

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
Mémoire du Projet de Fin d'étude
2^{ème} Année Master
Option : Génie des Matériaux

Thème :

**Investigation par modélisation moléculaire du
complexe d'inclusion Trans-Anéthol @(β -CD**

Encadré par:

Dr. H. Bouchemella

Présenté par:

Seddiki Hakim

Année universitaire: 2021-2022

Remerciements

Tout d'abord, je souhaite exprimer toute ma gratitude à « الله » qui m'a mis sur bon chemin, puis m'a guidé avec sa bienveillance jusqu'à la fin de mon parcours de master.

Je tiens à exprimer mes remerciements à M. Bouchmella Houria docteur à l'université de GUELMA pour m'avoir guidé et de leur patience durant la durée de stage .Je tiens à adresser un remerciement immense pf ,Dr :Nemamecha Abderrafik chef de département de génie de procédés

Enfin, je tiens également à associer à ces remerciements toutes les personnes, qui m'ont soutenu tout au long de ce travail.

SOMMAIRE

Introduction Générale

Chapitre 1 : Les Cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion

1.1 Introduction.....	3
1.2 La molécule hôte: la Béta-Cyclodextrine.....	3
1.2.1 Structure.....	3/4
1.2.2 Propriétés physico-chimique des Cyclodextrines.....	4/5
1.3 Production des Cyclodextrines.....	7
1.4 Biodégradabilité des cyclodextrines.....	7
1.5 Domaines d'applications des cyclodextrines.....	7
1.5.1 Domaine pharmaceutique.....	7
1.5.2 Domaine agro-alimentaire.....	8
1.5.3 Domaine de l'environnement.....	8
1.5.4 Domaine de l'analyse chimique.....	8/9
1.5.5 Domaines diverses.....	9
1.6 Toxicité et métabolite des cyclodextrines.....	9
1.7 Les complexes d'inclusion des cyclodextrines.....	9
1.7.1 Thermodynamique de la complexation.....	10
1.7.2 Stœchiométrie de la complexation.....	11
1.7.3 Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires.....	11/12/13
1.8 Méthodes quantiques utilisées pour l'étude du complexe Trans-Anéthol@β-CD.....	14
1.8.1 Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité.....	14
1.8.2 Les fonctionnels hybrides.....	15/16
1.8.3 Les bases d'orbitales atomiques.....	17
1.9 Méthodes physico-chimiques de caractérisation d'un complexe d'inclusion.....	18
1.10 Méthodes d'analyses théoriques de caractérisation du complexe d'inclusion.....	19
1.10.1 Analyse des orbitales frontières: HOMO-LUMO.....	19

1.10.2 Les descripteurs de réactivité globaux.....	19/20
1.10.3 L'analyse NBO (Natural Bond Orbital).....	20
1.10.4 L'analyse de populations de Mulliken.....	21
1.10.5 Modélisation de l'effet du solvant.....	21
1.10.6 Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT).....	23
1.10.7 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).....	24
Références Bibliographiques.....	25/26

Chapitre 2 : Huiles essentielles et molécule invitée

2.1 Introduction.....	27
2.2 Définitions d'une huile essentielle.....	27
2.3 Historique des huiles essentielles.....	27
2.4 Compositions chimiques des huiles essentielles.....	28
2.4.1 Groupe des Terpénoïdes.....	28
2.4.2 Composés aromatiques.....	28
2.4.3 Composés d'origines diverses.....	29
2.4.4 Les chémotypes.....	29
2.5 Voies de synthèse des Huiles essentielles.....	30
2.5.1 La voie des Terpénoïdes.....	30
2.5.2 La voie des Phénylpropanoïdes.....	30
2.6 Propriétés physico-chimiques des huiles essentielles.....	30
2.7 Propriétés biologiques des Huiles Essentielles.....	30
2.7.1 Activité anti-oxydante.....	30
2.7.2 Activité anti-tumorales.....	31
2.7.3 Activité antimicrobienne et antifongique.....	31
2.7.4 Activité bio-insecticides et bio-pesticides.....	32
2.8 Domaines d'application des huiles essentielles.....	33
2.8.1 Industrie de la parfumerie et de la cosmétique.....	33

2.8.2 En pharmacologie.....	33
2.8.3 les huiles essentielles en chimie verte.....	33
2.9 Procédés d'obtention des huiles essentielles.....	34
2.9.1 Entraînement à la vapeur.....	34
2.9.2 Expression à froid.....	35
2.9.3 Extraction par micro-ondes.....	35
2.10 Dégradation et toxicité des huiles essentielles.....	35
2.11 La molécule invitée: le Trans-Anéthol (E Anéthol).....	36
2.12 Utilisations de l'Anéthol.....	36
2.13 Caractéristiques physico-chimiques du Trans-anéthol.....	37
2.14 Complexe d'inclusion du Tans-anéthol avec la β -Cyclodextrine.....	38

Chapitre 3 : Résultats et Discussions

3.1 Introduction.....	40
3.2 Construction des molécules de départ.....	40
3.3 Localisation du minimum global.....	42
3.4. Paramètres énergétiques avec la théorie de la DFT.....	44
3.5 Analyse du moment dipolaire.....	45
3.6 Analyse des énergies des orbitales frontières HOMO-LUMO.....	47
3.7 Analyse des descripteurs de réactivité globaux.....	47
3.8 Structures du complexe optimisé.....	48
3.9 Paramètres géométriques.....	51
3.9.1 Paramètres géométriques du Tans-Anéthol.....	51
3.9.2 Paramètres géométriques de la β -Cyclodextrin.....	53
3.10 Transfert des charges.....	53
3.11 Paramètres thermodynamiques.....	55
3.12 Etude des interactions intermoléculaires par NBO.....	55
3.13 Caractérisation du complexe par la spectroscopie Ultra-violet.....	58

3.14 Visualisation des orbitales HOMO-LUMO.....	58
3.15 Etude préliminaire de l'effet du solvant.....	61
Conclusion Générale	66

Liste des figures et des schémas

Figure 1.1: Structure et conformation d'une unité glucopyranosique En conformation α-1,4 [1].	3
Figure 1.2 : Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine.	4
Figure 1.3.: Complexe d'inclusion de la Venlafaxine et une cyclodextrine [15].	10
Figure 1.4 : Représentation schématique des stœchiométries et les différents assemblages [16].	11
Schéma 2.1 : Structures: (a) unité mono terpénique, (b) Géraniol, (c) Nérol.	28
Schéma 2.2: Exemples de composés aromatiques présents dans les H.E	29
Schéma 2.3 : Mécanisme d'action antibactérienne proposé pour le Carvacrol [12].	32
Schéma 2.4 : Structures des deux isomères de l'Anéthole.	36
Figure 3.1: Structure du Trans-Anéthol optimisé avec B3LYP/6-31G.	41
Figure 3.2: Structure de la β-Cyclodextrine optimisé avec B3LYP/6-31G	41
Figure 3.3: Structures du complexe TAN@β-CD : à gauche l'orientation A et à la droite l'orientation B dans le vide.	42
Figure 3.4: Spectre infrarouge du complexe TAN@β-CD (Orientation A) dans la phase gaz.	43
Figure 3.5: Spectre infrarouge du complexe TAN@β-CD (Orientation B) dans la phase gaz.	43
Figure 3.6: Structures géométriques du complexe TAN@β-CD optimisés dans la phase gaz par :B3LYP/6-31G : (1) orientation A , (2) orientation (B) et par ωB97- XD/6-31G : (3) Orientation A, (D) orientation B.	
Figure 3.7: Modification des longueurs des liaisons du Trans-Anéthol libre et du complexe TAN@β-CD dans les deux orientations.	51
Figure 3.8: Modification des angles de flexion du Trans-Anéthol libre et du complexe TAN@β-CD dans les deux orientations.	52
Figure 3.9: Modification des angles dièdres du Trans-Anéthol libre et du complexe TAN@β-CD dans les deux orientations.	52
Figure 3.10: Spectres UV du trans-Anéthol libre et complexé.	59
Figure 3.11: Visualisation des orbitales moléculaires HOMO-LOMO du complexe TAN@β-CD.	60
Figure 3.12: Effet de la solvataion sur le moment dipolaire.	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1: Caractéristiques physico-chimiques des trois principales Cyclo dextrines [6].	6
Tableau 1.2 : Amélioration des principes actifs par utilisation des CDs [10].	8
Tableau 1.3 : Caractéristiques principales des orbitales NBO[131].	20
Tableau 2.1: Caractéristiques physico-chimiques du Trans-Anéthol [5, 19].	38
Tableau 3.1 : Paramètres énergétiques du complexe d'inclusion T-AN@ β -CD dans la phase gaz.	45
Tableau 3.2: Moments dipolaires des molécules libres et du complexe TAN@ β -CD.	46
Tableau 3.3: Ecarts énergétique du TAN, β -CD et du complexe TAN@ β -CD au niveau théorique B3LYP/6-31G.	47
Tableau 3.4: Ecarts énergétique du TAN, β -CD et du complexe TAN@ β -CD au niveau théorique ω B97-xD/6-31G.	47
Tableau 3.5: Descripteurs de réactivité globaux du TAN, β -CD et du complexe TAN@ β -CD au niveau théorique B3LYP/6-31G.	48
Tableau 3.6: Descripteurs de réactivité globaux du TAN, β -CD et du complexe TAN@ β -CD au niveau théorique ω B97-xD/6-31G.	48
Tableau 3.7: Distances interatomiques entre les atomes de la β -CD avant et après inclusion au niveau théorique ω B97-Xd/6-31G dans le vide.	53
Tableau 3.8: Charge Mulliken des atomes du Tans-Anéthol avant et après encapsulation.	54
Tableau 3.9: Paramètres thermodynamiques du complexe TAN@ β -CD dans les deux orientations dans la phase gaz.	55
Tableau 3.10: Orbitales donneur et accepteur d'électrons dans le complexe TAN@ β - CD dans la phase gaz selon l'orientation A.	57
Tableau 3.11: Orbitales donneur et accepteur d'électrons dans le complexe TAN@ β - CD dans la phase gaz selon l'orientation B.	57 -58
Tableau 3.12 : Paramètres énergétiques du complexe d'inclusion T-AN@ β -CD dans l'eau.	62

