

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**

---

---

**Investigations computationnelles de l'influence de la  
modification de la Béta-cyclodextrine par l'hydroxypropyl,  
sur la complexation d'une flavonoïde**

---

---

**Filière** : Génie des Procédés

**Spécialité** : Génie chimique

**Présenté par :**

ACHOURI Aya

**Sous la direction de :**

Pr. Lynda SERIDI-BOUFELFEL

Juillet 2022

## *Dédicace*

*Louange à Dieu qui m'a aidée à terminer ce travail et m'a donné la force de le faire.*

*Je dédie ce modeste mémoire :*

*A ma très Chère Mère, Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.*

*« J'espère ma mère que je serai toujours à la hauteur de tes attentes »*

*A mon cher frère: Ramzi, tu m'as toujours aidé et ces quelques lignes sont insuffisantes pour exprimer mon profond amour et ma reconnaissance pour les honorables services soutenus.*

*«Que ce mémoire puisse te traduire ma profonde affection».*

*Sans oublier mes très chères amies et collègues.*

*A tous ceux que j'aime et que je respecte.*

## Remerciements

قال الله تعالى: (وماتوفيقي إلا بالله عليه توكلت وإليه أنيب)

*En premier lieu je tiens à dire « El-Hamdouli'Allah », et remercie DIEU le tout puissant pour la patience, la santé, la volonté et l'aide qu'il m'a donné durant toutes ces années d'études et toutes les épreuves de la vie.*

*Je remercie chaleureusement mon encadreur Madame la Professeur SERIDI-BOUFELFEL Lynda de m'avoir fait confiance, de m'avoir donné des encouragements et de bon conseils ; plus particulièrement je vous remercie de votre patience, votre gentillesse et votre aide précieuse ; c'est grâce à vous que j'ai pu mener à terme ce travail.*

*Ensuite, je tiens à remercier les membres de jury pour avoir accepté de juger ce manuscrit et de m'apporter, éventuellement, leurs points de vue sur mon travail.*

*J'exprime ma reconnaissance et mes sincères remerciements pour tous mes enseignants.*

*Enfin, je n'oublierai pas mes amis et mes collègues d'études sans exception.*

*Un grand merci à tous.*

## Sommaire

	Page
Résumé	VII
Abstract	VIII
Liste des figures	IX
Liste des tableaux	X
Liste des abréviations	XI
Introduction générale	1
Références bibliographiques	3

### Chapitre I: Molécules hôte et invité

I.1. Introduction	4
I.2. Les Cyclodextrines	4
I.2.1. Historique	4
I.2.2. Définition et structure	4
I.2.3. Nomenclature des cyclodextrines	5
I.2.4. Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines	6
I.2.4.1. Cyclodextrines natives	6
I.2.4.2. Les Cyclodextrines modifiées	8
I.2.5. Toxicité	12
I.2.6. Applications des cyclodextrines	13
I.3. Naringénine	14
I.3.1. Description de Naringénine	14
I.3.2. Identité chimique et propriétés physiques de Naringénine	14
I.3.3. Propriétés pharmacologiques de Naringénine	15
I.3.4. Toxicité	15
I.3.5. Naringénine dans les essais cliniques	16
Références bibliographiques	17

### Chapitre II: Complexation-inclusion dans les cyclodextrines

II.1. Définition d'un complexe d'inclusion	22
II.2. Mécanisme de la complexation dans les cyclodextrines	22
II.3. Thermodynamique de la complexation	24
II.4. Diagrammes de solubilité	25
II.5. Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires	27
II.5.1. L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques)	27
II.5.2. Interaction de Van der Waals	27
II.5.3. La liaison d'hydrogène	28
II.5.4. L'interaction hydrophobique	28
II.5.5. Energie de polarisation	28

II.5.6.L'interaction par transfert de charge	29
II.5.7.Relaxation de la contrainte conformationnelle	29
II.6.Les conséquences de la complexation	30
II.7.Méthodes théoriques de caractérisation des complexes d'inclusion	30
Références bibliographiques	31

### Chapitre III : Modélisation moléculaire

III.1.Introduction	34
III.2.Objectifs de la modélisation moléculaire	36
III.3. Méthodes de la modélisation moléculaire	36
III.3.1.Les méthodes quantiques	36
III.3.1.1.Les méthodes ab-initio	38
III.3.1.2.Méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT	41
III.3.1.3.Méthode semi-empiriques	45
III.3.2.Mécanique Moléculaire	47
III.3.3.Dynamique Moléculaire	50
III.3.4.La méthode ONIOM	50
III.4.Solvatation	51
III.4.1.Solvatation implicite	52
III.4.2.Solvatation explicite	52
III.5.L'analyse NBO (Natural bond orbital)	52
III.6.Présentation de logiciel de calcul	53
Références bibliographiques	55

### Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée

IV.1.Motivations et Objectifs de l'étude	57
IV.2.Méthodologie de calcul	58
IV.2.1.Construction du modèle	58
IV.2.2.Procédure de l'inclusion	59
IV.3. Résultats et discussions	61
IV.3.1.Recherche du minimum global	61
IV.3.2.Analyse énergétiques des structures géométriques optimales du complexe Narg@ $\beta$ -CD et Narg@HP $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau	63
IV.3.3.Description de la structure géométrique optimale du complexe Narg@ $\beta$ -CD et Narg@HP $\beta$ -CD	64
IV.3.4.Variations structurales des molécules hôtes	66
IV.3.4.1 La $\beta$ -CD	66
IV.3.4.2 HP $\beta$ -CD	67
IV.3.5.Analyse thermodynamique du processus de complexation de Naringénine	68

IV.3.6.Calcul des orbitales frontières et des descripteurs de réactivité globale dans le vide et dans l'eau	70
IV.3.7.Transfert de charge	73
IV.3.8.Analyse NBO	75
Références bibliographiques	78
Conclusion générale	80

## Résumé

Dans ce travail, le domaine d'investigation concerne des calculs via les méthodes de la mécanique quantique sur des complexes supramoléculaires. Nous avons considéré l'encapsulation d'un flavonoïde aux vertus thérapeutiques : « Naringénine » dans deux hôtes réceptrices :  $\beta$ -CD native et 2-hydroxypropyl  $\beta$ -CD (HP $\beta$ -CD). L'étude a été menée sur des complexes de stœchiométrie 1:1, dans le vide et dans l'eau, en utilisant la méthode semi-empirique PDDG.

La comparaison et l'analyse des résultats structuraux, des propriétés thermodynamiques, électroniques et des interactions stabilisantes pour chaque complexe nous a permis d'atteindre l'objectif principal de l'étude c.-à-d. de mettre en évidence l'effet de la modification de la  $\beta$ -CD, par l'hydroxypropyl sur le phénomène de complexation de Naringénine.

Grace à la bimodalité de l'inclusion, nous avons déduit que le complexe Narg@ $\beta$ -CD adopte l'orientation préférentielle 'B' alors que celle 'A' est plus favorable thermodynamiquement pour le complexe Narg@HP $\beta$ -CD dans les deux milieux.

L'analyse NBO a prouvé que les interactions de type VdW associées aux liaisons hydrogène faibles représentent les forces motrices dans les deux complexes. Cependant, les premières prédominent dans Narg@ $\beta$ -CD alors que les secondes sont plus énergétiques dans Narg@HP $\beta$ -CD.

**Mots clés :**  $\beta$ -CD, HP $\beta$ -CD, PDDG, NBO, HOMO-LUMO.

## Abstract

In this work, the field of investigation concerns calculations via quantum mechanical methods on supramolecular complexes. We considered the encapsulation of a flavonoid with therapeutic properties "Naringenin" in two receptor hosts: native  $\beta$ -CD and 2-hydroxypropyl  $\beta$ -CD (HP $\beta$ -CD). The study was conducted on 1:1 stoichiometry complexes, in vacuum and in water, using the semi-empirical PDDG method.

The comparison and analysis of structural results, thermodynamic and electronic properties and stabilizing interactions for each complex allowed us to achieve the main objective of the study i.e. to highlight the effect of the modification of  $\beta$ -CD, by hydroxypropyl on Naringenin complexation.

The bimodality of the inclusion, allowed to deduce that Narg@ $\beta$ -CD complex adopts the preferred orientation 'B' while that 'A' is more thermodynamically favorable for the Narg@HP $\beta$ -CD complex in both media.

The NBO analysis proved that VdW type interactions associated with weak hydrogen bonds represent the driving forces in both complexes. However, the former predominate in Narg@ $\beta$ -CD while the latter are more energetic in Narg@HP $\beta$ -CD.

**Keywords:**  $\beta$ -CD, HP $\beta$ -CD, PDDG, NBO, HOMO-LUMO.

## Liste des figures

	Page
Figure I.1 : Représentation tridimensionnelle d'une $\beta$ -cyclodextrine	5
Figure I.2 : Propriétés structurales et forme tridimensionnel des cyclodextrines natives	7
Figure I.3 : Liaisons hydrogènes intramoléculaires au sein d'une $\beta$ -CD	8
Figure I.4 : Méthodes de modifications chimiques des CDs	10
Figure.I.5 : Structure de HP $\beta$ -CD	12
Figure I.6 : Structure moléculaire de Naringénine	15
Figure II.1 : Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion.	23
Figure.II.2 : Représentations schématiques de complexes d'inclusion De stœchiométries différentes.	24
Figure II.3 : Phases de solubilité et classification des complexes selon Higuchi et Connors. Avec S la solubilité intrinsèque du substrat en absence de CD26	
Figure II.4 : Courbe de la solubilité St en fonction de la [CD]	27
Figure III.1 : Organigramme des méthodes de la modélisation moléculaire	35
Figure III. 2 : Détermination des minima de l'énergie globale d'interaction	49
Figure III.3 : Représentation schématique de la méthode ONIOM à deux et trois couches. (a) Deux Couches : ONIOM2 ; (b) trois couches : ONIOM3.	51
Figure IV.1 : Structure moléculaire de: a) Naringénine, b) Naringénine optimisée) $\beta$ –CD d) HP $\beta$ -CD optimisées selon la méthode B3LYP/6-31G(d)	60
Figure IV.2 : Différentes orientations adoptées pendant le processus d'inclusion de Naringénine dans $\beta$ -CD et HP $\beta$ -CD	61
Figure.IV.3 : Variations de l'énergie de complexation lors du processus d'inclusion de Naringénine dans HP $\beta$ -CD à différentes position (Z) pour les deux orientations	63
Figure IV.4 : Structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode PDDG : a) et a') complexe Narg_B@ $\beta$ -CD, b) et b') complexe Narg_A@HP $\beta$ -CD	66
Figure IV.5 : Structures géométriques de l'HP $\beta$ -CD (a) libre, et (b) complexée dans Narg_A@HP $\beta$ -CD solvaté respectivement dans le vide et dans l'eau.	68
Figure IV.6: Numérotation adoptée pour Naringénine lors du transfert de charge	69

## Liste des tableaux

	Page
Tableau I.2 : Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines...	8
Tableau IV.1 : Energies caractéristiques des complexes Narg@ $\beta$ -CD et Narg@HP $\beta$ _CD issus des calculs PDDG dans le vide et dans l'eau.	65
Tableau IV.2 : Distances (Å) entre les atomes d'oxygène glycosidiques de la $\beta$ -CD avant et après l'inclusion pour le complexe Narg_B@ $\beta$ -CD solvaté	67
Tableau IV.3 : Distances (Å) entre les atomes d'oxygène glycosidiques de l'HP $\beta$ -CD (a) avant et après l'inclusion pour le complexe Narg_A@HP $\beta$ -CD solvaté	69
Tableau IV.4 : Energies caractéristiques et paramètres thermodynamiques des complexes Narg@ $\beta$ -CD and Narg@HP $\beta$ -CD selon la méthode PDDG	71
Tableau IV.5 : Orbitales moléculaires frontières et descripteurs de réactivité globale des complexes Narg@ $\beta$ -CD et Narg@HP $\beta$ -CD issus des calculs PDDG dans le vide et dans l'eau.	73
Tableau IV.6 : Charge Mulliken des atomes de Naringénine avant et après complexation selon la méthode PDDG dans le vide et dans l'eau	74
Tableau IV.7. Energies de stabilisation des plus importantes interactions donneur-accepteur dans les complexe Narg_B@ $\beta$ -CD et Narg_A@HP $\beta$ -CD solvates selon la méthode PDDG	77

## Liste des abréviations

AM1: Austin Model 1  
CD: Cyclodextrine  
CNDO: Complete Neglect of Differential Orbital  
DFT : DensityFunctionalTheory  
DM : Dynamique moléculaire  
EDA : Edaravone  
HF : Hartree-Fock  
HOMO : Orbitale Moléculaire la plus haute occupée  
INDO: Intermédiate Neglect of différentiel Overlap  
LUMO: Orbitale Moléculaire la plus basse vacante  
MM: Mécanique Moléculaire  
MNDO: Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap  
MP2 : Moller Plesset d'ordre 2  
NBO : Natural Bond Orbital  
OM : Orbitale Moléculaire  
ONIOM: Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics  
PDDG: The Pairwise Distance Directed Gaussian  
PM3: Parametric Method 3  
PM 6: Parametric Method 6  
QM/MM: Quantum mechanics/Molecular mechanics  
SAM1:Semi-ab-initio Model 1  
SCF : Self-Consistent Field  
 $\Delta H$ : La variation de l'enthalpie  
 $\Delta G$ : Enthalpie Libre  
 $\Delta S$ : La variation de l'entropie

# **Introduction générale**

## Introduction générale

---

Aujourd'hui un des plus importants domaines de recherche en chimie est l'étude des grands systèmes. La chimie supramoléculaire est la science qui étudie les interactions non covalentes au sein d'un ensemble moléculaire. Une définition bien adaptée à cette discipline a été donnée par Jean-Marie Lehn : la chimie supramoléculaire est alors définie comme « la chimie des assemblages de molécules et des liaisons intermoléculaires » ou « la chimie au-delà de la molécule individuelle ». Une grande partie des interactions gouvernant cette chimie peut être regroupées en deux grandes familles : les interactions de types hôte-invité et les interactions récepteur-substrat [1].

Depuis leur découverte en 1891 par Villiers, les cyclodextrines (CDs) ont reçu une grande attention de la communauté scientifique. Obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon, les CDs sont des oligosaccharides cycliques qui possèdent au sein de leur structure une cavité hydrophobe. Celle-ci leur permet de former des complexes d'inclusion avec un grand nombre de molécules dont les propriétés physicochimiques sont alors modifiées.

Une proportion importante des composés pharmaceutiques ont une solubilité aqueuse limitée pour cela plusieurs solutions à ce problème existent, notamment l'utilisation des surfactants améliorant la solubilité et, dans les 20 ans dernières, des composés à base des cyclodextrines sont introduits.

Justement, la flavonoïde, ou plus précisément la flavanone aglycone : Naringénine (Narg) est un exemple de molécules aux multiples activités biologiques et vertus thérapeutiques qui justement présente l'inconvénient d'une faible hydrosolubilité limitant sa biodisponibilité et entravant son exploitation clinique. Sa complexation avec la  $\beta$ -CD et ses dérivés a été considérée pour résoudre ce problème et améliorer aussi sa stabilité. En effet, des cyclodextrines modifiées structurellement tels que diméthyl, triméthyl ou Crysmeb ont été utilisées pour sa complexation par des chimistes expérimentateurs [2] et théoriciens [3,4]. Aussi, La 2-hydroxypropyl- $\beta$ -CD (HP $\beta$ -CD), qui présente l'avantage d'une meilleure solubilité aqueuse et moindre toxicité comparativement aux sus cités CDs, particulièrement pour administration parentérale, a été exploitée pour ses propriétés complexantes de Naringénine par C. Lucas-Abellán et al [5]. Celui-ci a démontré l'augmentation importante de sa solubilité et stabilité après complexation.

Inspirées par cette étude expérimentale, nous avons donc décidé d'explorer au moyen d'expériences de simulation numériques et calculs computationnels le phénomène de complexation de Naringénine dans deux molécules réceptrices :  $\beta$ -CD et HP $\beta$ -CD.

L'intérêt de ces investigations est de compléter ce travail expérimental par les informations très utiles non abordées, permettant la compréhension des géométries structurales des

## Introduction générale

---

complexes Narg@ $\beta$ -CD et Narg@HP $\beta$ -CD, la détermination de divers propriétés et l'évaluation des interactions intermoléculaires stabilisantes. La comparaison des résultats acquis pour chaque complexe et leur analyse minutieuse permettra d'atteindre l'objectif principal de l'étude et de conclure sur l'influence de la modification de la  $\beta$ -CD par l'hydroxypropyl sur le phénomène de complexation de Naringénine.

Ce mémoire est divisé en quatre chapitres précédés d'une introduction générale.

Le premier chapitre constitue un aperçu bibliographique sur les molécules hôtes :  $\beta$ -cyclodextrine native et modifiée et la molécule invitée Naringénine.

Le deuxième chapitre présente en détails, le phénomène de complexation et d'inclusion.

Le troisième chapitre, présente des généralités sur différentes méthodes de la modélisation moléculaire utilisées dans les calculs numériques.

Enfin 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 la substitution de la  $\beta$ -CD par l'hydroxypropyl sur la complexation de Naringénine.

En fin on termine par une conclusion général

### Références bibliographiques :

- [1] J.W. Steed, J.L. Atwood, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England, 2000.
- [2] L.JuanYang, Shui-XianMa<sup>a</sup>Shu-YaZhou, WenChen, Ming-WeiYuan, Yan-QingYin, Xiao-DongYangPreparation and characterizationonn of inclusion complexes of naringenin with  $\beta$ -cyclodextrin or its derivative, *Carbohydrate Polymers*, *Volume 98, Issue 1, 15 October 2013, Pages 861-869*
- [3]L. Seridi, A. Boufelfel, Naringenin encapsulation in  $\beta$ -CD and in heptakis(2,6-di-*O*-methyl)- $\beta$ - CD:NMR, NBO and QTAIM analysis, *J. Incl.Phenom.Macrocycl.Chem.*,2018,90(3–4), 287–304.
- [4] R.Berkous, 'Etude quantique de l'encapsulation de Naringénine dans la  $\beta$ -CD native et modifiée. Mémoire de projet de fin d 'études Master2 en Genie des procédés, spécialité : Genie chimique, universite 8M ai 1945, guelma, juin 2014.
- [5] Lucas-Abellán, C., Pérez-Abril, M., Castillo, J., Serrano, A., Mercader, M.T., Fortea, M.I., Gabaldón, J.A., Núñez-Delicado, E., Effect of temperature, pH,  $\beta$ - and HP- $\beta$ -cds on the solubility and stability of flavanones: Naringenin and hesperetin, *LWT - Food Science and Technology*, (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.03.059>.

# **Chapitre I**

## **Molécules hôte et invité**

## I.1.Introduction

«Hôte et invité», sont là, deux termes très utilisés en chimie supramoléculaire : discipline qui s'intéresse aux associations entre molécules, édifiées non pas à l'aide de liaisons covalentes, mais plutôt par des interactions intermoléculaires. On désigne par « hôte » l'espèce réceptrice qui présente généralement une cavité ou sera incluse, plus ou moins profondément, une molécule de plus faible dimension appelée «invité». L'association entre ces deux molécules donne lieu à la formation d'un complexe moléculaire. Parmi les multiples hôtes existantes, celles qui nous intéressent dans notre étude sont les « cyclodextrines » et la molécule invitée est la flavanone «Naringénine».

## I.2.Les Cyclodextrines

### I.2.1.Historique

Les cyclodextrines (CD), également appelées dextrines de Schardinger ou cycloamyloses, ont été isolées la première fois par Villiers [1] en 1891. Il met en évidence deux produits ayant des propriétés physico-chimiques proches de la cellulose (l' $\alpha$ - et la  $\beta$ -cyclodextrines).

En 1903, Schrödinger [2] a isolé le premier microorganisme (Bacilles macéras) capable de former la cyclo dextrines glucosyl transférase. (CGT ase), l'enzyme permettant la dégradation de l'amidon en cyclodextrines. Celle-ci reste à ce jour la source d'enzyme la plus fréquemment utilisée pour produire les cyclodextrines [3].

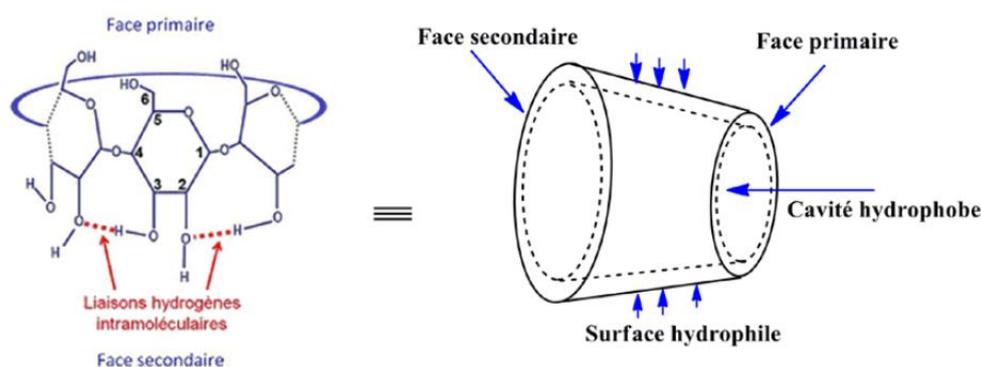
La structure cyclique de cyclodextrines a été décrite par Freudenberg et al [4] en 1936. Ils ont publié la description et la préparation des deux oligosaccharides cycliques ( $\alpha$ - et  $\beta$ -CD) ainsi que de la  $\gamma$ -cyclodextrines en 1948 [5]. En 1957, French [6] découvre les cyclodextrines de 9 et 10 unités de glucose et Thomas et Stewart [7] en 1965 les cyclodextrines de 11 et 12 unités de glucose. Les études de French [8] établissent la structure chimique exacte, les dimensions, la masse moléculaire des différentes cyclodextrines et la nature des liaisons. Cramer [9] découvre que la forme toroïdale des molécules de cyclodextrines leur permet d'accueillir d'autres molécules à l'intérieur de leur cavité.

### I.2.2.Définition et structure

Les CDs sont des oligosaccharides cycliques composés de sous-unités glucopyranose pontées en  $\alpha$ -(1,4) [4,7, 8]. Elles sont obtenues à partir de la dégradation enzymatique de l'amidon sous l'action de glucosyl transférase, une enzyme encore appelée CGT-ase. Il existe différents types de CDs [9] dont les plus courantes sont composées de 6, 7 et 8 unités glucopyranose et qui sont nommées respectivement  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD et  $\gamma$ -CD. Parmi ces trois CDs,

la plus économiquement viable est la  $\beta$ -CD [10,11] qui représente environ 95% de la production de CDs. C'est la plus accessible, la moins coûteuse et généralement la plus utile des CDs [16].

Les CDs ont la forme d'un cône tronqué formant une cavité en leur centre [17]. Elles sont constituées d'une face primaire où se trouvent les hydroxyles primaires et d'une face secondaire sur laquelle se trouvent les hydroxyles secondaires (Figure I.1) [18]. Le caractère hydrophobe de la cavité est dû au squelette carboné apolaire. A l'inverse, ce sont les groupements hydroxyles qui apportent à la CD son caractère externe hydrophile, conduisant à une bonne solubilité de ces composés en milieu aqueux [19]. Le caractère amphiphile lié à leur structure tridimensionnelle donne aux cyclodextrines la propriété la plus intéressante, celle de former des complexes supramoléculaires en solution aqueuse avec une (des) molécule(s) invitée(s)



**Figure I.1:** Représentation tridimensionnelle d'une  $\beta$ -cyclodextrine [20].

### I.2.3. Nomenclature des cyclodextrines

Les CDs reçurent beaucoup de noms différents durant leur histoire. Leur nomenclature exacte suppose des règles bien définies. Tout d'abord, Villers les baptisa "cellulosines" [21] suite aux travaux de Schardinger, les CDs furent renommées "dextrines cristallisée  $\alpha$ " et "dextrines cristallisée  $\beta$ " [22]. Puis Freudenberg découvrit la  $\gamma$ -CD qu'il appela "  $\gamma$ -dextrine" [23]. Pour rendre hommage aux travaux pionniers de Schardinger, les CDs reçurent le nom de "dextrine de Schardinger" dans la littérature ancienne [24].

