augmentation de sa solubilité aqueuse, ainsi la molécule choisie en tant que seconde hôte pour Naringénine lors de cette étude est la 2-O-Méthyl- β -CD connue aussi sous le nom de Crysmeb.

L'objectif principal est de mettre en évidence comment la substitution de la molécule native β -CD affecterait les complexes formés par détermination structurale de chacun des complexes, et comparaison de leurs propriétés électroniques, thermodynamiques ainsi que des forces gouvernant la stabilité de chaque assemblage.

Un bref aperçu bibliographique sur le travail :

- Le premier chapitre présente une recherche bibliographique sur les molécules hôtes: β -Cyclodextrine native et modifiée et la molécule invitée Naringénine.
- Dans le deuxième chapitre, on traite en détail le phénomène de complexation et d'inclusion en chimie supramoléculaire.
- Dans le troisième chapitre, on traite les concepts de base et méthodes de modélisation moléculaire
- Dans le quatrième chapitre, on présente les travaux de simulation effectués en détail, les résultats obtenus ainsi que leur discussion pour chacun des complexes d'inclusion étudié en mettant l'accent sur l'effet de substitution sur la complexation.

On achève le travail par une conclusion générale.

Chapitre I

I.1. Introduction à la chimie supramoléculaire

Au-delà de la vision moléculaire, où les atomes se combinent pour former des structures déjà complexes, il existe un autre domaine d'association qui implique cette fois des molécules pour donner des assemblages aux multiples applications. Ce champ d'études, appelé chimie supramoléculaire, implique des liaisons dites faibles (forces électrostatiques, liaisons hydrogène, forces de Van der Waals) entre les molécules, contrairement aux atomes qui, eux, font intervenir des liaisons de covalence (liaisons fortes) par mise en commun d'électrons. Ces complexes intermoléculaires jouent un rôle fondamental dans des domaines variés, lors, par exemple, des interactions enzyme-substrat, hormone-récepteur ainsi que celles qui régissent la forme de la double hélice de l'ADN (acide désoxyribonucléique) et tous les aspects de la communication cellulaire [1].

Pour que le récepteur « reconnaisse » un substrat potentiel et s'y fixe, les deux espèces doivent être complémentaires tant en ce qui concerne la taille et la forme (géométrie) que les sites de fixation (énergie). Il s'agit là d'une extension du concept de « clé et serrure » d'Émile Fischer de l'ajustement stérique à d'autres propriétés intermoléculaires.

La chimie supramoléculaire est aussi une chimie dynamique, dont les objets, du fait de la labilité des interactions qui les lient entre eux, ont la capacité de se modifier : leur constitution peut varier par incorporation, décorporation ou échange de composants. L'extension de cette propriété aux molécules s'est faite par introduction de liaisons résultant de réactions réversibles

La chimie supramoléculaire s'est développée dans les années 1970 grâce aux travaux du Français Jean-Marie Lehn. Ceux-ci faisaient suite à la synthèse par l'Américain Charles J. Pedersen (1967) des éthers couronnes – premières structures cages fabriquées par l'homme et adaptées pour accueillir des cations – puis de celle des sphérands – structures un peu plus élaborées – mis au point par Donald J. Cram. Les structures obtenues par Lehn sont des couronnes à trois dimensions, tétraédriques, extrêmement sophistiquées: les cryptands. Ces trois chimistes ont reçu pour leurs travaux le prix Nobel de chimie en 1987 [2].

I.2. Les Cyclodextrines

I.2.1. Histoire des Cyclodextrines

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 $(C_6H_{10}O_5)_2,3H_2O$

et l'appela « celluloline ». Apparemment, sa formation était due à l'impureté des cultures utilisées par Villiers qui devaient contenir des traces de *Bacillus macerans*.

En 1903, Schardinger isole le premier microorganisme (*Bacillus macerans*) capable de former la cyclodextrine glucosyl transférase (CGTase), l'enzyme permettant la dégradation de l'amidon en cyclodextrine. Celle-ci reste à ce jour la source d'enzyme la plus fréquemment utilisée pour produire les cyclodextrines. La structure cyclique des cyclodextrines a été décrite par Freudenberg et en 1936, ils ont publié la description et la préparation des deux oligosaccharides cycliques (α - et β -CD) ainsi que de la γ -cyclodextrine en 1948. Les études de French établissent la structure chimique exacte, les dimensions, la masse moléculaire des différentes cyclodextrines et la nature des liaisons. Cramer découvre que la forme toroïdale des molécules de cyclodextrine leur permet d'accueillir d'autres molécules à l'intérieur de leur cavité [3].

I.2.2. Synthèse des cyclodextrines

Une synthèse efficace des cyclodextrines (CD) utilisant la glycosylation intramoléculaire est démontrée. α -CD, un hexaglucoside lié en α ($1 \rightarrow 4$), a été préparé via une condensation en bloc de trois unités de maltose. Un intermédiaire de maltose modifiée en tant que précurseur des composants donneurs et accepteurs de glycosyle a été préparé en 6 étapes à partir du maltose. Toute la glycosylation pour l'allongement de la chaîne et la cyclisation des saccharides a été effectuée après avoir attaché le donneur à l'accepteur par le pont phthaloyle pour donner les saccharides souhaités avec de bons rendements avec une sélectivité. La δ -CD composée de 9 unités de glucose a été synthétisée de la même manière à partir de trois unités de maltotriose [4].

I.2.3. Structure et propriétés physico-chimiques des cyclodextrines

I.2.3.1. Cyclodextrines natives

Les cyclodextrines sont un groupe de produits naturels structurellement liés formés au cours de la digestion bactérienne de la cellulose. Ces oligosaccharides cycliques sont constitués d'unités α -D-glucopyranose liées en α -(1,4) formant une cavité plutôt hydrophobe et une surface extérieure hydrophile. En raison de la conformation chaise de l'unité glucopyranose, les cyclodextrines ont la forme d'un cône tronqué plutôt que cylindres parfaits. Les fonctions hydroxyles sont orientées vers l'extérieur du cône avec les groupes hydroxyles primaires des résidus glucosiques situés sur le bord étroit du cône et les groupes hydroxyles secondaires sur le bord le plus large. La cavité centrale est bordée par les charbons

squelettiques et les oxygènes éthers des résidus de glucose, ce qui lui donne un caractère lipophile. On a estimé que la polarité de la cavité était similaire à celle d'une solution éthanoïque aqueuse. Les α -, β - et γ -cyclodextrines naturelles sont constituées de six, sept et huit unités glucopyranose, respectivement. Les cyclodextrines naturelles, notamment la β -cyclodextrine, ont une solubilité aqueuse limitée, ce qui signifie que les complexes résultant de l'interaction des lipophiles avec ces cyclodextrines peuvent être de solubilité entraînant la précipitation de complexes de cyclodextrine solides dans l'eau et d'autres systèmes aqueux. En fait, la solubilité aqueuse des cyclodextrines naturelles est beaucoup plus faible que celle des saccharides acycliques comparables. On pense que cela est dû à la liaison hydrogène intermoléculaire relativement forte à l'état cristallin. La substitution de l'une des liaisons hydrogènes formant des groupes hydroxyles, même par la fonction méthoxy lipophile, entraîne une amélioration spectaculaire de leur solubilité aqueuse. Les dérivés de Cyclodextrine d'intérêt pharmaceutique comprennent : L'hydroxypropyle β - et γ -cyclodextrine, la β -cyclodextrine méthylée aléatoire, sulfobutyléther β -cyclodextrine et les cyclodextrines dites ramifiées telles que la glucosyl- β - cyclodextrine.

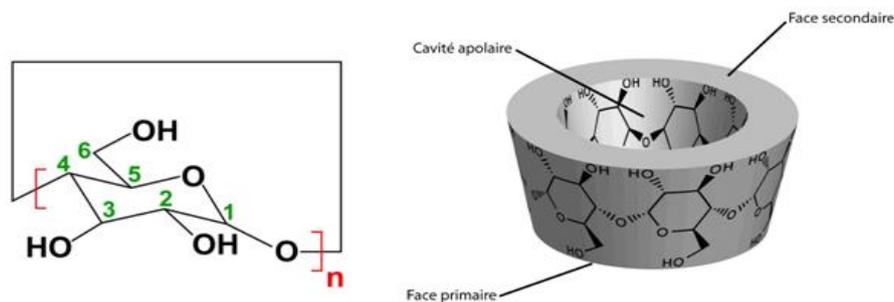


Figure I.1 : Représentation des α -CD ($n=6$), β -CD ($n=7$) et γ -CD ($n=8$).

La proximité des deux types d'hydroxyles secondaires conduit à la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires, et ce d'une unité de glucose à une autre. De telles liaisons conduisent à une stabilisation du macrocycle. Ce phénomène est particulièrement important dans le cas de la β -CD. Les cyclodextrines se présentent sous une forme cristalline blanche. Leurs dimensions et certaines caractéristiques physico-chimiques sont présentées dans le tableau I.1.

Tableau I .1: Principales caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines

Caractéristiques	α -CD	β -CD	γ -CD	Caractéristiques
Nombre d'unités	6	7	8	Nombre d'unités
Masse molaire (g/mol)	972,9	1135	1297,1	Masse molaire (g/mol)
Volume de la cavité (Å ³)	174	262	427	Volume de la cavité (Å ³)
Diamètre de la cavité (Å)	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3	Diamètre de la cavité (Å)
Diamètre de la périphérie (Å)	14,6 ± 0,4	15,4 ± 0,4	17,5 ± 0,4	Diamètre de la périphérie (Å)
Hauteur du cône (Å)	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1	Hauteur du cône (Å)

Le caractère hydrophile de l'extérieur du cône est dû à la présence des groupements hydroxyles alors que l'existence des protons H₃ et H₅ et des ponts osidiques à l'intérieur du macrocycle confère à la cavité un caractère apolaire. La surface hydrophile fournit une relativement bonne solubilité dans l'eau et la cavité produit un environnement favorable pour une molécule hydrophobe. Dès lors, la caractéristique la plus intéressante des cyclodextrines est certainement leur capacité à former des composés d'inclusion. Les cyclodextrines sont en effet capables d'accueillir dans leur cavité une molécule, dite « invité » ou « substrat ». L'invité est maintenu à l'intérieur de la cavité par des forces non covalentes de type interactions hydrophobes, électrostatiques, de van der Waals, liaisons hydrogène. D'un point de vue géométrique, l'inclusion va dépendre de la taille relative de la cavité de la cyclodextrine par rapport à la taille de la molécule invitée : si l'invité est de taille trop importante, il ne pourra pas pénétrer à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine, par contre, si sa taille est trop petite, il aura peu d'interactions avec la cyclodextrine. L'effet stérique joue donc un rôle important dans le phénomène de complexation. Aussi, l'Alpha-CD complexe plus facilement des petites molécules comme des chaînes aliphatiques, la Beta-CD peut complexer les composés aromatiques ou les hétérocycles et la Gamma-CD s'accommode de grandes molécules comme les macrocycles et les stéroïdes.

I.2.3.2. Les Cyclodextrines modifiées

Parmi les trois cyclodextrines natives les plus courantes (α -, β -, γ -CD), la β -CD est la moins coûteuse. Toutefois, son utilisation est généralement limitée en raison de sa faible solubilité aqueuse. La modification chimique des CD permet d'obtenir des dérivés possédant des propriétés physico-chimiques différentes de celles des CD natives et d'élargir ainsi leurs champs d'application. Les objectifs de ces modifications sont [5] :

- ❖ La modification de la capacité de complexation (constante de stabilité, sélectivité).
- ❖ L'introduction de groupements à fonctions spécifiques (catalytique, complexation de cations métalliques, etc.)
- ❖ Ces modifications chimiques portent sur :
- ❖ La substitution d'un ou de plusieurs groupements hydroxyles par des halogènes, des groupements amines...
- ❖ L'oxydation des alcools primaires pour former des aldéhydes ou des acides carboxyliques.
- ❖ La substitution nucléophile interne avec formation d'époxyde.
- ❖ La substitution d'un ou de plusieurs atomes d'hydrogène (des hydroxyles primaires ou secondaires) pour former des éthers ou des esters. Il s'agit des modifications les plus courantes.

Les CD modifiées les plus étudiées et utilisées sont l'hydroxypropyl- β - cyclodextrine (HP β -CD), la méthyl- β -cyclodextrine (Me β -CD) et la carboxyméthyl- β - cyclodextrine (CMe β -CD). Ces molécules sont obtenues par substitution de certains hydroxyles par des groupements hydroxypropyl (-C₃H₇O), méthyl (-CH₃) et carboxyméthyl (-CH₂COOH). Ces cyclodextrines substituées ont des performances et des coûts sensiblement différents de ceux de la forme native. Ces molécules chimiquement modifiées ont des masses molaires moyennes qui correspondent à des degrés de substitution moyens (D.S), c'est-à-dire le nombre moyen d'hydroxyles substitués par unité glucopyranose.

Tableau I.2: Caractéristiques des cyclodextrines modifiées

cyclodextrine	D.S	Masse moléculaire	Solubilité aqueuse à 25°C(g/100ml)
Dime β	2	1331	57
Trime β	3	1429	31
Rame β	1.8	1312	>50
Crysmeb β	0.57	1191	22
HP- β -CD	0.65	14000	>60
SBE- β -CD	0.9	2163	>50
HP- γ -CD	0.6	1576	>50

La modification chimique des CD offre à la fois d'énormes opportunités et de réels défis pour les chimistes en leur permettant ainsi d'améliorer leurs propriétés physicochimiques (augmenter leur solubilité dans un solvant donné) et/ou le pouvoir de complexation de leur cavité avec une molécule hôte. C'est également un moyen de créer des molécules originales avec des fonctions spécifiques, trouvant des applications variées au-delà des frontières de la chimie classique (une activité catalytique de type enzymatique, des propriétés de vectorisation, chimie supramoléculaire, etc ...). Le défi posé aux chimistes organiciens est celui de développer des méthodes efficaces pour modifier de manière sélective les nombreuses fonctions hydroxyles portés par les CD [6].

Les facteurs qui influencent les modifications sélectives d'une CD sont liés à sa nature Structurale, les principaux étant la nucléophilie des groupements hydroxyles et la capacité de la cyclodextrine à former des complexes avec les réactifs et les solvants utilisés. En effet, les cyclodextrines possèdent trois types de groupes hydroxyles situés sur les positions 2, 3 et 6 des unités glucoses (**Figure I.2**). Les hydroxyles en position 6 sont les hydroxyles primaires, ce sont les plus nucléophiles donc les plus accessibles, ceux en position 2 sont les plus acides et ceux en position 3 sont les plus inaccessibles et donc les moins réactifs. La structure des CD est rigidifiée par les liaisons hydrogènes intramoléculaires établis entre les groupes hydroxyles en position 2 et 3 des unités glucose adjacentes [6].

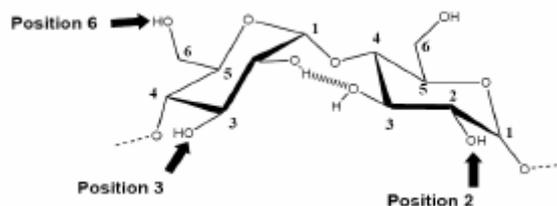


Figure I.2 : Position des hydroxyles 2, 3 et 6 sur l'unité glucose d'une cyclodextrine (liaison H intramoléculaire)

a. Principales voies de modification des cyclodextrines

Toutes les modifications des cyclodextrines se réalisent sur les groupes hydroxyles connus pour leur nature nucléophile. Dans des conditions normales, les électrophiles réagissent donc avec l'hydroxyle en position 6 mais des réactifs plus puissants réagiront non seulement en position 6 mais avec les autres hydroxyles de la partie secondaire, alors qu'un réactif en défaut favorisera une réaction sélective en position 6. Le groupe hydroxyle en position 2 est le plus acide, il est donc le premier à être déprotoné et sera bien sûr plus réactif que l'hydroxyle primaire non encore déprotoné. Cependant, cette situation est compliquée par le transfert de proton entre ces deux positions ce qui mène à la production d'un mélange de produits modifiés en positions 2 et 6. L'effet du solvant ou de la puissance de l'électrophile sur ces transferts de proton n'a pas été très étudié. Il existe un grand nombre de stratégies pour la modification sélective des cyclodextrines :

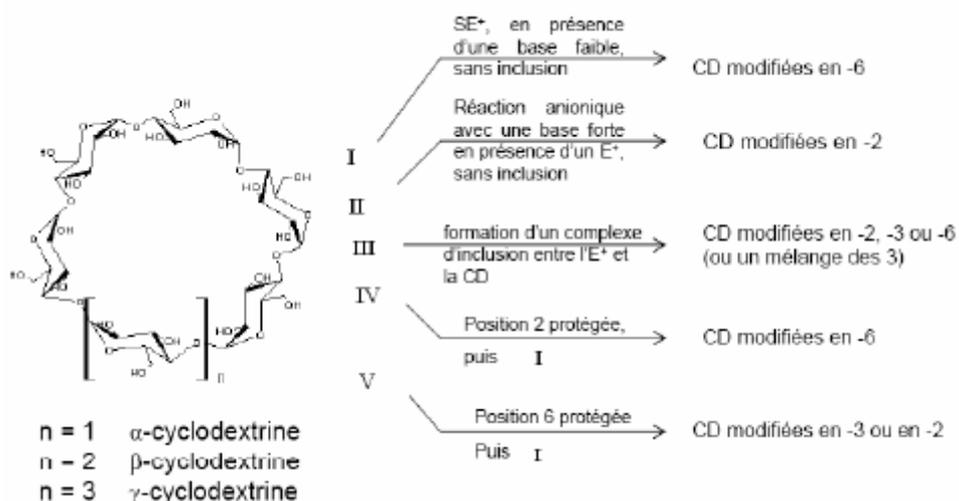


Figure I.3: Principales méthodes de modification des cyclodextrines

La capacité des cyclodextrines à former des complexes d'inclusion est un facteur déterminant dans la réactivité des groupes hydroxyles. Si l'électrophile forme un complexe d'inclusion

avec la cyclodextrine, l'orientation du réactif dans la cavité déterminera la nature de produit final. La force et l'orientation du complexe d'inclusion entre le réactif et la cyclodextrine sont déterminées par la nature du solvant utilisé. Par exemple, le chlorure de tosyloxy réagit avec l' α -cyclodextrine dans la pyridine pour donner la 6-*O*-tosyl- α -cyclodextrine, mais dans une solution aqueuse basique il donne le 2-*O*-tosyl- α -cyclodextrine. La taille de la cavité de la cyclodextrine a aussi un effet sur la force et l'orientation du complexe. Par exemple, dans une solution aqueuse, le chlorure de tosyloxy réagit avec l' α -cyclodextrine pour donner un produit substitué en position 2 alors qu'avec la β -cyclodextrine, il donne un produit substitué en position 6. Cette propriété des cyclodextrines peut être utilisée pour modifier l'hydroxyle inaccessible en position 3.