ملخص

تمت دراسة اتجاهين A و B لمركب إدراج Trans-Anethole في β -cyclodextrin باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) على المستويات النظرية B3LYP / 6-31G و ω B97-xD / 6-31G في الفراغ وفي الماء. تمت دراسة التحليلات من وجهة نظر حيوية وهندسية للضيف والمضيف ، الهيكلية للمجمع المتشكل. بالإضافة إلى تحليل "NBO" والتحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية. تعطي طاقة التعقيد المحسوبة أن الاتجاه B أكثر ملاءمة من الاتجاه A. خلص التحقيق في كلا الهيكلين إلى أن حلقة البنزين متضمنة في التجويف المضيف وأن مجموعتي البروبينيل والميثوكسي تنشأن روابط بين الجزيئات مع الهيدروكسيل الأولي والثانوي لـ β -CD. انتهى التحليل بتأسيس روابط هيدروجينية في كلا الاتجاهين. أكد التحليل الطيفي بواسطة الأشعة فوق البنفسجية وجود Trans-Anethole في تجويف جزيء المستقبل وهذا عن طريق إزاحة بعض النطاقات المميزة للضيف في الاتجاه A والإزاحة مع اختفاء النطاق المميز لـ Trans-Anethole في اتجاه B.

Abstract :

Two orientations A and B of inclusion complex of Trans-Anethole in β -cyclodextrin (β -CD) were studied using density functional theory (DFT) at the theoretical levels B3LYP/6-31G and ω B97-xD/6-31G in vacuum and in water. Analyzes from the energetic, geometric point of view of the guest and of the host, structural of the formed complex are studied. As well as an NBO and spectral analysis by UV.

The calculated complexation energy gives that orientation B is more favorable than orientation A. The investigation of the two structures concluded with the incrustation of the benzene ring in the cavity of the host with retention of the propenyl and methoxy groups by the two portals of the β -CD. The NBO analysis concluded with the establishment of hydrogen-type bonds in both orientations. Spectral analysis by UV confirmed the presence of Trans-Anethole in the cavity of the receptor molecule and this by displacement of certain characteristic bands of the guest in orientation A and displacement with disappearance of a characteristic band of Trans-Anethole in B direction.

Résumé :

Deux orientations A et B de complexe d'inclusion du Trans-Anéthol dans la β -cyclodextrine (β -CD) ont été étudiés en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) aux niveaux théoriques B3LYP/ 6-31G et ω B97-xD/6-31G dans le vide et dans l'eau.

Des analyses du point de vue énergétique, géométriques de l'invité et de l'hôte, structurale du complexe formé sont étudiés. Ainsi qu'une analyse NBO et spectral par UV.

L'énergie de complexation calculée donne que l'orientation B est plus favorable que l'orientation A. L'investigation des deux structures a conclu à l'incrustation du cycle benzénique dans la cavité de l'hôte avec rétention des groupes propényle et méthoxy par les deux portails de la β -CD. L'analyse NBO a conclu à l'établissement des liaisons de type hydrogène dans les deux orientations. L'analyse spectral par UV a confirmé la présence du Trans-Anéthol dans la cavité de la molécule réceptrice et ceci par déplacement de certain bandes caractéristiques de l'invité dans l'orientation A et déplacement avec disparition d'une bande caractéristique du Trans-Anéthol dans l'orientation B.

Introduction Générale

Les huiles essentielles (HE) étaient depuis l'antiquité et restent omniprésentes au service de l'homme pour son alimentation comme pour sa santé et cela grâce à leurs larges éventails de propriétés biologiques, antioxydants, antifongiques, antibactériens, etc...., qui en font des substituts naturels aux conservateurs et les antioxydants de synthèse. Ainsi les HE seraient de bonnes alternatives bio-sourcés au sens de durabilité et biodisponibilité. Les HE ont une composition très variée de composés terpéniques, aromatiques, de composés soufré ou azoté ainsi que les chimiotypes.

Dans ce travail nous avons ciblé un composé de la famille des phénylpropénoïde (PP) qui est le Trans-Anéthol de formule brute $C_{10}H_{12}O$; composé majoritaire de l'anis étoilé en particulier et de plusieurs autres plantes aromatiques. Il est utilisé dans les boissons, comme additif aromatisant dans les préparations du parfum, des bonbons, produits de boulangerie et surtout comme antioxydant, antispasmodiques, sécrétolytique, antibactériens et récemment comme sédatif.

L'utilisation du Trans-Anéthol est limitée en raison de sa forte volatilité, de sa forte odeur et de ses propriétés physiques et chimiques instables. L'encapsulation à base de cyclodextrine (CD) peuvent résoudre ce problème. Les CD et ses dérivés peuvent encapsuler des huiles essentielles et des composés volatils pour stabiliser leurs propriétés, étendre leurs capacités de stockage, masquer l'odeur irritante, offrir des propriétés de libération lente et améliorer l'activité antioxydante.

Plusieurs études expérimentales de l'encapsulation du trans-Anéthol suivi par des caractérisations chromatographique, thermique et structurales ont conclu que la TAN pouvait être complexé avec toutes les CD (α -CD, β -CD, HP- β -CD, RAMEL et CRYSMED) formant ainsi un complexe d'inclusion de stœchiométrie 1 : 1.

Notre travail est une contribution en l'étude théorique par modélisation quant à la recherche et l'identification des différentes forces motrices qui concluent à la stabilité de ce complexe d'inclusion en particulier avec la molécule hôte la β -CD, noté TAN@ β -CD.

Nous avons effectué une inclusion (en anglais : docking) de la molécule du Trans-Anéthol dans la cavité creuse de la β -CD selon deux orientation, après quoi nous avons procédé au calcul dans la phase gaz des différents termes

énergétiques du complexe, tout en scrupulant les modifications des paramètres géométrique a été effectuée par l'inclusion, le transfert des charges de l'invité avant et après inclusion, ainsi que les grandeurs thermodynamiques (ΔH° , ΔS° , ΔG°) gouvernant l'inclusion.

Une visualisation des structures optimisés a été effectué pour identifier les longueurs de liaisons typiquement physique établit entre la β -CD et le Trans-Anéthol, ainsi qu'une illustration des orbitales moléculaire HOMO et LUMO afin de reconnaître les transitions électroniques majoritaires dans le complexe.