Finalement, le terme qui s'imposa par la suite, est dextrines avec une lettre grecque en préfixe, par convention la lettre grecque  $\alpha$  concerne les cyclodextrines avec six unités glycosidiques,  $\beta$  sept et ainsi de suite. Cependant, cette nomenclature n'est pas parfaite.

En effet, le terme cyclodextrine informe sur la nature de sucre, mais ne renseigne pas sur la nature de la liaison glycosidique. Pour répondre à la question, la terminologie officielle dépendant des règles de nomenclature de l'IUPAC, est "cyclomalto"-nombre d'unité glycosidique +"ose". Ainsi le terme "malto" fait référence à une jonction saccharidique  $\alpha$  - (1→4), par exemple pour la  $\beta$ -CD, il faut employer le terme de "cyclomaltoheptaose".

Le terme officiel a encore des imperfections, puisque la terminaison "ose" implique normalement dans la nomenclature des sucres, un centre anomérique (C1) libre, ce qui n'est pas le cas dans les CDs. De plus, le terme maltose peut faire référence à un disaccharide.

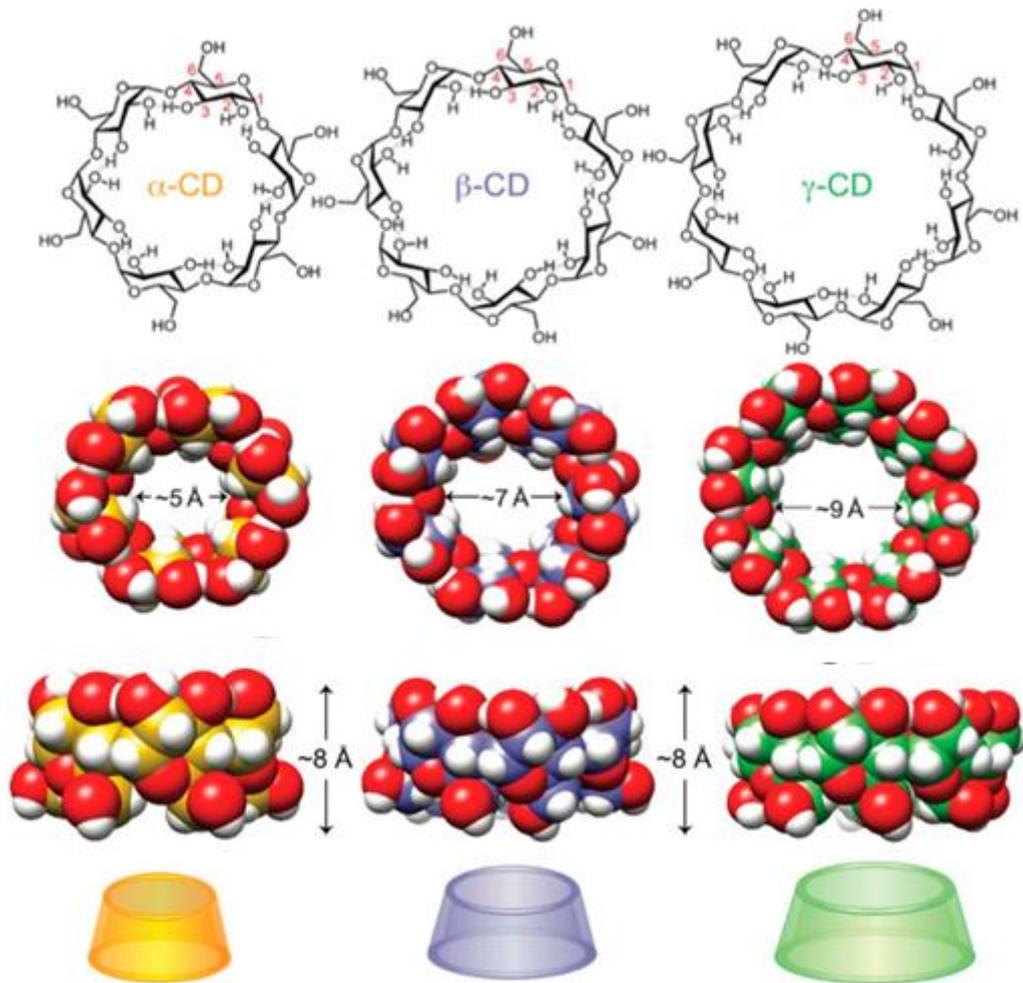
Actuellement, le nom trivial "cyclodextrine" avec sa lettre grecque en préfixe, est utilisé par un grand nombre d'auteurs [25] et fait office de terme général.

## **I.2.4. Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines**

### **I.2.4.1. Cyclodextrines natives**

Les dimensions des cavités des cyclodextrines sont déterminées par le nombre d'unités glucose qui les constituent (Figure I.2). Les propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines natives sont regroupées dans le Tableau I.2. Concernant leur solubilité dans l'eau, on remarque que les CDs possèdent une solubilité élevée excepté la  $\beta$ -CD.

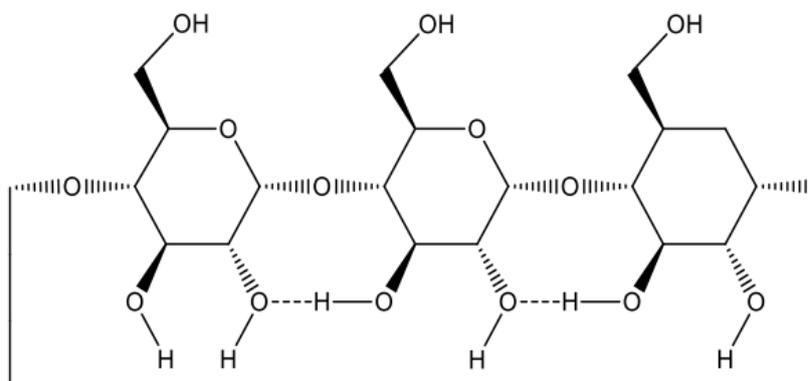
C'est la moins soluble par rapport aux autres CDs natives, à cause de l'orientation et l'intensité des liaisons hydrogènes établies entre les groupes hydroxyles secondaires (C2OH) et (C3-OH) des entités glucoses adjacentes, limitant de ce fait les interactions avec l'eau (Figure I.3) [26].



**Figure I.2:** Propriétés structurales et forme tridimensionnel des cyclodextrines natives [27].

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

Propriétés	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Nombre de D- glucoses	6	7	8
Formule brute (anhydre)	C <sub>36</sub> H <sub>60</sub> O <sub>30</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>70</sub> O <sub>35</sub>	C <sub>48</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>
Masse atomique (anhydre)	972,85	1134,99	1297,14
Longueur de la cavité (Å)	7,9 ±0,1	7,9 ±0,1	7,9 ±0,1
Diamètre de la cavité (Å)	4,7-5,3	6,0-6,6	7,5-8,4
Diamètre extérieur (Å)	14,6±0,4	15,4±0,4	17,5±0,4
Volume de la cavité (Å) <sup>3</sup>	174	262	427
pKa, 25°C	2,33	12,20	12,08
$\Delta H^\circ$ (ionisation) Kcal.mol <sup>-1</sup>	8,36	9,98	11,22
$\Delta S^\circ$ (ionisation) cal.mol <sup>-1</sup> .k	-28,3	-22,4	-17,6
$\Delta H^\circ$ (solution) Kcal.mol <sup>-1</sup>	7,67	8,31	7,73
$\Delta S^\circ$ (solution) cal.mol <sup>-1</sup> .k <sup>-1</sup>	13,8	11,7	14,7
Solubilité (eau, 25°C) mol.l <sup>-1</sup>	0,1211	0,0163	0 ,168
Solubilité (eau, 25°C) g/l	145	18,5	232

**Figure I.3** : Liaisons hydrogènes intramoléculaires au sein d'une  $\beta$ -CD [28]

#### I.2.4.2. Les Cyclodextrines modifiées

La modification chimique des CDs offre à la fois d'énormes opportunités pour les chimistes en leur permettant d'améliorer leurs propriétés physico-chimiques (solubilité, capacité de complexation) c'est justement le cas de la  $\beta$ -CD dont la solubilité dans l'eau peut être grandement améliorée, en cassant le réseau de liaisons hydrogène par modifications de certains groupements hydroxyles [29] Prenons l'exemple de la Rame- $\beta$ -CD [14,30] où les groupements hydroxyles ont été partiellement méthylés. Celle-ci possède une solubilité élevée de l'ordre de 500 g.L<sup>-1</sup>, ce qui est nettement supérieur à celle de la  $\beta$ -CD native (18,5g.L<sup>-1</sup>).

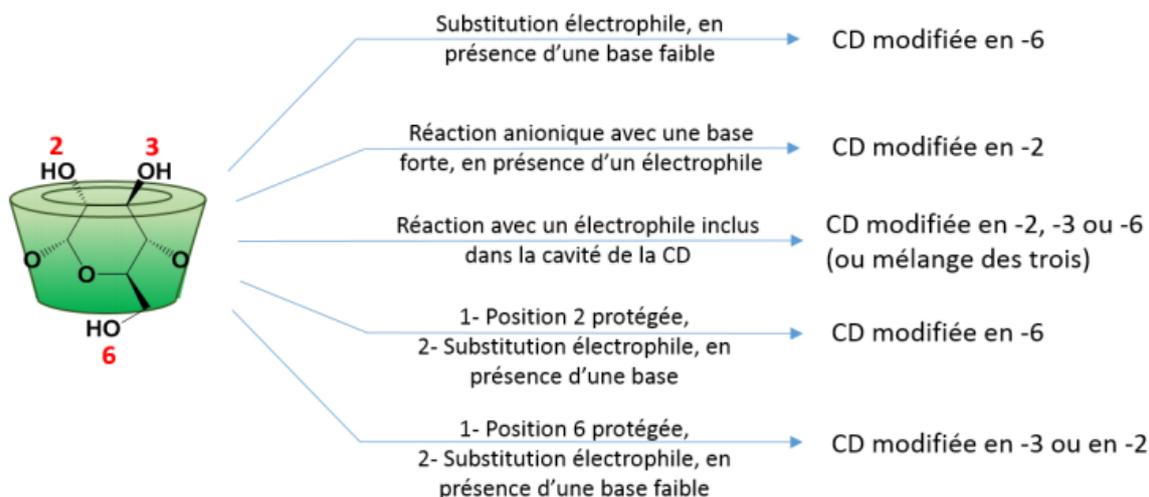
Son degré de substitution étant de l'ordre de 1,8, cela signifie, qu'en moyenne, près de deux groupements hydroxyles ont été méthylés par unité glucopyranose, cassant de ce fait le réseau rigide de liaisons hydrogène de la face secondaire. Nous pouvons aussi citer, par exemple, la formation d'un complexe aspartame@CD plus stable avec un dérivé de  $\beta$ -CD modérément acétylé plutôt qu'avec de la  $\beta$ -CD native.

Notons que plus de 1500 dérivés de CDs ont été décrits dans la littérature mais la plupart d'entre eux ne connaîtront aucune utilisation à grande échelle à cause des difficultés liées à leur synthèse et du coût élevé qui en résulte [31]. On peut dénombrer une centaine de dérivés commercialement disponibles, principalement utilisé en chimie analytique ou comme intermédiaire de synthèse. En terme de quantité produite ou d'utilisation, les CDs les plus importantes sont les dérivés ayant une grande solubilité dans l'eau, en particulier [32]:

- Les  $\beta$ -CDs méthylées,
- Les  $\beta$ - et  $\gamma$ -CDs hydroxypropylées,
- Les  $\beta$ -CDs sulfobutylées,
- Les CDs branchées (glucosylées, maltosylées),
- Les CDs sulfatées.

La modification chimique des CDs a lieu sur leurs groupements hydroxyles. Les caractéristiques structurales des CDs font que la chimie pour les modifier est complexe et non triviale. En effet, la présence d'un grand nombre de groupements hydroxyles en position 2, 3 et 6 pouvant réagir, rend très difficile la modification régiosélective des CDs. De plus, leur cavité hydrophobe peut interférer en formant un complexe d'inclusion avec un réactif et ainsi orienter son activité vers une position spécifique. La fonctionnalisation des CDs constitue ainsi un défi pour les chimistes, et de nombreuses revues décrivent diverses méthodes de modifications chimiques [33, 34,35]

Deux facteurs importants sont à considérer dans la chimie des CDs, la nucléophilie des groupements hydroxyles et la capacité des CDs à accueillir des réactifs dans leur cavité. Parmi les trois fonctions alcools portées par la CD, celles en position 6 sont les plus basiques, les plus réactives et fréquemment les plus nucléophiles, celles en position 2 sont les plus acides et celles en position 3 sont les moins accessibles et les moins réactives. Sur la base de la réactivité des groupements hydroxyles, un schéma général des méthodes de modification de CDs est présenté à la Figure I.4



**Figure I.4 :** Méthodes de modifications chimiques des CDs [33]

#### ❖ Permodification des CDs en positions 2, 3, 6

Tous les groupes hydroxyles de la CD peuvent être convertis directement et de façon non discriminatoire en fonctions esters (acétylation) ou éthers (alkylation, benzylation, silylation) en employant des réactifs adaptés, dans des conditions appropriées. Les esters de cyclodextrines sont obtenus de manière générale par l'attaque d'un chlorure d'acide organique dans la pyridine ou dans un autre solvant approprié, en présence d'une amine tertiaire jouant le rôle de base. La taille des groupements alkyles ou aromatiques portés par les réactifs n'a que très peu d'effet sur la substitution et les produits permodifiés sont homogènes (pas de produits secondaires sous-substitués).

L'acétylation [36,38 ,39] et la benzylation [37, 40] complète des CDs sont respectivement obtenues à partir de l'anhydride acétique et du chlorure de benzyle, dans la pyridine, avec des temps de réaction suffisamment longs (plusieurs jours) pour une substitution totale. Les halogénures d'alkyle réagissent avec les ions alkoxydes des CDs pour produire les éthers de cyclodextrines correspondants avec de bons rendements [41]. Ici non plus, la taille des substituants n'a pas d'effet sur la sélectivité [42, 43,44 ,45]. La peralkylation des CDs améliore leur solubilité dans les solvants organiques. De plus, les CDs perméthylées sont beaucoup plus solubles dans l'eau que leurs homologues naturels [41].La silylation complète de toutes les positions est possible avec le chlorure de triméthylsilyle mais ne présente que peu d'intérêt si ce n'est d'améliorer fortement la solubilité des CDs dans des solvants organiques variés [46]

**❖ Permodification des CDs en position 2 et 6**

Les cyclodextrines peuvent être sélectivement modifiées sur toutes les positions 2 et 6 sans affecter les positions 3, du fait de la plus grande réactivité de ces groupements hydroxyles. Des conditions rigoureuses sont pour cela employées. En général, des sulfates de dialkyle réagissent avec la cyclodextrine dans un mélange DMF / DMSO en présence d'oxyde de baryum (BaO) et d'hydroxyde de baryum (Ba(OH)<sub>2</sub>) pour donner les dérivés

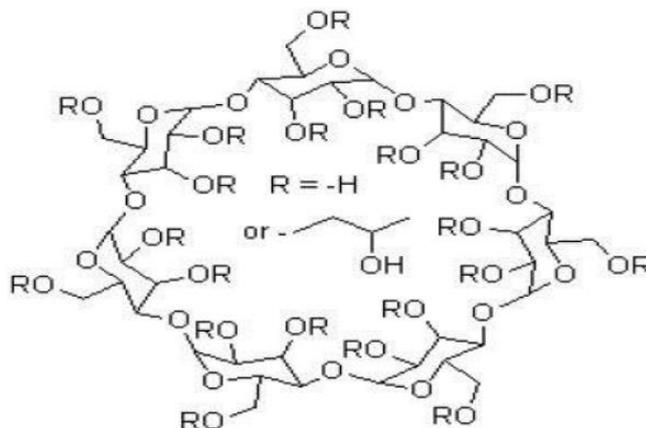
2,6-dialkylcyclodextrines. La taille des groupements alkyles a peu d'effet sur la sélectivité. La littérature rapporte la préparation d'un grand nombre de dialkylcyclodextrines allant de la diméthyl-CD jusqu'à la n-dodécyl-CD [47-52]. Les conditions de purification doivent donc être drastiques. Par exemple, la DIMEB est purifiée par une recristallisation dans l'eau à 95 °C (sa solubilité dans l'eau étant strictement inversement proportionnelle à la température).

**❖ 2- Hydroxypropyl-  $\beta$ -cyclodextrine**

2- Hydroxypropyl-  $\beta$ -cyclodextrine (HP $\beta$ -CD) est un dérivé hydroxyalkyle de la  $\beta$ -cyclodextrine, obtenue par substitution de l'atome d'hydrogène desgroupements hydroxyls primaires et /ou secondaires par 2- Hydroxypropyl (Figure I.5). C'est une alternative à  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -cyclodextrines (CD), avec une solubilité aqueuse améliorée (>500 g/L, 20 °C). Etant approuvée par la FDA (Food and Drugs Agency), HP $\beta$ -CD a été largement utilisée dans l'alimentation, l'agriculture et les domaines pharmaceutiques [53,54]. Elle permet d'augmenter la solubilité aqueuse ; d'améliorer la stabilité et convient parfaitement à toutes les formes posologiques - y compris les formulations solides, semi-solides ou liquides.

Notons que dans la présente étude, nous avons considéré deux molécules hôtes :

$\beta$ -CD et HP $\beta$ -CD.



**Figure.I.5** : Structure de HP $\beta$ -CD [55]

### I.2.5.Toxicité

Le profil toxicologique des trois cyclodextrines naturelles les plus communes et de certains dérivés chimiquement modifiés a récemment été passé en revue [56,57]. En général, les cyclodextrines naturelles et leurs dérivés 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. Même la  $\beta$ -CD méthylée qui est plus ou moins lipophile ne passe pas facilement les membranes biologiques lipophiles, bien qu'elle interagisse de manière plus efficace avec les membranes que les dérivés hydrophiles.

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  $\beta$ -CD comme additif alimentaire (E 459) à hauteur 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' $\alpha$ -CD et 10 mmol pour la  $\beta$ -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 [58,59]. Cette action hémolytique est faible avec la  $\gamma$ -CD mais plus forte avec l' $\alpha$ -CD et la  $\beta$ -CD, et cette propriété conditionne les effets des CD par voie intraveineuse ou intramusculaire. Un certain nombre d'études toxicologiques ont montré que la  $\gamma$ -CD, la 2-hydroxypropyl- $\beta$ -CD, la sulfobutyléther- $\beta$ -CD et la maltosyl- $\beta$ -CD, sont sans danger même pour l'administration parentérale. Par contre, l' $\alpha$ -CD, la  $\beta$ -CD et les  $\beta$ -CD méthylées ne sont pas acceptables pour l'administration parentérale (irritation à l'injection pour les trois et très forte néphrotoxicité pour  $\alpha$  et  $\beta$ ) [60].

Les cyclodextrines ont longtemps été accusées de provoquer des irritations lors de leur application cutanée [61], ceci étant lié directement à leur pouvoir hémolytique et donc à leur capacité à inclure les différents constituants des membranes biologiques. Mais une étude, consistant en l'application de quantités équivalentes à 2mg de CD sur 1 cm<sup>2</sup> de peau et utilisant un vélocimètre laser Doppler afin de mesurer la vasodilatation éventuelle de la peau, a démontré clairement l'absence d'effet irritant (après 24h d'occlusion) des cyclodextrines naturelles, de la diméthyl- $\beta$ -cyclodextrine et des dérivés hydroxypropyl de la  $\beta$ -CD et la  $\gamma$ -CD [62].

De plus il faut souligner le fait que cet effet irritant "supposé" est lié aux cyclodextrines vides et que dans leur utilisation habituelle celles-ci sont, pour un temps donné sous forme complexée.

### **I.2.6.Applications des cyclodextrines**

La configuration des cyclodextrines crée un anneau hydrophile au sommet et à la base du cône formé par la molécule et une cavité hydrophobe au milieu, leur conférant des capacités de piégeage ou de protection de molécules organiques. L'intérêt principal des CD réside dans leur capacité à modifier, par inclusion, les propriétés physico-chimiques de l'invité, ce qui permet d'améliorer des procédés ou des produits finis. L'exploitation de ces capacités d'inclusion et la biocompatibilité des CD ont entraîné un accroissement du nombre et de la diversité de leurs applications.

La complexation peut stabiliser la dégradation de certains composés par photolyse, oxydation, hydrolyse acide ou enzymatique. Elle peut aussi mettre la coexistence de composés incompatibles au sein d'une même formulation. L'inclusion d'une partie d'une substance permet d'améliorer la sélectivité d'une réaction par masquage de certains groupements fonctionnels. Dans le même objectif, l'inclusion peut limiter les effets secondaires indésirables d'un médicament comme l'irritation locale, l'hémolyse, le mauvais goût ou l'attaque de tissus musculaires. Les cyclodextrines sont aussi employées comme vecteur pour le ciblage de médicaments.

D'autres avantages de l'inclusion résident dans la possibilité de transformer une formulation normalement liquide à température ambiante en poudre (par précipitation des complexes d'inclusion), ceci facilitant la manutention ou le procédé industriel de formulation [63].

L'exploitation de la complexation dans les cyclodextrines a aussi visé des applications en séparation chirale.

Ainsi, Le champ d'utilisation des cyclodextrines comme molécules hôtes (ou molécules cages) est très large et touche à différents domaines tels que :

- Agro-alimentaire et Alimentaire
- Pharmacologie
- Environnementale
- Cosmétologie
- Analyse Chimique
- Polymérisation
- Catalyse [64].

### I.3.Naringénine

Elle représente la molécule invitée traitée dans cette étude et sujette à une complexation dans  $\beta$ -CD et HP $\beta$ -CD.

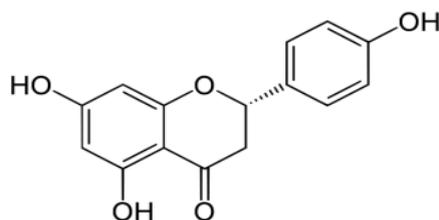
#### I.3.1.Description de Naringénine

La naringénine, une flavanone aglycone amère de la famille des flavonoïdes, principalement présente dans les agrumes (citron, orange et surtout pamplemousse), la propolis, le prunus davidiana et les tomates, est un composant courant de l'alimentation humaine. Récemment, ce composé a reçu une attention considérable pour ses effets de promotion de la santé et de prévention des maladies, et l'intérêt pour ses effets pharmaceutiques et nutritionnels a également augmenté [65].

#### I.3.2. Identité chimique et propriétés physiques de Naringénine

Naringénine est connu sous différents noms tels que naringetol, pelargidanon, salipurpol, Salipurool, 2S-Naringenin ; 1,4',5,7-Trihydroxyflavanone. Son poids moléculaire est de 272,26g/mol et sa formule chimique est C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (Figure 1.6). Son nom IUPAC est [(2S)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphényl) chroman-4-one].

Narg se présente sous forme d'aiguilles blanches, stables qui fond vers 251°C. Elle est insoluble dans l'eau, tout en étant complètement soluble dans les solvants organiques tels que l'alcool, DMSO etc.



**Figure I.6 :** Structure moléculaire de Naringénine [66]

### I.3.3. Propriétés pharmacologiques de Naringénine

La naringénine est dotée de larges effets biologiques sur la santé humaine, qui comprend une diminution des biomarqueurs de peroxydation lipidique et de la carbonylation des protéines, favorise le métabolisme des glucides, augmente les défenses antioxydantes, élimine les espèces réactives de l'oxygène, module l'activité du système immunitaire et exerce également des effets anti- effets athérogènes et anti-inflammatoires [67,68]. Il a également été rapporté qu'il avait une grande capacité à moduler les voies de signalisation liées au métabolisme des acides gras, ce qui favorise l'oxydation des acides gras, altère l'accumulation de lipides dans le foie et prévient ainsi la stéatose hépatique [69], en plus d'altérer efficacement l'accumulation de lipides plasmatiques et de lipoprotéines [70]. De plus, la naringénine potentialise les réponses de signalisation intracellulaire à de faibles doses d'insuline en sensibilisant les hépatocytes à l'insuline, en plus de pouvoir traverser la barrière hémato-encéphalique et d'exercer divers effets neuronaux, grâce à sa capacité à interagir avec les voies de signalisation de la protéine kinase C.

D'autre part, des effets anticancéreux, antiprolifératifs et anticancérogènes ont également été attribués à ce métabolite [71], principalement liés à sa capacité à réparer l'ADN. En fait, l'exposition des cellules à 80  $\mu\text{M}$  de naringénine, pendant 24 h, a entraîné une réduction de 24 % des dommages hydroxylés de l'ADN.