Une méthode classique consiste à protéger des groupes hydroxyles pour ne faire réagir que les groupes hydroxyles choisis avec le réactif ; par exemple, on protège la position 2 et on ne modifie que la position 6. Les principaux types de modifications apportées aux cyclodextrines relèvent de l'éthérisation (dérivés alkylés et silylés), de l'estérification (dérivés acylés et sulfonylés), de l'halogénéation, de substitutions nucléophiles de groupes partants (tosylates, halogénures, etc) [7].

b. Permodification de cyclodextrines en position 2 et 6

Les cyclodextrines sont modifiées en position 2 et 6 dans des conditions douces grâce à la grande réactivité de ces groupes hydroxyles et cette propriété est utilisée dans le but d'une fonctionnalisation de ces positions sans vraiment affecter la position 3. Par exemple, un dialkylsulfate réagit avec la cyclodextrine dans un mélange de solvants (diméthyle sulfoxyde et diméthyl formamide) en présence d'oxyde de baryum (BaO) et d'hydroxyde de baryum (Ba(OH)₂) pour former la 2,6-dialkyl cyclodextrine. La taille du groupe alkyle a peu d'effet sur la sélectivité. En effet, les alkyles ayant des chaînes carbonées plus longues (plus de 12 carbones) sont incorporés facilement en position 2 et 6 [8].

La silylation de cyclodextrines dans les deux positions 2 et 6 est obtenue dans la pyridine si la réaction est maintenue à haute température. La modification de cyclodextrines en ester per-di-2,6-sulfoniques est inaccessible, quoique d'autres esters aient été préparés. La présence des groupements électro-attracteurs (exemple: tosyloxy) sur la face primaire de la CD diminue la réactivité des OH en position 2, ce qui rend la per-tosylation extrêmement difficile.

c. Permodification des positions 2, 3, 6

Tous les groupes hydroxyles peuvent être convertis en fonction ester en utilisant le réactif souhaité et dans des conditions appropriées. Les chlorures d'acide attaquent les trois

positions dans la pyridine ou autre solvant contenant une amine tertiaire comme base et produisent un ester de cyclodextrine. La taille du groupe alkyle ou aromatique n'a que peu d'effet sur la substitution, le produit obtenu est persubstitué et homogène. L'acétylation et la benzylation sont achevées avec l'anhydride acétique et le chlorure de benzoyle respectivement dans la pyridine quand la réaction est maintenue pendant une longue durée.

I.2.4. Considérations Toxicologiques

En général, les cyclodextrines naturelles et leurs dérivées plus hydrophiles sont seulement capables de passer à travers les membranes biologiques lipophiles, telles la cornée, les muqueuses ou la peau, avec de grandes difficultés. On peut supposer que le haut poids moléculaire des CD est une des causes limitant ce passage.

Toutes les études de toxicité ont démontré que l'administration orale de cyclodextrines est non-toxique, ceci étant dû à leur très faible absorption gastro-intestinale (0.1 à 3 %).

Ainsi, la FDA (Food and Drugs Agency) autorise l'utilisation de la β -CD comme additif alimentaire (E 459) avec un taux de 0.5 à 2 % selon les produits. Le caractère hémolytique des cyclodextrines est bien connu mais n'apparaît en fait qu'à forte concentration : en effet à faible concentration (5 mmol pour l' α -CD et 10 mmol pour la β -CD) les cyclodextrines protègent les globules rouges contre l'hémolyse osmotique et l'hémolyse induite par la chaleur alors qu'à forte concentration elles provoquent l'hémolyse en complexant et relargant le cholestérol des membranes cellulaires. Cette action hémolytique est faible avec la γ -CD mais plus forte avec l' α -CD et la β -CD, et cette propriété conditionne les effets des CD par voie intraveineuse ou intramusculaire. Un certain nombre d'études toxicologiques ont montré que la γ -CD, la 2-hydroxypropyl- β -CD, la sulfobutyléther- β -CD et la maltosyl- β -CD, sont sans danger même pour l'administration parentérale. Par contre, l' α -CD, la β -CD et les β -CD méthylées ne sont pas acceptables pour l'administration parentérale (irritation à l'injection pour les trois et très forte néphrotoxicité pour α et β). Ces molécules peuvent être considérées comme éco-compatibles et se dégradent dans le milieu naturel. Toutefois la cyclodextrine naturelle se dégrade plus facilement que les cyclodextrines modifiées [9].

I.2.5. Domaines d'application des cyclodextrines

Onéreuses, ces molécules ont été longtemps comme des curiosités de laboratoire. Trois facteurs ont longtemps empêché leur développement industriel: d'abord, le coût élevé de leur production; ensuite, des études toxicologiques incomplètes; et enfin le manque de connaissances suffisantes sur le plan pharmaceutique. Mais, depuis une vingtaine d'années, les

progrès réalisés sur leur toxicité et la meilleure connaissance de l'encapsulation moléculaire ont permis de mettre sur le marché de nombreux composés d'inclusion [10-11, 12-13]. Par exemple, dans l'industrie pharmaceutique, les complexes β -CD-piroxicam (qui sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens) connus sous le nom de Cycladol ou Brexin, ou encore le complexe β -CD-prostaglandine connu sous le nom de Prostarmon, sont commercialisés. Cette propriété d'inclusion a été élargie, mise à profit, puisque les CD ont pris une place importante dans différents secteurs industriels. Elles connaissent déjà d'importantes applications dans les domaines suivants : médecine et pharmacologie; agroalimentaire; textiles et l'utilisation diverses.

I.2.5.1. Utilisation en médecine et pharmacologie

Les CDs sont susceptibles d'héberger ou d'encapsuler dans leur cavité une autre molécule. Celle-ci peut être facilement «relâchée». Autrement dit, voilà un véhicule capable de transporter dans un organisme vivant une molécule donnée. L'introduction des CDs dans la chimie pharmaceutique a permis de spectaculaires progrès, à tel point que l'industrie pharmaceutique est devenue la première industrie utilisatrice de CD. Cet essor considérable est dû, d'une part à leur non toxicité, et d'autre part, aux progrès réalisés dans la production et la fabrication industrielle de CD et de leurs dérivées, qui ont permis d'abaisser les prix. L'intérêt des CD dans le domaine de la pharmacie est d'améliorer la dissolution et la solubilité des principes actifs, d'en augmenter la biodisponibilité, d'en diminuer les effets secondaires, et éventuellement d'en améliorer la stabilité. Certains composés liquides peuvent être transformés, grâce aux complexes d'inclusion, en produits cristallisés plus pratiques pour développer de comprimés. La stabilité des inclusions obtenues permet de diminuer la sensibilité de certains médicaments à la lumière, à la chaleur, à l'acidité gastrique et à l'oxydation [14].

I.2.5.2. Utilisation en agroalimentaire

L'utilisation des complexes d'inclusion de cyclodextrines pour leur capacité à diminuer les effets nocifs des pesticides ont été largement rapportés. Les complexes utilisant la β -CD, ont suscité une attention particulière, du fait qu'ils peuvent, d'une part, stabiliser les pesticides, et d'autre part, améliorer leur persistance. Les pesticides organophosphorés sont les plus employés et cela pour leur grande efficacité. Mais ils présentent un inconvénient, qui est, celui d'être très peu solubles. Pour cela l'inclusion de ce composé à l'intérieur de la β -Cd augmente considérablement cette solubilité. Les avantages de la β -Cd ne se limitent pas

seulement à cela, d'autres études ont montré qu'elle pouvait augmenter la réactivité ainsi que la mobilité d'un nombre croissant de produits chimiques.

Dans l'industrie alimentaire, les cyclodextrines ont trouvé de nombreuses applications. Elles forment des complexes d'inclusion avec une variété de molécules comprenant des graisses, des arômes et des colorants. Elles sont utilisées pour supprimer et masquer les composants indésirables et pour protéger les arômes. Ces arômes naturels et artificiels sont des huiles ou des liquides volatiles, et leur complexation avec des cyclodextrines fournit une alternative prometteuse aux technologies conventionnelles d'encapsulation pour leur protection [15].

I.2.5.3. Utilisation environnementale

L'utilisation des CDs dans le domaine environnemental a été explorée depuis les années 1980. Les CDs sont employées surtout pour extraire et réduire la volatilité des polluants organiques atmosphériques ainsi que ceux qui se trouvent dans les sols ou les eaux. Les CDs servent notamment, au piégeage des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs), des pesticides, de la nitrosamine et du naphthalène [16].

I.2.5.4. Utilisation textile

Dans ce domaine les CDs sont surtout impliquées au niveau du finissage des textiles. Elles permettent de supprimer ou masquer les odeurs indésirables ou bien de renforcer l'absorption des colorants par le tissu et donc réduire leur perte durant le rinçage. De plus, les CDs permettent de récupérer une partie des colorants présents dans les eaux de lavage des usines [17].

I.2.5.5. Utilisation en chimie analytique

Les cyclodextrines sont de plus en plus utilisées en chimie analytique, notamment en HPLC (Chromatographie en phase Liquide Haute Performance), comme greffe sur la phase stationnaire (silice en général). L'emploi de cyclodextrine permet de changer l'affinité des composés à analyser pour la phase stationnaire, et donc de modifier leur temps de rétention. Les cyclodextrines permettent aussi la séparation d'énantiomères grâce à leurs propriétés de sélecteur chiral.

Une propriété remarquable des cyclodextrines est qu'en complexant certaines molécules photosensibles, elles exaltent leur capacité de réponse à l'excitation (fluorimétrie notamment).

I.2.5.6. Utilisations diverses

- ❖ Désodorisation: les cyclodextrines sont utilisées comme agent masquant contre les mauvaises odeurs (la complexation rend les molécules odorantes moins volatiles)
- ❖ Cosmétique: elles permettent de stabiliser des émulsions et les molécules odorantes ou actives
- ❖ Catalyseur de réactions chimiques: en chimie organique, elles permettent de contrôler la régiolectivité de certaines réactions tout en améliorant le rendement. Elles jouent le rôle de transporteurs de substrats hydrophobes en phase aqueuse. Elles sont aussi souvent utilisées pour l'élaboration d'enzymes artificielles.

I.3. Naringenine

I.3.1 Description de Naringenine

Naringénine ou naringétole est un composé organique de la famille des flavanones, un sous-groupe des flavonoïdes. Elle est présente dans les agrumes tel que: le citron, l'orange mais surtout dans le pamplemousse.

Formule brute : $C_{15}H_{12}O_5$

Masse molaire : 272,257 g/mol

Formule brute : $C_{15}H_{12}O_5$;

Nom IUPAC : 5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphényl)chroman-4-one

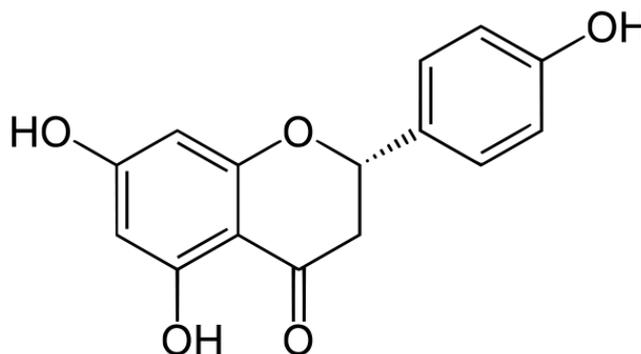


Figure I.4 : Structure moléculaire de Naringenine

I.3.2. Propriétés pharmacologiques de Naringenine

Il a été rapporté que Naringenine avait de nombreuses propriétés pharmacologiques, notamment anti-dyslipidémique, anti-obésité, antidiabétique et antifibrotique. Elle possède trois groupes hydroxyles dans ses anneaux aromatiques qui sont responsables de sa puissante activité antioxydante, qui est à l'origine de son activité de piégeage de radicaux libres et celle hypocholestérolémiant. Selon les chercheurs, elle pourrait donc être utilisée comme

complément alimentaire et "trouver sa place naturellement dans le traitement de routine de l'hyperlipidémie" puisqu'elle réduit l'adiposité viscérale et l'accumulation de lipides hépatocytaires. Une idée qu'ils présentent comme "séduisante", ce produit "non toxique et peu cher" ayant en plus des effets anti-inflammatoires. Il a été démontré que la supplémentation alimentaire en naringénine réduit l'adiposité viscérale et l'accumulation de lipides hépatocytaires.

I.3.3. Naringénine dans les essais cliniques

Dans une petite étude clinique citée par les chercheurs : chez une trentaine de patients hypercholestérolémiques, cette substance a permis de diminuer de 17 % le taux de LDL-cholestérol (le "mauvais" cholestérol). Cette baisse est, certes, inférieure à celle obtenue par les traitements actuels, mais elle est significative. En tentant d'identifier son mécanisme d'action, ils ont vu que la naringénine agissait sur des cibles identiques à celles des fibrates (qui font baisser le taux de graisse dans le sang) et des statines (contre le cholestérol). " Les résultats sont en faveur de la continuation de son développement clinique", concluent les chercheurs. Ils rappellent d'ailleurs que cette substance a aussi une activité contre le virus de l'hépatite C. Chez l'animal, d'autres travaux montrent que deux substances également présentes dans le pamplemousse inhiberaient la multiplication du virus du sida. Enfin, différentes études ont conclu à une association entre la consommation de ces agrumes et la prévention d'un certain nombre de cancers (entre autres ceux de la bouche, du pharynx, de l'oesophage, de l'estomac et même du sein).

I.3.4. Propriétés physiques de Naringenine et conséquence :

Physiquement, Naringenine se présente sous la forme d'aiguilles de couleur blanche, stable qui fond vers 251 °C. Elle est soluble dans l'alcool, l'éther et le benzène et plutôt insoluble dans l'eau.

Des recherches ont prouvé que son absorption par l'organisme à l'état naturel était très faible et que sa faible solubilité aqueuse, responsable d'une biodisponibilité minimale, est due à sa structure cyclique très hydrophobe. La formation de complexes d'inclusion de Naringenine avec un agent non toxique est une approche prometteuse pour améliorer sa propriété de dissolution et les cyclodextrines ont été reconnues comme d'utiles excipients pharmaceutiques. En raison de leurs études exhaustives, la recherche fondamentale et la production intensives, elles peuvent être largement utilisées en industrie pharmaceutique. Ainsi divers chercheurs ont réussi à améliorer la solubilité aqueuse et le taux de dissolution de

Naringenine ainsi qu'à élever sa stabilité thermique par complexation dans la β -CD native et modifiées [18].

Références bibliographiques

- [1] <https://www.universalis.fr/encyclopedie/supramoleculaire-chimie/>.
- [2] <https://journals.openedition.org/lettre-cdf/1172>.
- [3] <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10601329608010886?journalCode=lmsa20>
- [4] <https://www.clubcyclodextrines.fr/les-cyclodextrines/>.
- [5] <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo025887r>.
- [6] <https://www.lactualitechimique.org/Quelques-applications-des-complexes-d-inclusion-cyclodextrine-substrat>.
- [7] <https://www.intechopen.com/books/green-chemical-processing-and-synthesis/green-synthesis-of-oligomer-calixarenes>.
- [8] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469163/#B1-pharmaceuticals-12-00011>.
- [9] https://www.researchgate.net/publication/330282047_The_Therapeutic_Potential_of_Naringenin_A_Review_of_Clinical_Trials.
- [10] <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/etapes-etude-medicament/etudes-caracteristiques-physico-chimiques/>
- [11] N.H. Zaidun, Z.C. Thent, A.A. Latiff, Combating oxidative stress disorders with citrus flavonoid:Naringenin. *Life Sci.* 2018, 208, 111–122.
- [12] H. Amawi, C.R. Jr.Ashby, A.K. Tiwari, Cancer chemoprevention through dietary flavonoids: What’s limiting? *Chin. J. Cancer* 2017, 36, 50.
- [13] N. Karim, Z. Jia, X. Zheng, S. Cui, W. A. Chen, recent view of citrus flavanone naringenin on metabolic diseases and its potential sources for high yield-production. *Trends Food Sci. Technol.* 2018, 79, 35–54.
- [14] <https://www.mdpi.com/2073-4352/10/1/10> naringenin.
- [15] <https://www.parinat.com/conseils-micronutrition/articles/alimentation-sante/bienfaits-aliments/pamplemousse/#:~:text=Le%20pamplemousse%20et%20ses%20bienfaits&text=De%20m%C3%Aame%2C%20plusieurs%20travaux%20ont,des%20glucides%20et%20des%20lipides>.
- [16] https://www.lepoint.fr/editos-du-point/anne-jeanblanc/du-pamplemousse-contre-l-exces-de-cholesterol-31-08-2010-1230446_57.php.
- [17] R. BERKOUS, Etude quantique de l'encapsulation de Naringenine dans la β -Cyclodextrine native et modifiée, mémoire de Master 2 en génie des procédés : spécialité Génie chimique, université 08 Mai 1945, Guelma, Juin 2014.
- [18] A.R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V.T. D’Souza, Methods for selective modifications of cyclodextrins, *Chemistry Review*, 1998, 98, 1977-1996.