Une investigation des liaisons physiques établit entre les deux partenaires est entreprise par l'analyse NBO (Nature Bond Orbitals) ainsi qu'une analyse spectrale par UV. Nous avons jugé opportun d'étendre une étude préliminaire, et ceci par manque de temps, en phase solvatée et suivre ainsi les modifications survenues dans l'eau.

Notre mémoire est structuré en trois chapitres, le premier chapitre présente les cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion, le deuxième chapitre est consacré à l'étude bibliographique des huiles essentielles et à la molécule du Trans-Anéthol dans le troisième chapitre qui représente le cœur de ce travail, nous exposons les résultats obtenus et les discussions appropriées à chacun d'eux.

On termine ce manuscrit par une conclusion générale.

Chapitre 1

Les Cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion

1.1 Introduction

Les complexes d'inclusion font partie du domaine de la chimie supramoléculaire qui est une discipline relativement récente apparue dans les années 70 à l'issu des travaux entrepris par Jean-Marie Lehn. Celle-ci est interdisciplinaire entre la chimie, la physique et la biologie, actuellement elle offre des applications industrielles variées. Elle s'intéresse aux liaisons entre molécules et non plus entre atomes comme c'est le cas de la chimie, de ce fait elle est basée sur l'assemblage ou inclusion voire de deux molécules ou plus par des liaisons intermoléculaires de type physique (liaisons hydrogène, force de Van der Waals, etc...).

Ces édifices moléculaires ainsi formés peuvent se faire et se défaire selon leur environnement. Par convention sont appelés: système hôte-invité, formé d'une (ou plus) molécule(s) réceptrice(s) (hôte) pourvue d'une cavité qui inclut plus ou moins profondément un (ou plus) substrat(s) moléculaire ou ionique (invité) selon des stœchiométries diverses.

Il existe de nombreuses molécules qui jouent le rôle de l'hôte comme les éthers couronnes, les clathrates, les zéolithes, les cryptates, les cyclophanes, les calixarènes, les cucurbites et les cyclodextrines qui font l'objet de notre étude en particulier la Béta-Cyclodextrine.

1.2 La molécule hôte: la Béta-Cyclodextrine

1.2.1 Structure

La β -CD est l'une des trois Cyclodextrines natives qui sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs constitués d'unités α -D-glucopyranose en conformation chaise, reliés par des liaisons glycosidiques α -(1-4) comme montré dans la figure 1.1.

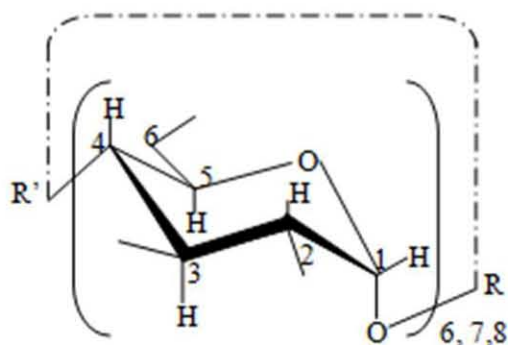


Figure 1.1: Structure et conformation d'une unité glucopyranosique
En conformation α -1,4 [1].

Les Cyclodextrines sont synthétisées par dégradation enzymatique suivie d'une transglycosylation intramoléculaire de l'amidon sous l'action d'une enzyme (CGTase) d'origine bactérienne [1], Les trois types de cyclodextrines naturelles sont l' α -, la β - et la γ -Cyclodextrine.

Les cyclodextrines ont une structure tridimensionnelle en forme d'un cône tronqué ayant une cavité centrale tapissée de groupements de type éther, de carbone et d'hydrogène qui lui confèrent le caractère hydrophobe tandis que les bordures ornés de groupements hydroxyles jouissent de la propriété hydrophile selon la figure 1.2.

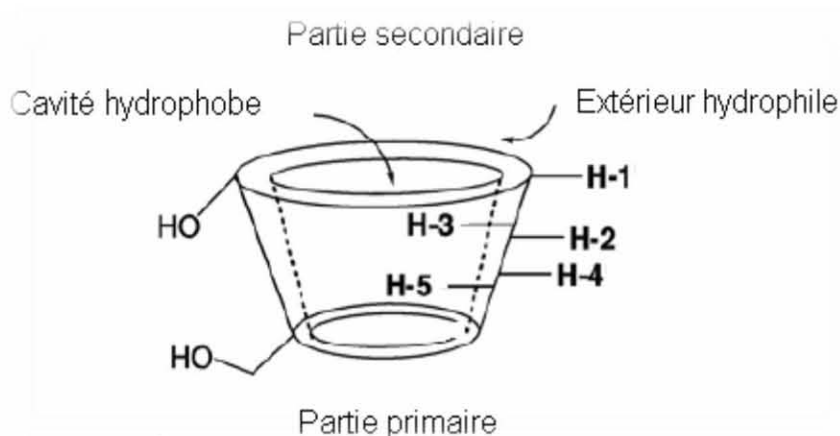


Figure 1.2 : Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine.

On distingue deux faces dans les cyclodextrines: une face dite primaire formée de groupements hydroxyles primaires portés par les carbones en C6 en rotation libre rendant ce portail plus étroit et une face dite secondaire où les carbones en C2 et C3 portent des hydroxyles secondaires établissant des liaisons hydrogènes intramoléculaires des unités glucose adjacentes rendant la structure des CDs plus rigide et comme conséquence la cavité est plus large. D'après la figure on note que les hydrogènes H-3 et H-5 pointent vers l'intérieur de la cavité ce qui est très utile dans l'étude par RMN (figure 1.2). Le caractère amphiphile des cyclodextrines en rajoutant la structure creuse sont à l'origine de leurs propriétés spectaculaires quant à leur aptitude en l'inclusion ou l'association de milliers de molécules à caractère principalement hydrophobe.

1.2.2 Propriétés physico-chimique des Cyclodextrines

Les trois Cyclodextrines natives sont des produits cristallins, homogènes et non hygroscopiques. Leurs caractéristiques physico-chimiques les plus importantes sont décrites dans le Tableau 1.1.

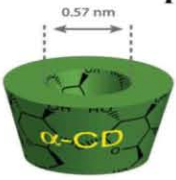
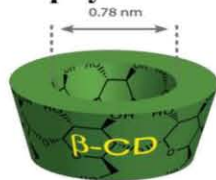
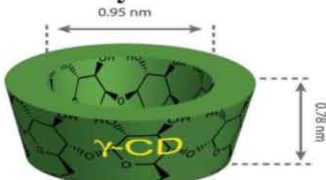
Du Tableau 1.1 on remarque que la hauteur des trois cyclodextrines est la même alors que leurs diamètres et leurs volumes augmentent avec le nombre d'unités glucopyranose. La solubilité dans l'eau de la β -CD est nettement faible en comparaison avec les deux autres à cause de la formation d'une ceinture de liaisons hydrogène intramoléculaires qui s'établissent entre les hydroxyles secondaires des sept unités glucopyranose, ce qui la rend moins soluble. Plusieurs méthodes ont été développées pour améliorer sa solubilité telle que des modifications chimiques ou enzymatiques et la synthèse de polymères [2-4]. Dans l' α -CD cette ceinture est incomplète car l'une des unités glucopyranose est dans une position distordue il n'y a donc que 4 liaisons formées (au lieu des 6 prévues). La γ -CD, non planaire et plus flexible, possède la plus grande solubilité dans l'eau.

Un autre caractère important des cyclodextrines est la chiralité due à leurs unités D(+)-Glucopyranose, chaque unité de glucose contient 5 centres chiraux. La combinaison entre le pouvoir complexant des CDs et ces centres chiraux fournit l'énantiosélectivité.

l' α - et la β -CD sont insolubles dans le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, le chloroforme et le tétrahydrofurane, par contre le diméthylformamide est un bon solvant pour l' α -CD et la β -CD.

La β -cyclodextrine est la cyclodextrine naturelle la plus utilisée pour la synthèse des complexes d'inclusion, premièrement parce qu'elle est bon marché et aussi de par sa cavité bien adaptée à la formation de complexes, étant donné que la cavité de l' α -cyclodextrine est souvent trop petite pour inclure des principes actifs et le γ -cyclodextrine est trop grande et par conséquent les interactions sont plus faibles [5].