### I.3.4. Toxicité

Les études de toxicité de la naringénine sont rares ; cependant, les flavonoïdes sont généralement considérés comme ayant une faible toxicité. Kim et al. [72] ont rapporté la cytotoxicité in vitro de divers flavonoïdes dans un certain nombre de lignées cellulaires. L'IC50 (concentration d'inhibition de 50 %) pour la croissance cellulaire était  $> 1 \text{ mM}$  pour la

naringénine et l'hespérétine dans la lignée cellulaire d'hépatome humain HepG2, la lignée cellulaire de rein de singe rhésus de Macacus MA-104 et la lignée cellulaire de cancer du poumon humain A549. Les résultats de ces études indiquent que ces flavonoïdes ont une toxicité relativement faible en culture cellulaire.

### **I.3.5.Naringénine dans les essais cliniques**

Bien qu'il existe une énorme quantité de données sur les effets biologiques in vitro de la naringénine [73], seules quelques études cliniques ont été réalisées [74], principalement en raison des données réduites sur les aspects pharmacocinétiques, le devenir métabolique et l'instabilité chimique de ce composé [75]. De plus, les coûts élevés d'isolement et de purification affectent davantage la faisabilité des essais cliniques.

Jusqu'à présent, seules 10 études cliniques ont été enregistrées sur [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) base de données utilisant «naringenin» ou «naringin» (son glycoside) comme mots-clés. Curieusement, une seule de ces études portait sur l'administration de naringénine isolée à partir d'extrait de

*Citrus sinensis* (allant de 150 à 900 mg). L'objectif principal de cette étude était de vérifier l'innocuité, la tolérabilité et la biodisponibilité de la naringénine, en plus de ses effets sur le métabolisme du glucose. Les données fournies suggèrent que la pharmacocinétique de la naringénine nécessite encore des recherches plus approfondies. En effet, certaines de ces études ont étudié la naringénine en tant que complément alimentaire complexe (c'est-à-dire le jus d'orange entier), constitué de plusieurs polyphénols (dont évidemment la naringénine).

**Références bibliographiques**

- [1] A. Villiers, Compt. Rend. Hebd, 112, 1891, 536–537.
- [2] F. Schardinger, Wien. Klin. Wochsch., 17, 1904, 207.
- [3] M. Singh, R. Sharma, U.C. Banerjee, Biotechnology Adv, 20, 2002, 341–359.
- [4] K. Freudenberg, G. Blomquist, L. Ewald, K. Soff, Ber. Dtsch. Chem. Ges, 69, 1936, 1258–1966.
- [5] K. Freudenberg, F.Z. Cramer, Naturforsch, 3, 1948, 464–474.
- [6] D. French, Adv. Carbohydr. Chem., 12, 1957, 189–260.
- [7] J.A. Thoma, L. Stewart, Starch, Chemistry and Technology I, Wistler R.L. and Paschall E.F. (eds), Academic Press, New York, 1965.
- [8] D. French, M.L. Levine, J.H. Pazur, E.J. Norberg, J. Am. Chem. Soc., 71, 1949, 353–356
- [9] F. Cramer, Einschlussverbindungen, Springer Verlag, Berlin, 1954.
- [10] K. Freudenberg, G. Blomqvist, L. Ewald, K. Soff, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1936, 69, 1258–1266.
- [11] D. Duchene, Cyclodextrins and Their Industrial Uses: Editions de Santé 1987.
- [12] D. Duchene, Wouessidjewe, D. J. Coord. Chem. 1992, 27 (1-3), 223–236.
- [13] Li, J.; Jun Loh, X. Advanced Drug Delivery Reviews 2008, 60, 1000-1017.
- [14] J.J. Szejtli, Mater. Chem. 1997, 7 (4), 575–587.
- [15] Del Valle, E. M. M. Process Biochem. 2004, 39 (9), 1033–1046.
- [16] R. Kouachi, L. Boughendja, mémoire, université Larbi Ben M'hidi Oum el Bouaghi, étude thermodynamique de l'inclusion des carboxylsulfamides par la  $\beta$ -cyclodextrine, 2018/2019, (page 23).
- [17] W. Saenger, Angew. Chem. Int. Ed. 1980, 19, 344–362.
- [18] G. Fleury, Des polyrotaxanes de haute masse moléculaire au réseau topologique : les gels à points de réticulation glissants, 2005, Université de Strasbourg.
- [19] W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, Chem. Rev. 1998, 98, 1787–1802
- [20] H. Bouzit, Synthèse, Structure, et Réactivité d'une série de sulfonamides couplés à l'acide lipoïque et étude de leurs complexes d'inclusion avec la  $\beta$ -cyclodextrine, Thèse de DOCTORAT en Sciences de la Matière : Option : Sciences Chimiques, université 08 mai 1945, Guelma, 2017.
- [21] A. Villiers, Sur la fermentation de la fécule en dextrine par l'action du ferment butyrique. Compt. Rend. Fr. Acad. Sci. 112 (1891) 536–538.

- [22] F.Schardinger, Bildung kristallisierter Polysaccharide (Dextrine) aus Starkekleister durch Mikroben. Zentr. Bakt. Parasitenk. 2 (29) (1911) 188-197.
- [23] K. Freudenberg, F.Cramer. Die Konstitution der Schardinger Dextrin alpha, beta dextrin, and gamma[J]. Zeitschrift Für Naturforschung. Section B Journal of Chemical Sciences. 3 (1948) 464-466.
- [24] F. Schardinger, Genußm. Gebrauchsgegenstände. Z.Z.Unters. Nahr. 6 (1903) 865-880.
- [25] J. Szejtli, Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. Chem. Rev., 98(5) (1998) 1743-1753.
- [26] S. Benhadi , thèse, université Henri Poincaré Nancy 1, greffage de cyclodextrines modifiées par traitement corona sur matériaux celluloses, le 10 novembre 2010, (page 24).
- [27] N.Sebane,F.Bounar,Etude comparative par la méthode DFT des complexe d'inclusion du zaltoprofène avec la beta-cyclodextrine et la cucurbit 7urile,mémoire de Master II en Sciences de La Matière :Spécialité : Chimie Physique et Analytique, université 08 mai 1945 ,Guelma, 2021.
- [28] L.Jérôme,Synthèse et application catalytique de cyclodextrines modifiées, Thèse de DOCTORAT en Sciences de la Matière , université D'ARTOIS – FACULTÉ DES SCIENCES JEAN PERRIN , 2018.
- [29] S. Tian, H. Zhu, P. Forgo, D'Souza, V. T. J. Org. Chem. 2000, 65, 2624–2630.
- [30] J. Szejtli, Chem. Rev. 1998, 98 (5), 1743–1754.
- [31] E. Francotte, L. Brandel, M. Jung, Jung, Influence of the degree of substitution of cyclodextrin sulfobutyl ether derivatives on enantioselective separations by electrokinetic chromatography.Journal of Chromatography A.792 (1997) 379-384.
- [32] L. Szenté, J. Szejtli, Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development. Adv. Drug. Deliv. Rev. 36 (1999) 17-28.
- [33] A. R.Khan,P. Forgo, K.J.Stine, V.T. D'Souza, Methods for Selective Modifications of Cyclodextrins. Chem. Rev. 1998, 98 (5), 1977–1996.
- [34] F.Sallas, R. Darcy, Amphiphilic cyclodextrins-Advances in synthesis and supramolecular chemistry. European J. Org. Chem. 2008, No. 6, 957–969.
- [35] F.Perret, H.Parrot-Lopez, Amphiphilic Cyclodextrins: Synthesis and Characterization. In Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2011; pp 197–2
- [36] F.Cramer, G. Mackensen, K. Kensee, Chem. Ber.1969, 102, 494
- [37] J.Boger,R.J.Corcoran, J.-M.Lehn, Helv. Chim. Acta1978, 61, 2190
- [38] P.Fügedi, P. Nánási, Carbohydr. Res.1988, 175, 173

- [39] S.Cottaz, H. Driguez, *Synthesis*1989, 755
- [40] P.Elwood, C.M. Spencer, N. Spencer, J.F. Stoddart, R.J. Zarzycki, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*1992, 12, 121
- [41] J.Szejtli ,A. Lipták ,I. Jodál ,P. Fügedi ,P. Nánási ,A. Neszmélyi , *Starch / Staerke*1980, 32,165
- [42] W.Keim,A. Koehns , W.Meltzow ,H. Roemer , *J. High Res. Chromatogr.*1991,14, 507
- [43] P. S.Bates, *Chem. Ber.*1992, 211
- [44] P.S.Bates, R. Katakya, D.J.Parker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*1993, 691
- [45] P.S.Bates, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*1992, 153
- [46] A.R.Gibson, L.D. Melton, K.N. Slessor, *Can. J. Chem.*1974,52, 3905
- [47] T.Irie, K. Fukunaga, J.Pitha, K.Uekama, H.M.Fales, E.A.Sokolowski, *Carbohydr. Res.*1989, 192, 167
- [48] R.Bergeron, M.P.Melley,Y. Machida , *Bioorg. Chem.*1976, 5, 121
- [49] F.Hirayama, M.Kurihara, Y.Horiuchi, T. Utuski, K.Uekama, M. Yamasaki, *Pharm. Res.*1993,10, 208
- [50] D. W. Armstrong, C. J.Chang, *J. Agric. Food Chem.*1990,38, 1674
- [51] D. W Armstrong, Li W., *Anal. Chim. Acta*1990,234, 365
- [52] P. S.Bates, D.Parker, A. F.Patti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*1994, 657
- [53].C. Yuan, Z. Jin, X. Li, Evaluation of complex forming ability of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrins.*Food Chem.* **2008**, 108, 50-55.
- [54].C. Yuan,Z.Jin, X. Xu, H. Zhuang, W. Shen, Preparation and stability of the inclusion complex of astaxanthin with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. *Food Chem.* **2008**, 109, 264-268.
- [55] A.Khelifi, O. Tabet, Etude de la solubilité de HTZ avec différents agents complexant ( $\beta$ -CD, HP- $\beta$ CD, PEG-1000, PEG-3500 et PEG-8000), mémoire de master en Sciences de la Matière : Option : Chimie Pharmaceutique, université Mohamed Boudiaf- M'sila, 2018.
- [56] T.Loftsson, *Pharmaceutical Applications of  $\beta$ -Cyclodextrin. Pharmaceutical Technology Europe.* 11 (1999) 20-32
- [57] K. H. Frömring, J. Szejtli. *Cyclodextrins in pharmacy.* In: Davies JED, Editor. *Topics in Inclusion Science.* Dordrecht-Boston-London, Kluwer Academic Publishers. 5 (1994) 233-250.
- [58] T. Loftsson, *Pharmaceutical application of  $\beta$ -cyclodextrin, Cyclodextrin News.* 15 (2001)23-24.
- [59] T. Loftsson 1, P. Jarho , M. Másson , T. Järvinen , *Cyclodextrins in drug delivery. Expert Opin Drug Deliv.* 2(2) (2005) 335-351.

- [60] T. L. Yaksh, J. Jang, Y. Nishiuchi, K. P. Braun, S. Ro, M. Goodman, The utility of 2-hydroxypropyl-  $\beta$ -cyclodextrin as a vehicle for the intracerebral and intrathecal administration of drugs. *Life Sci.* 48 (1991) 623-633.
- [61] K. Uekama, T. Irie, M. Sunada, M. Otagiri, Y. Arimatsu, S. Nomura, Alleviation of porchlorperazine-induced primary irritation of skin by cyclodextrin complexation. *Chem. Pharm. Bull.* 30 (1982) 3860-3862.
- [62] P. Montassier, D. Duchêne, M.C. Poelman, Inclusion de la tretinoïne dans les cyclodextrines. *International Journal of Pharmaceutics.* 153 (1997) 199-209.
- [63] H. Fisli, étude spectrofluorimétrique des complexes d'inclusion des cèdres par la  $\beta$ -cyclodextrine, mémoire de magister Génie des procédés : Option: Génie des procédés organique, université 08 mai 1945, Guelma, 2008.
- [64] S. Himri, Étude des complexes d'inclusion de 8-Anilino-naphtalène-1-sulfonate avec la  $\beta$ -Cyclodextrine et la Cucurbit[7]uryle par les méthodes quantiques, Thèse de DOCTORAT en Sciences de la Matière : Filière : Chimie, université 08 mai 1945, Guelma, 2019.
- [65] N. Rani, S. Bharti, B. Krishnamurthy et al. «Pharmacological propriétés et potentiel thérapeutique de la naringénine : un agrume flavonoïde de promesse pharmaceutique», *Current Pharmaceutical Conception*, vol. 22, non. 28, p. 4341–4359, 2016.
- [66] Z. Hachicha, C.w. Zeoui, Etude DFT de l'effet de substitution de la Beta-cyclodextrine sur le phénomène de complexation, mémoire de Master 2 en génie des procédés : spécialité Génie des procédés des matériaux, université 08 Mai 1945, Guelma, Septembre 2020.
- [67] Q. Wang, J. Yang, X-M. Zhang, L. Zhou, X.-L. Liao, B. Yang, Synthèse pratique de la naringénine. *J. Chem. Res.* 2015, 39, 455–457. [Référence croisée]
- [68]. Centre national d'information sur la biotechnologie, PubChem. Base de données composée, cid=439246. Disponible en ligne <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/439246> (consulté le 16 novembre 2018).
- [69] M. Zobeiri, T. Belwal, F. Parvizi, R. Naseri, Farzaei, MH; Nabavi, SF; A. Sureda, Nabavi, SM Naringénine et ses nanoformulations pour le foie gras : modes d'action cellulaires et perspective clinique. *Courant. Pharm. Biotechnol.* 2018, 19, 196–205. [Référence croisée] [PubMed]
- [70]. J. Jayachitra, N. Nalini, Effet de la naringénine (flavone d'agrumes) sur le profil lipidique de la toxicité induite par l'éthanol chez le rat. *J. Food Biochem.* 2012, 36, 502–511. [Référence croisée]

- [71] I. Erlund, E. Meririnne, G. Alfthan, A. Aro, Cinétique plasmatique et excrétion urinaire des flavanones naringénine et hespérétine chez l'homme après ingestion de jus d'orange et de jus de pamplemousse. *J. Nutr.* 2001, 131, 235–241. [Référence croisée] [Pub Med]
- [72] JM. Hodgson, IB. Puddey, L J. Beilin, TA. Mori, KD. Croft. La supplémentation en phytoestrogènes isoflavonoïdes ne modifie pas les concentrations de lipides sériques: un essai contrôlé randomisé chez l'homme. *J Nutr* 1998;128:728– 732.
- [73] NH Zaidun, ZC Ensuite, AA Latiff, Lutte contre les troubles du stress oxydatif avec des flavonoïdes d'agrumes: Naringénine. *Vie Sci.* 2018, 208, 111–122. [Référence croisée] [Pub Med]
- [74] N. Karim, Z. Jia, X. Zheng, S. Cui, W. Chen, Un examen récent de la naringénine de flavanone d'agrumes sur les maladies métaboliques et ses sources potentielles de production à haut rendement. *Tendances Food Sci. Technol.* 2018, 79, 35–54
- [75] H. Amawi, Ashby, CR, Jr.; Tiwari, AK Chimio-prévention du cancer grâce aux flavonoïdes alimentaires: qu'est-ce que c'est? Limiter ? Menton. *J. Cancer* 2017, 36, 50. [CrossRef] [Pub Med]

## **Chapitre II**

# **Complexation-inclusion dans les cyclodextrines**

### II.1. Définition d'un complexe d'inclusion

Un complexe d'inclusion est une espèce chimique constituée par l'association de deux ou plusieurs molécules. La molécule hôte est capable d'inclure la molécule invitée dans sa cavité, ce qui résulte en une encapsulation stable [1]. Aucune liaison covalente n'est formée ou rompu durant la complexation. Les forces stabilisantes mises en œuvre peuvent être de nature variable, ce sont des interactions intermoléculaires faibles qu'on traitera en détails plus loin. On peut exprimer la formation d'un complexe d'inclusion dans la cyclodextrine par la notation suivante que nous adopterons dans notre étude : invite@CD.

### II.2. Mécanisme de la complexation dans les cyclodextrine

Le phénomène de complexation est la résultante d'une multitude d'interactions qui conduisent à l'état thermodynamique le plus stable. Elle peut se faire aussi bien en solution qu'à l'état solide. Cependant, si elle est réalisée en solution, le solvant doit être approprié de telle sorte qu'il soit compatible avec l'extérieur de la cavité pour éviter d'éventuels problèmes d'insolubilité ou d'agrégation. Par leur hydrophobie interne et leur hydrophilie externe, les cyclodextrines forment des inclusions exclusivement en milieu polaire, avec une efficacité maximale dans l'eau.

En effet, en solution aqueuse, la cavité légèrement apolaire de la cyclodextrine est occupée par des molécules d'eau qui engendrent des interactions énergétiques défavorables de type polaire/apolaire [2]. Du point de vue thermodynamique, ces molécules d'eau pourront donc être facilement substituées par une "molécule invitée" appropriée, moins polaire que l'eau [3], et qui a donc une préférence pour la cavité des CDs. Leurs exclusions de la cavité hydrophobe s'accompagne d'une diminution de l'enthalpie ( $\Delta H < 0$ ) [4], qui est énergétiquement favorable d'une part et augmentation de l'entropie ( $\Delta S > 0$ ) d'autre part.

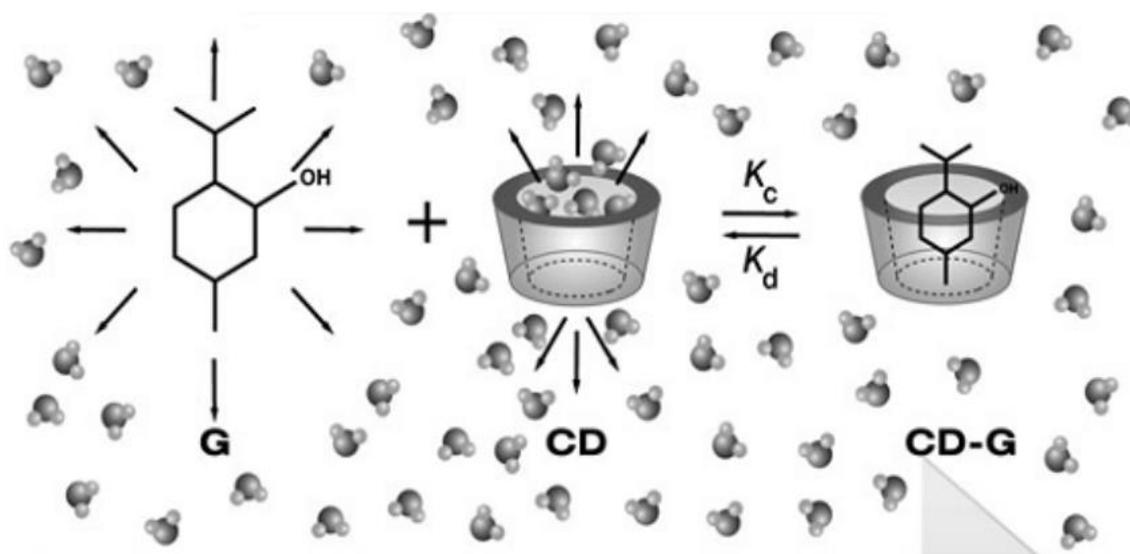
La formation d'un complexe d'inclusion invite@CD peut être décrite en 5 étapes (Marques, 2010) (Fig II.1) :

1. Les molécules d'eau sont libérées de la cavité de la CD suite au rapprochement de l'invité de la CD. En conséquence, le degré de liberté des molécules d'eau expulsées augmente du fait de la diminution des interactions et du nombre de liaisons hydrogène avec la cavité.

2. L'invité hydrophobe se débarrasse de la couche d'hydratation qui l'enveloppe.

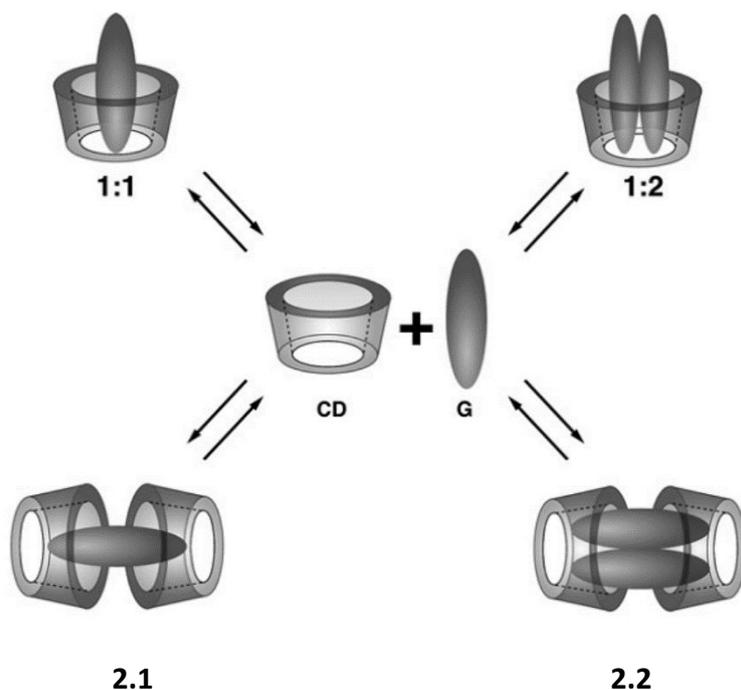
3. L'invité pénètre et occupe la cavité de CD formant ainsi un complexe d'inclusion stabilisé par des interactions de Van der Waals, interactions hydrophobes et/ou par des liaisons hydrogène.

4. Les molécules d'eau libres se réarrangent et forment des liaisons hydrogène entre elles.
5. La structure de l'eau est restaurée autour des parties de l'invité exposées.



**Figure II.1** : Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion [5].

Notons que les complexes formés peuvent être de stœchiométrie hôte : invité 1:1 c a d qu'une CD complexe une molécule invite, comme ils peuvent être de stœchiométries 2 :1, 1 :2, 2 :2 ou d'ordre supérieur [6] (Fig II.2)



**Figure.II.2** : Représentations schématiques de complexes d'inclusion de stœchiométries différentes [7].

### II.3. Thermodynamique de la complexation

La formation des complexes d'inclusion en solution est un équilibre dynamique ; l'association ou la dissociation du complexe formé est alors gouverné par un équilibre thermodynamique.

Pour une stœchiométrie hôte : invité 1:1, la réaction de complexation par inclusion peut être présentée comme suit [8]



L'équilibre thermodynamique de tel processus est caractérisé à une température donnée par une constante d'équilibre.

$$K = [CD:I]/[CD][I] \quad (\text{II.2})$$

CD : représente la molécule hôte soit la cyclodextrine,

I : la molécule invitée

K : est la constante d'association ou de stabilité du complexe pour un rapport entre la cyclodextrine et la molécule invitée [9].

Le processus de la complexation est suivi par des variations des fonctions thermodynamiques ( $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$ ,  $\Delta S^\circ$ ) ainsi que par les diagrammes de solubilité telle que le diagramme de Higuchi et Connors [8].

$$\Delta G^\circ = -RTL \ln K \quad (\text{II.3})$$

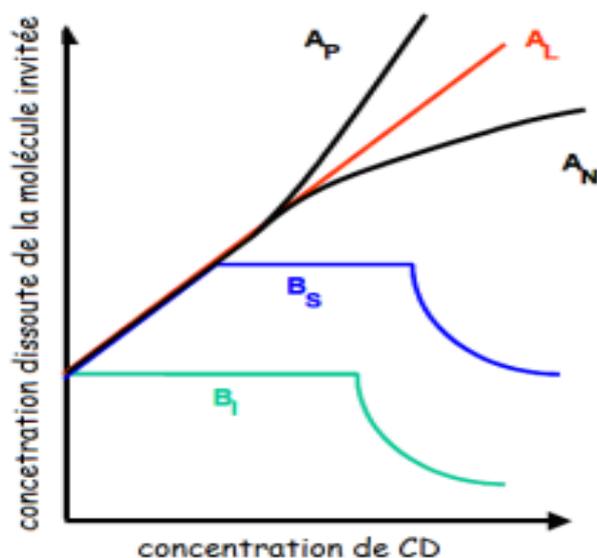
$\Delta G^\circ$  peut ainsi être déterminée à partir des concentrations des composés à l'équilibre plutôt qu'en mesurant les changements d'entropie ou d'enthalpie.