Chapitre II

II.1 Phénomène de complexation :

Le phénomène de complexation est la résultante d'une multitude d'interactions (substrat/solvant, solvant/solvant et CD/solvant) qui conduisent à l'état thermodynamique le plus stable. En solution aqueuse, la cavité de la CD est occupée par des molécules d'eau qui se trouvent dans un état énergétique défavorable, du fait des interactions polaire-apolaire, et sont donc facilement remplacées par des molécules appropriées, moins polaires que l'eau. De plus, les composés organiques dissous dans l'eau présentent une préférence pour les environnements hydrophobes. La formation d'un complexe d'inclusion CD/substrat comprend cinq étapes élémentaires (Figure II.1) [1]:

- ❖ Le substrat s'approche de la molécule de CD. Les molécules d'eau s'échappent de la cavité de la CD et acquièrent un niveau d'énergie correspondant à celui de l'état gazeux. Les interactions de Van der Waals et le nombre de liaisons hydrogène diminuent, tandis que les degrés de liberté de translation et de rotation des molécules d'eau libérées augmentent.
- ❖ La molécule invitée se libère de la couche d'eau qui l'enrobe et acquiert aussi un état différent. La couche d'eau se disperse et se réarrange.
- ❖ La molécule invitée, considérée comme étant dans l'état d'un gaz parfait, pénètre à l'intérieur de la cavité vide et le complexe est stabilisé par des interactions de Van der Waals et/ou par des liaisons hydrogènes.....etc.
- ❖ Les molécules d'eau expulsées se réarrangent et créent entre elles des liaisons hydrogènes.
- ❖ La structure de l'eau est restaurée autour de la partie du substrat qui reste en contact avec le solvant et intégrée à la couche d'eau hydratant la CD.

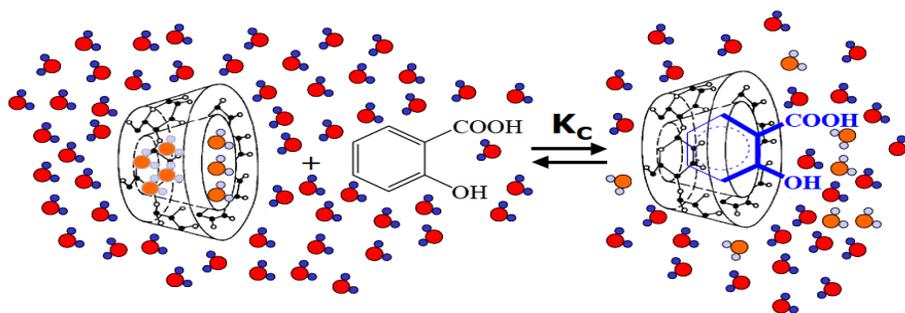


Figure II.1: Modèle conventionnel de formation du complexe d'inclusion entre la cyclodextrine et une molécule invitée (acide salicylique).

II.2. Thermodynamique et constante d'association

L'étude des paramètres thermodynamiques permet de quantifier les énergies des interactions non covalentes entre les molécules invitées et les cyclodextrines.

La connaissance de ces paramètres et plus particulièrement, l'enthalpie libre ΔG° est un outil adéquat pour prédire la stabilité d'un complexe. L'enthalpie libre ou l'énergie libre de Gibbs est donnée par l'équation de Van't Hoff.

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (II.1)$$

Dans les conditions standards, à l'équilibre :

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{eq} \quad (II.2)$$

ΔG° peut ainsi être déterminée à partir des concentrations des composés à l'équilibre plutôt qu'en mesurant les changements d'entropie ou d'enthalpie.

Notons que les auto-assemblages formés lors de la complexation par les cyclodextrines s'accompagnent d'une forte élévation de l'ordre et donc d'une baisse d'entropie ΔS° .

Ceci étant défavorable à la formation des complexes d'inclusion, c'est le terme enthalpique ΔH° qui sera déterminant. Ce dernier étant proportionnel aux énergies de liaisons, ΔH° augmentera si le nombre de liaisons non covalentes dans le système croît. Ainsi, plus la molécule invitée à l'intérieur de la cavité impliquera des liaisons hydrophobes, plus le complexe sera stabilisé. Lors des études de la complexation avec les cyclodextrines, la mesure de la stabilité des complexes est exprimée en termes de constante d'association.

II.3. Diagramme de stabilité pour les complexes supramoléculaire :

Les diagrammes de solubilité ou isothermes de solubilité sont réalisés en plaçant un excès de substance en présence de solutions aqueuses de molécule hôte de concentrations croissantes, à une température donnée. Après un temps d'agitation nécessaire pour atteindre l'équilibre de la complexation (de plusieurs heures à plusieurs jours), on détermine la quantité de substance solubilisée par une méthode de dosage appropriée. Un diagramme de solubilité est alors réalisé en reportant sur un graphique la concentration molaire du soluté sur l'axe vertical et la

concentration molaire en agent complexant sur l'axe horizontal. Higuchi et Connors ont classé les différents types de diagrammes caractérisant les interactions substrat-ligand, auxquelles peuvent être assimilées les interactions Hôte-Invité [2].

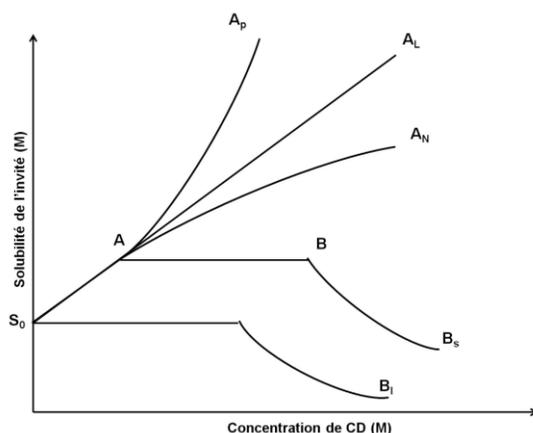


Figure II. 2 : Les diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors [3]

Le type A est obtenu quand la solubilité apparente de la substance augmente avec des concentrations croissantes en molécule hôte. Les profils A_L (linéaires) sont généralement attribués à la formation de complexes 1:1. Un diagramme de type A_P traduit la formation simultanée de complexes de stœchiométries différentes (1:1 à l'origine, puis 1:2 ou 1:3, ...).

Un profil A_N peut être difficile à interpréter. La chute de solubilité par rapport au profil linéaire peut être liée à des modifications de la solubilité du complexe, de la constante diélectrique du milieu ou à l'association de molécules hôtes entre elles.

Le type B indique la formation d'un complexe à solubilité limitée dans le milieu:

- ❖ le profil B_s suit au départ le profil A_L puis à partir d'un point particulier, tout ajout de Molécule hôte entraîne une précipitation du complexe avec l'apparition d'un plateau (au fur et à mesure que le complexe précipite, le principe actif non encore dissous se solubilise sous forme libre) ; la courbe décroît ensuite (tout l'excès de principe actif est dissous et cette fraction libre dissoute est progressivement complexée et précipitée).
- ❖ la courbe B_i peut être interprétée de la même manière mais dans ce cas, le complexe est tellement insoluble que l'augmentation initiale de solubilité ne peut être détectée.

II.4. Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires

Les interactions intermoléculaires responsables de la stabilité du complexe ont souvent été discutées et critiquées. En fait, il a été démontré que plusieurs forces intermoléculaires existent simultanément, la relativité de chacune des forces dépend du substrat et du solvant.

II.4.1. Les Forces de Van Der Waals

Les forces de Van der Waals comportent trois composants: les forces de Keesom, de Debye et de London. Elles sont reliées par les relations suivantes (d représentant la distance moyenne entre les molécules considérées) :

$$E_{vdw} = \frac{E_{Keesom} + E_{Debye} + E_{London}}{d^6} \quad (II.3)$$

Ces interactions sont lieu entre molécules possédant une polarité (induit ou non). Les énergies mises en jeu sont de l'ordre de 0.4 à 4 kJ/mol [4] :

- ❖ Forces de Keesom (effets d'orientation): ayant lieu entre deux dipôles permanents;
- ❖ Forces de debye (effets d'induction): dues à des interactions entre dipôle permanent et un dipôle induit ;
- ❖ Forces de London (effets de dispersion) : entre dipôles induits-dipôles induits.

II.4.2 La liaison hydrogène

.La liaison hydrogène résulte d'une interaction électrostatique entre un élément électronégatif possédant un doublet non liant et un atome d'hydrogène lié a un Hétéroatome. L'élément possédant un doublet non liant vient céder une partie de ses électrons de façon réversible à l'hydrogène. La liaison hydrogène est plus forte que les liaisons de type Van der Waals et peut atteindre 40 KJ.mol⁻¹.

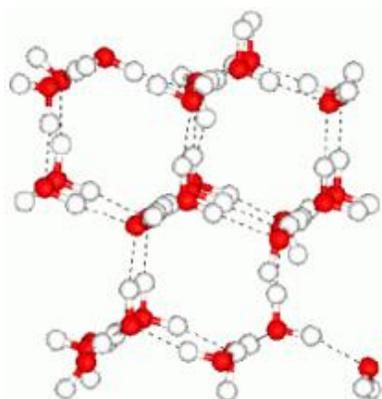


Figure II.3 : Les liaisons hydrogènes dans un cristal de glace

II.4.3. 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 $\text{HO-H}\dots\text{OH}_2$, la molécule d'eau accepteuse de protons a transféré environ $0.05e$ à la molécule d'eau donneuse de protons. L'énergie attractive associée à ce transfert de charge est appelée énergie de transfert de charge.

II.4.4. L'effet hydrophobe

L'effet hydrophobe résulte de l'auto-association de composés non-polaires dans un milieu aqueux. Lorsqu'un composé hydrophobe se retrouve en phase aqueuse, il perturbe le réseau de liaisons hydrogènes entre les molécules d'eau à sa périphérie. En réaction, les molécules d'eau s'organisent autour de lui pour former une « cage d'hydratation ». Ce phénomène crée localisation de l'ordre dans le milieu et diminue donc l'entropie du solvant. Les molécules apolaires vont alors s'associer pour minimiser leur surface d'exposition avec l'eau. Elles se maintiennent ensemble grâce notamment aux forces de Van Der Waals.

II.4.5. Energie électrostatique

Le noyau et le nuage des électrons sont considérés comme une charge atomique centrée, représentant ainsi une distribution de charge dans la molécule. L'intensité et la direction de l'interaction électrostatique entre 2 molécules A et B (ou 2 parties d'une même molécule) peuvent être représentées par le moment dipolaire M_n tel que:

$$Mn = \sum_{i=1} q_i r_{i,n} \quad (\text{II.4})$$

Ou q_i représente les charges atomiques individuelle, r_i le vecteur de l'origine des coordonnées du système à $i^{\text{ème}}$ charge et n les axes x, y, z .

L'énergie électrostatique entre les molécules A et B (ou 2 parties d'une même molécule) sera calculée comme la somme des interactions entre les paires des charges atomiques centrées grâce à la loi de Colomb :

$$E_{el} = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (\text{II.5})$$

Ou q représente la charge atomique de l'atome, r la distance séparant 2 atomes et N_A et N_B le nombre de charges centrées. L'énergie d'interactions charge-charge, charge-dipôle, dipôle-quadrupôle, quadrupôle-quadrupôle, etc.

II.4.6. Energie de polarisation.

Lorsque deux molécules se rapprochent l'une de l'autre, il existe une redistribution de charge dans chaque molécule. L'énergie d'interaction associée à cette redistribution de charge est attractive et est appelée énergie de polarisation. Par exemple, si une molécule a une polarisabilité α placée dans un champ électrique E , l'énergie de polarisation s'écrira :

$$E_{pol} = -1/2 \alpha E^2 \quad (\text{II.6})$$

La formule correspondant à l'interaction dipôle-dipôle induite entre 2 molécules polaires nous donnera :

$$E_{pol} = -\frac{1}{2} \frac{\alpha_1 \mu_2^2 \alpha_2 \mu_1^2}{R^6} \quad (\text{II.7})$$

Ou μ est le moment dipolaire de la molécule, α la polarisabilité et R la distance entre les deux molécules.

II.5. Conséquences de la complexation :

L'inclusion d'une molécule invitée dans une molécule de CD constitue donc une encapsulation moléculaire susceptible de modifier les propriétés physico-chimiques, voire biologiques, du substrat. Les avantages qui en découlent sont multiples: l'invité peut bénéficier d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse ou la sublimation, d'une amélioration de la biodisponibilité des principes actifs et de leur relargage. La micro-encapsulation peut, en outre, diminuer la volatilité des produits en augmentant le point d'ébullition et augmenter la solubilité de nombreuses substances naturellement insolubles dans l'eau. En plus, la complexation peut aussi engendrer une modification des propriétés spectrales, chirales et biologiques (par exemple, le caractère hémolytique) ainsi que la réactivité chimique de la molécule.

II.6. Les applications des complexes d'inclusion :

Les principaux domaines d'application des complexes d'inclusion formés à partir des cyclodextrines profitent essentiellement du caractère biocompatible de la cyclodextrine et des modifications du comportement physico-chimique de l'invité introduites par l'inclusion d'un invité dans la cavité moléculaire. Ainsi on trouve un très grand nombre d'applications dans le domaine pharmaceutique (solubilisation, stabilisation, augmentation de la biodisponibilité de principes actifs) et agroalimentaire (stabilisateurs d'arômes, colorants, d'odeurs). Ces composés sont également très présents en chimie analytique et de catalyse avec des applications en tant que stabilisateurs de substances sensibles à la lumière ou à l'oxygène, catalyseurs chimiques, inducteurs chiraux en synthèse organique asymétrique ou encore en tant que séparateurs énantiomériques en électrophorèse capillaire, en chromatographie en phase gazeuse ou en chromatographie liquide haute performance [5].

Références bibliographiques

- [1] M.L. Bender, M. Komiyama, Cyclodextrin Chemistry, Springer Verlag, Berlin, 1978
- [2] D. Castagne, Etude des interactions entre les cyclodextrine et les membranes liposomes ou biologique, thèse de doctorat, Université de Liège, Belgique (2005).
- [3] T. Higuchi, K.A. Connors, Phase-solubility techniques. *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation*, 1965, 4, 117-212.
- [4] https://en.wikipedia.org/wiki/Van_der_Waals_force
- [5] A. Mokhtari, Approche computationnelle de: l'étude des processus d'inclusion de Thymol avec la β -cyclodextrine, Thèse de Doctorat, Université 08 Mai 1945 Guelma, 2018.

Chapitre III

III.1. Introduction

La modélisation moléculaire est basée sur l'application des lois fondamentales de la physique et de la chimie à l'étude des molécules. Son but final est de créer des modèles et des simulations, qui peuvent aider par prédiction, rationalisation, et estimation des propriétés des molécules et de leurs interactions. De nos jours, les Calculs computationnels exécutés par des ordinateurs puissants ont révolutionné la modélisation moléculaire dans la mesure où la plupart des calculs ne pourraient pas être exécutés sans l'utilisation d'un ordinateur. Elle permet aux chimistes d'étudier des phénomènes chimiques en faisant des calculs sur des ordinateurs plutôt qu'en examinant des réactions et des composés expérimentalement.

Quelques méthodes peuvent être employées pour modeler non seulement les molécules stables, mais également les intermédiaires instables : les états de transition. De cette façon, ils peuvent fournir des informations sur les molécules et les réactions, qui sont impossibles à obtenir par les observations [1]. Les méthodes de la modélisation moléculaires sont des outils puissants pour la compréhension de la géométrie et de l'énergie d'interaction dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines [2].

A travers les méthodes de modélisation moléculaire plusieurs paramètres peuvent être obtenus :

- ❖ Paramètres structuraux de la molécule : longueurs de liaison, angles de valence, angles de torsion, liaisons hydrogènes,
- ❖ Paramètres énergétiques : énergie de liaison, enthalpie de formation,
- ❖ Paramètres électroniques : charges, densité de spin, énergies et délocalisation des orbitales (HOMO, LUMO), Eg, électronégativité (Z), électroaffinité (EA),
- ❖ Paramètres stériques : volume et surface moléculaires,
- ❖ Paramètres hydrophobiques : log P.

III.2. Objectifs de la modélisation moléculaire :

Nous citons ci dessous les principaux objectifs de la chimie théorique :

- ❖ Visualisation et dessin des molécules à partir de données structurales.
- ❖ Utilisation de banques de données pour identifier les systèmes moléculaires ;
- ❖ Obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies.
- ❖ Détermination des propriétés moléculaires et les distances interatomiques.

- ❖ Reproduction et prédiction qualitative des propriétés des molécules et des macromolécules.
- ❖ Corrélation entre des propriétés moléculaires et une structure moléculaire donnée
- ❖ Évaluation de la validité d'une structure moléculaire.

III.3. Méthodes de la modélisation moléculaire :

Il existe quatre principales catégories de méthodes de modélisation moléculaire:

- ❖ Les méthodes quantiques (MQ) ;
- ❖ La mécanique moléculaire (MM) ;
- ❖ La dynamique moléculaire (DM) ;
- ❖ Les méthodes hybrides (QM/MM).