Tableau 1.1:Caractéristiques physico-chimiques des trois principales Cyclodextrines [6].

Structure tridimensionnelle	α -CD	β -CD	γ -CD
			
Nombre d'unités glucopyranose	6	7	8
Formule brute	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀
Carbones asymétriques	30	35	40
Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Diamètre de la cavité (nm)	0,47 – 0,57	0,60 – 0,78	0,75 – 0,95
Diamètre externe (nm)	1,46 ± 0,04	1,54 ± 0,04	1,75 ± 0,04
Hauteur (nm)	0,79 ± 0,01	0,79 ± 0,01	0,79 ± 0,01
Solubilité dans l'eau (g/L à 25°C)	145	18,5	232
Nombre de molécules d'eau retenues dans la cavité	6 – 8	11-12	13-17
Volume approximatif de la cavité (Å ³)	174	262	427
pKa à 25°C	12.3	12.2	12.1
Température de fusion (°C)	275	280	275
Pouvoir rotatoire [α] _D à 25°C	+150 ± 0,5	+162,5 ± 0,5	+177,4 ± 0,5
LogP à 25°C	-13	-14	-17
Constante de diffusion à 40 °C	3.4	3	3.2
H donneur	18	21	24
H accepteur	30	35	40
Hydrolyse par les amylases digestives	négligeable	lent	rapide

1.3 Production des Cyclodextrines

La production des Cyclodextrines à échelle industrielle a commencé dans les années 70 en petites quantités et avec des prix élevés; 2000 \$/Kg pour la β -CD. Aujourd'hui leur prix a diminué avec quelques \$/Kg pour la β -CD avec l'émergence de dizaine de fabricants pour une production d'environ 10.000 tonnes/an [7].

La matière première qui est l'amidon est mise en solution aqueuse à haute température et partiellement hydrolysé pour réduire la viscosité. La CGTase; l'enzyme impliquée dans le procédé est ensuite ajoutée au mélange. Au cours de la réaction, la structure hélicoïdale de l'amylose est détruite au profit d'une structure cyclique. Les spires que forme naturellement cette macromolécule en solution aqueuse sont reliées par transfert de liaisons pour donner des oligosaccharides cycliques [8].

Après séparation des complexes par filtration, les solvants utilisés pour la formation de ces complexes sont éliminés par distillation ou extraction. Suivent alors plusieurs étapes de purification (traitement sur charbon actif, filtration, cristallisation) au terme desquelles les CDs sont obtenues avec une pureté généralement supérieure à 99% [8].

Actuellement il est possible de favoriser la formation d'une CD donnée en ajoutant au milieu réactionnel un solvant formant avec celle-ci un complexe insoluble. Ainsi, l'ajout de toluène entraîne la formation d'un complexe β -CD@Toluène qui est immédiatement éliminé par filtration, ce qui permet d'orienter la réaction en faveur de la β -CD [9].

1.4 Biodégradabilité des cyclodextrines

Les cyclodextrines natives sont biodégradables de manière rapide et complète, après quinze jours d'incubation elles se dégradent avec un taux de 90 %.

1.5 Domaines d'applications des cyclodextrines

A cause de leurs propriétés, leurs coûts actuellement modérés, leur bio-ressource (l'amidon) ainsi que leur biodégradabilité, les Cyclodextrines sont largement utilisés dans les différents secteurs économiques de l'industrie pharmaceutique, textiles, agroalimentaire, environnementale, cosmétologie, métallurgie, etc....

1.5.1 Domaine pharmaceutique

Dans le secteur pharmaceutique, les Cyclodextrines sont utilisées comme excipient de formulation dans les médicaments, elles transportent les principes actifs en raison de leur capacité de changer leurs propriétés par formation des complexes d'inclusion. Les

recherches se sont donc orientées vers les CDs et plus particulièrement vers leurs dérivés qui présentent des meilleures solubilités que les CD natives [10]. Dans le tableau III.2 on présente quelques exemples d'utilisations.

Tableau 1.2 : Amélioration des principes actifs par utilisation des CDs [10].

Propriétés liées à la Cyclodextrine	Exemples de Principes actifs
Amélioration de la biodisponibilité	Piroxicam
Diminution des effets secondaires	Phénylbutazone
Augmentation de la solubilité	AINS, Vitamines
Stabilité de molécules volatiles	Menthol, camphre
Stabilité de molécules oxydables	Vitamines A, E
Stabilité de molécules hydrolysables	Acide acétylsalicylique

1.5.2 Domaine agro-alimentaire

Les arômes naturels et artificiels sont des huiles ou des liquides volatils, leurs complexations avec des cyclodextrines permettent leur protection. Aussi les CDs sont utilisés avec les terpénoïdes et les flavonoïdes afin d'augmenter leurs solubilités et masquer leurs goûts amers. Les CDs sont aussi utilisés pour enlever le cholestérol de produits d'origine animale en l'occurrence les produits laitiers [11].

1.5.3 Domaine de l'environnement

Les CDs sont utilisés dans le traitement des eaux afin d'éliminer des résidus de pesticides, d'insecticides, des métaux ou des composés organiques toxiques comme les phénols. Elles décontaminent également l'air de composés volatils toxiques voir même cancérigènes comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Comme elles sont employées dans la dépollution des sols [9].

1.5.4 Domaine de l'analyse chimique

En chromatographie les cyclodextrines sont utilisées dans les séparations comme des ligands chimiquement collés ou absorbés dans la phase stationnaire ou dans la phase mobile à cause

de leur capacité de distinguer entre les isomères de position, les groupes fonctionnels, les homologues et les énantiomères. Ainsi elles sont utilisées dans l'électrophorèse capillaire et l'électrophorèse sur gel, la chromatographie en phase gazeuse, la chromatographie d'échange d'ions, la chromatographie d'affinité et la séparation sur des membranes [12].

1.5.5 Domaines diverses

Les cyclodextrines sont également utilisés dans d'autres domaines variés que nous citons sont pour autant trop étaler. Ainsi elles sont utilisées en métallurgie dans l'extraction de l'or du minerai brut ou encore récemment en 2013 L'élimination du cyanure de l'industrie aurifère. En cosmétique afin de stabiliser des émulsions et les molécules odorantes ou actives. En Industrie textile pour fixer des composés actifs comme les parfums ou des antibactériens. En chimie organique comme catalyseur de réaction car elles contrôlent la régiosélectivité de certaines réactions.

1.6 Toxicité et métabolite des cyclodextrines

Les cyclodextrines natives, tout comme l'amidon, sont hydrolysées lentement en unités glucose dans le colon. Cependant, la structure cyclique et l'absence d'extrémité réductrice confèrent à ces dérivés une résistance aux enzymes amylolytiques (amylases salivaire et pancréatique) supérieure à celle des amidons naturels. Elles sont inoffensives lorsqu'elles sont administrées par voie orale car elles ne diffusent quasiment pas au travers des membranes biologiques et ne sont pas absorbées lors du transit intestinal. Par contre, elles se révèlent toxiques (α -CD, β -CD) par injections intraveineuses ou intramusculaires. En effet, l'administration parentérale de ces CDs présente des effets secondaires hémolytiques liés à la chélation du cholestérol et des acides biliaires et une néphrotoxicité [13].

La γ -CD peut être hydrolysée par les amylases salivaires et pancréatiques. Dans le tractus intestinal et suite à une administration orale, la γ -CD est rapidement et totalement métabolisée en glucose alors qu'elle est résistante après une administration intraveineuse. La γ -CD est la moins toxique des CDs. Toutefois, sa capacité de complexation est généralement la plus faible en comparaison avec les autres CDs natives [14].

1.7 Les complexes d'inclusion des cyclodextrines

Un complexe d'inclusion est un composé chimique formé par l'association au minimum de deux ou plusieurs molécules dont l'une est impérativement munis d'une cavité(hôte) dotée d'un caractère amphiphile pour y recevoir la deuxième (invité) de taille plus petite et hydrophobe. Cet assemblage se fait grâce à des liaisons physiques et non chimiques. La

figure 1.3 montre un exemple d'un complexe d'inclusion entre une cyclodextrine et la Venlafaxine [15].