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  $\Delta S^\circ$ . Ceci étant défavorable à la formation des complexes d'inclusion, c'est le terme enthalpique  $\Delta H^\circ$  qui sera déterminant. Ce dernier étant proportionnel aux énergies de liaisons,  $\Delta H^\circ$  augmentera si le nombre de liaisons non covalentes dans le système croit. 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 [10].

#### II.4. Diagrammes de solubilité

Cette approche, telle que développée par Higuchi et Connors [11], est très couramment utilisée pour l'évaluation de l'utilisation potentielle des CDs, afin d'augmenter la solubilité de composés hydrophobes en milieu aqueux. Elle permet en effet d'obtenir le profil de la courbe de solubilité de la molécule invitée en fonction de la concentration en CDs et donc de prouver l'augmentation de sa solubilité en présence de cet hôte.

Deux types de diagrammes sont généralement observés (types A et B), caractérisant les interactions substrat-ligand, auxquelles peuvent être assimilées les interactions entre CD et molécule invitée.



**Figure II.3 :** Phases de solubilité et classification des complexes selon Higuchi et Connors.

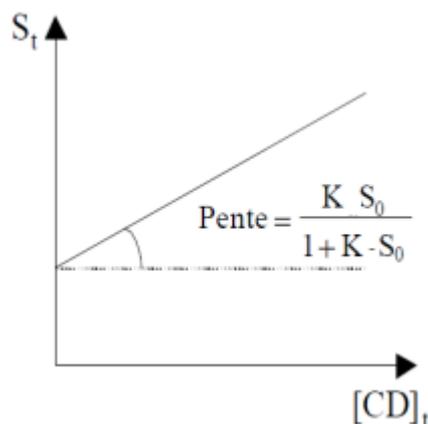
Avec  $S$  la solubilité intrinsèque du substrat en absence de CD [12]

Les courbes de type A sont données à titre indicatif pour la formation de complexes d'inclusion soluble ; en revanche, celles de type B sont évocatrices de la formation de complexes d'inclusion de faible solubilité [13].

La constante d'association  $K$  d'un complexe 1:1 peut être déterminée à partir de la portion linéaire des diagrammes  $B_S$  ou A selon l'équation [14] :

$$S_t = S_0 + kS_0[CD]/1 + KS_0 \quad (\text{II.4})$$

Si on trace  $S_t$  en fonction de  $[CD]_t$ , on obtient une droite de pente  $KS_0/1+KS_0$  et d'ordonnée à l'origine  $S_0$  :



**Figure II.4** Courbe de la solubilité  $S_t$  en fonction de la  $[CD]$ [15].

## II.5. 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.5.1. L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques)

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

L'interaction ion-ion.

L'interaction ion-dipôle.

L'interaction dipôle-dipôle [16].

### II.5.2. Interaction de Van der Waals

Tous les types de forces de Van der Waals (dispersion de Keesom, Debye et London) participent à la construction du complexe d'inclusion de cyclodextrine. La cyclodextrine en tant que molécule polarisée à un moment dipolaire assez grand (10-20 D) et la direction du moment dipolaire va de l'ouverture secondaire à celle primaire. Par conséquent, de nombreuses molécules invitées avec des moments dipolaires entraînent une augmentation de l'énergie de l'interaction au sein du système cyclodextrine-invité [17].

Les interactions de Van der Waals ont donc lieu entre molécules possédant une polarité (induite ou non). Les énergies induites sont de l'ordre de 0.4 à 4 KJ /mol [18] :

- **Forces de Keesom** (Effets d'orientation) : ayant lieu entre deux dipôles permanents.
- **Forces de Debye** (Effets d'induction) : ayant lieu entre dipôle permanent- dipôle induit.
- **Forces de London** (Effets de dispersion) : ayant lieu entre dipôle induit - dipôle induit.

### II.5.3. La liaison d'hydrogène

Parmi les molécules polaires, celles qui comportent des atomes d'hydrogène présentent parfois des interactions plus fortes que celles des forces de Van der Waals. L'atome d'hydrogène « fait le pont » entre deux atomes ou plus alors qu'il n'a qu'un électron. Cette liaison hydrogène n'est donc pas une liaison ordinaire. Elle ne se manifeste qu'avec des atomes très électronégatifs. Une liaison hydrogène peut s'établir entre un atome d'hydrogène lié par covalence à un atome A très électronégatif (F, O, N) et un atome B très électronégatif porteur d'un doublet non liant. La longueur de la liaison hydrogène est de 200 pm environ [19].

### II.5.4. L'interaction hydrophobique

Le rôle de l'interaction hydrophobique dans le domaine de la complexation est un problème controversé. Cela n'est pas étrange, car le sujet de l'interaction hydrophobique est aussi controversé [20,21]. Dans les études expérimentales, l'association de molécules non polaires dans l'eau est souvent trouvée avec un échange d'enthalpie positive et échange d'entropie positive.

La présence des interactions hydrophobiques n'est pas uniquement basée sur le critère thermodynamique, il existe plusieurs autres méthodes servant à montrer l'implication de ces types d'interactions.

### II.5.5. Energie de polarisation

Un calcul semi-empirique CNDO/2 réalisé par Chujo et al [22, 23], a fourni des valeurs élevées des moments dipolaires des CDs allant de 10 à 20 D. Quelques années plus tard, on réitérant les calculs, plusieurs autres auteurs ont trouvé que les moments dipolaires des CDs sont très susceptibles à l'environnement chimique, et même, de petites valeurs ont été obtenus.

Habituellement, le calcul des moments dipolaires, avec les méthodes *ab initio*, des cyclodextrines optimisées donnent de faibles valeurs allant de 2 à 4 D [24]. Notant que le moment dipolaire des CDs passe du côté le plus large (face secondaire) vers le côté le plus étroit (face primaire) du cône. Ce moment dipolaire devrait jouer un grand rôle dans le phénomène d'inclusion.

### II.5.6.L'interaction par transfert de charge

L'interaction par transfert de charge est au fait un type d'interaction de Van der Waals [25,26]. De même que dans le champ de la chimie de la CD, l'interaction de Van Der Waals est expliquée comme la combinaison des forces d'induction et de dispersion, il apparaît nécessaire de discuter le rôle de l'interaction de transfert de charge séparément. Comme il est connu différemment, la force d'induction dans laquelle la distribution électronique de la molécule impliquée dans l'interaction est tordue dans la molécule elle-même. Dans l'interaction par transfert de charge, les électrons se trouvant sur l'orbitale occupée de plus haute énergie d'une molécule sont transférés sur l'orbitale inoccupée de plus basse énergie de l'autre molécule.

### II.5.7.Relaxation de la contrainte conformationnelle

En 1970, on a supposé que la déformation de la conformation symétrique de la molécule de CD dans l'état solide constitue un stock d'énergie, d'où la relaxation durant la complexation ce qui permet de la considérer comme force motrice dans le processus [27, 28]. Malheureusement, ce point de vue a été critiqué plus tard. En effet, le postulat précédent n'est pas approprié dans le cas d'une complexation en solution. Bien qu'il soit probablement vrai que la CD dans l'état solide possède une énergie conformationnelle plus élevée que celle en solution, la thermodynamique de la complexation en solution n'implique pas l'énergie de l'état solide de la CD.

Expliquons ceci se basant sur l'exclusion des molécules d'eau de la cavité des cyclodextrines: En effet, comme les cavités des CD sont non polaires, les molécules d'eau à l'intérieure des cavités devraient manquer du complément énergétique dû aux liaisons d'hydrogène stabilisantes disponibles à l'extérieure, dans le volume de la solution aqueuse [28]. De ce fait, les molécules d'eau dans les cavités de la CD ont un niveau d'énergie élevé que ceux de la solution aqueuse. Durant la formation des complexes d'inclusions, les

Molécules d'eau sont renvoyées de la cavité vers l'extérieure. Cela a permis de la postuler comme une force motrice menant à la formation des complexes.

### **II.6. Les conséquences de la complexation**

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

Parmi les principales modifications, on peut citer [30]:

- La modification de la solubilité du soluté.
- La modification des propriétés spectrales de l'hôte et de l'invité: déplacement Chimique en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en spectrophotométrie UV, intensité de fluorescence, etc
- La modification de la réactivité chimique : protection à l'oxydation ou à la réduction, à

L'hydrolyse, à la dégradation thermique ou photochimique, etc

- La diminution de la diffusion et de la volatilité.

L'intérêt majeur de la complexation avec les CDs est d'améliorer la solubilité aqueuse et la biodisponibilité des invités, les protéger contre le milieu extérieur, diminuer leur volatilité et constituer des systèmes de libération prolongée et contrôlée [31].

### **II.7. Méthodes théoriques de caractérisation des complexes d'inclusion**

Plusieurs études théoriques ont été menées sur les complexes d'inclusion des CD ayant pour objectif principal la prédiction du processus d'encapsulation d'un nombre important de molécules et l'évaluation des forces motrices impliquées dans la stabilité des systèmes (hôte invité) formés lors de la complexation ainsi que la détermination de différentes propriétés, structurales, électroniques et thermodynamiques.

Les méthodes de modélisation moléculaire dédiées à l'étude de ces complexes sont forts nombreuses; elles comprennent les méthodes basées sur la mécanique classique (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire), celles basées sur la mécanique quantique (semi-empirique, Hartree-Fock, DFT) et les méthodes hybrides (ONIOM).

Généralement la précision des résultats computationnels est évaluée par comparaison a ceux obtenus expérimentalement, où une bonne concordance dépend des méthodes de calcul utilisées, des ensembles de bases choisies ou de la paramétrisation du modèle empirique ou semi-empirique [32].

**Références bibliographiques**

- [1] Y.Attoui Hassina, thèse, université Badji Mokhtar-Annaba, contribution de la modélisation moléculaire à l'étude des propriétés structurales et électroniques du complexe d'inclusion benzocaïne/ $\beta$ -cyclodextrine par les méthodes quanto-chimiques, soutenue 2018, (pages 14,22).
- [2] S.Muñoz-Botella, B.del Castillo, M.A. Martyn, *Ars Pharm*, 1995, 36: 187.
- [3] R.Yang, J-B.Chen, X-Y. Dai, R.Huang, C-F. Xiao, Z-Y. Gao, B.Yang, L-J. Yang, S-J. Yan, H-B. Zhang, C. Qing, *J Lin Carb Polymers*, 2012, 89: 89.
- [4] J.Szejtli, *Chem Rev*, 1998, 98:1743-1753.
- [5] H.Bouzit, Synthèse, Structure, et Réactivité d'une série de sulfonamides couplés à l'acide lipoïque et étude de leurs complexes d'inclusion avec la  $\beta$ -cyclodextrine, Thèse de DOCTORAT en Sciences de la Matière : Option : Sciences Chimiques, université 08 Mai 1945, Guelma, 2017.
- [6] K.Nezar, Etude semi-empirique de la reconnaissance chirale par la  $\beta$ -CD des énantiomères R et S du Flurbiprofen, université 08 Mai 1945, Guelma, Juin 2013.
- [7] Giani Andrea Linde, Antonio Laverde Jr, and Nelson Barros Colauto. *Changes to Taste Perception in the Food Industry: Use of Cyclodextrins*. Springer Science Business Media, LLC, Chapitre 8, 2011.
- [8] H.Bouchemella, Etude par modélisation moléculaire des interactions dans le système supramoléculaire :  $\alpha$ -Terpinéol/ $\beta$ -Cyclodextrine, Thèse de DOCTORAT en Génie des procédés : Filière : Chimie Industrielle, université 08 Mai 1945, Guelma, 2019.
- [9] H.Connors, Population characteristics of cyclodextrin complex stabilities in aqueous solution, *J.Pharm.Sci*, 84 (1995) 843.
- [10] H.Messiad, Thèse de DOCTORAT en Sciences de la matière : Spécialité : Science Chimique, université 08 Mai 1945, Guelma, 2013.
- [11] T.Higuchi, K.A.Connors, *Adv. Anal.Chem. Instr*, 1965, 4, 117.
- [12] T.Loftsson, M.Másson, M.E.Brewster, *J.Pharm.Sci*, 2004, 93, 1091
- [13] T.Loftsson, P.Jarho, M.Másson, T.Järvinen, *Expert Opin. Drug. Delivery*, 2005, 2, 335.
- [14] G.Piel, S.Moutard, B.Perly, S.Hassonville, P.Bertholet, V.Barillaro, M.Piette, L.Delattre, B.Evrard, *J.Durg.Del.Sci.Tech*, 2004, 14, 87.

- [15] I. Malti, développement de nouveaux vecteurs pharmaceutiques, mémoire de Master 2 en Sciences de la matière : spécialité GénieBio organique et thérapeutique, université de Tlemcen, juin 2015.
- [16] I. Djilani, Etude théorique du complexe d'inclusion « ortho-anisidine /beta-cyclodextrine » par les méthodes quantiques, Thèse de DOCTORAT 3<sup>ème</sup> cycle L.M.D en Sciences de la matière : Option : chimie physique et modélisation, université 08 Mai 1945, Guelma, 2014.
- [17] Hu. Wenting, Stimuli responsive cyclodextrin-based supramolecular polymers, Organic chemistry, Sorbonne Université, 2019.
- [18] [https://en.wikipedia.org/wiki/Van\\_der\\_Waals\\_force](https://en.wikipedia.org/wiki/Van_der_Waals_force)
- [19] Sakina Haiahem . Etude computationnelle des complexes d'inclusion de Métobromuron, Paeonol avec la  $\beta$ -Cyclodextrine. Thèse de doctorat, Université 8 mai 1945, 2013.
- [20] W. Blokzijl, J.B.F.N. Engberts: Hydrophobic Effects. Opinions and Facts. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 32 (1993) 1545-1579.
- [21] J.L. Finney: Over view lecture. Hydration processes in biological and macromolecular systems. Faraday Discuss. 103(1996) 1-18.
- [22] M. Kitagawa, Hoshi, H., Sakurai, M., Inoue, Y., Chûjô, R. Carbohydr. Res., 163.1 (1987) :c1-c3.
- [23] M. Sakurai, Kitagawa, M., Hoshi, H., Inoue, Y., Chûjô, R. Chem. Lett., 17.5 (1988):895-898.
- [24] Li, X.S., Liu, L., Mu, T.W., Guo, Q.X. , Monatsh. Chem., 131.8 (2000) :849-855.
- [25]. C.J. Bender , Theoretical models of charge-transfer complexes. Chem. Soc. Rev. 15 (1986) 475-502.
- [26] M.H. Schwartz: Charge-transfer interactions in cyclophanes. J. Incl. Phenom. 9 (1990) 1-35.
- [27] P.C. Manor, Saenger, W. J. Am. Chem. Soc., 96.11 (1974):3630-3639.
- [28] B. Hingerty, Saenger, W., J. Am. Chem. Soc., 98.11 (1976):3357-3365.
- [29] K.K. Chacko, Saenger, W., J. Am. Chem. Soc., 103.7 (1981):1708-1715.
- [30] E. Deunf, Thèse de Doctorat, préparation, caractérisation et activation électrochimique de nouveaux complexes Métallo-cyclodextrine, Université D'Orléans, Spécialité : chimie, 2010.
- [31] M. Kfoury, Thèse de Doctorat, Préparation, caractérisation physicochimique et évaluation des propriétés biologiques de complexes d'inclusion à base de cyclodextrines : applications à des principes actifs de type phénylpropanoïdes, université de Littoral -côte d'opale et université de libanaise, 2015.
- [32] M. Cheribi, Quantification des interactions dans les supramoléculaires :

Complexes d'inclusion, Thèse de DOCTORAT en 3<sup>ème</sup> cycle en Sciences de la Matière :  
Spécialité : Chimie moléculaire, université 08 Mai 1945, Guelma, 2020.

# **Chapitre III**

## **Modélisation moléculaire**

### III.1.Introduction

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire.

La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques, mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions. Cette approche implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi empirique) afin de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer ses propriétés physico-chimiques.

Ainsi, la modélisation moléculaire associée à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, mais ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires [1].

Grâce à ces approches, on est amené à avoir des informations à différentes échelles de complexité, accessibles ou non par voies expérimentales, allant du calcul de l'énergie, voire la détermination de la géométrie d'une molécule ou d'un solide. Dans ce qui suit, nous allons détailler les différents types de méthodes de modélisation moléculaire, notamment [2] :

- ❖ La mécanique moléculaire (MM).
- ❖ La mécanique quantique (MQ).
- ❖ La dynamique moléculaire(DM).

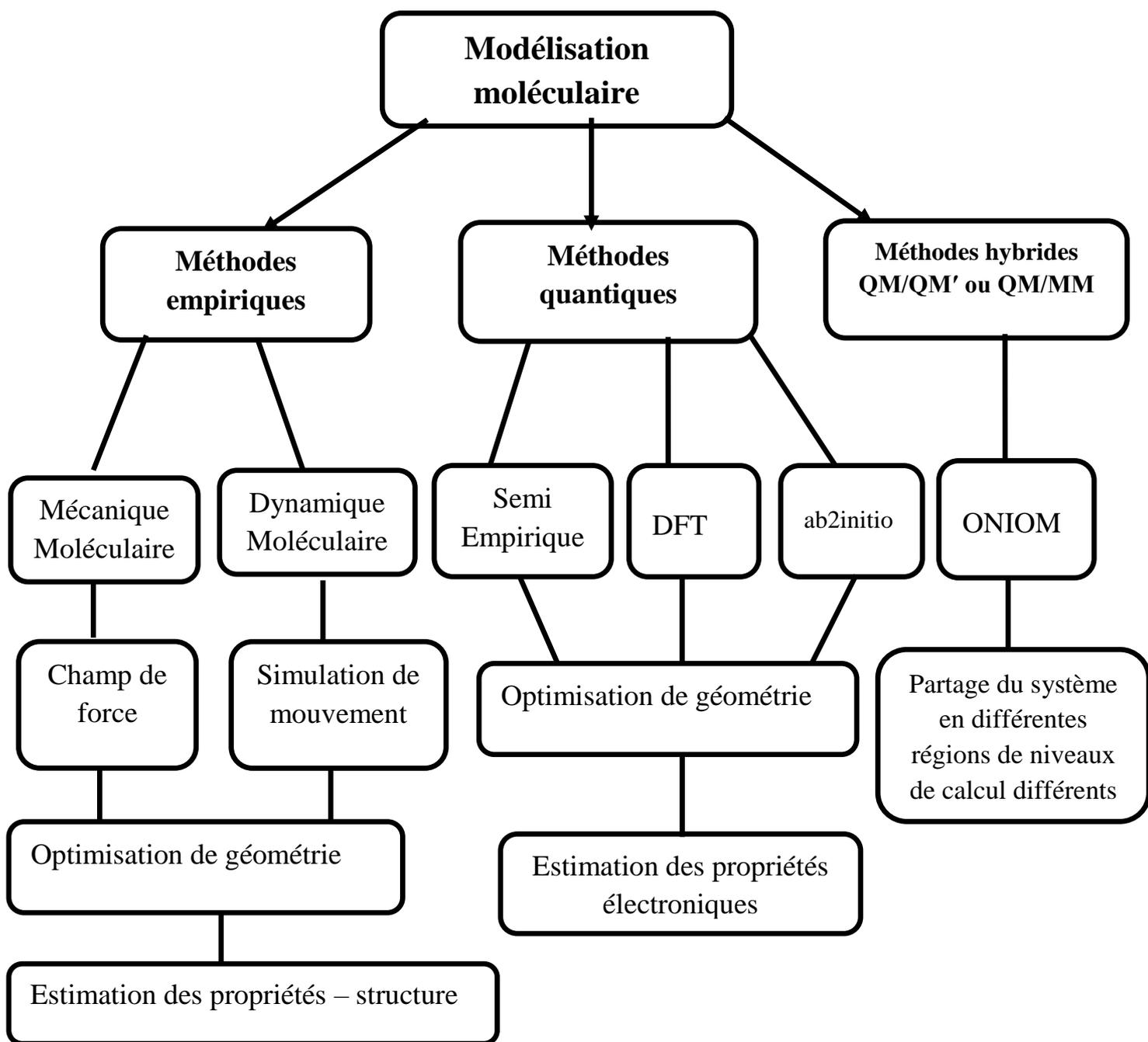


Figure III.1 : Organigramme des méthodes de la modélisation moléculaire [3].

## III.2. Objectifs de la modélisation moléculaire

- ✚ Visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales et par l'utilisation d'un système informatique.
- ✚ Utilisation de banques de données pour identifier les systèmes moléculaires.
- ✚ Obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies.
- ✚ Calcul du champ de force empirique pour déterminer les propriétés moléculaires et les distances inter atomiques.
- ✚ Reproduction et prédiction qualitative des propriétés des molécules et des macromolécules.
- ✚ Corrélation entre des propriétés moléculaires et une structure moléculaire donnée.
- ✚ Evaluation de la validité d'une structure moléculaire.
- ✚ Application de la représentation infographique à la reconnaissance des molécules issues de chimie organique, bio organique et médicale ou de la science des matériaux [4].

## III.3. Méthodes de la modélisation moléculaire

### III.3.1. Les méthodes quantiques

La mécanique quantique (MQ) est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de Pauli. La nouvelle conception des particules qui découle de la dualité onde-corpuscule, explicitée dans les travaux de De Broglie (1923) conduit à la mécanique ondulatoire.

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

L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [5]. Ainsi, la chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [6].

La mécanique quantique consiste à l'utilisation des méthodes basées sur la résolution de l'équation différentielle de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires sous la forme [7]:

$$\mathbf{H} \Psi = E \Psi \quad (\text{III.1})$$

Où

$\Psi$ : Fonction d'onde du système.

$E$ : l'état énergétique associé à cette fonction.

$H$ : l'hamiltonien total d'un système comportant  $N$  noyaux et  $n$  électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons-noyaux), Donc :

$$\mathbf{H} = \mathbf{T}_N + \mathbf{T}_e + \mathbf{V}_{ee} + \mathbf{V}_{eN} + \mathbf{V}_{NN} \quad (\text{III.2})$$

Où

$T_N$  et  $T_e$  sont les opérateurs d'énergie cinétique respectivement des noyaux et des électrons exprimés par les équations (III.3)

$$\mathbf{T}_N = -\sum_A^M \frac{\hbar^2}{2m_A} \nabla_{R_A}^2, \quad \mathbf{T}_e = -\sum_i^N \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_{r_i}^2 \quad (\text{III.3})$$

$V_{ee}$ ,  $V_{Ne}$  et  $V_{NN}$  décrits par les relations (III.4) sont les opérateurs d'énergie potentielle (termes d'interactions coulombiennes) électron-électron, électron-noyau et noyau-noyau :

$$\mathbf{V}_{ee} = \sum_i^N \sum_{j < i}^N \frac{e^2}{|r_j - r_i|} \mathbf{V}_{Ne} = -\sum_A^M \sum_i^N \frac{Z_A e^2}{|r_j - R_A|} \mathbf{V}_{NN} = -\sum_A^M \sum_B^M \frac{Z_A Z_B e^2}{|R_B - R_A|} \quad (\text{III.4})$$

La résolution de l'équation de Schrödinger peut, en toute rigueur, décrire parfaitement la matière dans toute sa complexité. Cette équation extrêmement complexe a pour première application la molécule de dihydrogène en 1927, menée parallèlement par Heitler et London [8] d'une part, et Condon [9] 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 pour pouvoir approcher des solutions convenables.

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 [10]. 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

Elles ne comportent pas de paramètres expérimentaux et n'utilisent aucune information empirique, sauf pour les constantes physiques fondamentales, telles que la masse de l'électron, la constante de Planck, la célérité de la lumière, etc. Elles ne sont donc pas limitées à une classe spécifique de systèmes. En ab-initio, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement, on tient compte de tous les électrons de la molécule ou du solide et on vise une solution rigoureuse de l'Hamiltonien.

Dans une première approximation, les mouvements des noyaux sont séparés de ceux des électrons du fait que la masse des noyaux est beaucoup plus importante que celle des électrons (ils sont au moins 1836 fois plus lourds que les électrons). Ainsi, l'énergie cinétique des noyaux sera considéré comme négligeable et par conséquent l'énergie potentielle répulsive entre les noyaux est considérée comme constante : c'est l'approximation de Born Oppenheimer. Une telle approximation équivaut à supposer que la fonction d'onde totale d'une molécule s'exprime sous forme d'un produit des fonctions électroniques  $\Psi$  (électrons) et nucléaire  $\Psi$  (noyaux) :

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \cdot \Psi_n(\mathbf{R}) \quad (\text{III.5})$$

$$\hat{H} = \hat{H}_e + \hat{H}_n \quad (\text{III.6})$$

La formule (III.1) devient :

$$\hat{H}_e \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E_{\text{eff}}(\mathbf{R}) \cdot \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (\text{III.7})$$

Où

$\hat{H}_e$  l'hamiltonien électronique.