III.3.1. Les méthodes quantiques :

La mécanique quantique décrit la matière comme un ensemble de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons, eux-mêmes décrits explicitement par leur probabilité de présence en un point et représentés par des fonctions d'onde. En d'autres termes, en appliquant les lois de la mécanique ondulatoire aux électrons, elle permet de déterminer l'état électronique d'un système d'atomes, mais aussi l'ensemble de ses propriétés observables (structurales : géométries, angles, longueurs... ; énergétiques: Énergies de liaison, d'excitation... ; spectroscopiques : fréquences de vibration, spectres UV-visible, IR et micro-onde... ; électroniques, magnétiques et réactionnelles : barrières d'activation...).

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

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

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

Pour une molécule composée de M noyaux de masse m_A , de charge $+Z_{Ae}$ de position R_A et de N électrons de masse m_e de charge $-e$ et de position r_i , l'hamiltonien peut s'écrire sous la forme [2]:

$$\hat{H} = T_N + T_e + V_{e,e} + V_{e,N} + V_{N,N} \quad (\text{III.2})$$

Où T_N et T_e sont les opérateurs énergie cinétique respectivement des noyaux et des électrons explicités par les équations suivantes :

$$T_N = - \sum_A^M \frac{\hbar^2}{2m_A} \nabla r_A^2 \quad (\text{III.3})$$

Et

$$T_e = - \sum_i^N \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla r_i^2 \quad (\text{III.4})$$

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

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

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

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

La résolution de l'équation peut, en toute rigueur, décrire parfaitement la matière dans toute sa complexité. Cette équation extrêmement complexe a pour première application de la molécule dihydrogène en 1927, menée parallèlement par Heitler et London d'une part, et Condon d'autre part. Ces premiers calculs laissent alors entrevoir l'impossibilité d'une résolution analytique exacte pour des systèmes plus complexes et donc la nécessité d'établir des modèles et des approximations. Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont multiples. On peut citer entre autres: Structures et énergies moléculaires, énergies et structures des états de transition, Fréquences de vibration, Spectres IR et Raman, propriétés thermochimiques, énergies de liaison, chemins réactionnels, Orbitales moléculaires, charges atomiques, moments multipolaires, déplacements chimiques RMN et susceptibilités magnétiques, affinités électroniques et potentiels d'ionisation, Polarisabilités et hyper polarisabilités, Potentiels électrostatiques et densités électroniques etc.

On distingue principalement trois niveaux d'approximation évaluant plus ou moins finement les interactions entre électrons, et permettant donc de traiter des systèmes de taille plus ou moins importante. Par ordre d'approximation croissant :

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

III.3.1.1. Les méthodes ab initio : Détermination de la fonction d'onde

Dès 1927, arrivent les premiers modèles simplifiés pour la résolution de l'équation de Schrödinger et visant à simplifier l'hamiltonien : Born et Oppenheimer publient un travail proposant de découpler le mouvement des noyaux, très lent, de celui des électrons. Les nucléons étant beaucoup plus massifs que les électrons (environ 1800 fois), leur inertie est considérée comme nulle ($T_N = 0$) et leur énergie potentielle $V_{N,N}$ constante. On ne s'intéresse qu'au nuage électronique décrit par l'hamiltonien [3] :

$$\hat{H} = T_e + V_{e,N} + V_{e,e} \quad (\text{III.8})$$

En 1928, Hartree propose d'écrire une fonction d'onde à N électrons comme le produit de N fonctions d'ondes mono électroniques, c'est-à-dire N orbitales. Cela implique que chaque électron se déplace dans un champ moyen dû aux noyaux et aux autres électrons, ce qui caractérise les méthodes SCF (Self Consistent Field, ou champ auto-cohérent) :

$$\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n) = \Psi_1(r_1) \Psi_2(r_2) \Psi_3(r_3) \dots \Psi_n(r_n) \quad (\text{III.9})$$

Ce type de calcul donne un résultat précis, cependant le temps de calcul nécessaire est très important et limite les applications à des systèmes comportant un nombre peu important d'atomes. Notons enfin que la méthode Hartree-Fock étant basée sur un modèle de particules indépendantes, elle peut donner une fonction d'onde et une énergie pas totalement satisfaisante : la différence entre l'énergie exacte et l'énergie HF de la molécule correspond à l'énergie de corrélation non prise en compte et à la surestimation des répulsions électroniques. Ce problème peut être amélioré en incluant la corrélation des mouvements des électrons : c'est ce que font les méthodes post Hartree-Fock.

a) Méthode Hartree Fock :

Nous avons défini un Hamiltonien électronique approché :

$$H_{el,approche} = H_{el}(1) + H_{el}(2) + \dots + H_{el}(n) \quad (\text{III.10})$$

Le corollaire de cette approximation est alors que la fonction d'onde totale peut-être considérée comme le produit des solutions mono-électroniques de cette équation [16], On écrit :

$$\Psi_{total} = \Psi(1) \cdot \Psi(2) \dots \Psi(n) \quad (\text{III.11})$$

Malheureusement, cette fonction d'onde ne satisfait pas au principe de Pauli qui stipule que la fonction d'onde décrivant un système multiélectronique doit changer de signe lors de la permutation des coordonnées de deux électrons quelconques.

Pour obéir au principe de Pauli, il faut introduire une fonction qui permettra de définir les propriétés de spin. χ_i est une spin orbitale, produit d'une orbitale d'espace ψ_i par sa fonction de spin associée η_i .

Dans l'approximation orbitale, la fonction d'onde qui satisfait le principe énoncé ci-dessus se met sous la forme d'un déterminant de Slater tel que :

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} x_1(1)x_2(1) \dots x_3(1) \\ x_1(2)x_2(2) \dots x_3(2) \\ \vdots \\ x_1(j)x_2(j) \dots x_3(j) \\ \vdots \\ x_1(n)x_2(n) \dots x_3(n) \end{vmatrix} \quad (\text{III.12})$$

Nous avons défini de nombreuses approximations qui ont mené à l'écriture d'un hamiltonien simplifié, $H_{el,approche}$.

$$H_{el} = T_e + V_{eN} + V_{ee} = H_{el,approche} + V_{ee} \quad (\text{III.13})$$

Ici, nous garderons le terme qui définit l'interaction entre les électrons et nous appliquerons cet Hamiltonien aux spin orbitales présentées ci-dessus.

$$E = \sum_l \langle x_l(\mathbf{1}) | H_{el}(\mathbf{1}) | x_l(\mathbf{1}) \rangle + \sum_l \sum_{j>l} \left[\langle x_l(\mathbf{1}) x_l(\mathbf{2}) | \frac{1}{r_{12}} | x_l(\mathbf{1}) x_l(\mathbf{2}) \rangle - \langle x_l(\mathbf{1}) x_l(\mathbf{2}) | \frac{1}{r_{12}} | x_l(\mathbf{1}) x_l(\mathbf{2}) \rangle \right]$$

avec $\Psi = |X_1 \dots X_n|$ une fonction d'onde multiélectronique à n électrons écrite sous la forme d'un déterminant de Slater construit à partir de n spinorbitales.

Ces équations définissent un opérateur F, appelé Hamiltonien de Hartree-Fock, qui vérifie la relation:

$$F(\mathbf{1}) = H_{el}(\mathbf{1}) + \sum_i [J_i(\mathbf{1}) - K_i(\mathbf{1})] \quad (\text{III.14})$$

Où - $J_i(\mathbf{1})$: opérateur coulombien

- $K_i(\mathbf{1})$: opérateur d'échange

On obtient finalement :

$$E = \sum_l e_l - \sum \sum_{i>l} [\langle x_l | J_i | x_l \rangle - \langle x_l | K_i | x_l \rangle] \quad (\text{III.15})$$

En appliquant le principe variationnel, la meilleure fonction d'onde décrivant le système doit être celle qui correspond à un minimum de l'énergie. L'écriture de cette condition d'extremum de l'énergie par rapport à chaque spinorbitale conduit à un ensemble d'équations appelées équations de Hartree-Fock de la forme:

$$F x_l = e_l x_l \quad (\text{III.16})$$

et qui définissent un ensemble de fonctions parmi lesquelles se trouvent des spin orbitales permettant de construire un déterminant de Slater qui approche le mieux la fonction d'onde multiélectronique du système étudié.

Le déroulement d'un calcul Hartree-Fock peut être résumé selon le schéma suivant :

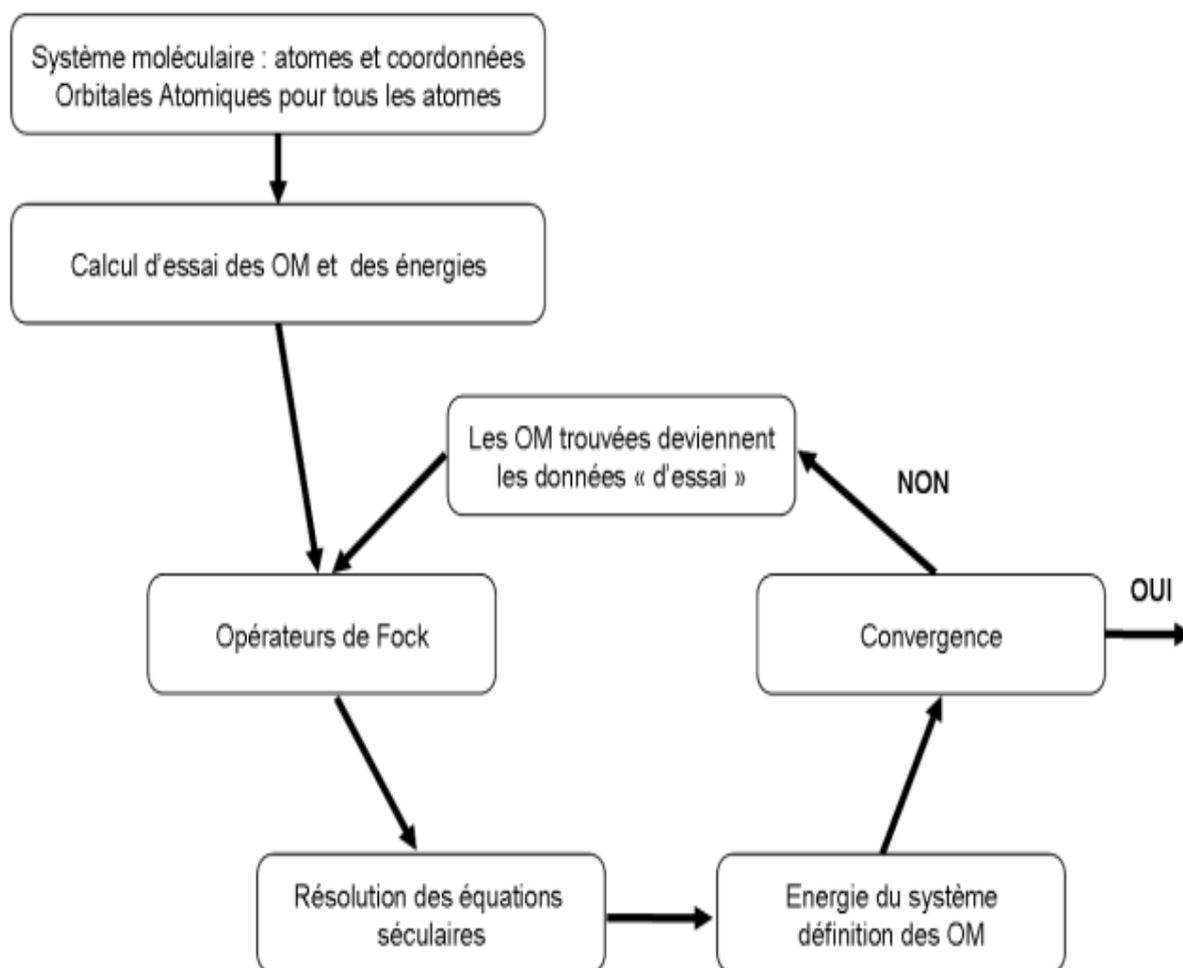


Schéma 1 : Organigramme résumant les étapes d'un calcul HF

Notons d'un point de vue pratique que la méthode HF est très utile pour effectuer des premières prédictions de niveau acceptable sur de nombreux systèmes. Elle donne de bons résultats concernant les géométries et le calcul des fréquences d'états stables et de certains états de transition. Par contre, le fait qu'elle ne prenne pas en compte la corrélation électronique la rend impropre dans de nombreux cas : notamment lorsque l'on veut obtenir précisément des énergies de réaction ou de dissociation.

b) Méthode post Hartree-Fock :

Certaines méthodes ab initio, appelées post-Hartree-Fock, permettent une meilleure estimation de l'énergie, et donc de se rapprocher au maximum de l'énergie des solutions

exactes, mais sont plus coûteuses en temps de calcul et utilisent beaucoup plus de ressources informatiques. Parmi ces méthodes on distingue :

- ❖ Méthode de perturbation Moller-Plesset aux différents ordres (**MP2**, **MP3**, **MP4** et **MP6**).
- ❖ Méthode d'interaction de Configuration (**CI**).
- ❖ Méthode Coupled-Cluster (**CC**).

Ces méthodes deviennent vite impraticables pour de grosses molécules ayant un intérêt chimique, ne pouvant traiter que des systèmes contenant des centaines d'atomes. Une alternative très efficace à ces méthodes consiste à utiliser des méthodes DFT (sigle pour Density Functional Theory) qui permettent de tenir compte d'une partie des effets de corrélation électronique et avec un coup de calcul moins élevé que celui des méthodes post-HF.

III.3.1.2. Méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT (Density Functional Theory) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg Kohn qui établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système, $\rho(r)$, et que toute densité, $\rho'(r)$, autre que la densité réelle conduit nécessairement à une énergie supérieure. Ainsi contrairement aux méthodes précédentes, la théorie de la fonctionnelle de la densité ne consiste pas à chercher une fonction d'onde complexe, à 3N-dimensions décrivant le système à étudier, mais plutôt une simple fonction à trois dimensions : la densité électronique totale.

a) L'énergie, fonctionnelle de la fonction d'onde et de la densité

Des théorèmes dus à Kohn, Sham et Hohenberg établissent les faits suivants.

- Un système à l'état fondamental, avec toutes ses propriétés observables, est entièrement déterminé par la donnée de sa densité électronique totale $\rho(x, y, z)$ en tout point. L'énergie, en particulier, est donc une fonctionnelle de la densité :

$$E = F[\rho]$$

Cet état fondamental est tel que $\rho(x, y, z)$ minimise l'énergie. C'est l'équivalent pour la densité du théorème des variations pour les fonctions d'onde.

Calculer l'énergie à partir de la densité est a priori tentant, puisqu'on passe d'une fonction Φ à $3n$ variables d'espace à une fonction ρ à 3 variables. Le problème est qu'on ne connaît à peu près rien de F , hormis le fait qu'elle doit exister.

b) Méthode de Kohn-Sham

L'énergie est décomposée comme suit en termes d'énergie cinétique T , d'énergie potentielle noyaux-électrons V_{Ne} et électrons-électrons V_{ee} , tous fonctionnelles de ρ .

$$E = T[\rho] + V_{Ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (\text{III.17})$$

Seul, le deuxième terme s'exprime aisément : la charge d'un volume élémentaire de coordonnée \mathbf{r}_1 étant $\rho(\mathbf{r}_1)d\mathbf{v}_1$, on a, avec les mêmes notations qu'en I.1 :

$$V_{Ne}[\rho] = \int_{\infty} \sum_{i,k} \frac{Z_k \rho(\vec{r}_1) d\mathbf{v}_1}{R_{ik}} \quad (\text{III.18})$$

Les deux autres fonctionnelles sont inconnues. Une partie de l'énergie électrons-électrons peut s'exprimer sous la forme de la répulsion de deux charges $\rho d\mathbf{v}$ placées en deux points distants de r_{12} , soit :

$$J[\rho] = \iint_{\infty} \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{v}_1 d\mathbf{v}_2 \quad (\text{III.19})$$

Mais ce terme, entre autres inconvénients, n'est pas corrélé, puisque le produit des densités de probabilité devrait être modulé en fonction de r_{12} . L'énergie d'échange (trou de Fermi) n'y est pas non plus incluse. En outre, tous les électrons participant à la densité totale, un même électron a une certaine densité en r_1 et en r_2 , de sorte que cette relation le fait interagir avec lui-même.

Suivant la méthode de Kohn-Sham, la densité est exprimée le plus souvent en fonction d'un déterminant de Slater d'orbitales moléculaires (monoélectroniques). Ces orbitales de Kohn-Sham ϕ_i ne sont pas identiques aux orbitales HF : ce sont celle d'un

système fictif d'électrons sans interaction, mais possédant la même densité que le système réel. Ceci permet d'exprimer sans approximation les termes V_{Ne} et J . L'énergie cinétique de ce système, puisque l'opérateur associé est monoélectronique, est :

$$T_0 = -\frac{1}{2} \sum_i \langle \varphi_i | \Delta | \varphi_i \rangle \quad (\text{III.20})$$

Mais elle n'est pas égale à l'énergie cinétique du système réel. Tout « le reste » de l'énergie est regroupé dans un terme E_{xc} d'échange corrélation, soit finalement, en exprimant les densités en fonction des OM de Kohn-Sham (KS) :

$$E = -\frac{1}{2} \sum_i \langle \varphi_i | \Delta | \varphi_i \rangle + \sum_i \int_{\infty} \sum_{i,k} \frac{Z_k |\varphi_i(\vec{r}_1)|^2 dv_1}{R_{ik}} + \sum_{i,j>i} \iint_{\infty} |\varphi_i(\vec{r}_1)|^2 \frac{1}{r_{12}} |\varphi_j(\vec{r}_2)|^2 dv_1 dv_2 + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad (\text{III.21})$$

Le terme d'échange corrélation doit dépendre explicitement de r_1 et r_2 . Son expression représente la principale difficulté de la méthode, et de nombreuses solutions ont été proposées. Ensuite, on est dans une situation assez semblable à celle du SCF. Une énergie à minimiser est exprimée en fonction des orbitales KS, également inconnues a priori. Une méthode itérative est donc utilisée, à partir de fonctions d'essai fournit directement l'énergie corrélée.

c) Les principales méthodes de la DFT

Comme nous l'avons dit, il existe de nombreuses approximations de la fonctionnelle d'échange-corrélation ; elles sont désignées dans *Gaussian* par un groupe de lettres (souvent les initiales des auteurs) dont la première partie désigne la méthode de calcul de l'échange et la deuxième la celle de la corrélation. Différents types de fonctionnelles ont été développés afin de représenter au mieux les contributions d'échange et de corrélation. Nous pouvons citer :

- ❖ **Les fonctionnelles LDA** (Local Density Approximation) : basées sur un gaz uniforme d'électron, elles négligent toute inhomogénéité du système. L'approximation est correcte si la densité électronique varie très lentement, mais ces fonctionnelles sont peu utilisées de nos jours.
- ❖ **Les fonctionnelles GGA** (Generalized gradient approximation) : elles introduisent

dans leur expression un gradient de densité, ce qui permet de considérer l'inhomogénéité de la densité électronique de la plupart des systèmes. Les fonctionnelles de ce type sont : Becke88, PW91, P86 et LYP.