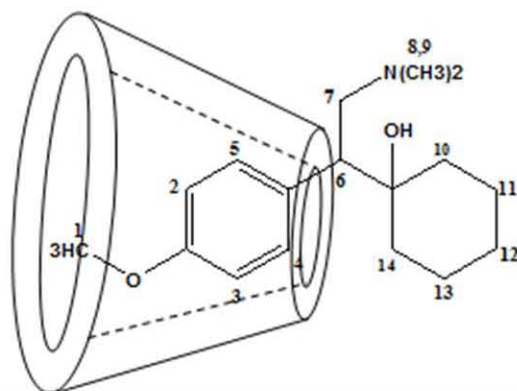


Figure 1.3.: Complexe d'inclusion de la Venlafaxine et une cyclodextrine [15].

1.7.1 Thermodynamique de la complexation

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

Dans le cas d'une complexation de stœchiométrie 1:1 l'équilibre s'écrit:

$$K_{1:1} = \frac{[H:I]}{[H][I]} \quad (1.1)$$

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

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

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

1.7.2 Stœchiométrie de la complexation

La stœchiométrie du complexe dépend des tailles des molécules hôtes et invitées. Dans la littérature de la chimie supramoléculaire on dénombre diverses stœchiométries, de la plus simple à savoir 1(1:1) à des assemblages plus élaborés 6(2:2).

En plus dans le vocabulaire de la chimie supramoléculaire, on utilise soit le terme *inclusion*, c'est le cas où l'invité pénètre dans la cavité, et le terme *association*, dans ce cas l'invité interagit avec l'hôte à l'extérieur ou à la périphérie de celle-ci [16]. Dans la figure 1.8 sont représentés toutes ces combinaisons.

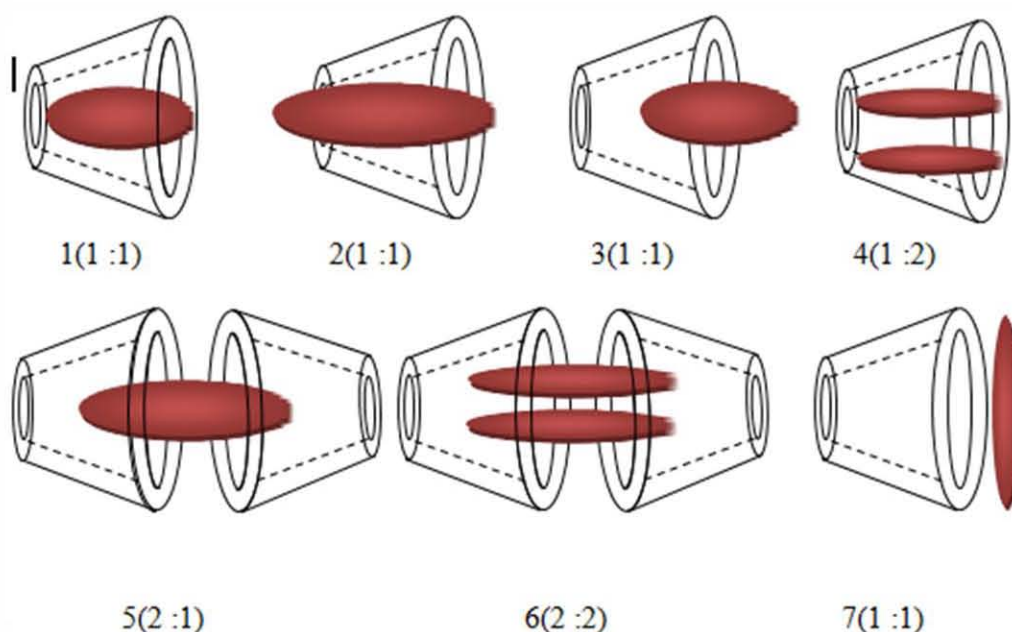


Figure 1.4 : Représentation schématique des stœchiométries et les différents assemblages [16].

1.7.3 Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires

En plus de l'adaptation stérique entre l'hôte et l'invité qui se manifeste par des changements des paramètres structuraux des molécules (longueurs de liaison, angle de flexion, angle dièdre), plusieurs contributions énergétiques ont été mises en évidence pour interpréter les interactions établies entre les différents partenaires (hôte, invité, solvant) qui ensemble confèrent une stabilisation suffisante au complexe.

Ces contributions sont essentiellement des liaisons non covalentes, appelé aussi liaisons physiques ou secondaires [17].

La nature et l'importance relative des différentes interactions responsables de la formation des complexes supramoléculaires font toujours l'objet d'une controverse. Les forces motrices les plus discutées sont les suivantes [18]:

1. Interactions électrostatiques (ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle).
2. Interaction de Van der Waals (Dipôle-dipôle induit, dipôle induit- dipôle induit).
3. Interactions hydrophobes.
4. Liaisons hydrogène.
5. Interactions de transfert de charge.

La stabilisation du complexe est le concours de toutes ces forces secondaires dont l'intensité varie selon la nature des entités chimiques engagées ainsi que de leur environnement. Les forces les plus discutés en chimie supramoléculaire sont les suivants:

➤ **Interactions de Vander Waals**

Les interactions de Van der Waals sont des forces électromagnétiques résiduelles faibles, s'exerçant entre molécules et des atomes neutres. Elles sont la combinaison de trois forces distinctes qui résultent des effets diverses:

- Forces de Keesom: (effets d'orientation ou d'attraction) établit entre deux dipôles permanents par des forces électrostatiques (deux molécules polaires).
- Forces de Debye (effets d'induction) : dues à l'attraction mutuelle d'un dipôle permanent avec un dipôle qu'il induit sur un groupement moléculaire polarisable voisin.
- Forces de London (effets de dispersion): les forces de dispersion de London existent entre les molécules non polaires et polaires, elles sont très faibles mais leur grand nombre les rend le plus important. Dans le cas des molécules apolaires elles sont créés par des dipôles induits créés par déformation soudaine du nuage électronique suite à un mouvement aléatoire des électrons de la première molécule suivie de l'induction du dipôle de la seconde molécule située à sa proximité. Il en résulte une interaction stabilisante.

Dans la chimie des cyclodextrines les forces de Vander Waals désignent soit la combinaison des forces d'induction de Debye et les forces de dispersion de London, soit les forces de dispersion de London uniquement [19].

➤ **Liaisons hydrogène**

Les liaisons hydrogène sont des interactions électrostatique de type Dipôle permanent/dipôle induit. L'énergie totale d'une liaison hydrogène est en fait décomposée en plusieurs contributions de nature différente: électrostatique, polarisation, transfert de charge, dispersion, mais dominé par la contribution électrostatique à longue distance [20]. Une liaison hydrogène s'établit entre un atome d'hydrogène portant une fraction d'une charge positive qui polarisera fortement une autre molécule possédant un doublet non liant. Cette interaction va entraîner le rapprochement des atomes considéré d'où l'alignement

des deux molécules. L'énergie associée à la liaison hydrogène est supérieure à l'énergie associée aux interactions de Van der Waals.

Selon leurs énergies, on distingue trois classes de liaisons hydrogène:

- Liaisons hydrogène classées faibles avec des énergies inférieures à 15 kJ/mol semblables aux interactions de Van der Waals, caractérisées par des longueurs de liaisons supérieures à 2,2 Å et des angles entre 90° et 150°. Comme exemple typique sont les dimères en phase gazeuse, les acides faibles et des liaisons C—H...O/N et O/N—H [21].
- Liaisons hydrogène moyennes avec des énergies de 15 à 60 kJ/mol. Caractérisées par des longueurs de liaisons de 1,5 Å à 2,2 Å et des angles de liaisons de 130° à 180°. Sont classées à liaisons hydrogène moyennes: les acides carboxyliques, les alcools, les phénols et les protéines [16].
- Liaisons hydrogène fortes avec des énergies de 60 à 160 kJ/mol comparables aux liaisons covalentes, caractérisées par des longueurs de liaisons de 1,2 à 1,5 Å et angles de liaisons entre 170° -180°. Comme exemple typique : les dimères acides forts/bases fortes en phase gaz et des complexes avec HF [16].