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

$E_{\text{eff}}(\mathbf{R})$  : Energie effective qui est une fonction des coordonnées des noyaux  $\mathbf{R}$  [11]

Les méthodes ab-initio se divisent en deux sous familles : les méthodes Hartree-Fock (HF) [12,13], et les méthodes post Hartree-Fock, (post HF) [14]. La plus simple utilisée pour le calcul de structures électroniques est la méthode Hartree-Fock (HF). La principale différence entre ces deux méthodes est que les interactions électroniques sont négligées dans les méthodes HF et réintroduites dans les méthodes post HF. Ces méthodes ne peuvent être appliquées qu'à des systèmes de quelques dizaines d'atomes pour les méthodes HF et d'une dizaine d'atomes seulement pour les méthodes post HF [15].

## a) Méthode Hartree Fock

La méthode HF ou SCF (approximation du champ auto-cohérent) [16-17] permet une résolution approchée de l'équation de Schrödinger en décrivant la fonction d'onde poly-électronique  $\Psi_E$  sous la forme d'un seul déterminant de Slater [18], composé de spin-orbitales mono-électroniques anti symétrisées supposées normalisées.

$$\Psi_E(1,2,3, \dots, N) = \varphi_1(1) + \varphi_2(2) + \varphi_3(3) \dots \varphi_N(N) \quad (\text{III.8})$$

Sachant que chaque spin-orbitale est le produit d'une fonction de position  $\Phi_i$  relative à l'électron  $i$  et d'une fonction de spin  $\sigma_S$ .

$$\varphi_i(NI) = \Phi_i(RI) \cdot \sigma_S \quad (\text{III.9})$$

On associe à la fonction de spin  $\sigma_S$  deux formes :  $\alpha$  pour le spin ( $\frac{1}{2}$ ) et  $\beta$  pour le spin ( $-\frac{1}{2}$ )

Pour un système à  $n$  électrons, ce déterminant est donné par :

$$\Psi_E(1, 2, 3, \dots, N) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(1) & \varphi_2(1) & \dots & \varphi_n(1) \\ \varphi_1(2) & \varphi_2(2) & \dots & \varphi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_1(n) & \varphi_2(n) & \dots & \varphi_n(n) \end{vmatrix} \quad (\text{III.10})$$

$\frac{1}{\sqrt{n!}}$  est le facteur de normalisation.

L'énergie électronique HF s'écrit sous la forme suivante :

$$E_E = \frac{\langle \Psi_E | H_e | \Psi_E \rangle}{\langle \Psi_E | \Psi_E \rangle} \quad (\text{III.11})$$

L'hamiltonien électronique  $H_E$  est donné par :

$$H_E = \sum_{i=1}^n h_i + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{III.12})$$

Où  $h_i$  est l'opérateur mono-électronique défini par :

$$h_i = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{Ai}} \quad (\text{III.13})$$

$\nabla_i^2$ : représente l'opérateur laplacien, il est décrit dans l'espace cartésien par l'équation (III.14) :

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (\text{III.14})$$

Le terme bioélectronique  $\frac{1}{r_{ij}}$  ne peut être résolu exactement, car il provoque le couplage de tous les mouvements des électrons. Ce terme constitue une difficulté ultérieure pour le traitement de la

fonction  $\Psi_e$ . Toutes les méthodes de la chimie quantique diffèrent par leur façon de prendre en compte le terme bioélectronique  $\frac{1}{r_{ij}}$ .

L'approximation HF permet de résoudre le problème du terme biélectronique  $\frac{1}{r_{ij}}$  en introduisant l'opérateur monoélectronique de Fock (F):

$$F \cdot \varphi_i(i) = \varepsilon_i \cdot \varphi_i(i) \quad (\text{III. 15})$$

$$\hat{F} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \Delta_i^2 - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N J_{ij} - K_{ij} \quad (\text{III. 16})$$

- Le terme  $\varepsilon_i$  représente l'énergie de la spin-orbitale  $\varphi_i$ .
- Le terme  $J_{ij}$  représente l'intégrale de coulomb. Il correspond à la répulsion entre deux électrons de deux orbitales différentes. Il peut être interprété comme une répulsion électrostatique classique.

$$K_{ij} = \langle \varphi_i(1) \varphi_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \varphi_i(1) \varphi_j(2) \rangle \quad (\text{III.17})$$

- $K_{ij}$  est l'intégrale d'échange. Elle est présente pour rendre la fonction d'onde antisymétrique. Elle s'exprime sous la forme suivante :

$$K_{ij} = \langle \varphi_i(1) \varphi_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \varphi_i(1) \varphi_j(2) \rangle \quad (\text{III.18})$$

Ainsi, L'approximation HF revient à considérer que les électrons sont indépendants et à ne prendre en compte l'interaction électron-électron qu'à travers un champ moyen de répulsion coulombienne généré par les autres électrons. Le champ moyen dans l'opérateur F dépend de toutes les orbitales et doit être déterminé de façon itérative. On parle alors de champ auto-cohérent SCF [19-20]. Toutefois, la méthode de Hartree-Fock souffre d'un inconvénient majeur : dès lors que la répulsion électronique est moyennée, une partie de la corrélation électronique est négligée.

### b) Les Méthodes post Hartree-Fock

En chimie quantique, les méthodes post-Hartree-Fock sont un ensemble de méthodes développées afin d'améliorer, de dépasser la méthode Hartree-Fock (HF). Ces méthodes permettent une meilleure estimation de l'énergie, et donc de se rapprocher au maximum de l'énergie des solutions exactes. Elles y ajoutent la corrélation électronique dans le calcul [21] qui est une façon plus précise d'inclure les répulsions entre électrons que dans la méthode Hartree-Fock ou elles sont seulement moyennées. Habituellement, les méthodes post-Hartree-Fock produisent de meilleurs résultats que les calculs Hartree-

Fock mais elles sont plus coûteuses en temps de calcul et utilisent beaucoup plus de ressources informatiques. Les méthodes les plus populaires et les plus fréquemment utilisées sont les suivantes :

- La méthode de perturbation Møller-Plesset [22] dans les versions MP2, MP3, MP4 et MP6.
- Les méthodes de configuration-interaction (CI) [23-24] utilisées dans les niveaux CIS, CID, CISD ou QCISD.
- Les méthodes du cluster couplé (CC) [25] utilisées le plus fréquemment dans les variantes CCSD ou CCSD(T).

### III.3.1.2. Méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT

Au cours des trente dernières années, la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité DFT (Density Functional Theory), venant compléter les méthodes HF et Post HF, s'est révélée comme particulièrement performante. Cette approche présente plusieurs avantages qui facilitent son utilisation dans différents domaines, surtout en chimie et sciences des matériaux

- D'abord, elle inclut dans son formalisme une grande partie de la corrélation électronique.
- Elle peut être appliquée à des systèmes aussi différents que les matériaux covalents, ioniques.
- L'aspect monoélectronique permet de donner une interprétation chimique de la fonction d'onde.
- Dans le cas des méthodes Hartree-Fock, il s'agissait d'exprimer l'énergie du système en fonction de la fonction d'onde  $\Psi$ , alors que dans le cas de la DFT, l'énergie sera une fonctionnelle de la densité électronique  $\rho$  du système.

La conception de la DFT remonte aux années vingt, suite aux travaux de Thomas [26] et Fermi [27] qui proposèrent de calculer l'énergie cinétique d'un système en fonction de la densité électronique, mais la mise au point de la DFT a été accomplie et approfondie par les théorèmes de Hohenberg et Kohn en 1964 [28] et Kohn et Sham en 1965 [29].

#### a) Théorie de Hohenberg et Kohn :

En se basant sur la théorie de Thomas-Fermi, Hohenberg et Kohn ont montré que l'énergie fondamentale d'un système poly-électronique ainsi que toutes les autres propriétés sont complètement déterminées par la connaissance de la densité électronique en chaque point de l'espace.

Au cours de leurs travaux pour le calcul de l'énergie totale d'un système, Hohenberg et Kohn ont introduit une nouvelle fonctionnelle, dite universelle du fait qu'elle ne dépend pas du système électronique, la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn  $F_{HK}[\rho(\mathbf{r})]$ . Ils ont montré aussi que l'énergie du système atteint sa valeur minimale si et seulement si la densité électronique est celle de l'état fondamental. En d'autres termes, la fonctionnelle d'énergie  $E[\rho(\mathbf{r})]$  satisfait le principe variationnel [30]

$$E[\rho(\mathbf{r})] = \int V_{\text{ext}}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{III.19})$$

Le terme  $V_{\text{ext}}\rho(\mathbf{r})$  détermine l'interaction attractive noyaux-électrons et  $F_{HK}[\rho(\mathbf{r})]$  représente une fonctionnelle universelle de la densité électronique  $\rho(\mathbf{r})$ , qui contient les contributions cinétiques et coulombiennes de l'énergie.

$$F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] = T_e[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{III.20})$$

$T_e[\rho(\mathbf{r})]$  est l'énergie cinétique du système électronique et  $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$  est la fonctionnelle d'interaction répulsive électron-électron. Elle se décompose en deux fonctionnelles

$$V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] = J[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{III.21})$$

Où  $J[\rho(\mathbf{r})]$  est la fonctionnelle coulombienne des interactions classiques électron-électron :

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \int \frac{1}{r_{12}} \rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_1d\mathbf{r}_2 \quad (\text{III.22})$$

$E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$  est la fonctionnelle d'échange et de corrélation qui contient toutes les interactions électron-électron non classiques. Cette fonctionnelle s'écrit généralement comme la somme d'une fonctionnelle d'échange et une fonctionnelle de corrélation :

$$E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = E_x[\rho(\mathbf{r})] + E_c[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{III.23})$$

### b) Méthode de Kohn-Sham

Le premier pas fut fait dès 1965 par Kohn et Sham [31] qui proposèrent de reconstruire la densité électronique à partir d'un jeu de  $N$  fonctions mono-électroniques égal au nombre d'électrons, il a fallu améliorer les diverses fonctionnelles léguées par la théorie statistique, notamment sur le plan des corrections liées à l'inhomogénéité du gaz d'électrons.

Un tel succès est dû à ce que la DFT permet en principe de réaliser des calculs incluant une bonne part de la corrélation à peu près au même prix que les méthodes SCF à électrons indépendant pour des édifices moléculaires de plus en plus gros. Etant donné le manque

d'informations sur la forme réelle de la fonctionnelle  $E[\rho]$ , Kohn et Sham font au départ l'hypothèse que la densité inconnue  $\rho$  correspond à une description d'orbitale idéalisée, celle qu'on se donne habituellement pour un état fondamental non dégénéré :

$$\rho(\mathbf{v}) = \sum_{i=1}^n f_i |\psi_i(\mathbf{V})|^2 \quad (\text{III.24})$$

Censé reproduire la densité exacte du système, On devrait dire plutôt « particules sans interactions mutuelles » qu'électrons « non-interagissant », en raison de la présence implicite d'un potentiel d'interaction moyen dans le modèle de Kohn et Sham.

La fonction d'onde totale, antisymétrisée, du système s'écrit immédiatement sous la forme d'un déterminant unique  $\Phi_{KS}$ , tant que les nombres d'occupation  $f_i$  des spin-orbitales  $\psi_i$  de Kohn et Sham sont bien égaux à l'unité. La séparation habituelle des fonctions  $\psi$  en partie d'espace  $\varphi(\mathbf{v})$  et partie de spin  $\Theta(\mathbf{v})$  de la forme  $\alpha$  ou  $\beta$  reste possible en l'absence d'effets relativistes ; on a donc :

$$\rho = \sum_{i=1}^{n/2} 2|\varphi_i|^2 \quad (\text{III.25})$$

Pour un système à couches complètes obtenu par double occupation du jeu unique d'orbitales  $\psi$  contenues dans les fonctions  $\psi$  Bien évidemment, le mode de construction précédent peut être conservé pour des déterminants  $\Phi_{KS}$  qui seraient formés à l'aide de spinorbitales  $\psi$  différentes selon le spin de l'électron associé ; la densité  $\rho$  utilisée dans les calculs DFT prend alors la forme d'une somme où il est possible de distinguer les contributions des deux familles de spin orbitales :

$$\rho = \sum_{i \in \alpha} |\psi_i|^2 + \sum_{i \in \beta} |\psi_i|^2 = \rho_\alpha + \rho_\beta \quad (\text{III.26})$$

Tandis que la différence  $(\rho_\alpha - \rho_\beta)$ , en général non nulle, constitue la densité de spin proprement dite, quantité bien connue pour son rôle en spectroscopie de résonance paramagnétique.

### c) Principales fonctionnelles utilisées en DFT

Il existe de nombreuses formes approximatives de la fonctionnelle d'échange-corrélation  $E_{XC}$ . En général, la fonctionnelle est séparée en un terme d'échange et un terme de corrélation. Cependant, on ne peut pas coupler n'importe quelle fonctionnelle d'échange avec n'importe quelle fonctionnelle de corrélation. La somme doit vérifier les propriétés de la fonctionnelle d'échange corrélation. Les fonctionnelles d'échange-corrélation sont classées selon la complexité des termes de la densité électronique qui interviennent [32] :

- **Approximation de la densité locale (LDA):** C'est le modèle le plus simple. Le système est assimilé à un nuage d'électrons de densité constante donc ces fonctionnelles négligent toute inhomogénéité du système.
- **Approximation du Gradient Généralisé (GGA) :** Pour améliorer le modèle LDA, un gradient de la densité électronique est pris en compte dans l'énergie d'échange, 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 à la place du gradient, afin d'augmenter la précision de la méthode. Nous pouvons citer B95 comme fonctionnelle de ce type.
- **Fonctionnelles hybrides GGA:** Afin d'améliorer encore les performances de la DFT une troisième génération de fonctionnelles dites hybrides a été définie 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 connue 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 avec méta- 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.

#### ❖ Calcul de fréquence

Pour caractériser la géométrie optimisée, un calcul supplémentaire des secondes dérivées partielles de l'énergie est effectué. Ce calcul requiert la diagonalisation de la matrice Hessienne H dont les éléments  $H_{ij}$  donnent la valeur des secondes dérivées partielles de l'énergie totale par rapport aux modes de déformation  $q_i$ , soit :

$$H_{ij} = \frac{\partial^2 E_{tot}}{\partial q_i \partial q_j} \quad (\text{III.27})$$

En revanche, pour un minimum, toutes les dérivées partielles secondes de l'énergie totale par rapport aux  $q_i$  sont positives [33].

### III.3.1.3.Méthode semi-empiriques

Dans les méthodes ab-initio, la quasi-totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales. Certaines de ces intégrales sont faciles à calculer, telle que les intégrales mono électroniques, tandis que d'autres sont beaucoup plus difficiles, en particulier les intégrales bioélectroniques à trois et quatre centres qui apparaissent au cours du processus de résolution et dans le but de réduire le temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de Roothann.

Une méthode semi empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours un paramètre par comparaison avec des références). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits données voisines de celles utilisées pour la paramétrisation [34].

En particulier, dans le cadre de ces approches, trois types de simplifications sont principalement réalisés :

- Non-consideration des électrons de cœur, Seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs ; cette approximation se base sur le fait que ce sont les électrons de valence qui interviennent dans les liaisons chimiques et définissent donc les propriétés du système.
- Un grand nombre d'intégrales bioélectroniques sont négligées (celles à 3 et 4 centres dont la valeur est souvent voisine de zéro).
- Réduction du nombre d'intégrales bioélectroniques grâce à l'introduction de paramètres empiriques.

Ainsi, ces méthodes sont fondées sur deux types d'approximations qui portent essentiellement sur l'évaluation des intégrales bioélectroniques : l'approximation ZDO (Zéro Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre les paires d'orbitales différentes, et une deuxième approximation nommée NDDO (Neglect Diatomic Differential Overlap) dans laquelle les interactions électron- électron sont prises en compte seulement si les orbitales atomiques sont situées sur des atomes différents.

Parmi les méthodes semi empirique existantes, nous pouvons citer :

**\*CNDO (Complete Neglect of Differential Orbital)** : est la première méthode semi empirique, a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autre : elle ne tient compte de la règle de Hund.

\***INDO (Intermediate Neglect of différentiel Overlap)**: proposé par Pople Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états singlets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.

\* **MINDO/3** : proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. La paramétrisation est 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 Differential Overlap)**: proposé par Dewar et Thiel en 1977. Méthode basée sur l'approximation NDDO 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.

\* **AM1 (Austin Model 1)**: proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.

\* **PM3 (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 de paramétrisation de chacun d'elles.

\* **SAM1 (Semi-ab-initio Model 1)** : la méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993, elle inclut la corrélation électronique.

\***PM6** : Est la cinquième méthode du groupe James J P Stewart en 2007 après, MNDO, AM1, PM3 et SAMI englobant plus de 70 éléments. Généralement les paramètres utilisés dans un calcul semi empirique, peuvent être obtenus, par exemple, à partir des caractéristiques spectrales des atomes, de calcul ab initio de haut niveau ou d'autres méthodes expérimentales. Cette méthode utilisée en chimie quantique, a été réécrite à partir d'une nouvelle paramétrisation plus précise pour tous les principaux éléments et les métaux de transition. Plus de 9000 composés ont été utilisés pour développer la nouvelle méthode PM6. Cela se compare à seulement 39 composés utilisés en MNDO, environ 200 composés utilisés en AMI, et d'environ 500 composés utilisés en PM3 [34], Cette méthode est de plus en plus utilisée pour les complexes d'inclusion.

Malgré les améliorations apportées, la méthode PM6 échoue pour la description des Interactions non-covalentes notamment en ce qui concerne la dispersion et la représentation

des liaisons hydrogènes en sous estimant la force de ces interactions. Plusieurs méthodologies ont été présentées à partir des années 2009 afin de pallier ces problèmes dont PM6-DH, PM6-DH2, PM6-DH<sup>+</sup> et PM7.

**PDDG:** (The Pairwise Distance Directed Gaussian) Deux nouvelles méthodes semiempiriques 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 [3].

### III.3.2.Mécanique Moléculaire

La mécanique moléculaire (MM) ou mécanique newtonienne, est une méthode empirique qui permet d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires, en se basant sur la mécanique classique, en utilisant comme outil, le "Champ de force".

L'avantage principal de la MM par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs. Ceci est dû à une simplification des équations du champ de force ; il est donc possible de traiter des systèmes moléculaires très grands. En revanche, cette méthode ne prend pas en compte la structure électronique moléculaire. Il est donc impossible d'étudier des systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants.

La mécanique moléculaire, considère une molécule (dans le vide) comme un ensemble d'atomes sur lesquels s'exercent des forces élastiques et harmoniques. Cette méthode, ne tient pas compte des électrons car elle ne s'intéresse qu'aux noyaux (atomes), qui sont représentés par des masses ponctuelles chargées, et les liaisons par des ressorts de différentes forces. Chacune de ces forces est décrite par une fonction d'énergie potentielle et la combinaison de toutes ces fonctions est appelée "champ de force" [35-36].

Un champ de force, est la somme d'une équation régissant l'énergie stérique d'un système moléculaire et de ses paramètres associés aux écarts par rapport à la structure de référence, Ces paramètres sont identifiés à partir de données expérimentales ou évalués théoriquement, L'énergie totale du système est donc une énergie potentielle multidimensionnelle décrivant les interactions intramoléculaires ou interactions liantes (impliquant des atomes reliés par des liaisons explicites) et les

interactions intermoléculaires ou interactions non liantes (impliquant des atomes non liés directement par des liaisons explicites), elle est exprimée sous la forme suivante :

$$E = E_r + E_\theta + E_\Phi + E_\omega + E_{Vander\ waals} + E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{liaisonshydrogène}} + E_{r\theta} \quad (\text{III.28})$$

Chaque terme, représente la variation de l'énergie avec une variable (coordonnée interne) du système :

"r" : Longueur de la liaison ;

"θ" : Angles de valence ;

"Φ" : Angles dièdres ;

"ω" : Angles dièdres impropres ;

" E<sub>Van der Waals</sub>" : Potentiel de Van der Waals qui représente l'énergie d'interaction de liaisons des distances entre les atomes non liés, le plus souvent de type « LENNARD JONES ».

" E<sub>électrostatique</sub>" Energie électrostatique (charge ou dipôle), le plus souvent de type coulombien.

Dans l'équation (III.28), Les interactions entre atomes liés correspondent à des énergies de déformation des liaisons, des angles de valences, des angles dièdres propres et impropres (hors du plan) et les interactions entre atomes non liés représentées par l'énergie de Van der Waals, électrostatiques ainsi que par les liaisons hydrogène.

Il existe plusieurs types de champ de force, qui sont plus ou moins adaptés aux différents problèmes étudiés [35]. Ci-dessous, les principaux champs de forces utilisés :

✓ **AMBER** (Assisted Model Building and Energy Refinement): Ce champ de force à été paramétrisé pour les protéines et les acides nucléiques. Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules.

✓ **CHARMM (BIO+)** (Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic): Champ de force spécialisé dans le traitement des molécules biologiques (protéines, ADN, ARN). Son concept est semblable à celui d'AMBER.

✓ **MM2, MM3 et MM4** (Allinger Molecular Mechanics) : MM2 est le premier champ de force développé par Allinger et col. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcanes, alcènes, alcynes non conjugués, amines), mais ses versions améliorées MM3 (1989) et MM4 (1996) lui permettent de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

- ✓ **MM+** est une extension du champ de force MM2, avec l'ajout de quelques paramètres additionnels. MM+ est un champ de force robuste, il a l'aptitude de prendre en considération les paramètres négligés dans d'autres champs de force et peut donc s'appliquer pour des molécules plus complexes tels que les composés inorganiques.
- ✓ **OPLS** (Optimized Potentials for Liquid Simulations): Ce programme est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation.
- ✓ **GROMOS** (Groningen Molecular Simulation Program Package): Champ de force conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.
- ✓ **MMFF94** (Merck Molecular Force Field): Champ de force spécialisé dans le traitement des petites molécules organiques.
- ✓ **UFF** (United force Field): Champ de force adapté aux molécules organométalliques (Logiciel: Cerius).

#### ➤ Minimisation de l'énergie

Les méthodes de minimisation d'énergie déterminent la conformation stable la plus proche en énergie de la conformation initiale de la molécule. Nous utilisons des méthodes d'analyse numérique pour trouver des minima locaux dont le principe est de minimiser la valeur de la fonction énergétique en ajustant (à partir d'une conformation initiale) les paramètres géométriques de la molécule correspondant à un minimum énergétique global ou simplement local (voir la figure III.2) [37].

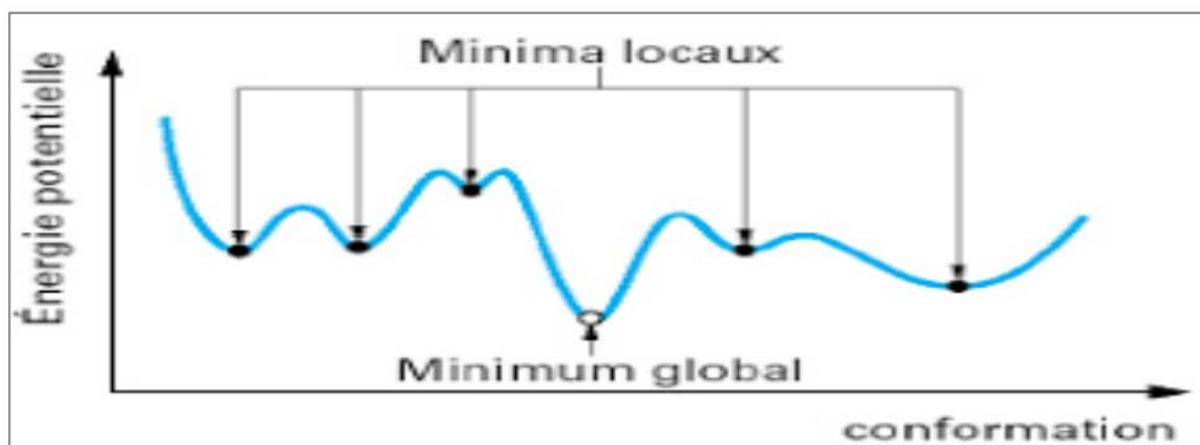


Figure III. 2 : Détermination des minima de l'énergie globale d'interaction [38]

### III.3.3. Dynamique Moléculaire

La Dynamique Moléculaire (DM) simule, à partir des lois de la mécanique classique, les trajectoires des atomes en phase cristalline, en solution ou en phase gazeuse [39,40]. Elle donne l'évolution d'un système dans l'espace conformationnelle au cours du temps.