- ❖ **Les fonctionnelles méta-GGA** font intervenir le laplacien de la densité électronique a la place du gradient, afin d'augmenter la précision de la méthode. Nous pouvons citer B95 comme fonctionnelle de ce type.
- ❖ **Les fonctionnelles hybrides GGA** : dans ce cas, l'énergie d'échange est calculée avec un pourcentage de l'énergie Hartree-Fock (qui calcule de manière exacte la contribution d'échange), tandis que l'énergie de corrélation est calculée par DFT (GGA). Ces fonctionnelles, dont la plus connues est B3LYP sont les plus robustes et les plus fiables.
- ❖ **Les fonctionnelles hybrides méta-GGA** : De nouvelles fonctionnelles combinant l'énergie d'HF pour le terme d'échange avecméta-GGA pour l'énergie de corrélation. Citons comme exemple celles développées par Zhao et Truhlar (M06-2X, M06-HF...) et montrent une grande précision dans le calcul de l'énergie et englobent des corrections de dispersion.

Exemples :

La fonctionnelle B3LYP:

Par exemple, l'énergie d'échange-corrélation dans le cas de la B3LYP, fonctionnelle hybride constituée de la fonctionnelle B88 [5] à trois paramètres et de la fonctionnelle de corrélation LYP de Lee, Yang et Parr [6], s'écrit :

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + a_0(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + a_x(E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + a_c(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad \text{(III.22)}$$

Notons que:

- ❖ Les indices x et c désignent l'énergie d'échange et de corrélation respectivement;
- ❖ LDA et GGA désignent les termes énergétiques calculés par la DFT respectivement selon l'Approximation de la Densité Locale et celle du Gradient Généralisé.
- ❖ HF désigne la contribution calculée par la théorie HF.
- ❖ a_0 , a_x et a_c sont des coefficients constants définis empiriquement fixant le poids de chaque terme (0,2; 0,72 et 0,81 respectivement).

- ❖ B3LYP ne peut capturer que des interactions à courte portée.

La fonctionnelle *wB97X-D* :

wB97X-D fait partie des méthodes DFT-D, elle correspond à la dernière fonctionnelle de Head-Gordon et al. Elle comprend une correction de dispersion explicite ce qui lui permet de capturer les interactions à courte et longue portée.

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp} \quad (\text{III.23})$$

où E_{KS-DFT} est l'énergie de Kohn-Sham auto-cohérente normale et E_{disp} est un terme empirique développé par Grimme [6,7] impliquant deux interactions dispersives.

$$E_{disp} = -s_6 \sum_i \sum_{j>i} (C_6^{ij} R_{ij}^{-6}) f_{damp}(R_{ij}) \quad (\text{III.24})$$

III.3.1.3. Méthodes semi-empiriques :

Les méthodes semi empiriques reprennent le principe des méthodes ab initio. Toutefois, contrairement à ces dernières qui ne nécessitent aucun paramètre expérimental, mais seulement les lois fondamentales de la mécanique quantique, les méthodes semi empiriques utilisent des paramètres ajustés avec des résultats expérimentaux afin de simplifier les calculs. En ne prenant en compte que les électrons de la couche de valence ou en négligeant certaines intégrales, elles nécessitent des temps de calcul plus courts et permettent d'accéder à des systèmes de taille plus importante.

Parmi les méthodes semi empiriques existantes, nous pouvons citer :

- ❖ **CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap)** : 1^{ère} méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.
- ❖ **INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap)** : Proposée par Pople, Beveridge et Doboshen 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- ❖ **MINDO/3**: Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus

l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon- Fletcher-Powell). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.

- ❖ **MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap)** : Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthodes basées sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des Difficultés pour les systèmes conjugués.
- ❖ **AM 1 (Austin Model 1)** : Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- ❖ **PM 3 (Parametric Method 3)** : Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles. C'est une reparamétrisation mathématique de la méthode MNDO. Généralement, la PM3 donne de meilleurs résultats que la méthode AM [8].
- ❖ **SAM 1 (Semi-ab-initio Model 1)** : La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique.
- ❖ **PM 6 (Parametricmethod 6)** : C'est la méthode la plus récente proposée par J.P. Stewart en 2007 ; utilisée en chimie quantique, réécrite à partir de la base avec un nouveau paramétrage plus précis pour tous les principaux éléments et les métaux de transition. Plus de 9000 composés ont été utilisés pour développer la nouvelle méthode PM6 à partir de PM3 et PM5 cela se compare à seulement 39 composés utilisés à MNDO. Environ 200 composés utilisés à AM1, et d'environ 500 composés utilisés en PM3.
- ❖ **PDDG: (The Pairwise Distance Directed Gaussian)** Deux nouvelles méthodes semi-empiriques employant une modification gaussienne dirigée par paire par paire ont été développés: PDDG / PM3 et PDDG / MNDO ;elles sont facilement implémentés dans les logiciels existants et produisent des chaleurs de formation de composés contenant des atomes de C, H, N et avec une précision nettement améliorée par rapport aux méthodes semi-empirique standard (AM1, PM3, PM5 et MNDO) sans augmentation du temps de calcul requis. PDDG fournit une bonne description des interactions de Vander Waals entre les atomes et le modèle PDDG / PM3 semble convenir aux calculs

de complexes intermoléculaires.

III.3.2. La Mécanique moléculaire (MM) :

La mécanique moléculaire est apparue en 1930, mais s'est développée à partir des années 1960, avec les progrès d'accessibilité et de performance des ordinateurs. Elle permet de déterminer l'énergie d'une molécule en fonction de ses coordonnées atomiques et de chercher des minima de l'énergie correspondant à des conformères stables. Les méthodes de la mécanique moléculaire permettent le calcul de propriétés structurales et thermodynamiques de systèmes moléculaires comportant jusqu'à plusieurs milliers d'atomes. Les électrons n'y sont pas traités explicitement comme dans un calcul de mécanique quantique, mais les atomes y sont représentés par des masses ponctuelles chargées reliées les unes aux autres par des ressorts.

Contrairement à la mécanique quantique, l'énergie des systèmes moléculaires ne provient pas de la résolution de l'équation de Schrödinger, mais elle est basée sur les lois de la mécanique classique (newtonienne) et l'utilisation d'un champ de force empirique dont les constantes décrivent les interactions entre atomes liés et non liés, obtenues par étalonnage de résultats expérimentaux. L'énergie de la molécule est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des paramètres structuraux de référence :

$$E = \underbrace{E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dièdre}}}_{E_{\text{intramoléculaire}}} + \underbrace{E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électrostatique}}}_{E_{\text{intermoléculaire}}} \quad (\text{III.24})$$

Les variables du calcul sont les coordonnées internes du système : longueurs de liaisons, angles de valence, angles dièdres, ainsi que les distances entre atomes non liés dont les interactions sont représentées par un potentiel de Van der Waals et un potentiel électrostatique le plus souvent de type Coulombien. Habituellement, on distingue dans l'équation de l'énergie du champ de force les termes intramoléculaires concernant les atomes liés chimiquement (liaisons, angle, dièdres etc.) des termes intermoléculaires concernant les interactions entre les atomes non liés chimiquement (électrostatiques, van der Waals, etc.).

Depuis les années 1970, de nombreux champs de force ont été développés et commercialisés, certains sont calibrés pour reproduire les propriétés de systèmes biologiques (CHARMM, AMBER, CVFF,), d'autres sont adaptés à de petites molécules organiques en phase condensée (OPLS, MM+, MM2, MM3, MM4...). Les champs de force diffèrent notamment par la fonction mathématique et les paramètres.

❖ Minimisation de l'énergie :

La mécanique moléculaire nous permet de minimiser l'énergie calculée. Le rôle de la minimisation est essentiellement de relaxer la structure initiale et d'éliminer les mauvais contacts inter atomiques. Les structures « minimisées » correspondent généralement au minimum local le plus proche de la structure de départ plutôt qu'au minimum global d'énergie.

La minimisation permet aussi de trouver le minimum d'énergie potentielle dans le champ de force étudié et sous les contraintes imposées. Ces méthodes autorisent généralement des changements de conformation plus importants grâce à la réduction du nombre et de la nature des variables ou la simplification du champ de force. Les méthodes de minimisation sont basées sur le calcul des dérivées de la fonction d'énergie et utilisent des processus itératifs : à partir de l'énergie potentielle et du gradient, calculés pour un jeu de coordonnées, ces algorithmes génèrent un nouveau jeu de coordonnées correspondant à une énergie potentielle plus basse.

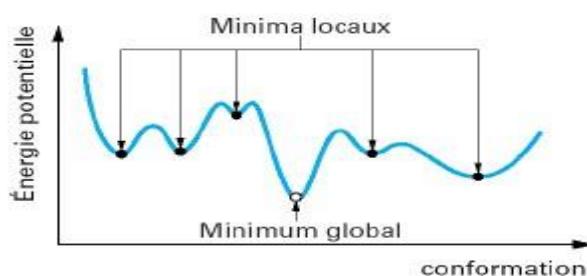


Figure III.1: Surface d'énergie potentielle a une dimension

III.3.3. La dynamique moléculaire :

Les premières simulations de dynamique moléculaire remontent à la fin des années 1950 et au début des années 1960 pour des systèmes plus importants. Cette technique a pour but de simuler le mouvement des atomes au cours du temps pour une température supérieure à 0 K à partir de l'intégration des équations de Newton ou de Hamilton. Ce mouvement

correspond à des vibrations autour d'un minimum d'énergie ou au passage d'un minimum à un autre : la dynamique moléculaire permet donc de s'extraire d'un minimum local.

$$F_i = m_i \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2} \quad (III.25)$$

Cette équation décrit le mouvement d'une particule de masse m_i de coordonnées $r_i(t)$ qui subit une force F_i . Les ensembles thermodynamiques générés sont le plus souvent de type NVE (ensemble microcanonique), NVT (ensemble canonique) ou NPT (ensemble isobare isotherme). Chacune de ces trois lettres caractérise une grandeur conservée au cours de la simulation ; N désigne le nombre de particules, E l'énergie du système, T sa température et P sa pression. Lors d'un pas d'intégration (Δt) de dynamique moléculaire, la force agissant sur chaque atome i au temps t est évaluée par dérivation de l'énergie potentielle par rapport aux coordonnées atomiques r_i , puis les coordonnées et les vitesses des atomes au temps $t+\Delta t$ sont calculées par intégration numérique sur l'intervalle Δt de l'équation (III.25). Ces étapes sont répétées à chaque pas d'intégration.

III.3.4. Les méthodes hybrides : La méthode ONIOM :

La méthode ONIOM (our Own N-layered Integrated molecular Orbital and MM) permet le traitement d'un grand système moléculaire en utilisant différentes méthodes de calculs pour différentes couches. La première couche est occupée au niveau le plus élevé (MQ ou MM) tandis que la deuxième et la troisième couche sont étudiées aux niveaux progressivement peu élevés. L'application de l'ONIOM aux complexes CD-invité implique habituellement seulement deux couches (haut et bas). L'invité est occupé au niveau élevé tandis que la CD est inclus dans la couche de niveau bas. Deux systèmes moléculaires différents sont alors considérés : le modèle (l'invité isolé) et le réel (le système hôte-invité). Les calculs de niveaux élevés sont exécutés seulement pour le système petit (le modèle) tandis que le niveau bas du calcul est effectué pour le modèle et le système réel. Ces trois énergies sont alors combinées pour obtenir une approximation (E_{ONIOM}) pour l'énergie du système réel au niveau élevé [9] :

$$E_{\text{ONIOM}} = E_{\text{bas}}(\text{Reel}) + E_{\text{eleve}}(\text{Model}) + E_{\text{bas}}(\text{Model}) \quad (III.26)$$

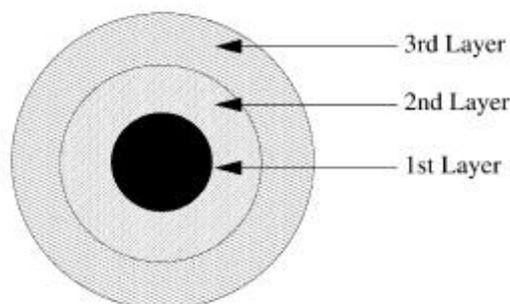


Figure III.2: Exemple d'un arrangement de division de trois couches.

Il est alors possible pour des systèmes de taille conséquente de procéder à l'étude théorique des processus chimiques traités localement par mécanique quantique, alors que le reste des interactions est traité "physiquement" par mécanique moléculaire [10].

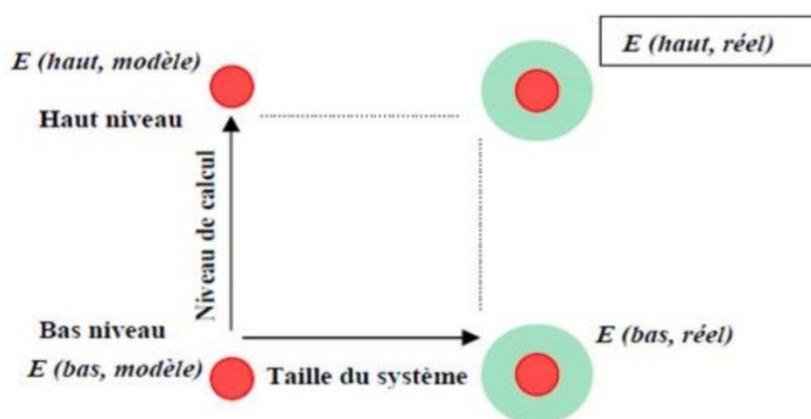


Figure III.3: Principe du calcul de l'énergie par la méthode ONIOM2.

III.4. Solvatation :

La solvatation est le phénomène physico-chimique observé lors de la dissolution d'un composé 'soluté' chimique dans un solvant. La majorité des réactions chimiques et biologiques ont lieu en solution et les effets dus au solvant peuvent être très importants. Celui-ci influe directement sur les interactions non liantes et sa présence peut être simulée de deux manières : en introduisant effectivement les molécules de solvant dans le système étudié (solvant explicite) ou bien en mimant sa présence Implicitement dans les calculs de la fonction d'énergie (solvant implicite).

III.4.1. Solvation implicite :

(Parfois connu sous le nom de **solvation continuum**) est une méthode de représentation des solvants comme un milieu continu au lieu de la présence "explicite" des molécules de solvant le plus souvent utilisé dans la dynamique moléculaire et de simulations dans d'autres applications de la mécanique moléculaire. La méthode est souvent utilisée pour estimer l'énergie libre du soluté - solvant et des interactions dans les processus chimiques structurales, comme le pliage ou les transitions de conformation des protéines, ADN, ARN, et polysaccharides, association de macromolécules biologiques avec des ligands, ou du transport des médicaments à travers des membranes biologiques [11].

Le modèle solvation implicite est justifiée dans des liquides, où le potentiel de force moyenne peut être appliqué pour rapprocher le comportement moyenné de beaucoup de molécules dissolvantes fortement dynamiques. Cependant, on peut aussi considérer les intérieurs de membranes biologiques ou des protéines comme des médias avec solvation spécifique ou des propriétés diélectriques. Ces milieux sont continus, mais non nécessairement l'uniforme, puisque leurs propriétés peuvent être décrites par des fonctions analytiques différentes, comme "des profils de polarité" de double couche de lipide [12].

Parmi les méthodes implicites qui permettent le calcul de la contribution électrostatique de l'énergie libre de solvation, on distingue plusieurs approches, dont nous présenterons brièvement les principes fondamentaux :

1. **Les méthodes de continuum** considèrent le solvant comme un milieu continu de constant diélectrique élevé : on trouve d'une part les méthodes basées sur l'équation de Poisson-Boltzmann, et d'autre part celles basées sur les interactions de paires effectives;
2. **Les méthodes hybrides** prennent en compte l'aspect moléculaire du solvant tout en restant implicites : nous verrons d'une part celles des dipôles de Langevin, i traitent le solvant comme un fluide dipolaire, dont les équations sont basées sur les propriétés de polarisation du solvant, et d'autre part les méthodes reposant sur la théorie de la densité fonctionnelle des liquides, qui prennent en compte les variations de la densité du solvant [13].