➤ **Effet hydrophobe**

L'effet hydrophobe est considéré comme le résultat du regroupement de molécules de solvant polaire (cas de l'eau) qui se trouvent à proximité d'une association de molécules d'un soluté non polaire.

Cet effet est primordial dans la complexation des molécules organiques dans l'eau et sont en fait une conjugaison thermodynamique concomitante à savoir de l'enthalpie et l'entropie du système; d'une part les molécules du solvant ne solvatent pas le complexe et d'autre part la réduction de la surface de contact entre ces molécules hydrophobes et le solvant provoquerait souvent une augmentation de l'entropie du système moléculaire durant l'hydratation [16]: ainsi la complexation de la molécule invitée est généralement en faveur de la partie apolaire.

➤ **Interactions de transfert de charge**

Elle se manifeste par un transfert de charges partiel de deux molécules adjacentes; ainsi une faible quantité d'électrons (δ^-) circulent de l'une vers l'autre molécule. Un exemple typique de l'interaction de transfert de charge est la formation du dimère de molécules d'eau, un transfert d'environ 0,05 e⁻ est enregistré.

1.8 Méthodes quantiques utilisées pour l'étude du complexe Trans-Anéthol@ β -CD

1.8.1 Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité DFT « Density Functional Theory », est une méthode de la chimie quantique, elle est apparue au cours des dernières décennies comme une méthodologie puissante pour la simulation de systèmes chimiques. Elle offre une nouvelle alternative à la description basée sur la fonction d'onde $\Psi(r)$ en la remplaçant par la densité électronique $\rho(r)$ [22] qui est fonction seulement de 3 variables (x, y, z); ce qui réduit considérablement les temps de calculs et permet d'étudier des systèmes de grandes tailles. Basée essentiellement sur deux théorèmes, le premier exprime l'énergie totale du système $E[\rho(r)]$ comme une fonctionnelle de la densité électronique qui s'exprime par :

$$E_e[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{en}[\rho(r)] + J[\rho(r)] + Q[\rho(r)] \quad (1.2)$$

Avec $V_{en}[\rho(r)]$ est l'énergie d'attraction électron-noyau, donnée par l'équation:

$$V_{en}[\rho(r)] = - \sum_{A=1}^M \int \frac{Z_A}{|r-R_A|} \rho(r) dr \quad (1.3)$$

$J[\rho(r)]$ est le terme classique de l'énergie de répulsion électron-électron, donnée par l'équation:

$$J[\rho(r)] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (1.4)$$

$Q[\rho(r)]$: est le terme quantique (non classique) de l'énergie d'interaction électron-électron et

$T[\rho(r)]$: est l'énergie cinétique des électrons qui est le terme inconnu le plus important.

Le deuxième théorème stipule que l'état fondamental représente le minimum de la fonctionnelle énergie par l'utilisation de multiplicateurs de Lagrange.

$$\partial E[\rho(r)] / \partial \rho(r) = 0 \quad (1.5)$$

Kohn et Sham noté (KS) ont démontré que l'énergie cinétique pouvait être approximée avec précision par un seul déterminant de Slater (des orbitales $\phi\{i\}$) décrivant un système fictif d'électrons non en interaction ayant la même densité que la fonction d'onde électronique exact et définit l'énergie cinétique non en interaction [23]:

$$T_s[\{\phi_i\}] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \phi_i^*(r) \nabla^2 \phi_i(r) dr \quad (1.6)$$

$T_s[\{\emptyset_i\}]N$ n'est pas égal à $T[\rho(r)]$ la différence entre ces deux termes est combinée à $Q[\rho(r)]$ pour définir l'énergie de corrélation et d'échange, par l'équation:

$$E_{xc}[\rho(r)] = T[\rho(r)] - T_s[\{\emptyset_i\}] + Q[\rho(r)] \quad (1.7)$$

Le terme $E_{xc}(\rho)$ comprend à la fois, l'énergie d'échange due au spin électronique et l'énergie de corrélation dynamique induite par le mouvement des électrons individuels, l'équation (IV.6) est réécrite comme suit:

$$E_{xc}[\rho(r)] = E_x[\rho(r)] + E_c[\rho(r)] \quad (1.8)$$

Plusieurs approximations pour la résolution de l'équation (1.8) ont été développées comme LDA, GGA, Méta-GGA et les fonctionnels hybrides que nous exposons dans ce qui suit.

1.8.2 Les fonctionnels hybrides

Afin d'améliorer les performances des fonctionnelles précitées une nouvelle génération a été développée pour laquelle un certain pourcentage d'échange Hartree-Fock est introduit dans la fonctionnelle d'échange [24]. la dénomination de *fonctionnelles hybride* fait référence à l'utilisation combinée de l'énergie d'échange exacte du modèle Hartree-Fock et de l'énergie d'échange-corrélation au niveau DFT, celles-ci peuvent être construites à partir de fonctionnelles GGA et méta-GGA. On parle alors de fonctionnelle hybride GGA comme B3LYP, de fonctionnelle hybride méta-GGA comme M06-2X. Les fonctionnelles utilisées dans nos calculs sont des fonctionnelles hybrides dans ce qui suit, on présente de brefs aperçus de leurs fondements, leurs points forts et éventuellement leurs points faibles.

➤ La fonctionnelle B3LYP

La fonctionnelle B3LYP est une fonctionnelle hybride GGA, c'est une combinaison entre la fonctionnelle d'échange B88 proposée par Becke en 1988 [25] et la fonctionnelle de corrélation LYP développée par Lee, Yang et Parr [26] d'où l'acronyme BLYP. Plus tard en s'appuyant sur le principe de la fonctionnelle hybride, Stephens et coll. [27] proposent la fonctionnelle B3LYP qui inclut 20% de l'énergie Hartree-Fock dans la fonctionnelle d'échange.

B3LYP signifie Becke- 3 paramètres – Lee Yang Parr, et est décrite comme suit:

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + a_0(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + (E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + a_c(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad (1.9)$$

Avec: $a_0 = 0,20$, $a_x = 0,72$ et $a_c = 0,81$, sont des coefficients optimisés pour adhérer à des données expérimentales de systèmes standards servant de tests.

L'expression de la fonctionnelle hybride B3LYP intégrée dans le logiciel Gaussian 09 est de la forme suivante :

$$E_{B3LYP}^{xc} = E_{B3LYP}^x + E_{B3LYP}^c = 0.2E_{HF}^x + (1 - 0.2)E_{LSDA}^x + 0.72\Delta E_{B88}^x + 0.81E_{LYP}^c + (1 - 0.81)E_{VWN}^c \quad (1.10)$$

La fonctionnelle B3LYP est largement utilisée, son point fort est la prédiction des propriétés électroniques des systèmes moléculaires, néanmoins elle présente des limitations: elle sous-estime les hauteurs de barrière énergétique et les interactions à longue portée, comme les interactions de van der Waals.

➤ La fonctionnelle ω B97-XD

La fonctionnelle ω B97-XD est une fonctionnelle DFT corrigée à longue portée avec des corrections de dispersion. Elle résulte de la ré-optimisation d'une fonctionnelle de densité hybride corrigée à longue portée (LC), avec des corrections de dispersion empiriques [28]. Chai [29, 30] a introduit une correction de dispersion empirique dans la fonctionnelle ω B97-x afin de fournir les éléments manquants des interactions de Van der Waals à longue portée. L'équation suivante représente l'énergie totale,

$$E_{DIFF-D} = E_{KS-DFT} + E_{dis} \quad (1.11)$$

L'approximation ω B97-X est utilisée pour évaluer le terme E_{KS-DFT} et le terme E_{dis} est donné par Grimme [31] qui a développé des méthodes de correction de la dispersion (appelées «DFT-D», D pour dispersion) applicables aux différentes fonctionnelles tel que:

$$E_{disp} = -\sum_{i=1}^{Nat-1} \sum_{j=i+1}^{Nat} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{damp}(R_{ij}) \quad (1.12)$$

Avec:

C_6^{ij} : est le coefficient de dispersion pour les atomes i, j . R_{ij} est la distance interatomique et Nat : est le nombre des atomes dans le système,

f_{damp} : est une fonction d'amortissement qui est de la forme suivante:

$$f_{damp}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha_6 \left(\frac{R_{ij}}{R_{vdw}} - 1 \right)}} \quad (1.13)$$

R_{vdw} : est la somme des rayons de van der Waals des atomes i et j et $\alpha_6 = 20$.