Une simulation de dynamique moléculaire consiste à calculer l'évolution d'un système de particules au cours du temps. Dans ces simulations, le temps évolue de manière discrète et l'on souhaite connaître la position et la vitesse des particules à chaque pas de temps. Le calcul des forces d'interaction entre les particules permet de déterminer l'évolution des vitesses, et donc des positions, en utilisant les lois de la dynamique classique Newtonienne. L'énergie est constituée de l'énergie potentielle et cinétique du système considéré. Les forces correspondantes sont obtenues à partir des dérivées premières de l'énergie. Les équations du mouvement de Newton ( $F = ma$ ) doivent être résolues, elles peuvent s'écrire sous la forme :

$$-\mathbf{dV}/\mathbf{dr} = \mathbf{m}\mathbf{d}^2\mathbf{r}/\mathbf{dt}^2 \quad (\text{III.29})$$

Où  $V$  est l'énergie potentielle à la position  $r$ . Le vecteur contient les coordonnées de toutes les particules du système. Plusieurs algorithmes peuvent être invoqués pour résoudre les équations du mouvement. En général les positions à un temps  $t+\Delta t$  sont obtenues par extension en une série de Taylor impliquant la vitesse et l'accélération des particules [41]. Le pas d'intégration  $\Delta t$  d'une dynamique moléculaire est considéré en fonction du mouvement moléculaire le plus rapide. Pour les systèmes moléculaires courants, le mouvement le plus rapide est l'élongation des liaisons impliquant un atome d'hydrogène.

### III.3.4. La méthode ONIOM

La méthode ONIOM (Our-N-layered Integrated Molecular Orbital and Molecular Mechanics) est un peu à part, développée par Morokuma et collaborateurs. Elle désigne une approche générale permettant d'effectuer des calculs utilisant plusieurs « couches » (trois au maximum dans le cas des implantations standards), correspondant aux diverses parties du système, à différents niveaux de théories, que ce soit ab-initio, semi empirique ou bien encore en mécanique moléculaire. C'est une méthode d'extrapolation qui réalise séparément des calculs quantiques (haut niveau de calcul, HN) et de mécanique moléculaire (bas niveau, BN). Le principe du LA est utilisé dans le cas d'une coupure selon une liaison covalente.

Le principe de base consiste à définir un système modèle nécessitant d'être traité à un haut niveau de théorie (HN) d'énergie  $E_{\text{modèle}}^{\text{HN}}$  à l'intérieur du système global (dit système réel). Ce système réel est traité au bas niveau de théorie (BN), d'énergie  $E_{\text{réel}}^{\text{BN}}$ , tandis que le système modèle est traité à la fois au HN ( $E_{\text{modèle}}^{\text{HN}}$ ) et au BN ( $E_{\text{modèle}}^{\text{BN}}$ ) de théorie. La correction due au reste du système sur le

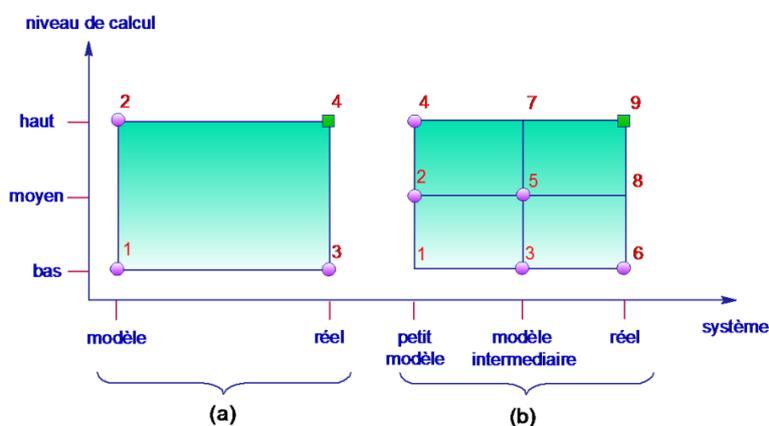
Le système modèle est alors estimé par la différence d'énergie entre le système réel au BN et le système modèle au BN ( $E_{\text{réel}}^{\text{BN}} - E_{\text{modèle}}^{\text{BN}}$ ). L'énergie totale  $E^{\text{ONIAM}}$  du système réel est alors définie par :

$$E^{\text{ONIAM}} = E_{\text{modèle}}^{\text{HN}} + E_{\text{réel}}^{\text{BN}} - E_{\text{modèle}}^{\text{BN}} \quad (\text{III. 30})$$

Cette approche est très générale et permet d'utiliser n'importe quel type de niveau de théorie. Cependant, la correction est calculée au bas niveau de théorie.

Il est aussi intéressant de penser que l'on peut étendre l'approche ONIAM à un nombre plus important de couches : d'abord une région traitée au niveau MM pour décrire les effets stériques et électroniques de la partie externe du système, puis un niveau de calcul intermédiaire décrivant les effets électroniques des groupes fonctionnels ou des ligands proches du centre actif, et enfin une méthode précise pour rendre compte de la corrélation électronique sur le centre actif qui est la région la plus importante du système.

ONIAM étend ce concept à  $n$  couches, les calculs avec  $n = 2; 3$  étant en pratique les plus répandus. Le principe des calculs ONIAM a donné naissance aux méthodes à deux couches IMOMO (QM/QM ou QM:QM) et IMOMM (QM/MM ou QM:MM) [42,43] ou bien encore celles à trois couches combinant les deux approches (QM/QM/MM ou QM/QM :MM par exemple) (Fig. III 3).



**Figure III.3** : Représentation schématique de la méthode ONIAM à deux et trois couches. (a)

Deux couches : ONIAM2; (b) trois couches : ONIAM3 [44].

### III.4. Solvation

Généralement les 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.Solvatation implicite

La manière la plus simple pour modéliser les effets de solvant, sans inclure des molécules explicites consiste à donner à la constante diélectrique  $\epsilon$  du potentiel coulombien la valeur correspondante au solvant désiré ( $\epsilon = 80$  pour l'eau). D'autres modèles de solvant implicite ont été mis au point, tel que ceux basés sur un continuum électrostatique qui définissent le soluté et le solvant comme étant des régions ayant des constants diélectriques différents.

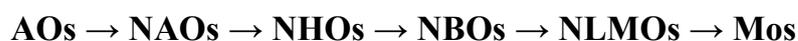
### III.4.2.Solvatation explicite

Traiter le solvant de manière explicite, c'est-à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié, c'est la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le coût calculatoire est 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. 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 [45].

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

L'idée originale de la méthode NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis [46].

Les orbitales NBO sont l'une d'une séquence d'ensembles d'orbitales naturelles localisées qui comprend l'orbitale atomique naturelle NAO (Natural Atomic Orbitals), l'orbitale hybride naturelle NHO (Natural Hybride Orbitals) et l'orbitale moléculaire semi-localisée NLMO (Natural Localized Molecular Orbitals) :



Une analyse perturbatrice des interactions « donneur-accepteur », appelée analyse perturbatrice au second-ordre est effectuée entre les NBO occupées (donneuses) type de Lewis et les NBO inoccupées (accepteurs), non-Lewis. Elle mesure le transfert d'énergie engendré par la combinaison d'une NBO (i) occupée (donneur) et une NBO (j) vacante (accepteur). L'énergie de stabilisation  $E^{(2)}$  liée à la délocalisation de i vers j, est explicitement estimée par l'équation suivante [38]:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (\text{III. 31})$$

Où  $q_i$  est l'occupation de l'orbitale donneuse,  $F(i, j)$  est l'opérateur de Fock et  $\epsilon_i, \epsilon_j$  sont les énergies des orbitales NBO.

Les valeurs énergétiques ainsi que le type d'orbitales impliquées rendent compte sur le type d'interaction stabilisante (VdW, liaison hydrogène, hyperconjugation.) du système étudié.

### III.6. Présentation de logiciel de calcul

Il existe plusieurs logiciels dans le domaine de la chimie. Pour ce travail, nous avons essentiellement utilisé le programme Gaussian 09 et son interface graphique Gauss View pour les calculs.

#### ❖ Gaussian09

Gaussian est un logiciel de chimie quantique, créée à l'origine par John Pople en 1970 (Gaussian XY). Depuis, il est sans cesse mis à jour. Le nom provient de l'utilisation par Pople d'orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater.

Gaussian 09 est la version 2009 de la série. Il fournit des capacités de pointe pour la modélisation de structure électronique. Ce programme peut effectuer des calculs selon plusieurs méthodes, comme Hartree-Fock, les méthodes post-Hartree-Fock ou les fonctionnelles de la DFT. Ainsi, à partir des lois fondamentales de la mécanique quantique, Gaussian prédit les énergies, les structures moléculaires, et les fréquences de vibration des systèmes moléculaires, ainsi que de nombreuses propriétés moléculaires issues de ces types de base de calcul.

Gaussian est devenu rapidement un programme de structure électronique très populaire est largement utilisé [47].

#### ❖ Gauss View

GaussView est une interface graphique complète pour rendre l'utilisation de Gaussian plus intuitive et visualiser les résultats. Avec Gauss View, on peut construire les systèmes moléculaires qui nous concernent rapidement et efficacement, en utilisant la fonction de construction des molécules. On peut également l'utiliser pour mettre en place et lancer vos calculs Gaussian, et pour visualiser vos divers résultats.

Gauss View comprend un excellent constructeur de molécules, permettant une construction rapide, même pour des grosses molécules :

- Construction de molécules par atomes, cycle, groupe et acide aminé.
- Importation de molécules d'autres sources, en les ouvrant tout simplement.
- Vous pouvez également ajouter automatiquement des hydrogènes aux structures provenant de fichiers PDB, avec une excellente fiabilité.
- Rotation en 3 dimensions même pour de très grosses molécules.

**Références bibliographiques**

- [1] R.I. Bahoussi, Etude structurale, vibrationnelle et thermique d'un nouveau composé organique, le C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S, Thèse de DOCTORAT 3<sup>ème</sup> cycle en Génie des Procédés : Spécialité: Technologie, structure et propriétés des solides, université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, 2017.
- [2] F. Bouklihacene, Thèse de DOCTORAT, université Abdou-bekr tlemcen, Algérie, 2016.
- [3] Z. Hachicha, ch.w. Zaoui, Etude DFT de l'effet de substitution de la Beta-cyclodextrine sur le phénomène de complexation, mémoire de Master 2 en génie des procédés : spécialité Génie des procédés des matériaux, université 08 Mai 1945, Guelma, Septembre 2020.
- [4] k. Elhassasna, Etude théorique du complexe d'inclusion diméthylamino-4-benzal para-nitroaniline/  $\beta$ -cyclodextrine, mémoire de magister, université 08 mai 1945, Guelma, 2010.
- [5] H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques,
- [6] B. Donald, K. Boyd. B. Lipkowitz. J. Chem, Educ, 59: 269, 1982.
- [7] E. Schrödinger, Ann. Phys. Leipzig, 79, pp, 361, 489, 734, 1926.
- [8] W. Heitler, F. London, Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei, 44: 455-472, 1927.
- [10] G. Boucekkine, Méthodes de la chimie quantique, Techn, Ing, AF6050, 2007.
- [11] H. bouzit, Synthèse, Structure, et Réactivité d'une série de sulfonamides couplés à l'acide lipoiïque et étude de leurs complexes d'inclusion avec la  $\beta$ -cyclodextrine, Thèse de DOCTORAT en Sciences de la Matière : Option: Sciences Chimiques, université 08 mai 1945, Guelma, 2017.
- [12] D. Liotta, Advances in Molecular Modeling 1, Ed, JAI Press (1988).
- [13] D.R. Hartree: The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field, Part I theory and methods, Proc, Cambridge Phil, Soc 24 (1928) 89 - 110.
- [14] V. Fock, Computational finite element methods in nanotechnology, Phys 61 (1930) 126-148, Soc 24 (1928).
- [15] C. Moller, Plesset, M.S: Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems, Phys, Rev, 46 (1934) 618- 622.
- [16] D. R. Hartree, The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field, Part I, Theory and methods. In Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society (Vol. 24, No. 1, pp, 89-110), Cambridge University Press, (January, 1928).
- [17] V. Fock, Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörper Problems, Zeitschrift für Physik, 61(1-2), 126-148, (1930).

- [18] B.Mechernene, Évaluation de l'activité antioxydante de quelques extraits de la racine de Bryoniadioica (Doctoral dissertation).
- [19] A. Bellili, Étude théorique et expérimentale de molécules d'intérêt astrochimique (Doctoral dissertation, Université Paris-Est), (2016).
- [20] S. Chtita, Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments (Doctoral dissertation, Université Moulay Ismaïl, Meknès), (2017).
- [21] C.J. Cramer, Essentials of Computational Chemistry, New York, John Wiley & Sons, Ltd., 2002.
- [22] C.Møller et al., Phys. Rev., 46,7, 618–622. New-York, 1934.
- [23] I. Shavitt, et al., Ed., Plenum Press, New-York, 189, 1977.
- [24] A. Jugl : «Chimie Quantique Structurale et Éléments de Spectroscopie Théorique», 1978.
- [25] J. Cizek, Journal of Chemical Physics, 45, 4256–4266, 1966.
- [26] L.H. Thomas, Proc. Cambridge Phil. Soc, 23, 542, 1927.
- [27] E. Fermi, Rend, Accad, Naz, Lincei, 6, 602, 1927.
- [28] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev, 136, 864, B 1964.
- [29] W. Kohn, L.J. Sham, Phys. Rev, 140, 1133, A 1965.
- [30] N. Nebbach, Thèse de Doctorat, université de Biskra, 2013.
- [31] W. Kohn, L.J. Sham, Phys, Rev, 4A 1133 (1965).
- [32] K.E. Zekri, Étude par modélisation moléculaire des interactions dans le complexe d'inclusion  $\beta$ -cyclodextrine/acide tolfénamique, Thèse de DOCTORAT : Spécialité : Chimie, université 08 mai 1945, Guelma, 2015.
- [33] h. Ayache, Propriétés Structurales et Electroniques des Complexes Organométalliques : Étude DFT, Thèse de DOCTORAT : Spécialité : Chimie, université mouloud mammeri de tizi-ouzou.
- [34] k. Hafidi, optimisation et modélisation moléculaire de la synthèse de nouveaux analogues De l'azométhine à base de de D- $\beta$ -glucosamine, mémoire de Master académique : Spécialité : Chimie, université mouhamed boudiaf-m' sila, 2020.
- [35] : LOMAS J.S, (1986). L'actualité chimique, la mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaire 7-22p.
- [36] Burkert U., Allinger N. L., (1982). Molecular Mechanics. Journal of the American
- [37] La modélisation moléculaire. Blog bioinformatique communautaire scientifique. 31 mai 2012. Disponible sur: <https://bioinfo-fr.net/la-modelisationmoleculaire>.

- [38] Introduction à la Modelisation Moleculaire [En ligne]. [Mémoire]. ULP Strasbourg? LC Chimie. Disponible sur : <https://masterchemoinfo.u-strasbg.fr/>
- [49- 40] D. Duhovny, R. Nussinov, H.J. Wolfson, Efficient Unbound Docking Of Rigid Molecules, 2002.
- [41].Allen, M.P.; Tildesley, D.J. Computer Simulations of Liquids. Oxford University Press: Oxford ; 1987.
- [42] Humbel, S. ; Sieber, S. ; Morokuma, K. J. Chem. Phys. 1996, 105, 1959.
- [43] Maseras, F. ; Morokuma, K. J. Comp. Chem. 1995, 9, 1170.
- [44] K.E. Zekri, Etude par modélisation moléculaire des interactions dans le complexe d'inclusion  $\beta$ -cyclodextrine/acide tolfénamique, Thèse de DOCTORAT : Spécialité : Chimie, université 08 Mai 1945, Guelma, 2015.
- [45] A. kerdoussi , Etude des propriétés des thiadiazoles et de leurs complexes de transfert de charge par modélisation moléculaire, mémoire de Master II : Spécialité : Chimie Physique et Analytique, université 08 Mai 1945, Guelma , Juin 2021.
- [46]. Lewis, G.N., J. Am. Chem. Soc., 1916, 38, 762.
- [47] R. mebarki, Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de Dérivés Nicotinonitrile : « Influence de substituants », mémoire de Master II : option : chimie des matériaux, université Akli Mohand Oulhadj-Bouira , 2020.

## **Chapitre IV**

### **Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée**

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

La flavavone aglycone Naringénine (Narg) jouit d'une multitude de propriétés pharmacologiques et potentialités thérapeutiques (voir chapitre I) qui ne sont pas bien exploitées cliniquement en raison de sa faible solubilité aqueuse et instabilité en milieu physiologique [1]. Ceci engendre une biodisponibilité limitée suite à une absorption inefficace dans le tractus gastro-intestinal d'une part et d'autre part, une instabilité et métabolisme important avant atteinte de la circulation systémique [2]. La remédiation à ces inconvénients peut être atteinte grâce à l'encapsulation de Naringénine dans les cyclodextrines.

En effet, celles-ci ont été reconnues comme d'utiles excipients pharmaceutiques, non toxiques et la complexation de Naringénine a été considérée expérimentalement par certains auteurs. Justement, L.J.Yang étal. a réussi à synthétiser des complexes d'inclusion de Naringénine dans la  $\beta$ -CD et ses dérivées méthyles 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. En raison de la toxicité de  $\beta$ -CD et de Diméthyle  $\beta$ -CD pour l'administration parentérale, les chercheurs se sont intéressés à l'encapsulation dans 2 -Hydroxypropyl  $\beta$ -CD (HP $\beta$ -CD). Justement, C. Lucas-Abellán et al.[4]a réalisé une étude expérimentale visant à déterminer les paramètres influençant la solubilité et la stabilité du complexe Narg@CD, en considérant entre autres, la variation de l'agent complexant. Il a considéré  $\beta$ -CD et HP $\beta$ -CD et a démontré que par addition de  $\beta$ -CDs (13 mM), la solubilité aqueuse de Naringénine a augmenté de 9,3 fois, alors que lors de l'utilisation de HP- $\beta$ -CD (100mM), celle-ci est accrue de 143 fois. Egalement, la stabilité a suivi le même profil.

Inspirées par cette étude, nous avons entrepris le présent travail qui traite par usage des méthodes de la modélisation moléculaire, l'encapsulation de Naringénine dans ces deux molécules hôtes en vue de parcourir les pistes non abordées et de compléter ce travail expérimental.

L'objectif principal visé est de mettre en évidence en détail l'effet de la modification de la  $\beta$ -CD par l'hydroxypropyl, sur le phénomène de complexation de Naringénine. Etant donné qu'aucune information sur la structure des complexes d'inclusion n'est fournie, on focalisera nos investigations sur la détermination du mode d'inclusion de notre invité dans chacun des deux hôtes, la prédiction des configurations les plus stables des complexes formés, l'évaluation des différentes interactions mutuelles mises en jeu lors de la formation de chacun des complexes ainsi que la détermination de quelques propriétés électroniques et thermodynamiques pour

## **Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée**

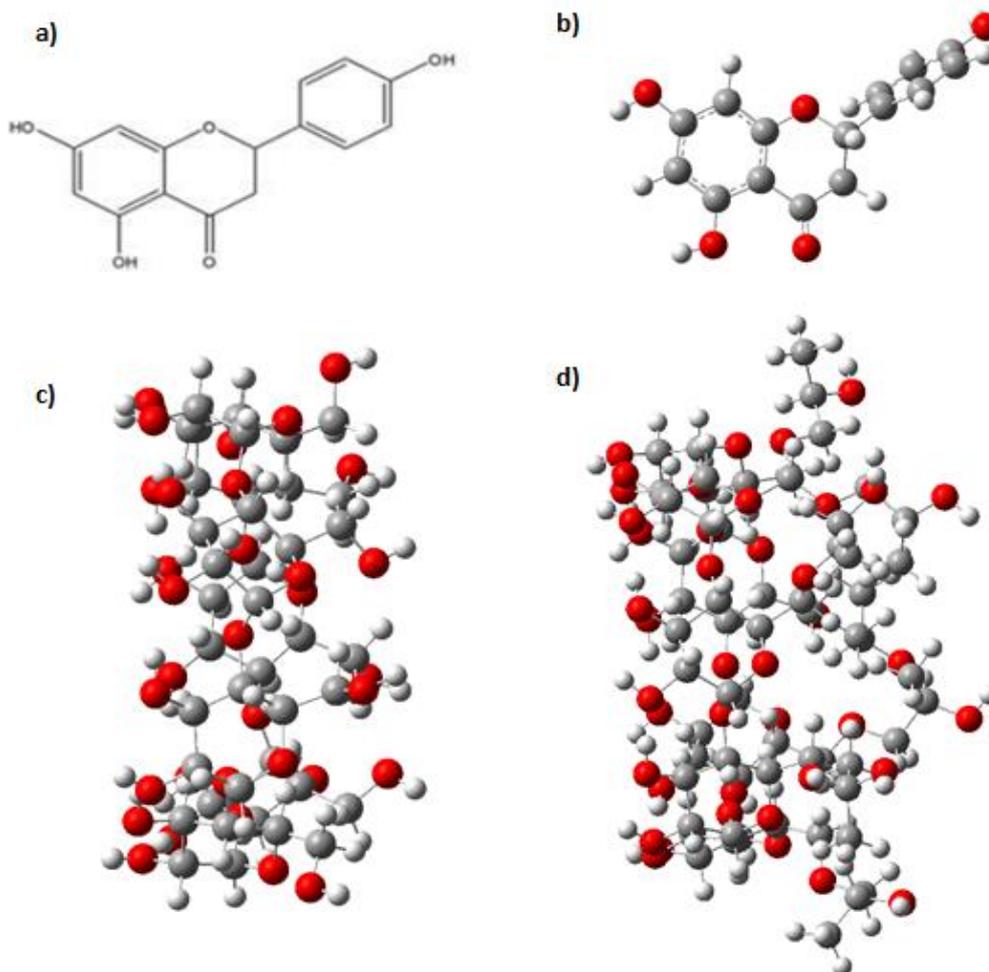
---

chaque cas. Enfin, une comparaison des résultats obtenus avec chacun des complexes Narg@ $\beta$ -CD et Narg@HP $\beta$ -CD permettra d'atteindre l'objectif de l'étude.

### **IV.2.Méthodologie de calcul**

#### **IV.2.1.Construction du modèle**

Tous les calculs ont été effectués en utilisant gaussien 09W version 9.5 [5] et la visualisation et le traitement des résultats sont réalisés par Gauss View .La structure de la molécule invitée Naringénine optimisée à un niveau B3LYP/6-31G(d), est représentée dans la figure IV.1(b). Celle de la  $\beta$ -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-HP $\beta$ -CD .Toutes deux ont été optimisées au même niveau de calcul DFT (Figure IV.1c et d) et ont servi comme structures de départ lors de la recherche du complexe le plus stable au cours du processus d'inclusion.



**Figure IV.1** : Structure moléculaire de: a) Naringénine, b) Naringénine optimisée, c)  $\beta$ -CD d) HP $\beta$ -CD optimisées selon la méthode B3LYP/6-31G(d).

### VI.2.2. Procédure de l'inclusion

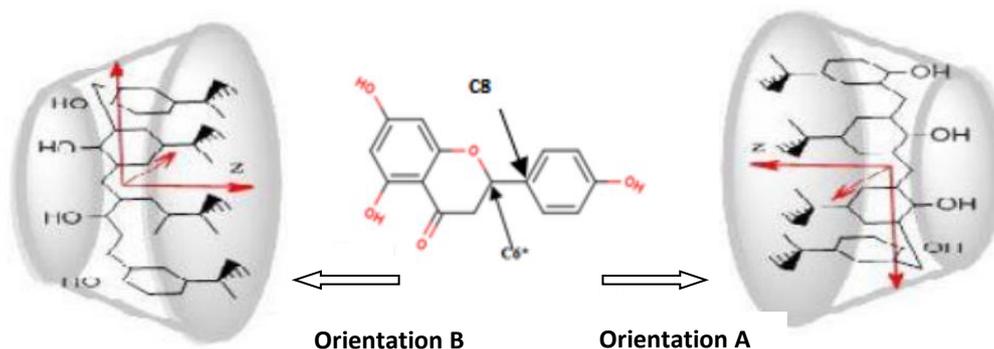
La procédure suivie pour construire le complexe d'inclusion consiste à choisir des modes d'introduction de la molécule invitée à l'intérieure de la cavité de chacune des molécules hôtes. Divers acteurs contribuent au choix du mode d'introduction, on peut citer la symétrie de la molécule invitée, sa taille, la présence des cycles hydrophobes, groupements polaires et surtout l'intuition du chimiste.