III.4.2. Solvation explicite :

Traiter le solvant de manière explicite, c'est-à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié, est très certainement la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le coût calculatoire est extrêmement important puisqu'il faut tenir compte dans le calcul de la fonction d'énergie potentielle, non seulement des termes qui concernent le soluté, mais aussi de ceux qui concernent le solvant, entraînant ainsi des temps de calcul autrement plus longs que ceux résultant d'un simple traitement implicite du solvant. De plus, il est nécessaire d'avoir les paramètres physico-chimiques de la molécule de solvant calculés spécifiquement pour le champ de forces que l'on utilise [14]. Pour étudier une molécule en solvant explicite, il est nécessaire de la solvater, c'est-à-dire de la plonger entièrement dans une "boîte de solvant". Cette boîte de solvant, quelle que soit sa forme (cubique, parallélépipédique ou octaédrique tronquée) doit avoir une densité très proche de la valeur expérimentale du solvant. Pour cela, il est nécessaire que le nombre de molécules N de solvant soit calculé précisément suivant le volume désiré de la boîte de solvant:

$$N = \frac{N_0 \times d \times V}{M} \quad (\text{III.27})$$

Avec :

N_0 : nombre d'Avogadro ;

d : densité du solvant ;

V : volume de la boîte de solvant ;

M : masse molaire du solvant.

III.5. L'analyse NBO (Natural bond orbital):

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur-accepteur (liant-antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupés (donneurs) type de Lewis et les NBOs inoccupés (accepteurs) non-Lewis et l'estimation de leurs énergies par la théorie de la perturbation de deuxième ordre. Pour chaque NBO (i) donneur et NBO (j) accepteur, l'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j , est explicitement estimée par l'équation suivante [15] :

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_i - \epsilon_j} \quad (\text{III.28})$$

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

Références bibliographiques:

- [1] Mag. Walter Snor, *Molecular Modelling on Cyclodextrin Inclusion Complexes*, univ Wien, 2009.
- [2] X. Jin , X.Wang , C. Ren , Y. Miao , L. Yi, *J Mol Model*, Springer-Verlag 2010
- [3] Andrew Streitwieser, *IJC*, 1961
- [4] A.D.Becke, *phys.Rev.A*, 1988, 38, 3098
- [5] S. Grimme, *J. Comput. Chem.* 2004, 25, 1463–1473.
- [6] S. Grimme, *J. Comput. Chem.* 2006, 27, 1787–1799.
- [7] E. Klein, M. Matis, V. Lukes, Z. Cibulkova, *Polymer Degradation and Stability*, 2006, 91, 262-270.
- [8] A. Douhal, *Cyclodextrin Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology*, volume 1, 2006 Elsevier B.V; p 29-30, 83-84.
- [9] M. Feig, B.R.Brooks, 3rd. Recent advances in the development and application of implicit solvent models in biomolecule simulations. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2004, 14(2), 217-224.
- [10] B. Roux, T. Simonson, Implicit solvent models. *Biophys. Chem.*, 1999 , 78 (1-2): 1–20.
- [11] N. Basdevant, *Un Modèle de Solvation Semi-Implicite pour la Simulation des Macromolécules Biologiques*, thèse de doctorat, Université d'Evry-Val-d'Essonne, 2003.
- [12] F. Colonna-Cesari, C. Sander, Excluded volume approximation to protein solvent interaction. *Biophys J*, 1990, 57(5):1103.
- [13] D. Eisenberg, A.D. McLachlan, Solvation energy in protein folding and binding. *Nature*, 1986, 319(6050), 199-202.
- [14] M. Brut, *Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques : Les Modes Statiques*, Université Toulouse III, 2009.
- [15] A. Mokhtari, *Approche computationnelle de l'étude des processus d'inclusion de Thymol avec la β -cyclodextrine*, Thèse de Doctorat. Université de 8 Mai 1945 Guelma, 2018

Chapitre IV

IV. 1. Motivations et Objectifs de l'étude :

Les multiples propriétés pharmacologiques de la flavanone Naringénine (Narg) ont été discutées au chapitre I. Malgré ses grandes potentialités thérapeutiques, le développement clinique a été limité en raison de sa faible solubilité et instabilité en milieu physiologique [1]. En effet, sa faible solubilité aqueuse entraîne une mauvaise biodisponibilité, une mauvaise perméabilité, instabilité et métabolisme important avant atteinte de la circulation systémique [2]. La formation de complexes d'inclusion avec un agent non toxique est une approche prometteuse pour surmonter ces inconvénients. Justement, les cyclodextrines ont été reconnues comme d'utiles excipients pharmaceutiques et l'encapsulation de Narg a été considérée expérimentalement par certains auteurs. Justement, L.J.Yang et al. a réussi à synthétiser des complexes d'inclusion de Naringénine dans la β -CD et ses dérivées méthylées pour une stœchiométrie 1:1 [3]. Une augmentation de la solubilité aqueuse, de la stabilité thermique ainsi que du pouvoir antioxydant après complexation de la Naringénine ont été mises en évidence. Inspirés par cette étude, nous avons entrepris le présent travail qui traite l'encapsulation dans deux molécules hôtes : β -CD native et 2-O-Me- β -CD notée (Me β -CD).

L'objectif principal visé est de mettre en évidence l'effet de la substitution de la β -CD sur la complexation de Naringénine. Pour ce faire, on basera nos investigations sur la compréhension du mode d'inclusion dans chaque cas, la prédiction des configurations les plus stables des complexes formés, les interactions intermoléculaires responsables de la formation de chacun des complexes ainsi que la détermination de quelques propriétés électroniques et thermodynamiques pour chaque cas. Une comparaison des résultats obtenus avec chacun des complexes Narg@ β -CD et Narg@Me β -CD permettra d'atteindre l'objectif de l'étude.

IV.2. Logiciels utilisés:

Dans ce travail nous avons utilisé les logiciels Chem office 3D Ultra [4] et Gaussian 09W [5] avec son interface graphique Gauss View[6]. Ce dernier est le plus récent de la série Gaussian, spécialement développé pour faciliter les calculs quantiques. Il est utilisé par de nombreux chimistes, physiciens, biologistes et autres pour faire émerger des propriétés divers des systèmes étudiés. Il sert entre autre à déterminer les propriétés électroniques, thermodynamique, tracer des spectres IR, RMN...A suivre des réactions chimiques, à étudier des états de transition....etc.

IV.3. Méthodologie de calcul :

IV.3.1. Construction du modèle :

La structure de la molécule invitée Naringenine optimisée à un niveau B3LYP/6-31G(d), est représentée dans la figure IV.1(b). Celle de la β -Cyclodextrine, extraite de la base de données du logiciel ChemOffice 3D Ultra, en se basant sur les données cristallographiques a servi à la construction de la molécule 2-O-Me- β -CD. Toutes deux ont été optimisées au même niveau de calcul DFT (Figure IV.1(c et d)) et ont servi comme structures de départ lors de la recherche conformationnelle du complexe le plus stable lors du processus d'inclusion.

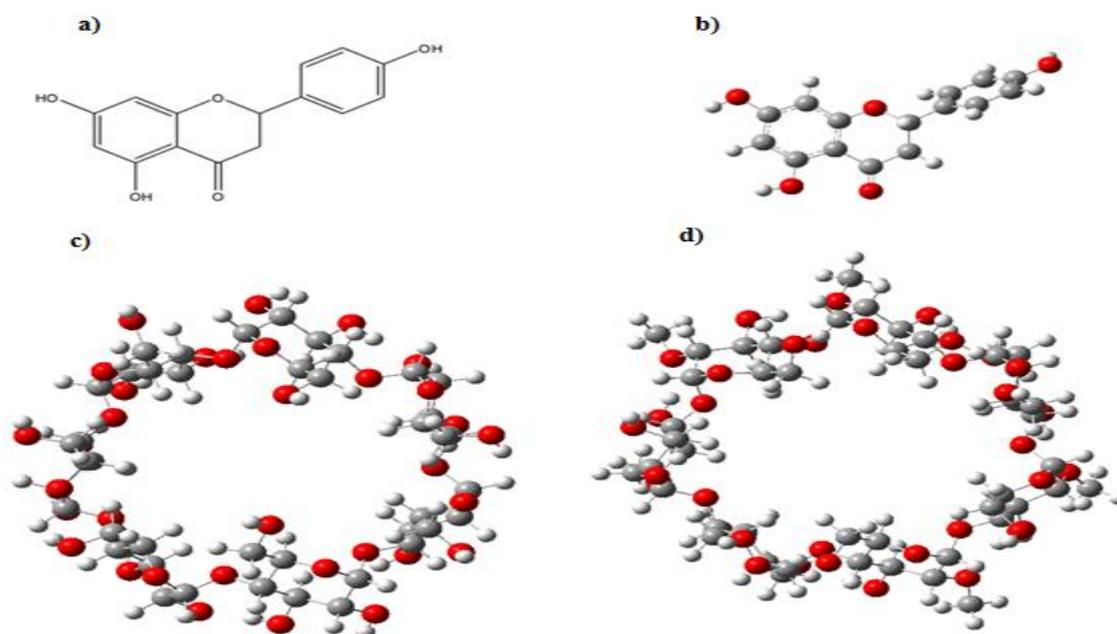


Figure IV.1 : Structure moléculaire de: a) Naringenine, b) Naringenine optimisée. C) β -CD optimisée, d) Me β -CD optimisées selon la méthode B3LYP/6-31G(d).

IV.3.2. Procédure d'inclusion :

Considérant le nombre élevé d'atomes ainsi que les moyens computationnels disponibles, nous avons opté pour le choix d'une méthode semi-empirique pour la procédure de docking : il s'agit de la méthode PDDG. Il est intéressant de mentionner que la reparamétrisation a fait que cette méthode fournit une bonne description des interactions de VdW et convient bien aux complexes intermoléculaires [7].

Le modèle d'inclusion adopté dans ce travail a été décrit par Liu et al [8] et suivi dans plusieurs études [9]. Pour la construction des complexes, les atomes d'oxygène glycosidiques

de la molécule hôte: β -CD ou Me β -CD ont été placés sur le plan XY ; leur centre de masse a été défini comme étant l'origine du système de. La molécule invitée placée sur l'axe Z est déplacée par pas de 1Å de -8Å à +8Å en maintenant la molécule hôte fixe. La position de Naringenine par rapport au plan équatorial de celle-ci est repérée par l'atome de référence C6* (Figure IV.2). La liaison intercyclique C6*-C8 est alignée sur l'axe Z.

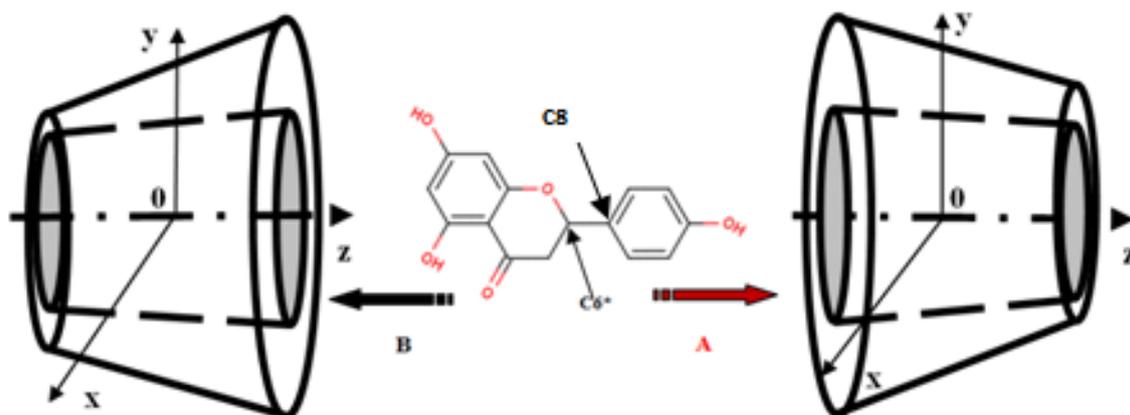


Figure IV.2 : Différentes orientations adoptées pendant le processus d'inclusion de Naringenine dans β -CD et Me β -CD [9]

Deux modèles d'inclusion ont été pris en compte (Figure IV.4): L'orientation 'A' dans laquelle le groupement hydroxy phényle de la Naringenine est orienté face à l'ouverture large de la molécule hôte et l'orientation 'B' dans laquelle le groupement chromanone est celui orienté vers l'ouverture large de la molécule hôte.

Lors de l'inclusion, pour chaque position Z, la géométrie du complexe a été entièrement optimisée par la méthode semi empirique PDDG. Une fois que le minimum d'énergie a été déterminé pour chaque orientation, Narg subit des rotations autour de l'axe OZ par angle de 20° de 0° à 360° afin de trouver une structure encore plus stable du complexe. Le système a été ré-optimisé à chaque position, sans imposer aucune restriction. Un calcul de fréquence nous permet de vérifier que les valeurs propres de la matrice Hessienne sont toutes positives et de conclure qu'il s'agit bien d'un minimum.

Notons qu'au cours de ce travail, on a réalisé le docking seulement pour Me β -CD, et on s'est contenté pour le complexe Narg@ β -CD d'exploiter directement les résultats du docking fourni par un précédent travail de notre encadreur [9]. Hors-mis ceci, le reste des

calculs semi-empiriques ou DFT ont été réalisés au cours de cette étude aussi bien pour le complexe Narg@ β -CD ou Narg@Me β -CD.

Pour estimer la stabilité relative des complexes, on a calculé l'énergie de complexation. Elle exprime la variation d'énergie accompagnant le processus de complexation de Narg dans la β -CD ou la Me β -CD. Elle se calcule selon l'équation (IV.1).

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{Narglibre}} + E_{\text{hotelibre}}) \quad (\text{IV.1})$$

E_{complexe} , $E_{\text{Narglibre}}$ et $E_{\text{hotelibre}}$ représentent respectivement l'énergie du complexe, de Naringenine et de la molécule hôte considérée avant complexation.

Une valeur négative de l'énergie de complexation est un signe que le processus de complexation est thermodynamiquement favorable et plus cette valeur est négative, meilleure est la stabilité du complexe.

IV.4. Résultats et discussions:

IV.4.1. Calculs semi-empiriques:

IV.4.1. 1. Recherche du minimum global:

Les calculs théoriques ont généré des structures avec des énergies minimales différentes, qui ont servi au tracé des courbes d'énergies potentielles en fonction de la position Z de l'atome de référence pendant le processus d'inclusion dans Me β -CD (Figure IV.3).

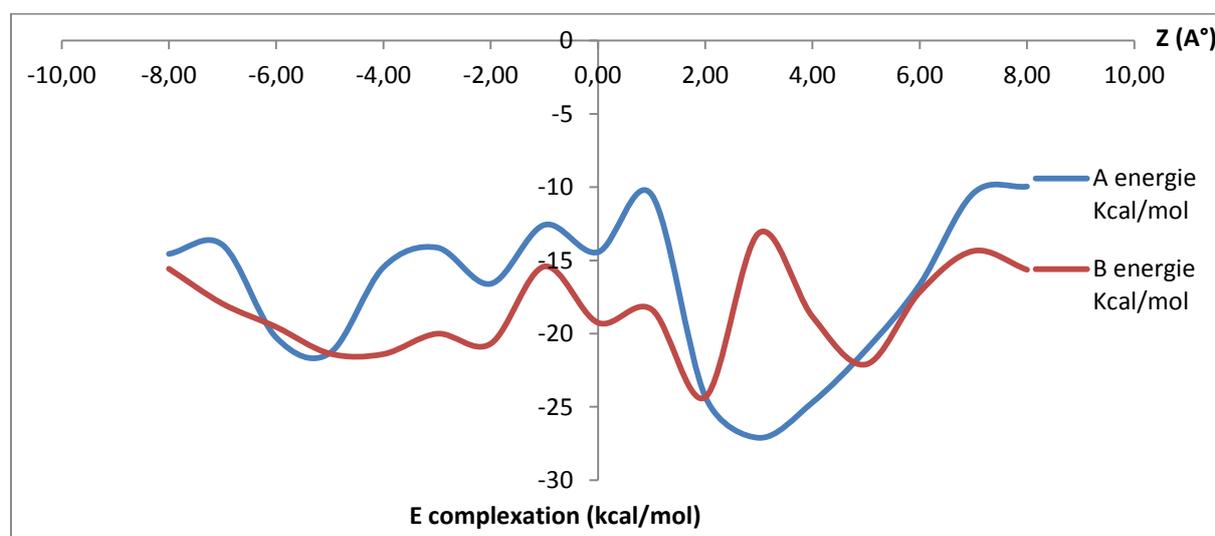


Figure IV.3: Variations de l'énergie de complexation lors du processus d'inclusion de Naringenine dans Me β -CD à différentes positions (Z) pour les deux orientations.

Nous remarquons que toutes les valeurs de $E_{complexation}$ sont négatives, ce qui démontre que la complexation de Naringenine dans Me β -CD est thermodynamiquement favorable. Chacune de ces courbes présente plusieurs minimum locaux, néanmoins, on peut distinguer pour chaque orientation une position correspondante à la structure la plus stable, de valeur énergétique plus basse : Minimum global.

- ❖ Pour l'inclusion dans la Me β -CD les minimums sont obtenus à:
 - $Z=+3A^\circ$ pour l'orientation A, l'énergie correspondante est évaluée à -27.11 kcal/mol
 - $Z=+2 A^\circ$ pour l'orientation B, l'énergie correspondante est -24.34 kcal/mol.

En comparant ces valeurs énergétiques pour les deux orientations étudiées la plus basse valeur de l'énergie de complexation est obtenue pour l'orientation A faisant d'elle l'orientation préférentielle adoptée lors de la formation du complexe Narg@Me β -CD.

- ❖ Pour l'inclusion dans la β -CD, les minimums obtenus [9] sont caractérisés par les énergies -19.12 et -25.63 kcal/mol respectivement pour l'orientation A et B. La différence énergétique est de -6.51kcal/mol en faveur de l'orientation B qui représente donc celle préférentielle pour le complexe Narg@ β -CD.