La fonctionnelle ω B97-xD s'avère nettement supérieure pour les interactions non liées et de performances très similaires pour les interactions liées.

1.8.3 Les bases d'orbitales atomiques

Selon la méthode de la combinaison linéaire des orbitales atomiques (LCAO) les orbitales moléculaires φ_i sont exprimées comme des développements linéaire sur une base des orbitales atomiques x_j :

$$\varphi_i = \sum_{j=1}^N C_{ji} x_j \quad (1.14)$$

Où C_{ji} : sont des coefficients de développement.

Les orbitales atomiques x_j sont définies à partir de fonctions de base qui se divisent en deux grandes familles: les orbitales de type Slater STO (Slater-Type Orbitals) et les orbitales Gaussiennes GTO (Gaussian-Type Orbitals).

• Les orbitales de type Slater [32] s'écrivent:

$$\chi_{nlm}^{STO}(r, \theta, \phi) = N Y_{lm}(\theta, \phi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (1.15)$$

Les orbitales types Slater sont peu utilisés à cause de la difficulté de calcul des intégrales malgré qu'elles ont un bon comportement physique à courte et longue portée du noyau.

• Les orbitales de type Gaussiennes [33] s'écrivent:

$$\chi_{nlm}^{GTO}(r, \theta, \phi) = N Y_{lm}(\theta, \phi) r^{2n-l-2} e^{-\alpha r^2} \quad (1.16)$$

L'avantage des orbitales GTO réside dans le calcul des intégrales multicentriques qui se ramène à une intégrale monocentrique facilement calculable, leur inconvénient est qu'elles sont incapables de décrire la partie radiale des atomes. Une combinaison linéaire est indispensable pour se rapprocher de la qualité des STO, ainsi l'équation ci-dessous est retenue.

$$\chi^{GC} = \sum_k d_k \chi_k^{GTO} \quad (1.17)$$

Où, χ^{GC} sont les Gaussiennes contractées et χ_k^{GTO} sont les Gaussiennes primitives.

- **Les bases minimales (minimal basis set):** sont les bases les plus simples et sont nommées STO-nG[34], où n est le nombre de Gaussiennes contractées. Elles sont moins coûteuse en temps de calcul mais elles sont moins précise pour l'étude de la thermodynamique et la spectroscopie.
- **Les bases étendues :** en séparant les électrons de cœur des électrons de valence qui participent effectivement à la liaison chimique

- **Les bases à valences séparées:** introduites par Pople [35], les orbitales atomiques de cœur sont décrites par une seule contraction Gaussienne primitive alors que les orbitales atomiques de valence sont décrites par un nombre de contraction supérieur ou égale à 2.
- **Les fonctions de polarisation :** introduite pour la description de la polarisation lors de la création d'une liaison chimique [36]. On ajoute à la couche de valence les fonctions l (nombre quantique azimutal) supérieures (p: pour l'hydrogène, d, pour la deuxième et troisième période et f pour les métaux de transition). En termes de nomenclature, on ajoute ** au symbole de la base utilisée ou la nature des orbitales ajoutées (p, d, f, ...). Exemple : 6-31G** = 6-31G(d, p).
- **Les fonctions diffuses:** Elles sont en particulier utilisées dans le cas des anions et des composés chimiques présentant plusieurs doublets électroniques libres. En termes de nomenclature, elles sont indiquées par un (ou deux) signe(s) + s'ajoutant au symbole de la base utilisée.

1.9 Méthodes physico-chimiques de caractérisation d'un complexe d'inclusion

Les méthodes physico-chimiques de caractérisation expérimentale englobent une série de techniques: la détermination de la stœchiométrie du complexe, analyse par calorimétrie différentielle (DSC), analyse par thermogravimétrie (TG) et les analyses spectrales (UV, RMN, IR, diffraction par rayon X, fluorimétrie). La formation d'un complexe supramoléculaire engendre des changements des propriétés physico-chimiques des molécules libres impliquées dans ce processus : ainsi les techniques d'analyse spectrales révèlent des modifications des déplacements chimiques en ^1H RMN; Les signaux des déplacements chimiques des protons H-3 et H-5 de la β -CD sont généralement décalés vers les champs forts. Ce déplacement est induit par l'effet anisotrope suite à l'inclusion des entités riches en électrons π de l'invité dans la cavité hydrophobe de la β -CD. Le déplacement vers les champs faibles des signaux des protons de l'invité impliqués dans la complexation est souvent dû au changement de polarité de son environnement [37].

En UV le maximum des pics d'absorption est déplacé de plusieurs nanomètres. La spectrophotométrie FTIR donne rapidement un aperçu sur l'inclusion d'un invité dans la cavité de β -CD, en comparant le spectre du complexe à ceux de l'invité et de l'hôte.

La réactivité chimique de l'invité est le plus souvent diminuée car elle devient plus stable en plus aux changements de sa diffusion et sa volatilité. Dans le cas où l'invité est achiral, le complexe formé devient optiquement actif et si cette dernière est fluorescente, la fluorescence du complexe est aussi influencée.

1.10 Méthodes d'analyses théoriques de caractérisation du complexe d'inclusion

L'objectif de cette étude est la détermination des forces motrices impliquées dans la stabilité du complexe du point de vue énergétique et thermodynamique, l'interception des différentes liaisons physiques formées entre l'hôte et l'invité, le suivi des changements conformationnels de ces molécules ainsi que des analyses spectrales. Les résultats expérimentaux coïncident dans la plupart avec les résultats computationnels.

1.10.1 Analyse des orbitales frontières: HOMO-LUMO

En 1952, K. Fukui [38] a montré l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique des hydrocarbures aromatiques. En 1970, il s'intéressait au déroulement des réactions chimiques, il visualise le rôle des orbitales frontières en décrivant les diagrammes de leur transformation.

D'après Fukui, [39] les premières orbitales concernées dans une interaction chimique sont la dernière orbitale occupée HOMO (Highest Occupied Molecular Orbitals) et la première orbitale inoccupée LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbitals). Ainsi une orbitale HOMO traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. alors qu'une orbitale LUMO traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule.

Un réactif nucléophile réagit par sa HOMO alors qu'un réactif électrophile réagit par sa LUMO. Plus la différence d'énergie entre la HOMO d'un des réactifs et la LUMO de l'autre est petite, plus les interactions frontières seront stabilisantes et une réactivité chimique est plus élevée.

1.10.2 Les descripteurs de réactivité globaux

En se basant sur le théorie de la fonctionnelle de la densité, la minimisation de l'énergie est introduite par la méthode de multiplicateur de Lagrange le potentiel chimique électronique, notée μ est la dérivée partielle de l'énergie E par rapport au nombre d'électrons n à un potentiel externe constant $v(r)$ qui n'est autre que le contraire de l'électronégativité :

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial n} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} (E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (1.18)$$

μ est relié à l'électronégativité χ proposée initialement en 1961 par Iczkowski et Margrave [40], puis par Parr [41].

$$\mu = -\chi \quad (1.19)$$

Le potentiel chimique électronique μ et l'électronégativité χ incarnent la tendance d'une entité chimique à attirer les électrons.

Une extension quantitative de la théorie HSAB a été formulée par Parr et Pearson [42] en 1983 : la dureté absolue (*Hardness*) η d'un atome ou d'une molécule neutre ou chargée correspond à la dérivée seconde de l'énergie par rapport au nombre d'électrons n :

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial n^2} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial n} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (1.20)$$

La mollesse S (*softness*) se définit comme l'inverse de la dureté η .

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (1.21)$$

La dureté η et la mollesse S expriment la capacité d'une entité chimique à recevoir ou à donner des électrons.

L'indice d'électrophilicité est définie par la capacité d'une molécule à se lier fortement à une entité nucléophile par un transfert d'électron tout en les gagnant pour se stabiliser. Selon Parr et al [42] l'indice d'électrophilicité, noté ω , est donné par la formule suivante et le définissent comme une mesure de la capacité d'une espèce à accepter un nombre arbitraire d'électrons:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (1.22)$$

1.10.3 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 [43]. Ainsi la densité est décrite sur et entre les atomes avec des doublets de cœur (CR), des doublets non-liants (LP), des doublets de liaison (BD) résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des orbitales hybrides. Le tableau (1.3) récapitule les caractéristiques des orbitales naturelles liantes NBO.