Dans notre cas, on a étudié la bimodalité de l'inclusion, en considérant dans l'orientation 'A', le groupement hydroxyphényle de Narg face à l'ouverture large de la molécule hôte, alors qu'en orientation 'B' c'est le groupement chromanone qui entre en premier la cavité par cette même face secondaire (Figure IV.2).

Le modèle d'inclusion adopté dans ce travail a été décrit par Liu et al [6] et suivi dans plusieurs études [7]. Pour la construction des complexes, les atomes d'oxygène glycosidiques

## Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée

la molécule hôte:  $\beta$ -CD ou HP $\beta$ -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 Naringénine par rapport au plan équatorial de celle-ci est repérée par l'atome de référence C6\* (Figure IV.2). La liaison inter cyclique C6\*-C8 est alignée sur l'axe Z.



**Figure IV.2 :** Différentes orientations adoptées pendant le processus d'inclusion de Naringénine dans  $\beta$ -CD et HP $\beta$ -CD

Pour chaque étape, la géométrie du complexe a été entièrement optimisée par la méthode semi empirique PDDG dont la reparamétrisation a fait qu'elle fournit une bonne description des interactions de VdW et convient bien aux complexes intermoléculaires [8]. 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.

Pour chaque structure, le calcul thermodynamique statistique a été exécuté à 298.15 K à 1 atmosphère.

Notons que l'étude a été effectuée dans le vide et dans l'eau en adoptant le modèle de solvation implicite IEFPCM [9]

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  $\beta$ -CD ou l' HP $\beta$ -CD. Elle se calcule selon l'équation (IV.1).

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{Narg libre}} + E_{\text{hôte libre}}) \quad \text{IV.1}$$

## Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée

---

$E_{\text{complexe}}$ ,  $E_{\text{Narglibre}}$  et  $E_{\text{hote libre}}$  représentent respectivement l'énergie du complexe, de Naringénine 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.

L'énergie d'interaction est la quantification de l'interaction entre Narg et la molécule hôte. Elle est obtenue à partir de l'équation IV.2 :

$$E_{\text{interaction}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{Narg}}^{\text{complexe}} + E_{\text{hote}}^{\text{complexe}}) \quad (\text{IV. 2})$$

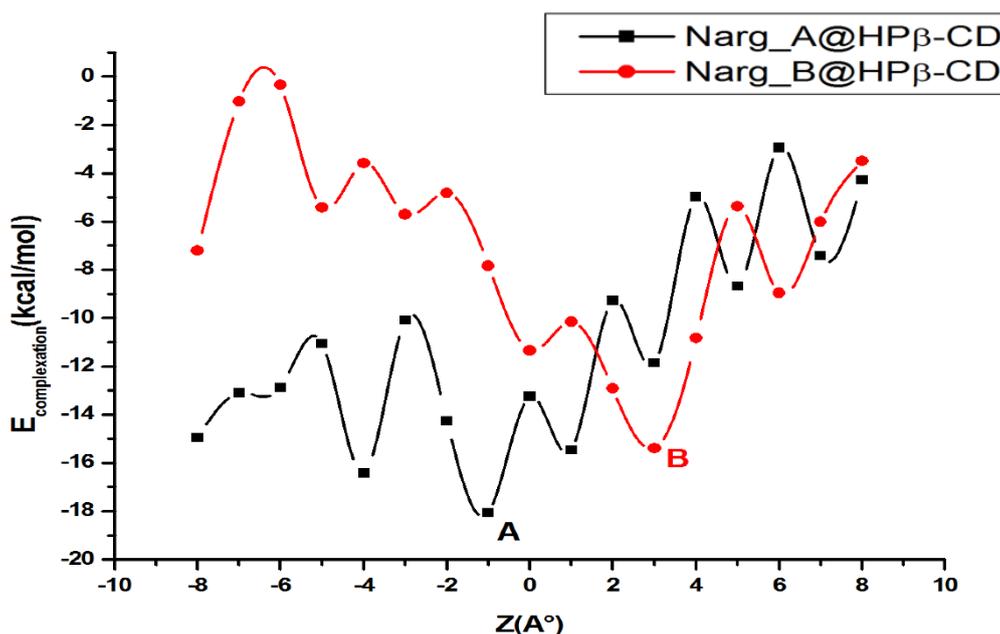
Où  $E_{\text{Narg}}^{\text{Complexe}}$  et  $E_{\text{hote}}^{\text{Complexe}}$  correspondent respectivement à l'énergie de Narg et hote dans le complexe optimisé.

Notons qu'au cours de ce travail, on a réalisé le docking moléculaire dans HP $\beta$ -CD, et on s'est contenté pour le complexe Narg@ $\beta$ -CD d'exploiter directement les résultats du docking fourni par un précédent travail de notre encadreur [7,10]. Nous avons ensuite complété tous les calculs de caractérisation et ceux en milieu aqueux pour ce même complexe, et réalisé toute l'étude aussi bien dans le vide que dans l'eau pour le complexe Narg@HP $\beta$ -CD.

### IV.3. Résultats et discussions

#### IV.3.1. 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 HP $\beta$ -CD (Figure IV.3).



**Figure IV.3 :** Variations de l'énergie de complexation lors du processus d'inclusion de Naringénine dans HP $\beta$ -CD à différentes position ( $Z$ ) pour les deux orientations.

On constate en premier, que les valeurs des énergies de complexation calculées ( $E_{\text{complexation}}$ ) sont toutes négatives, cela démontre clairement que l'HP $\beta$ -CD peut former des complexes stables avec Naringénine c.-à-d. que le processus d'inclusion est thermodynamiquement favorable.

En deuxième on note que les courbes montrent plusieurs minima 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 l' HP $\beta$ -CD les structures optimales sont obtenus à :

- $Z=-1\text{A}$  pour l'orientation A, l'énergie correspondante est évaluée à -18.05

kcal/mol

- $Z=+3\text{A}$  pour l'orientation B, l'énergie correspondante est -15.39 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@HP $\beta$ -CD.

**IV.3.2. Analyse énergétique des structure géométrique optimale du complexe Narg@  $\beta$ -CD et Narg@HP $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau**

Le tableau IV.1 récapitule les énergies caractéristiques des complexes Narg @  $\beta$ -CD et Narg@HP $\beta$ -CD obtenus dans le vide et dans l'eau selon la méthode PDDG. En comparant ces valeurs énergétiques, la plus basse valeur de l'énergie de complexation est obtenue pour l'orientation B du complexe Narg@ $\beta$ -CD, avec une différence énergétique de -6.51 kcal/mol et -4.94 kcal/mol dans le vide et dans l'eau, faisant d'elle l'orientation préférentielle. Pour le complexe Narg@HP $\beta$ -CD, la différence énergétique est par contre en faveur de l'orientation A. Elle est de -2.66 kcal/mol et -4.76 kcal/mol, respectivement en phase gazeuse et aqueuse. Notons que l'augmentation significative de  $E_{\text{complexation}}$ , suite à la solvation évaluée à 4.47 kcal/mol et 2.84 kcal/mol respectivement dans Narg@ $\beta$ -CD et Narg@HP $\beta$ -CD révèle une déstabilisation relative des complexes. Les énergies d'interactions suivent le même profil impliquant une plus grande liaison entre les partenaires dans le vide et par conséquent la meilleure stabilité de chacun des complexes en phase gazeuse est confirmée.

Notons aussi, que la comparaison des valeurs énergétiques des structures les plus favorables : Narg\_B@ $\beta$ -CD et Narg\_A@HP $\beta$ -CD, révèle l'importance de l'énergie de complexation dans les deux milieux, du complexe formé dans la  $\beta$ -CD, insinuant une meilleure stabilité que celui formé dans HP $\beta$ -CD. Cependant

En outre, Les valeurs plus importantes du moment dipolaire du complexe Narg @  $\beta$ -CD révèlent une plus grande polarisation comparativement à celui de Narg@HP $\beta$ -CD, particulièrement lors de la solvation. Cet accroissement du moment dipolaire peut être une indication de l'augmentation de la solubilité apparente dans le complexe.

## Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée

**Tableau IV.1** : Energies caractéristiques des complexes Narg@ $\beta$ -CD et Narg@HP $\beta$ \_CD issus des calculs PDDG dans le vide et dans l'eau.

Paramètres	Narg_A@ $\beta$ -CD	Narg_B@ $\beta$ -CD	Narg_A@HP $\beta$ -CD	Narg_B@HP $\beta$ -CD
<b>Vide</b>				
<b>E<sub>complex</sub> (Kcal/mol)</b>	-1662.42	-1668.93	-2007.13	-2004.47
<b>E<sub>complexation</sub>(Kcal/mol)</b>	-19.12	<b>-25.63</b>	<b>-18.05</b>	-15.39
<b>E<sub>interaction</sub> (Kcal/mol)</b>	-21.04	<b>-23.45</b>	<b>-26.59</b>	-24.19
<b>Dipole (D)</b>	5.3	<b>8.13</b>	<b>5.93</b>	5.12
<b>Eau</b>				
<b>E<sub>complex</sub> (Kcal/mol)</b>	-1705.89	-1710.83	-2055.26	-2050.50
<b>E<sub>complexation</sub> (Kcal/mol)</b>	-16.22	<b>-21.16</b>	<b>-15.21</b>	-10.45
<b>E<sub>interaction</sub> (Kcal/mol)</b>	-18.67	<b>-19.45</b>	<b>-23.06</b>	-20.47
<b>Dipole (D)</b>	7.55	<b>10.66</b>	<b>6.88</b>	5.79

Toutes les énergies sont en Kcal/mol.

On conclue à ce niveau, que la substitution de la  $\beta$ -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 HP $\beta$ -CD.

### IV.3.3. Description de la structure géométrique optimale du complexe Narg@ $\beta$ -CD et Narg@HP $\beta$ -CD

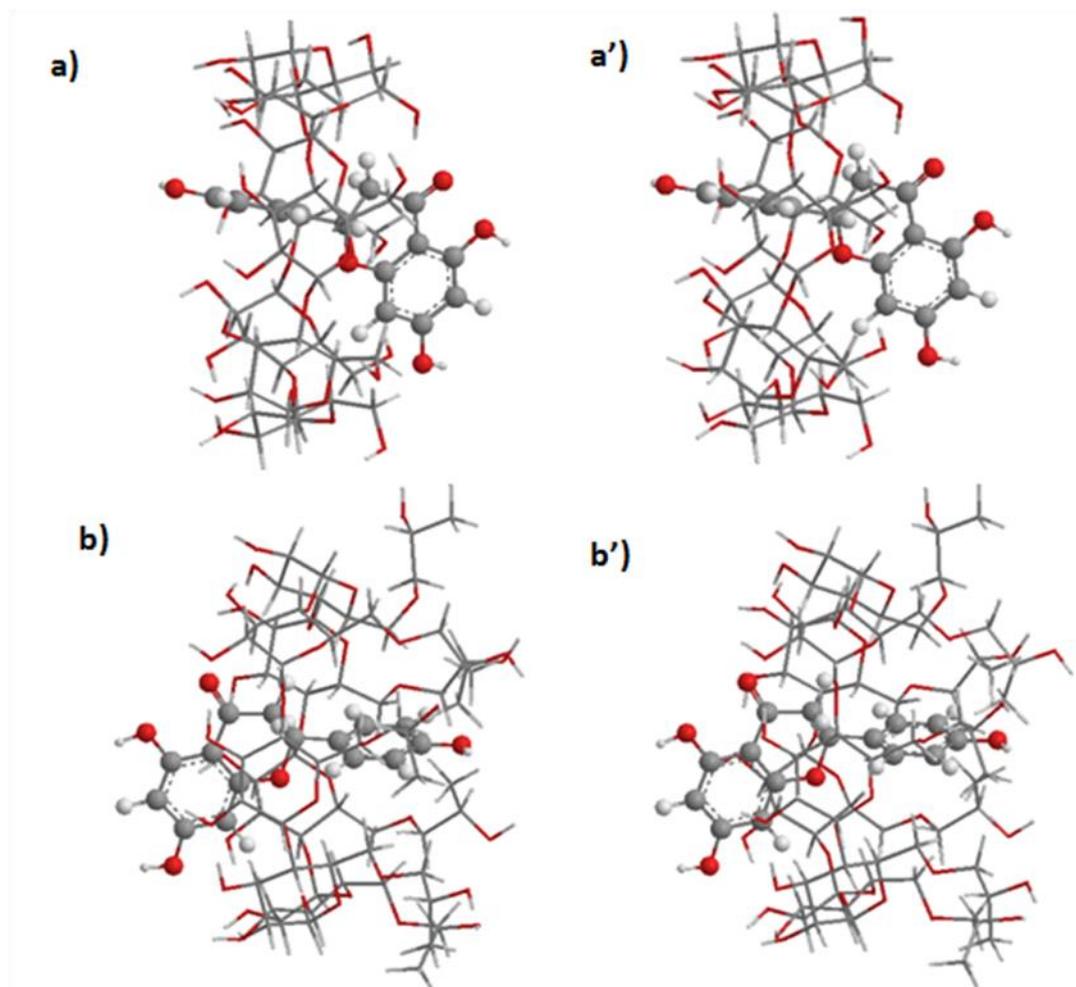
Les structures géométriques des minimums globaux obtenus avec la méthode PDDG dans le vide et dans l'eau sont illustrées sur la Figure.IV.4.

✚ Pour le complexe Narg\_B@  $\beta$ -CD (Figure IV.4 a et a'), on constate que dans le vide, Naringénine est plus profondément incluse dans la  $\beta$ -CD, que dans l'eau. Ceci est

## Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée

en parfaite concordance avec les résultats énergétiques révélant une meilleure stabilité dans le vide. Le groupement hydroxyphenyl est situé du côté des hydroxyles secondaires, alors que le groupement hydroxychromanone est du cote des hydroxyles primaires. On note qu'aucune liaison hydrogène n'est visible.

✚ Pour le complexe Narg\_A@HP $\beta$ -CD(Figure IV4 b et b') la cavité de l'HP $\beta$ -CD etant plus profonde, on constate que Narg est bien enveloppée à l'intérieur du macrocycle. Le groupement hydroxychromanone est situé à la périphérie de l'ouverture large de Hp $\beta$ -CD cad du cote des hydroxyls secondaires, alors que celui hydroxyphenyl est entièrement séquestré dans la cavité, du cote des hydroxypropyls, avec une inclinaison bie prononcée. Cette disposition est peut etre responsable de l'importance de l'énergie d'interaction dans le complexe Narg@HP $\beta$ -CD Aucun pont hydrogène n'est signalé selon PDDG.



**Figure IV.4** : Structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode PDDG : a) et a') complexe Narg\_B@ $\beta$ -CD, b) et b') complexe Narg\_A@HP $\beta$ -CD respectivement dans le vide et dans l'eau.

#### **IV.3.4. Variations structurales des molécules hôtes**

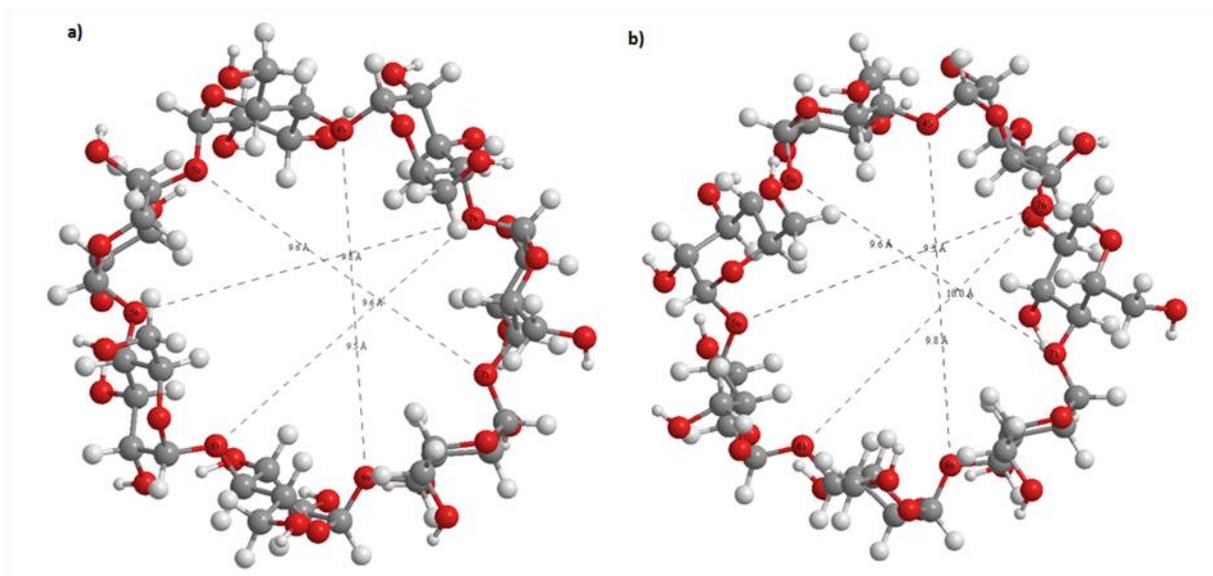
Afin de mettre en évidence les changements structuraux subis par les molécules hôtes après complexation, nous avons procédé à la mesure de quelques distances entre oxygènes glycosidiques des molécules hôtes libres et complexées.

##### **IV.3.4.1 La $\beta$ -CD**

Les structures géométriques de la  $\beta$ -CD avant et après l'inclusion sont présentées dans la Figure. IV.5. Le tableau IV.2 résume une comparaison des distances des atomes d'oxygène glycosidiques avant et après l'inclusion pour le complexe Narg\_B@ $\beta$ -CD dans l'eau. Nous avons constaté que certaines distances ont subi un accroissement dont le plus important correspond à O(45)-O(66) (0.333 Å) et d'autres un raccourcissement, la plus grande variation est celle de O(71)-O(50) (-0,4982 Å). Ceci reflète la déformation de la molécule  $\beta$ -CD lors de son interaction avec Narg. La forme ronde de sa cavité est devenue ovale.

**Tableau IV.2:** Distances (Å) entre les atomes d'oxygène glycosidiques de la  $\beta$ -CD avant et après l'inclusion pour le complexe Narg\_B@ $\beta$ -CD solvaté

<b>Distance (Å)</b>	<b>Avant</b>	<b>après</b>	<b><math>\Delta d</math> (Å)</b>
O(45)-O(66)	9.6213	9.9543	0.3330
O(76)-O(61)	9.4778	9.7975	0.3197
O(71)-O(50)	9.7603	9.2621	-0.4982
O(56)-O(76)	9.6371	9.6065	-0.0306



**Figure IV.5** : Structures géométriques de la  $\beta$ -CD (a) libre, et (b) complexée dans Narg\_B@ $\beta$ -CD solvate

#### IV.3.4.2HP $\beta$ -CD

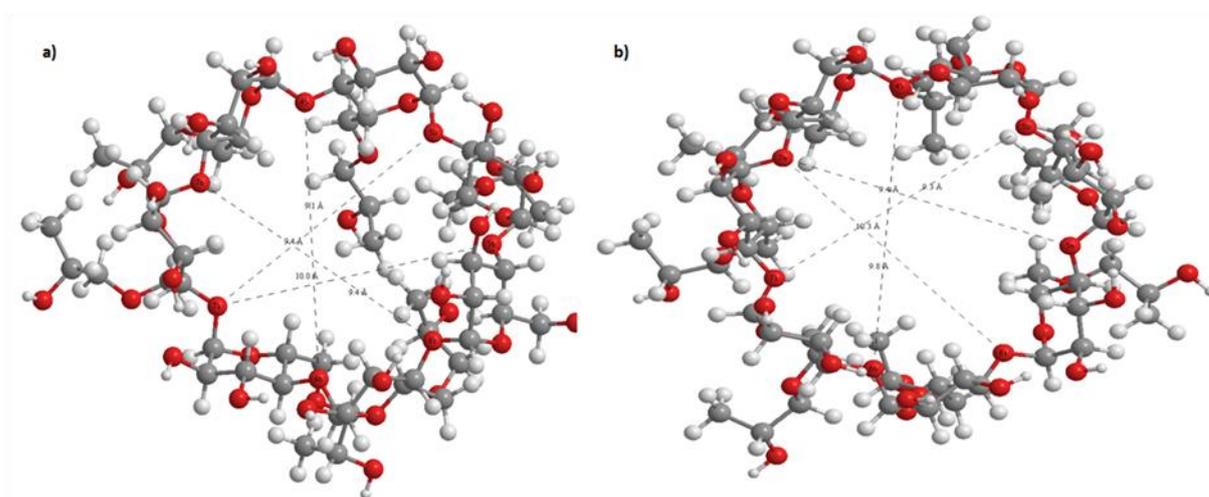
Les structures géométriques de l'HP $\beta$ -CD libre et complexée dans Narg\_A@HP  $\beta$ -CD solvatee sont présentées dans la Figure. IV.6. Le tableau IV.3 résume et compare les distances des atomes d'oxygène glycosidiques avant et après l'inclusion pour le complexe Narg\_A@HP $\beta$ -CD dans l'eau. Nous remarquons que dans ce cas, l'accroissement est plus grand (0.9187Å) il correspond à la même distance O(45)-O(66). Par contre le raccourcissement est moins important (-0.1859Å) et correspond a une autre distance: O(76)-O(61). La déformation de la molécule HP $\beta$ -CD suite a son interaction avec Nargest apparente dans la figure IV.6.

Notons que celle-ci est spécifique au type d'hôte interagissant avec Narg.

## Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée

**Tableau IV.3** : Distances ( $\text{\AA}$ ) entre les atomes d'oxygène glycosidiques de l'HP $\beta$ -CD (a) avant et après l'inclusion pour le complexe Narg\_A@HP $\beta$ -CD solvato

Distance ( $\text{\AA}$ )	Avant	après	$\Delta d(\text{\AA})$
O(45)-O(66)	9.36091	0.2796	0.9187
O(76)-O(61)	9.9541	9.7682	-0.1859
O(71)-O(50)	9.0806	9.4234	0.3428
O(56)-O(76)	9.3971	9.3129	-0.0842



**Figure IV.6** : Structures géométriques de l'HP $\beta$ -CD (a) libre, et (b) complexée dans Narg\_A@HP $\beta$ -CD solvato

### IV.3.5. Analyse thermodynamique du processus de complexation de Naringénine

Les paramètres thermodynamiques tels que le changement d'enthalpie ( $\Delta H^\circ$ ), le changement d'entropie ( $\Delta S^\circ$ ) et la variation de l'énergie de Gibbs ( $\Delta G^\circ$ ) de la réaction de complexation ont été étudiés à 1 atm et 298,15 K. Les résultats négatifs pour  $\Delta H^\circ$ , montrent que la réaction de complexation est exothermique pour les deux orientations et les deux complexes dans les deux milieux. Pour le complexe Narg@HP $\beta$ -CD, l'enthalpie de l'orientation A évaluée a -14.05kcal et -11.25kcal/ mol respectivement dans le vide et dans l'eau est plus négative que celle de l'orientation B ( $\Delta H = -12.44$  et  $-7.74$  kcal/mol) confirmant que l'orientation A est la plus thermodynamiquement favorable. De même pour le complexe Narg@ $\beta$ -CD, les plus basses valeurs d'enthalpie (-24.19 et -18.78 kcal/mol) sont obtenues pour l'orientation B,

## Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée

---

respectivement dans le vide et dans l'eau, confirmant que c'est celle préférentielle thermodynamiquement. Ces valeurs de  $\Delta H^\circ$  plus basses sont caractéristiques de plus fortes interactions de VdW entre Narg et molécules hôtes et une plus profonde insertion dans la cavité du macrocycle.