On conclue à ce niveau, que la substitution de la β -CD a causé une variation de l'environnement pour Narg ce qui a eu pour conséquence une variation dans l'orientation préférentielle suite à la complexation dans Me β -CD. Compte tenu des valeurs énergétiques plus basses pour l'orientation préférentielle A du complexe Narg@Me β -CD, on peut déduire une meilleure stabilité de ce dernier comparativement à celui Narg@ β -CD.

Tableau IV.1: Energies caractéristiques et paramètres thermodynamiques des complexes Narg@ β -CD and Narg@Me β -CD selon la méthode PDDG

Paramètres	Narg_A@ β - CD	Narg_B@ β - CD	Narg_A@Me β - CD	Narg_B@Me β - CD
$E_{complex}$ (kcal/mol)	-1662.42	-1668.93	-1614.17	-1611.4
$E_{complexation}$ (kcal/mol)	-19.12	-25.63	-27.11	-24.34
H_f	-703.20	-710.86	-540.09	-536.43
ΔH° ^a	-16.53	-24.19	-24.12	-20.46
G_f	-833.71	-839.13	-685.46	-683.543
ΔG° ^a	2.48	-2.94	-6.47	-4.55
$S \cdot 10^3$	437.73	430.23	487.57	493.40
$\Delta S^\circ \cdot 10^3$ ^a	-63.77	-71.27	-59.22	-53.38

Toutes les énergies sont en Kcal/mol.

^a $\Delta A^\circ = A_{complex} - (A_{hôte} + A_{Narg})$, A = H, G or S at P=1atm and T=298.15K.

IV.4.1.2. Analyse thermodynamique du processus de complexation de Naringenine :

Pour l'étude thermodynamique du processus d'inclusion, les calculs ont été effectués sous vide à 1 atmosphère et à 298.15 K par la méthode PDDG. Les propriétés thermodynamiques, la variation d'enthalpie (ΔH), l'énergie libre de Gibbs (ΔG) et la variation d'entropie (ΔS) sont données dans le tableau IV.1. D'après les résultats obtenus nous constatons que les réactions de complexation avec les deux hôtes sont exothermiques quel que soit l'orientation considérée, parce que les variations d'enthalpie sont négatives. Ce qui suggère que les deux procédés d'inclusion sont conduits enthalpiquement dans la nature. La variation d'entropie (ΔS) est également négative, ce qui peut être expliqué par une perte dans la liberté de rotation et de translation du soluté suite à la complexation impliquant une augmentation de l'ordre dans le système [10]. Les valeurs de ΔG sont négatives pour les deux orientations préférentielles, ce qui indique que le processus d'inclusion de Naringenine est spontané dans la nature. Cette complexation étant plus favorable pour le complexe Narg@Me β -CD vu les valeurs plus négatives de la variation d'enthalpie libre.

IV .4.1.3. Description de la structure géométrique optimale du complexe Narg@ β -CD et Narg@Me β -CD:

La figure IV.4 présente les différentes structures géométriques correspondantes aux minimums énergétiques des courbes d'énergies potentielles obtenues selon la méthode PDDG.

- ❖ On constate pour le complexe Narg@ β -CD (**Figure IV.4 a et b**) que Naringenine est profondément incluse dans la β -CD, le groupement hydroxyphenyl étant situé du côté des hydroxyls primaires pour l'orientation A et du côté des hydroxyls secondaires pour l'orientation B.
- ❖ Pour les complexe Narg@Me β -CD (**Figure IV4 a ' et b'**) l'inclusion est partielle. En effet, pour l'orientation A, le groupement hydroxychromanone est situé à la périphérie de l'ouverture étroite de Me β -CD, alors que celui hydroxyphenyl est entièrement à l'extérieur de la cavité avec une inclinaison bien prononcée. Pour l'orientation B, le groupement hydroxy chromanone est externe à la cavité du côté primaire alors que celui hydroxyphényl est bien incrusté Me β -CD.

Pour ces quatre structures, aucun pont hydrogène n'est signalé selon PDDG.

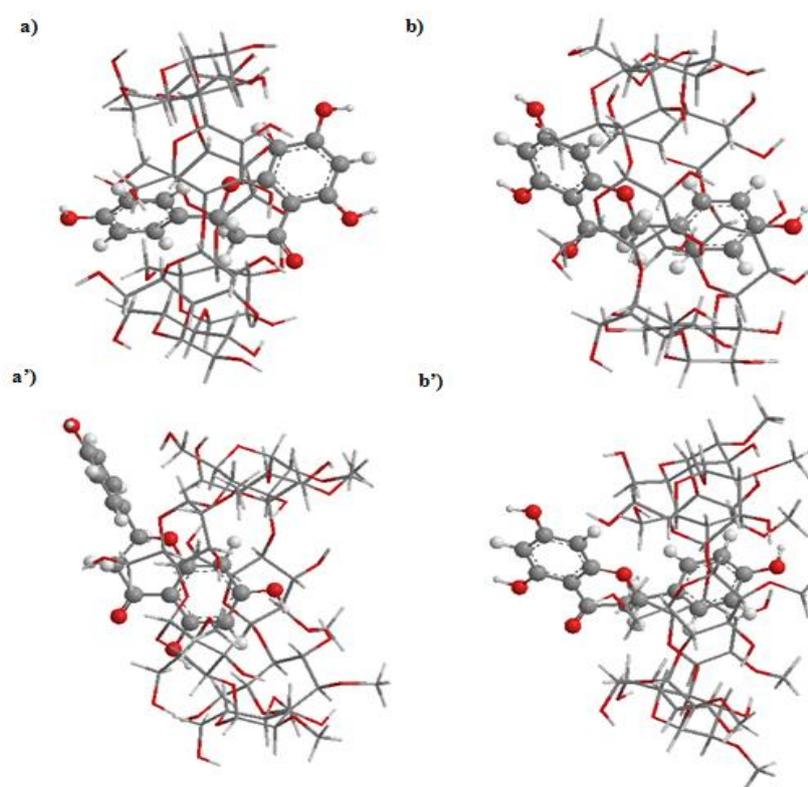


Figure IV.4. Structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode PDDG : a) et b) complexe Narg@ β -CD, a') et b') complexe Narg@Me β -CD, respectivement en orientation 'A' et 'B'

IV.4.1.4. Calcul des orbitales frontières et des descripteurs de réactivité globale :

En outre, nous avons étudié les orbitales HOMO et LUMO dans chaque orientation et pour chaque hôte et calculé la différence énergétique entre ces orbitales frontières qui représente un important critère de stabilité. Les résultats obtenus selon PDDG sont récapitulés dans le tableau **IV.2**. L'écart énergétique ($\Delta E_{HOMO-LUMO}$) correspond aux valeurs -8.93 et -8.86eV pour les orientations B et A, respectivement pour les complexes Narg@ β -CD et Narg@Me β -CD.

Par ailleurs, à partir des énergies des orbitales frontières on a procédé au calcul des descripteurs de réactivité globale grâce aux formules proposées par Parr et Pearson utilisant le théorème de Koopmans [11-12]: il s'agit de la dureté chimique (η), du potentiel chimique électronique (μ).

$$\eta = -\frac{1}{2}(E_{HOMO} - E_{LUMO}) \quad (\text{IV.2})$$

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (\text{IV.3})$$

La dureté chimique représente la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électrons qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte, on peut donc parler d'une mesure de la réactivité chimique. Le potentiel chimique électronique rend compte de la disposition d'un système moléculaire à attirer les électrons. A partir de ces deux paramètres on peut déterminer l'indice globale d'électrophilie défini par l'équation suivante:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{IV.4})$$

Tableau IV.2: Energies des orbitales frontières et descripteurs de réactivité globale des complexes Narg @ β -CD et Narg @ Me β -CD issus des calculs PDDG.

Parametres	Narg_A@ β - CD	Narg_B@ β - CD	Narg_A@Me β - CD	Narg_B@Me β - CD
E_{HOMO} (eV) ^a	-9.38	-9.37	-9.28	-9.09
E_{LUMO} (eV) ^b	-0.42	-0.44	-0.41	0.25
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	-8.95	-8.93	-8.86	-9.34
Dipole (D) ^c	5.30	8.13	6.68	4.03
μ (eV) ^d	-4.90	-4.91	-4.85	-4.42
η (eV) ^e	4.48	4.46	4.43	4.67
ω ^f	2.68	2.70	2.65	2.09

^a Energie de la plus haute orbitale moléculaire occupée.

^b Energie de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée.

^c Moment Dipolaire en Debye.

^d Potentiel chimique électronique.

^e Dureté chimique.

^f Index d'électrophilicité globale.

On constate que le caractère électrophile, exprimant la tendance à accepter les électrons pour se stabiliser, est plus important pour les orientations préférentielles B et A respectivement, des complexes Narg@ β -CD et Narg@Me β -CD, ce qui est prouvé par les plus faibles valeurs de η (4.46eV et 4.43 eV) pour ces mêmes orientations. De même pour les valeurs du moment dipolaire, montrant une forte corrélation avec le comportement de complexation des molécules.

En comparant au final les deux complexes, on constate un plus grand caractère électrophile du complexe Narg@ β -CD, qui est aussi plus polarisé compte tenu de l'importance de son moment dipolaire.

IV.4.2.Calculs DFT :

IV.4.2.1. Détermination et Description de la structure géométrique optimale du complexe Narg@ β -CD et Narg@Me β -CD dans le vide et dans l'eau:

Afin de s'assurer des résultats obtenus par la méthode semi-empirique, nous avons procédé à des calculs à un niveau DFT. Nous avons utilisé la méthode wB97X-D

correspondant à la dernière fonctionnelle de Head-Gordon et al, qui comprend une correction empirique explicite pour les interactions de dispersion (forces de Londres) [13]. Nous avons considéré les deux milieux : vide et eau. Le tableau **IV.3** récapitule les énergies caractéristiques des complexes Narg @ β -CD et Narg@Me β -CD obtenus en utilisant la base d'orbitales atomiques 3-21G*. En comparant ces valeurs énergétiques, la plus basse valeur de l'énergie de complexation est obtenue pour l'orientation B du complexe Narg@ β -CD, avec une différence énergétique de -7.70 kcal/mol et -4.28 kcal/mol dans le vide et dans l'eau, faisant d'elle l'orientation préférentielle. Pour le complexe Narg@Me β -CD, la différence énergétique est par contre en faveur de l'orientation A. Elle est de -2.74 kcal/mol et -2.31 kcal/mol, respectivement en phase gazeuse et aqueuse. On assiste à une déstabilisation relative des complexes suite à la solvation. En outre, compte tenu des valeurs du moment dipolaire, une plus grande polarisation est constatée pour le complexe Narg @ β -CD particulièrement lors de la solvation. Il ya donc une concordance entre les résultats de la méthode semi-empirique PDDG et DFT-D/wB97X-D.

Tableau IV.3: Energies caractéristiques des complexes Narg@ β -CD et Narg@Me β -CD issus des calculs wB97X-D/3-21G*.

Parametres	Narg_A@β- CD	Narg_B@β- CD	Narg_A@Meβ- CD	Narg_B@Meβ- CD
Vide				
$E_{complex}$ (kcal/mol)	-3263233.56	-3263241.26	-3434882.44	-3434879.8
$E_{complexation}$ (kcal/mol)	-90.79	-98.49	-74.07	-71.33
Dipole (D)	5.3	8.13	6.68	4.03
Eau				
$E_{complex}$ (kcal/mol)	-3263277.45	-3263281.73	-3434928.82	-3434926.51
$E_{complexation}$ (kcal/mol)	-80.75	-85.03	-67.05	-64.74
Dipole (D)	8.25	15.74	12.6	5.34

Les structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode wB97X-D/3-21G* dans le vide et dans l'eau, sont illustrés dans la figure Figure IV.5.

- ❖ Pour le complexe Narg@ β -CD (**Figure IV.5 a et a'**) on constate une inclusion totale de Narg dans la cavité de β -CD avec le groupement hydroxyphenyl situé du côté des hydroxyls secondaires, alors que le groupement hydroxy chromanone est du côté des hydroxyles primaires. Des liaisons hydrogènes sont formées entre les molécules hôte et invité: il s'agit de O₁₄₉...H₁₃₇ et O₁₅₂...H₁₃₂ correspondant toutes deux à la valeur de d_{O...H} 1.7 Å dans le vide. Alors que dans l'eau, s'établissent quatre liaisons hydrogènes : O₆₀...H₁₇₈, O₅₉...H₁₇₅, O₆₆...H₁₇₂ et O₅₀...H₁₇₆ un d_{O...H} de 2.3, 2.7, 2.2 et 2.4 Å, respectivement.
- ❖ Pour le complexe Narg@Me β -CD (**Figure IV.5 b et b'**) on constate une inclusion partielle de Naringénine dans laquelle le groupement hydroxy chromanone est complètement incrusté dans la cavité de Me β -CD alors que celui hydroxyphenyl est externe du côté des hydroxyls primaires. Aucune liaison hydrogène n'est formée dans le vide mais en phase aqueuse il y'en a plusieurs : O₄₃...H₁₉₂, O₄₅...H₁₉₄, O₅₀...H₁₉₂, O₅₉...H₁₉₅, O₁₆₉...H₈₃, O₁₇₀...H₁₁₇, O₁₇₁...H₁₀₂, O₁₇₁...H₁₀₉ et O₁₇₂...H₁₅₄, les distances d_{O...H} respectives sont 2.5, 2.2, 2.0, 2.5, 2.7, 2.3, 2.3, 2.3 et 2.4 Å.

Au final on voit bien la grande variation structurale entre les complexes formés avec la β -CD native et celle modifiée c.à.d. l'effet de la substitution est mis en évidence structurellement.

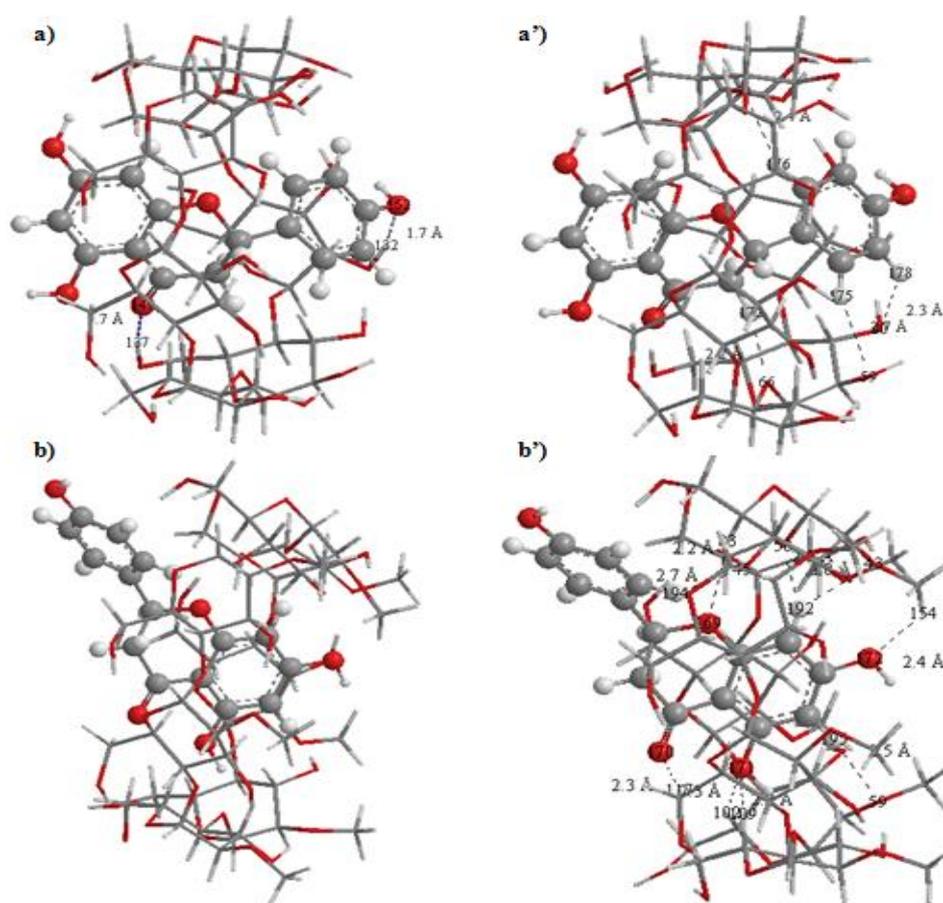


Figure IV.5. Structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode wB97X-D/3-21G*: a) et a') complexe Narg@ β -CD, b) et b') complexe Narg@Me β -CD, respectivement dans le vide et dans l'eau.

IV.4.2.2. Calcul des orbitales frontières et des descripteurs de réactivité globale dans le vide et dans l'eau:

Les résultats obtenus selon la méthode wB97X-D/3-21G*, regroupés dans le Tableau IV.4 ont révélé que la grande valeur de la dureté chimique est obtenue pour le complexe Narg@Me β -CD selon l'orientation préférentielle A. Les valeurs sont estimées à 4.24eV et 4.25eV contre 4.15eV et 4.16eV pour l'orientation préférentielle B du complexe Narg@ β -CD respectivement dans le vide et dans l'eau. Ceci est en parfaite concordance avec le caractère électrophile plus important dans les complexes Narg@ β -CD aussi bien dans le vide que dans l'eau. Les résultats coïncident avec ceux de la méthode PDDG.

Tableau IV.4: Orbitales moléculaires frontières et descripteurs de réactivité globale des complexes Narg @ β -CD et Narg @ Me β -CD issus des calculs wB97X-D/3-21G*.

Parametres	Narg_A@ β - CD	Narg_B@ β - CD	Narg_A@Me β - CD	Narg_B@Me β - CD
<i>Vide</i>				
E_{HOMO} (eV) ^a	-8.28	-8.19	-7.99	-8.19
E_{LUMO} (eV) ^b	0.04	0.11	0.48	0.09
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	-8.32	-8.30	-8.48	-8.28
μ (eV) ^c	-4.12	-4.04	-3.75	-4.05
η (eV) ^d	4.16	4.15	4.24	4.14
ω ^e	2.04	1.97	1.66	1.98
Eau				
E_{HOMO} (eV) ^a	-8.41	-8.15	-8.04	-8.44
E_{LUMO} (eV) ^b	0.16	0.17	0.46	0.02
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	-8.57	-8.32	-8.50	-8.47
μ (eV) ^c	-4.13	-3.99	-3.79	-4.21
η (eV) ^d	4.28	4.16	4.25	4.23
ω ^e	1.99	1.91	1.69	2.09

^a Energie de la plus haute orbitale moléculaire occupée.

^b Energie de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée.

^c Potentiel chimique électronique.

^d Dureté chimique.

^e Index d'électrophilicité globale.

IV.4.2.3. Transfert de charge :

Les charges Mulliken des atomes de la molécule Naringenine calculées avant et après complexation sont récapitulées dans le tableau IV.5. On constate une nette variation entre elles suite à la complexation. En effet, la valeur passe d'une charge nulle pour la molécule Naringenine libre à une valeur négative de -0.1417 ou positive de 0.949 dans le complexe Narg@ β -CD, respectivement dans le vide ou dans l'eau. Ceci s'explique par un transfert de

charge entre la molécule hôte et invitée, lors duquel Naringenine joue le rôle d'accepteur en phase gazeuse et de donneur en phase aqueuse. Au contraire, suite à la complexation dans Me β -CD, la charge nulle de Narg passe à une valeur positive de 0.0172 dans le vide et négative de 0.0765 dans l'eau passe ce qui correspond à un transfert de charge intermoléculaire lors duquel Naringenine joue le rôle de donneur en phase gazeuse et d'accepteur en phase aqueuse. Ainsi, l'influence de la substitution de CD sur le sens du transfert de charge est clairement mise en évidence.

Tableau IV.5. Charge Mulliken des atomes de Naringenine avant et après complexation selon la méthode wB97X-D/3-21G* dans le vide et dans l'eau.

# des atomes	dans le vide			dans l'eau		
	Narg libre	Narg@ β - CD	Narg@Me β - CD	Narg libre	Narg@ β - CD	Narg@Me β - CD
	(qi)	(qi)	(qi)	(qi)	(qi)	(qi)
O1	-0.5816	-0.5773	-0.5608	-0.5856	-0.5834	-0.5685
O2	-0.4691	-0.5323	-0.4876	-0.5173	0.5479	-0.5173
O3	-0.6043	-0.6125	-0.6715	-0.6321	-0.6300	-0.6795
O4	-0.6289	-0.6785	-0.6240	-0.6476	-0.6939	-0.6360
O5	-0.6311	-0.6714	-0.6250	-0.6514	-0.6858	-0.6457
C6	-0.0293	-0.0370	-0.0631	-0.0374	-0.0357	-0.0744
C7	-0.5009	-0.5596	-0.5073	-0.5047	-0.5586	-0.5160
C8	-0.0139	-0.0323	-0.0271	-0.0238	-0.0402	-0.0437
C9	-0.1406	-0.1593	-0.1550	-0.1525	-0.1641	-0.1648
C10	0.4675	0.5041	0.4892	0.4674	0.5083	0.4810
C11	0.3327	0.3382	0.2909	0.3297	0.3486	0.2940
C12	0.3531	0.3488	0.3613	0.3470	0.3521	0.3724
C13	-0.2381	-0.3236	-0.2836	-0.2600	-0.3230	-0.2936
C14	-0.2193	-0.2407	-0.2174	-0.2323	-0.2516	-0.2232
C15	-0.2095	-0.2348	-0.2633	-0.2249	-0.2388	-0.2511
C16	-0.2906	-0.2630	-0.2827	-0.2971	-0.2708	-0.3083
C17	0.3192	0.3441	0.3197	0.3204	0.3423	0.3088
C18	-0.2150	-0.2221	-0.2198	-0.2378	-0.2366	-0.2392

C19	-0.2492	-0.2449	-0.3076	-0.2620	-0.2497	-0.3126
C20	0.2985	0.2561	0.3023	0.2933	0.2443	0.2923
H21	0.2446	0.3905	0.2445	0.2609	0.4137	0.2712
H22	0.2548	0.4206	0.2627	0.2626	0.4203	0.2701
H23	0.2634	0.4102	0.2767	0.2727	0.4179	0.2849
H24	0.2541	0.2563	0.3076	0.2559	0.2700	0.2970
H25	0.2190	0.298205	0.2300	0.2434	0.2964	0.2513
H26	0.2425	0.2770	0.2796	0.2477	0.2860	0.2753
H27	0.1944	0.2463	0.2532	0.2512	0.2467	0.2390
H28	0.2398	0.2236	0.2509	0.2479	0.2353	0.2566
H29	0.2102	0.2482	0.2334	0.2463	0.2535	0.2539
H30	0.3763	0.2348	0.4401	0.4077	0.2529	0.4348
H31	0.3781	0.2347	0.3912	0.4107	0.2365	0.4091
H32	0.3732	0.2159	0.3797	0.4017	0.2385	0.4057
Transfert de charge	0.0000	-0.1417	0.0172	0.0000	0.949	-0.0765

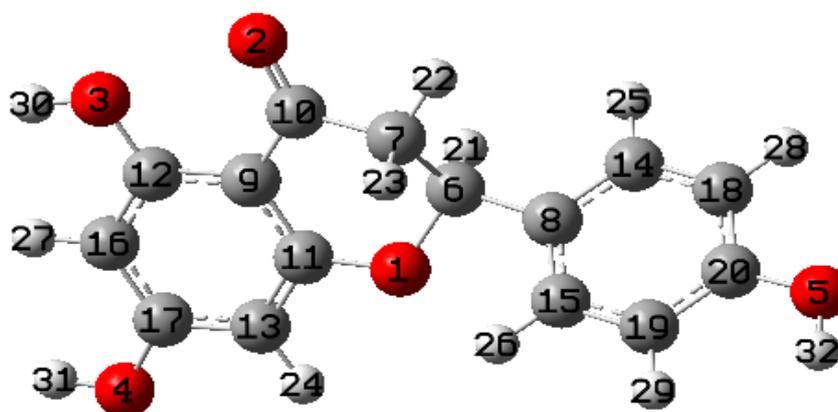


Figure IV.6. Numérotation adoptée pour Naringenine.

IV.4.2.4. Analyse NBO:

L'analyse NBO permet de quantifier les interactions intermoléculaires par évaluation de l'énergie de stabilisation $E(2)$ estimée par la théorie de perturbation de second ordre [14]. Celle-ci est associée à l'interaction entre orbitale liante BD et antiliante BD^* , ainsi qu'aux liaisons hydrogènes intermoléculaires de type $Y...HX$, entre le doublet libre $LP(Y)$ de l'

accepteur de proton et l' orbitale anti liante $\sigma^*(\text{H-X})$ du donneur de proton. Les valeurs que nous avons obtenues à un niveau wB97X-D/3-21G* sont indiquées dans le tableau IV.6 pour les complexes les plus stables de Narg@ β -CD et Narg@Me β -CD solvatés.

L'analyse des résultats du complexe Narg@ β -CD, montre l'existence d'une transition entre l'orbitale donneuse $\sigma\text{C5-H83}$ et celle acceptrice $\sigma^*\text{C160-H174}$ typique d'une interaction Van der Waals. Les interactions dominantes sont celles entre électrons délocalisés d'atomes d'oxygène et les orbitales antiliantes $\sigma^*\text{C-H}$. En effet quatre liaisons hydrogènes contribuent fortement à la stabilisation du complexe : elles correspondent aux interactions entre les électrons non liés des oxygènes des hydroxyles secondaires O_{60} , O_{59} et les orbitales antiliantes $\sigma^*\text{C165-H178}$ et $\sigma^*\text{C161-H175}$, dont les énergies correspondantes sont respectivement 3.82 et 1.36 kcal/mol. Ainsi que celles entre électrons délocalisés des oxygènes interglucosidiques O_{66} , O_{50} et les orbitales donneuses de proton $\sigma^*\text{C154-H172}$ et $\sigma^*\text{C162-H176}$. La première est la plus importante, elle est associée à une énergie de stabilisation de 7.97 kcal/mol. Notons que la liaison hydrogène $\text{O}_{59}\dots\text{H175}$ est classée faible puisque son énergie de stabilisation est dans l'intervalle [0.5-2] kcal/mol, les trois autres sont classées comme conventionnelles fortes puisque leurs énergies sont >2 kcal/mol.

Concernant le complexe Narg@Me β -CD, lorsque Me β -CD joue le rôle de donneur les interactions entre orbitales liantes de type $\sigma\text{C-H}$ et celles vacantes $\sigma^*\text{C-H}$ jouent un rôle plus important que dans les complexes formés avec la β -CD native. Ces interactions sont typiques des interactions Van der Waals et la plus importante a lieu entre l'orbitale donneuse $\sigma\text{C18-H96}$ et celle accepteur $\sigma^*\text{C174-H189}$ dont l'énergie de stabilisation est de 1.27 kcal/mol. On remarque aussi l'existence de sept interactions entre les électrons non liés des oxygènes méthylés O_{43} et O_{59} et les orbitales antiliantes respectivement $\sigma^*\text{C181-H192}$ et $\sigma^*\text{C184-H195}$ de Naringenine, ainsi qu'entre les oxygènes interglucosidiques O_{45} , O_{50} , O_{77} et les orbitales donneuses de proton $\sigma^*\text{C183-H194}$, $\sigma^*\text{C181-H192}$ et $\sigma^*\text{C187-H197}$. Cette dernière est classée comme liaison hydrogène faible puisque son énergie est 0.62 kcal/mol. Celles restantes sont fortes et la plus importante d'énergie 8.88 kcal/mol correspond à $\text{O}_{50}\dots\text{C180-H192}$. Lorsque Narg joue le rôle du donneur, on remarque qu'aux transitions $\sigma\text{C-H} \rightarrow \sigma^*\text{C-H}$ s'ajoutent de nouvelles interactions entre orbitales liantes π et $\sigma^*\text{C-H}$ dont la plus importante correspond à $\pi\text{C187-C188} \rightarrow \sigma^*\text{O}_{47}\text{-H128}$ d'énergie 2.95 kcal/mol. Les liaisons hydrogènes sont aussi nombreuses dans ce cas, elles sont classées en deux catégories :

faibles et fortes dont la plus importante d'énergie 2.14kcal/mol s'établit entre LP(2) O171 et l'orbitale antiliante σ^* C23-H102.

Ainsi nous remarquons après l'analyse NBO la différence dans le type et force des interactions stabilisantes de chacun des deux complexes de Naringenine. En effet, alors que les liaisons hydrogènes fortes prédominent dans le complexe Narg @ β -CD, une association entre interactions de type VdW et liaisons hydrogènes conventionnelles faibles et fortes représentent les forces motrices dans les complexes d'inclusion Narg@Me β -CD. Ceci est encore un autre effet engendré par la substitution de la β -CD sur le phénomène de complexation.

Tableau IV. 6. Energies de stabilisation des plus importantes interactions donneur-accepteur dans les complexe Narg@ β -CD et Narg@Me β -CD complexes dans l'eau selon la méthode wB97X-D/3-21G*.

Donneur	Accepteur	E ⁽²⁾ (kcal/mol)
Narg @ β-CD		
β-CD donneur	Narg accepteur	
BD(1)C5-H83	BD*(1)C160-H174	1.35
LP(1)O50	BD*(1)C162-H176	2.63
LP(1)O59	BD*(1)C161-H175	1.36
LP(2)O60	BD*(1)C165-H178	3.82
LP(1)O66	BD*(1)C154-H172	7.97
Narg @ Meβ-CD		
Meβ-CD donneur	Narg accepteur	
BD(1) C18-H96	BD*(1) C174-H189	1.27
BD(1) C41-H123	BD*(1) 183-H194	1.00
BD(1) C42-H124	BD*(1)C175-H191	1.26
LP(1)O43	BD*(1)C181-H192	2.04
LP(1)O45	BD*(1)C183-H194	2.03
LP(2)O45	BD*(1)C183-H194	4.62
LP(1)O50	BD*(1)C181-H192	8.88
LP(2)O50	BD*(1)C181-H192	3.06
LP(1)O59	BD*(1)C184-H195	3.00
LP(1)O77	BD*(1)C187-H197	0.62

Narg donneur	Me β -CD accepteur	
BD(2)O170-C178	BD*(1)C36-H117	2.08
BD(1)C174-H189	BD*(1)C18-H96	1.04
BD(2)C176-C183	BD*(1)C12-H52	1.24
BD(2)C180-C184	BD*(1)C21-H100	1.46
BD(1)C184-H195	BD*(1)C21-H100	1.03
BD(2)C187-C188	BD*(1)O47-H128	2.95
LP(1)O169	BD*(1)C5-H83	1.10
LP(1)O169	BD*(1)C12-H52	0.84
LP(1)O170	BD*(1)C36-H117	1.92
LP(1)O171	BD*(1)C23-H102	1.31
LP(1)O171	BD*(1)C30-H110	1.40
LP(2)O171	BD*(1)C21-H100	0.75
LP(2)O171	BD*(1)C23-H102	2.14
LP(2)O171	BD*(1)C29-H109	1.33
LP(1)O172	BD*(1)C126-H154	1.64
LP(2)O172	BD*(1)C126-H 154	0.65

Références bibliographiques :

- [1] FL. Yen, TH. Wu, LT. Lin, TM. Cham, CC. Lin. Naringenin-loaded nanoparticles improve the physicochemical properties and the hepatoprotective effect of naringenin in orally administrated rats with CCl₄-induced acute liver failure. *PharmRes* 2008 , 26, 893–902.
- [2] DV. Ratnam, DD. Ankola, V. Baradwaj, D. K. Sahana, M.N.V. Ravikumar, Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: a pharmaceutical perspective. *J Control Release* 2006, 113, 189–207.
- [3] F. Cuevas, S. Di Stefano, J.O. Magrans, P. Prados, L. Mandolini, J. de Mendoz, Toward an Artificial Acetylcholinesterase, *Chem. Eur. J*, 2000, 6, 3228-34.
- [4] Chem office 3D Ultra V10 , Cambridge software , 2006 .
- [5] M.J. Frisch , G.W. Trucks , H.B. Schlegel , G.E. Scuseria , M.A. Robb et al , Gaussian , Inc. Wallingford CT , 2009..
- [6] GaussView., Version 5; Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS 2009.
- [7] M.P. Repasky, J. Chandrasekhar, W.L. Jorgensen, PDDG/PM3 and PDDG/MNDO: improved semiempirical methods . *J. Comput.Chem.*, 2002, 23(16), 1601–1622, 2002.
- [8] L. Liu, Q.X.Guo, J. Incl. Phenom. *Macrocycl. Chem.*, 2004, 50, 95.
- [9] L. Seridi, A. Boufelfel, Naringenin encapsulation in β -CD and in heptakis (2,6-di-*O*-methyl)- β - CD:NMR, NBO and QTAIM analysis, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 2018, 90(3–4), 287–304.
- [10] I.V. Terekhova, A.O.Romanova, R.S. Kumeev, M.V. Fedoro, *J. Phys. Chem.B*114, 2010, 12607-13.
- [11] Z. Zhou, R.G.Parr, activation hardness : new index for describing the orientation of electrophil aromatic substitution *J. Am.Chem Soc.* 1990, 112, 5720-5724.
- [12] R.G. Paeson, Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases , *J.Chem.Educ .*, 1987, 64 , 561-567.
- [13] J.D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, 10, 6615–6620.
- [14] B. Miehlich , A Savin , H Stoll , H Preuss , *Chem . Phys .Lett .* , 1989, 157, 200 .

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans ce travail nous avons étudié par modélisation les complexes d'inclusion de Naringenine dans la β -CD et 2-O-Me- β -CD de stoechiométrie 1 :1, dans le vide et dans l'eau.

La comparaison des résultats acquis pour chaque complexe par la méthode semi-empirique PDDG et DFT-D//wB97X-D/3-21G* a permis de ressortir les différences structurales, la variation de diverses propriétés ainsi que des interactions impliquées dans la stabilisation des complexes étudiés. Ainsi on peut dire que la substitution de la β -CD a causé une variation de l'environnement pour Narg ce qui a eu pour conséquence :

- ❖ Une variation de l'orientation préférentielle : 'B' pour Narg@ β -CD et 'A' pour Narg@Me β -CD.
- ❖ L'inclusion est totale pour le complexe Narg@ β -CD : le groupement hydroxyphenyl du côté des hydroxyles secondaires, alors que le groupement hydroxy chromanone est du côté des hydroxyles primaires.
- ❖ L'inclusion est partielle pour le complexe Narg@Me β -CD : le groupement hydroxy chromanone est complètement incrusté dans la cavité de Me β -CD alors que celui hydroxyphenyl est externe du côté des hydroxyles primaires.
- ❖ Caractère électrophile et polarisation du complexe Narg@ β -CD plus prononcé que Narg@Me β -CD
- ❖ Naringenine joue le rôle d'accepteur en phase gazeuse et de donneur en phase aqueuse dans le complexe Narg@ β -CD.
- ❖ Naringenine joue le rôle de donneur en phase gazeuse et d'accepteur en phase aqueuse dans le complexe Narg@Me β -CD.
- ❖ Les liaisons hydrogènes fortes prédominent dans le complexe Narg @ β -CD,
- ❖ Une association entre interactions de type VdW et liaisons hydrogènes conventionnelles faibles et fortes représentent les forces motrices dans les complexes d'inclusion Narg@Me β -CD.