Notons aussi, que les variations d'entropie  $\Delta S^\circ$  sont toutes négatives ce qui est indicateur de la restriction du degré de liberté de la molécule et la formation d'une structure plus compacte suite au phénomène de complexation. Cependant, les estimations se rapportant aux solutions aqueuses révèlent des valeurs entropiques moins importantes que dans le vide aussi bien pour Narg@ $\beta$ -CD que Narg@HP $\beta$ -CD, ce qui est justifiée par le fait que le calcul des grandeurs thermodynamiques tient compte du phénomène de solvatation et des interactions avec les molécules d'eau considérées ici dans le modèle implicite IEFPCM par une constante diélectrique du milieu.

Par ailleurs, notons que les enthalpies libres ( $\Delta G^\circ$ ) sont positives pour le complexe Narg@HP $\beta$ -CD dans les deux milieux ce qui implique la non spontanéité de la réaction de complexation de Narg dans HP $\beta$ -CD, ceci étant également le cas pour le complexe Narg@ $\beta$ -CD dans l'eau. En revanche, la valeur négative de l'enthalpie libre dans le vide est indicatrice d'une spontanéité de la réaction de complexation pour le complexe Narg@ $\beta$ -CD dans ce milieu.

## Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée

**Tableau IV.4** : Energies caractéristiques et paramètres thermodynamiques des complexes Narg@ $\beta$ -CD and Narg@HP $\beta$ -CD selon la méthode PDDG

paramètres	Narg_A@ $\beta$ -CD	Narg_B@ $\beta$ -CD	Narg_A@HP $\beta$ -CD	Narg_B@HP $\beta$ -CD
<b>Vide</b>				
<b>Hf</b>	-703.2	-710.86	-645.12	-643.51
$\Delta H^{oa}$	-16.53	<b>-24.19</b>	<b>-14.05</b>	-12.44
<b>Gf</b>	-833.71	-839.13	-813.95	-814.2
$\Delta G^{oa}$	2.48	<b>-2.94</b>	<b>5.21</b>	4.96
<b>S.10<sup>3</sup></b>	437.73	430.23	566.27	572.49
$\Delta S^{\circ}.10^{3a}$	-63.77	<b>-71.27</b>	<b>-64.57</b>	-58.35
<b>Water</b>				
<b>Hf</b>	-749.24	-754.87	-695.51	-692
$\Delta H^{oa}$	-13.15	<b>-18.78</b>	<b>-11.25</b>	-7.74
<b>Gf</b>	-881.65	-884.16	-865.92	-863.16
$\Delta G^{oa}$	3.85	<b>1.34</b>	<b>7.5</b>	10.26
<b>S.10<sup>3</sup></b>	444.09	433.64	571.56	574.07
$\Delta S^{\circ}.10^{3a}$	-57.03	<b>-67.48</b>	<b>-62.88</b>	-60.37

Toutes les énergies sont en Kcal/mol.

$$a\Delta A^0 = A_{\text{complex}} - (A_{\text{hote}} + A_{\text{Narg}}), A = H, G \text{ or } S \text{ at } P=1 \text{ atm and } T=298.15 \text{ K.}$$

### IV.3.6. Calcul des orbitales frontières et des descripteurs de réactivité globale dans le vide et dans l'eau

Les résultats des énergies frontières HOMO (High Occupied Molécule Orbital) et LUMO (Low Unoccupied Molécule Orbital) obtenus par PDDG dans le vide et dans l'eau, des complexes étudiés sont résumés dans le tableau IV.5. HOMO représente la capacité à donner un électron et LUMO représente la capacité d'obtenir un électron. Le gap énergétique  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$

## Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée

---

$\epsilon_{LUMO}$  est un excellent critère de stabilité, en effet, plus il est important meilleur est la stabilité. Notons que pour toutes les structures, il est plus large dans le vide que dans l'eau confirmant la meilleure stabilité des complexes dans le vide.

En comparant  $\Delta E_{HOMO-LUMO}$  des complexes Narg\_B@ $\beta$ -CD et Narg\_A@HP $\beta$ -CD, on note une très faible différence estimée à 0.01eV dans le vide et dans l'eau.

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

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

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (\text{IV.4})$$

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 :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{IV.5})$$

## Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée

**Tableau IV.5** : Orbitales moléculaires frontières et descripteurs de réactivité globale des complexes Narg@ $\beta$ -CD et Narg@HP $\beta$ -CD issus des calculs PDDG dans le vide et dans l'eau.

paramètres	Narg_A@ $\beta$ -CD	Narg_B@ $\beta$ -CD	Narg_A@HP $\beta$ -CD	Narg_B@HP $\beta$ -CD
<b>Vide</b>				
$E_{\text{Homo}}$ (eV) <sup>a</sup>	-9.38	-9.37	-9.37	-9.30
$E_{\text{Lumo}}$ (eV) <sup>b</sup>	-0.42	-0.44	-0.45	-0.46
$\Delta E_{\text{Homo-Lumo}}$ (eV)	-8.95	-8.93	-8.92	-8.84
$\mu$ (eV) <sup>c</sup>	-4.9	-4.91	-4.91	-4.88
$\eta$ (eV) <sup>d</sup>	4.48	4.46	4.46	4.42
$\omega$ <sup>e</sup>	2.68	2.70	2.70	2.69
<b>Eau</b>				
$E_{\text{Homo}}$ (eV) <sup>a</sup>	-9.51	-9.52	-9.53	-9.51
$E_{\text{Lumo}}$ (eV) <sup>b</sup>	-0.64	-0.64	-0.66	-0.67
$\Delta E_{\text{Homo-Lumo}}$ (eV)	-8.87	-8.88	-8.87	-8.84
$\mu$ (eV) <sup>c</sup>	-5.07	-5.08	-5.10	-5.09
$\eta$ (eV) <sup>d</sup>	4.43	4.44	4.43	4.42
$\omega$ <sup>e</sup>	2.90	2.91	2.94	2.93

<sup>a</sup>Energie de la plus haute orbitale moléculaire occupée.

<sup>b</sup>Energie de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée.

<sup>c</sup>Potentiel chimique électronique.

<sup>d</sup>Dureté chimique.

<sup>e</sup>Index d'électrophilicité globale.

On remarque que les valeurs de tous les descripteurs de réactivité globale sont les mêmes pour Narg\_B@ $\beta$ -CD et Narg\_A@HP $\beta$ -CD dans le vide. Par contre dans l'eau, la grande valeur de la dureté chimique est obtenue pour le complexe Narg\_B@ $\beta$ -CD alors que le caractère électrophile, plus important pour Narg\_A@HP $\beta$ -CD.

## Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée

### IV.3.7. Transfert de charge

Le transfert de charge est l'un des facteurs gouvernant la formation d'un complexe d'inclusion [13]. Les charges Mulliken des atomes de la molécule Naringénine calculées avant et après complexation sont récapitulées dans le tableau IV.6. On constate une nette variation entre elles suite à la complexation. En effet, la valeur passe d'une charge nulle pour la molécule Naringénine libre à une valeur positive 0.012 et 0.0078 dans le complexe Narg@ $\beta$ -CD, respectivement dans le vide ou dans l'eau. Alors que suite à la complexation dans HP $\beta$ -CD, la charge nulle de Narg ne passe à une valeur positive de 0.0006 dans le vide et de 0.0035 dans l'eau. Notons que dans les deux complexes, Naringénine joue le rôle de donneur dans les deux milieux, cependant le transfert de charge intermoléculaire est plus important dans le cas de Narg@ $\beta$ -CD que Narg@HP $\beta$ -CD.

**Tableau IV.6** : Charge Mulliken des atomes de Naringénine avant et après complexation selon la méthode PDDG dans le vide et dans l'eau

#des atomes	Dans le vide			Dans l'eau		
	Narg Libre (qi)	Narg@ $\beta$ -CD(qi)	Narg@HP $\beta$ -CD(qi)	Narg Libre (qi)	Narg@ $\beta$ -CD(qi)	Narg@HP $\beta$ -CD(qi)
O1	-0.1496	-0.1475	-0.1502	-0.1635	-0.1582	-0.1579
O2	-0.2942	-0.2961	-0.2961	-0.3638	-0.3583	-0.3574
O3	-0.1891	-0.1916	-0.1883	-0.2202	-0.2190	-0.2184
O4	-0.2181	-0.2122	-0.2157	-0.2355	-0.2351	-0.2340
O5	-0.2231	-0.2213	-0.2261	-0.2447	-0.2387	-0.2412
C6	0.0841	0.0849	0.0797	0.0839	0.0821	0.0800
C7	-0.2935	-0.3206	-0.3168	-0.2945	-0.3108	-0.3139
C8	-0.1546	-0.1586	-0.1394	-0.1705	-0.1662	-0.1521
C9	-0.3341	-0.3458	-0.3347	-0.3549	-0.3536	-0.3544
C10	0.3477	0.3498	0.3484	0.3784	0.3803	0.3756
C11	0.1963	0.1902	0.1979	0.2031	0.2022	0.2029
C12	0.2337	0.2361	0.2363	0.2364	0.2390	0.2376
C13	-0.3045	-0.3435	-0.3269	-0.3331	-0.3484	-0.3491
C14	-0.0889	-0.1090	-0.1180	-0.0906	-0.1101	-0.1157
C15	-0.0747	-0.0839	-0.0960	-0.0867	-0.0938	-0.0992

## Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée

C16	-0.4209	-0.4124	-0.4191	-0.4037	-0.4012	-0.4014
C17	0.1969	0.2100	0.2004	0.2064	0.2074	0.2073
C18	-0.1954	-0.2018	-0.2187	-0.2168	-0.2231	-0.2303
C19	-0.2500	-0.2533	-0.2654	-0.2451	-0.2504	-0.2608
C20	0.0991	0.1071	0.1051	0.0948	0.1054	0.1131
H21	0.1184	0.2162	0.1226	0.1332	0.2411	0.1347
H22	0.1391	0.2269	0.1523	0.1430	0.2430	0.1516
H23	0.1327	0.2154	0.1451	0.1462	0.2372	0.1501
H24	0.1930	0.1158	0.2098	0.1933	0.1340	0.2071
H25	0.1535	0.1383	0.1726	0.1678	0.1401	0.1733
H26	0.1585	0.1494	0.1773	0.1677	0.1509	0.1750
H27	0.1700	0.2117	0.1713	0.1958	0.2034	0.1974
H28	0.1707	0.1719	0.1809	0.1765	0.1777	0.1794
H29	0.1595	0.1687	0.1659	0.1781	0.1730	0.1814
H30	0.2107	0.1758	0.2119	0.2401	0.1975	0.2406
H31	0.2145	0.1750	0.2158	0.2423	0.1802	0.2434
H32	0.2123	0.1664	0.2187	0.2366	0.1802	0.2388
Transfert de charge	<b>0.0000</b>	<b>0.012</b>	<b>0.0006</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0078</b>	<b>0.0035</b>

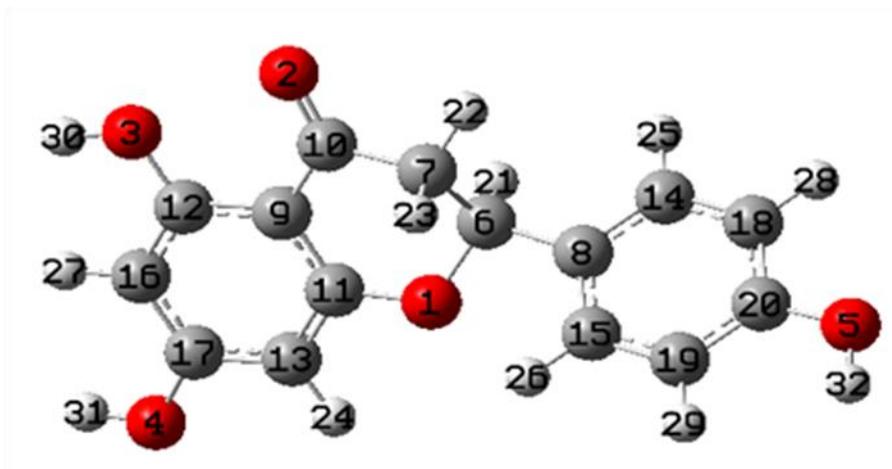


Figure IV.7 : Numérotation adoptée pour Naringénine lors du transfert de charge

### IV.3.8. Analyse NBO

L'analyse NBO fournit une base pratique pour étudier les liaisons intra et intermoléculaire et le transfert de charge dans les systèmes moléculaires. Celle-ci est associée à l'interaction entre orbitale liante BD et anti liante 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 PDDG sont indiquées dans le tableau IV.7 pour les complexes les plus stables de Narg\_B@ $\beta$ -CD et Narg\_A@HP $\beta$ -CD solvatés.

L'analyse des résultats du complexe Narg\_B@ $\beta$ -CD, montre que lorsque  $\beta$ -CD joue le rôle de donneur, les interactions BD $\rightarrow$ BD\* qui représentent les interactions de Van der Waals possèdent des énergies fortes de stabilisations et sont comprises entre 4.76 et 3.68 kcal/mol. La plus importante est associée à la transition  $\sigma$  C11-H90 $\rightarrow$  $\sigma^*$ C162-H176. Notons que la liaison hydrogène O66.H175 est classée faible puisque son énergie de stabilisation est dans l'intervalle [0.5-2] kcal/mol. Par ailleurs, lorsque Narg joue le rôle du donneur, on remarque que les interactions BD $\rightarrow$ BD\* correspondent à deux types de transitions :  $\sigma\rightarrow\sigma^*$  dont les énergies fortes de stabilisations sont comprises entre 2.05 et 4.19 kcal/mol et  $\pi\rightarrow\sigma^*$  d'énergies de stabilisation variant entre 1.09 et 2.01 kcal/mol. Ces dernières sont nommées hyper conjugaison négative. D'autre part, nous notons deux types de liaisons hydrogène: conventionnelle

## Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée

entre O149...H137-O63 et non conventionnelles de type O...H-C sont classées toutes faibles puisque leurs énergies de stabilisation sont dans l'intervalle [0.5-2] kcal/mol.

Concernant le complexe Narg\_A@HP $\beta$ -CD, lorsque HP $\beta$ -CD joue le rôle de donneur, les interactions entre orbitales liantes de type  $\sigma$  C-H et celles vacantes  $\sigma^*$ C-H jouent un rôle aussi important que dans les complexes formés avec la  $\beta$ -CD native. Ces interactions sont typiques des interactions de Van der Waals et la plus importante a lieu entre l'orbitale donneuse  $\sigma$  C11-H90 et celle accepteur  $\sigma^*$  C231-H242 dont l'énergie de stabilisation est de 4.46 kcal/mol. Notons que trois liaisons hydrogène conventionnelles plus énergétiques que celles du premier complexe mais toujours classées faibles, contribuent à la stabilisation de Narg\_A@HP $\beta$ -CD, la plus importante, d'énergie 0.99 kcal/mol, a lieu entre O61...H241-C224. Lorsque Narg joue le rôle du donneur, on remarque qu'aux transitions  $\sigma$ C-H  $\rightarrow$   $\sigma^*$ C-H s'ajoutent une nouvelle interaction entre orbitales liantes  $\pi$  et  $\sigma^*$ C-H dont la plus importante correspond à  $\sigma$  C232-H243  $\rightarrow$   $\sigma^*$ C29-H109 d'énergie 3.91 kcal/mol. Une seule liaison hydrogène non conventionnelle faible entre O219...H100-C21d'énergie de stabilisation 0.69 kcal/mol contribue à la stabilisation du complexe.

**Tableau VI.7.** Energies de stabilisation des plus importantes interactions donneur-accepteur dans les complexes Narg\_B@ $\beta$ -CD et Narg\_A@HP $\beta$ -CD solvates selon la méthode PDDG

Donneur	Accepteur	E <sup>(2)</sup> (kcal/mol)
<b>Narg_B@<math>\beta</math>-CD</b>		
<b><math>\beta</math>-CD donneur</b>	<b>Narg accepteur</b>	
BD(1)C11-H90	BD*(1)C162-H176	<b>4,76</b>
BD(1)C29-H109	BD*(1) C161-H175	4,28
BD(1)C41-H123	BD*(1) C160-H174	3,68
LP(1)O66	BD*(1)C161-H175	0,51
<b>Narg donneur</b>	<b><math>\beta</math>-CD accepteur</b>	
BD(1)C160-H174	BD*(1)C41-H123	2,05
BD(2)C161-C165	BD*(1)C21-H100	2,01
BD(1)C161-H175	BD*(1)C29-H109	3,00
BD(1)C162-H176	BD*(1)C11-H90	4,19
BD(2)C166-H167	BD*(1)C15-H93	1,09
LP(2)O149	BD*(1)O63-H137	0,58

**Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la  $\beta$ -CD native et hydroxyproylée**

---

LP(1)O151	BD*(1)C42-H125	0,68
LP(2)O151	BD*(1)C42-H125	0,62
<b>Narg_A@HP<math>\beta</math>-CD</b>		
<b>HP<math>\beta</math>-CD donneur</b>	<b>Narg accepteur</b>	
BD(1)C11-H90	BD*(1)C231-H242	4,46
BD(1)C29-H109	BD*(1)C232-H243	3,68
BD(1)C39-H121	BD*(1)C230-H241	3,52
LP(1)O61	BD*(1)C224-H239	0,99
LP(1)O66	BD*(1)C224-H240	0,57
LP(1)O76	BD*(1)C230-H241	0,84
<b>Narg donneur</b>	<b>HP<math>\beta</math>-CD accepteur</b>	
BD(2)C230-H234	BD*(1)C33-H114	1,44
BD(1)C230-H241	BD*(1)C39-H121	2,69
BD(1)C231-H242	BD*(1)C11-H90	2,92
BD(1)C232-H243	BD*(1)C29-H109	3,91
LP(2)O219	BD*(1)C21-H100	0,69

## **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 CCl<sub>4</sub>-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] L.JuanYang, Shui-XianMa<sup>a</sup>Shu-YaZhou, WenChen, Ming-WeiYuan, Yan-QingYin, Xiao-DongYang Preparation and characterization of inclusion complexes of naringenin with  $\beta$ -cyclodextrin or its derivative, *Carbohydrate Polymers*, Volume 98, Issue 1, 15 October 2013, Pages 861-869
- [4] C .Lucas-Abellán , M .Pérez-Abril, J. Castillo, A. Serrano, M.T.Mercader, M.I.Fortea, J.A.Gabaldón, E.Núñez-Delicado, Effect of temperature, pH,  $\beta$ - and HP- $\beta$ -cds on the solubility and stability of flavanones: Naringenin and hesperetin, *LWT - Food Science and Technology*, (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.03.059>.
- [5] M.J.Frisch ,G.W. Trucks ,H.B. Schlegel ,G.E. Scuseria ,M.A. Robb ,J.R. Cheeseman ,J.A.Jr. Montgomery, T.Vreven, K.N.Kudin, J.C. Burant, J.M.Millam, S.S. Iyengar, J.Tomasi, V.Barone, B.Mennucci, M.Cossi, G.Scalmani, N.Regga, G.A.Petersson, H.Nakatsuji, M.Hada, M.Ehara, K. Toyota, R.Fukuda, J.Hasegawa, M.Ishida, T. Nakajima, Y.Honda, O.Kitao, H. Nakai, M.Klene, X. Li ,J.E .Knox, H.P.Hratchian, J.B.Cross ,C .Adamo, J.Jaramillo, R.Gomperts , R.E.Stratmann, O.Yazyev O., A.J.Austin, R Cammi, C.Pomelli, J.W.Ochterski, P.Y.Ayala, K.Morokuma, G.A.Voth, P. Salvador, J.J.Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S.Dapprich ,A.D. Daniels, M.C.Strain, O. Farkas, D.K.Malick, A.D.Rabuck, K.Raghavachari , J.B.Foresman, J.V. Ortiz, Q.Cui, A.G.Baboul, S.Clifford, J.Cioslowski, B.B.Stefanov, G.Liu , A.Liashenko , P.Piskorz , I.Komaromi, R.L.Martin , D.J.Fox , T.Keith ,M.A .Al-Laham ,C.Y Peng ,A. Nanayakkara ,M.Challacombe ,P.M.W .Gill ,B. Johnson ,W. Chen ,M.W. Wong , C.Gonzalez , J.A.Pople , Gaussian 03, Revision B.03., 2003 Gaussian Inc, Pittsburgh P.A.
- [6] L. Liu, Q.X.Guo, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 2004, 50, 95.
- [7] L. Seridi, A. Boufelfel, Naringenin encapsulation in  $\beta$ -CD and in heptakis (2,6-di-Omethyl)- $\beta$ - CD: NMR, NBO and QTAIM analysis, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 2018, 90( 3–4), 287–304.

## Chapitre IV : Etude du complexe d'inclusion de Naringénine dans la $\beta$ -CD native et hydroxyproylée

---

[8] 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.

[9] Tomais, J., Mennucci, B., Cammi, R.: Quantum mechanical continuum solvation models . Chem.Rev. 105, 2999-3093 (2005).

[10] Z. Hachicha, C.w. Zeoui, Etude DFT de l'effet de substitution de la Beta-cyclodextrine sur le phénomène de complexation, mémoire de Master 2 en génie des procédés : spécialité Génie des procédés des matériaux, université 08 Mai 1945, Guelma, Septembre 2020.

[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] Diana Bogdan, C. Morari . Physics Letters A 366, 454–459. (2007).

# **Conclusion générale**

## Conclusion générale

---

Le travail présenté dans ce mémoire correspond à des investigations computationnelles de deux complexes d'inclusion : Narg@ $\beta$ -CD et Narg@HP $\beta$ -CD de stœchiométrie 1 :1, dans le vide et dans l'eau.

La comparaison des résultats structuraux, des propriétés thermodynamiques, électroniques et des interactions stabilisantes pour chaque complexe nous a permis de mettre en évidence l'effet de la modification de la  $\beta$ -CD, par l'hydroxypropyl sur le phénomène de complexation de la flavanone aglycone :Naringénine. En effet, les conséquences dues à la variation de l'agent complexant sont :

- La multimodalité de l'inclusion a montré la variation de l'orientation préférentielle de chacun des complexes : 'B' pour l'encapsulation dans  $\beta$ -CD native et 'A' pour l'inclusion dans HP $\beta$ -CD dans les deux milieux ;
- Pour le complexe Narg@ $\beta$ -CD : Le groupement hydroxyphenyl est situé du côté des hydroxyls secondaires, alors que le groupement hydroxychromanone est du cote des hydroxyls primaires
- Pour le complexe Narg@HP $\beta$ -CD : Narg est totalement encapsulée à l'intérieur du macrocycle profond. Le groupement hydroxychromanone est situé à la périphérie de l'ouverture secondaire de HP $\beta$ -CD, alors que celui hydroxyphenyl est entièrement séquestré dans la cavité, du cote des hydroxypropyls, avec une inclinaison bien prononcée.
- La distorsion et déformation des molécules hôtes lors de la complexation en vue d'une meilleure adaptation stérique, est plus prononcée dans l'HP $\beta$ -CD
- Du point de vue énergétique le complexe d'inclusion Narg\_B@ $\beta$ -CD est plus stable que Narg\_A@HP $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau. Il est aussi plus polaire. Le degré et l'emplacement de la substitution peuvent en être à l' origine.
- Le gap énergétique  $\Delta_{\text{HOMO-Type equation here.LUMO}}$  confirme la meilleure stabilité du complexe Narg\_B@ $\beta$ -CD dans les deux milieux et les descripteurs de réactivité globaux exhibent le caractère électrophile, plus important pour Narg\_A@HP $\beta$ -CD.
- L'analyse des charges Mulliken met en évidence un transfert de charge entre la molécule hôte et invitée, plus important dans Narg@ $\beta$ -CD que Narg@HP $\beta$ -CD, dans les deux milieux.
-

## Conclusion générale

---

- les calculs thermodynamiques statistiques a 1 atm et 298.15K ont démontré que dans les deux milieux, le processus de complexation est exothermique, enthalpiquement conduit et que les forces de VdW sont plus importantes dans Narg\_B@ $\beta$ -CD. Les variations d'enthalpies libres ( $\Delta G^\circ$ ) négatives, dans le vide pour le complexe Narg\_B@ $\beta$ -CD sont indicatrices de la spontanéité de la réaction de complexation, alors qu'elle est non spontanée dans le même milieu pour le complexe Narg\_A@HP $\beta$ -CD.
- Les interactions de type VdW associées aux liaisons hydrogène faibles représentent les forces motrices dans les deux complexes. On remarque toutefois la prédominance des premières dans Narg\_B@ $\beta$ -CD alors que les secondes sont plus énergétiques dans Narg\_A@HP $\beta$ -CD.