Tableau 1.3 : Caractéristiques principales des orbitales NBO[131].

Type NBO	Centre	Couche	L/NL	Symbole
Cœur c_A	1-c	Cœur	L	CR
Non-lié (doublet libre) n_A	1-c	Valence	L	LP
Liant Ω_{AB}	2-c	Valence	L	BD
Anti-liant Ω_{AB}^*	2-c	Valence	NL	BD*
Rydberg r_A	1-c	Rydberg	NL	RY**

NL: Non liante, L: liante, 1-c: monocentrique, 2-c: bicentrique.

L'estimation de leurs énergies est faite par la théorie de perturbation de deuxième ordre. Pour chaque NBO(i) donneur et NBO(j) accepteur, l'énergie de stabilisation est liée à la délocalisation de i vers j, donnée par l'équation:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_i \epsilon_j} \quad (1.23)$$

Avec:

q_i : est l'occupation de l'orbitale donneur.

$F(i, j)$: est l'opérateur de Fock.

ϵ_i, ϵ_j : sont les énergies des orbitales NBO.

1.10.4 L'analyse de populations de Mulliken

En 1955 Mulliken propose une méthode de partition de la population électronique entre les atomes d'un système chimique qui se base sur les orbitales moléculaires. Malgré sa simplicité numérique la méthode reste des plus utilisées, la charge de Mulliken, q_i porté par l'atome i est donnée par la formule:

$$q_i = Z_i \left[\sum_{\mu \in i} (DS)_{\mu\mu} + \frac{1}{2} \sum_{v \neq \mu} (DS)_{\mu v} \right] \quad (1.24)$$

Avec: S : est la matrice de recouvrement, D : la matrice de densité, μ : désigne une fonction de base quelconque.

L'analyse de population de Mulliken conduit à des résultats similaires quel que soit la méthode utilisée (Hartree-Fock, B3LYP, MP2, QCISD).

Dans le volet des inconvénients de la méthode on cite: la forte dépendance de la méthode sur les bases utilisées pour la description des orbitales atomiques, la répartition arbitraire des électrons dans les orbitales moléculaires ainsi plus la base est étendue moins la méthode est fiable ainsi que pour les composés à liaisons ioniques.

1.10.5 Modélisation de l'effet du solvant

Comme la majorité des réactions chimiques et biologiques ont lieu en solution, il est indispensable d'intégrer les effets dus au solvant.

Tomasi et Persico proposent de diviser les différentes approches de traitement des effets de solvant en quatre catégories : Equation d'état virielle (fonctions de corrélation), Simulation de type Monte Carlo ou de dynamique moléculaire, traitements moléculaires et traitements de type continuum qu'on se propose dans ce qui suit de discuter puisqu'elle est utilisée dans nos calculs.

La modélisation des interactions électrostatiques dues au solvant remonte aux travaux de Kirkwood et Onsager sur les effets de solvation sur les molécules polaires. Les modèles de type « continuum » proposent toutes sortes de formes de cavité contenant le soluté, le solvant se trouvant en-dehors est traité comme un milieu continu, caractérisé par quelques-unes de ses propriétés comme sa constante diélectrique. Le champ électrique produit par les particules chargées du soluté interagit avec le milieu continu (solvant), produisant une polarisation, ce qui se reflète sur les fonctions d'onde du soluté. A partir de l'équation de Laplace (ou de Poisson), et sous certaines conditions aux limites, plusieurs modèles ont été par la suite proposés [47]. On cite l'approche SCRF (Self-Consistent Reaction Field), le modèle PCM (Polarizable Continuum Model) et le modèle COSMO-PCM (CPCM) utilisé dans nos calculs.

➤ **Solvation implicite - Le modèle COSMO-PCM (CPCM)**

Le modèle COSMO-PCM (CPCM) représente une approche basée sur l'implémentation du « Conductorlike Screening Model (COSMO) of solvation » [45]. Dans ce modèle le milieu environnant est décrit par un conducteur et non plus par un milieu diélectrique ($\epsilon = \infty$) comme est le cas pour les modèles SCRF et PCM, permettant ainsi de fixer les conditions aux limites initiales. Les termes d'énergies calculés en premier lieu pour le conducteur, sont ensuite divisés par un facteur d'échelonnement donné par l'expression:

$$f(\epsilon) = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + X} \quad (1.28)$$

Où: X est un facteur de correction empirique (fixé par comparaison avec les valeurs obtenues pour des cas analytiques simples impliquant un milieu diélectrique) et ϵ est la constante diélectrique de l'eau ce qui permet de revenir au milieu diélectrique proposé par les méthodes SCRF et PCM.

Cette technique simplifie les calculs d'interactions électrostatiques et les corrections sont effectuées a posteriori pour le comportement diélectrique. Les implémentations actuelles de ce modèle incluent le calcul de multipôle allant jusqu'aux hexadécapôles pour représenter la densité de charge de la molécule de soluté. Cette distribution induit à son tour une distribution de charge à la surface de la cavité et cela est pris en compte dans les cycles de calculs SCF, ce qui permet un traitement auto-cohérent pour les fonctions d'ondes moléculaires et les charges de la surface.

Les erreurs de cavité sont plus faibles dans la méthode CPCM en comparaison avec la méthode PCM, ceci étant dû à l'utilisation des conditions limites exprimées en termes de potentiel électrostatique plutôt qu'en termes de champ électrique.

Cependant le modèle CPCM présente de nombreuses limitations ; l'une des plus importantes étant qu'ils ne permettent pas de tenir compte de l'aspect dynamique des effets entre le soluté et le solvant (liaisons hydrogène, par exemple).

➤ Solvation explicite

Traiter le solvant de manière explicite, c'est-à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié, est très certainement la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le coût de calcul est extrêmement important, puisqu'il faut tenir compte du calcul de la fonction d'énergie potentielle du soluté et des molécules de 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 [46]. Afin d'étudier une molécule en solvant explicite, il est nécessaire de la plonger dans une boîte de solvant. Cette boîte quel que soit sa forme (cube, parallélépipède, octaédrique tronqué) doit avoir une densité très proche de la valeur expérimentale du solvant. Le nombre de molécule de solvant N est calculé selon la forme de la boîte de solvant, tel que:

$$N = \frac{N_0 \times d \times V}{M} \quad (1.29)$$

Avec: N_0 : Nombre d'Avogadro, d : densité du solvant, V : volume de la boîte de solvant et M : Masse molaire du solvant.

Ainsi pour une boîte de solvant de 50Å d'arrête et une densité égale à 1 de l'eau il faut utiliser 4181 molécules d'eau. En plus pour pouvoir la simuler il faut rajouter les conditions périodiques aux limites.

1.10.6 Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps(TD-DFT)

La DFT est consacrée essentiellement à l'étude des propriétés indépendante du temps (stationnaire), par contre la théorie TD-DFT traite les propriétés des états d'excitation à partir d'un état de référence stationnaire comme les spectres d'absorption électronique (UV-Visible), les énergies de transition électroniques, propriétés optiques, etc..

La théorie TD-DFT est basée sur le théorème de Runge-Gross et ensuite de son application aux systèmes moléculaires par Van Leeuwen.

Le principe repose sur le principe que la réponse de l'état du système perturbé (Ψ_{pert}) suite à l'application d'un champ électrique oscillant $V_{pert}(t)$ est une combinaison linéaire des fonctions d'onde de l'état fondamental (Ψ_1) et de l'état électronique excité (Ψ_2) ou formulé autrement comme une combinaison linéaire de monoexcitations entre les orbitales (KS) occupées vers les orbitales (KS) virtuelles de l'état fondamental [47].

Le formalisme qui permet d'obtenir les énergies d'excitation verticales est assez complexe, on se limite à présenter son équation sous sa forme finale:

$$a_1(t)V_{pert}(t)\psi_1 + a_2(t)V_{pert}(t)\psi_2 = i \frac{\hbar}{2\pi} \frac{da_1}{dt} \psi_1 + i \frac{\hbar}{2\pi} \frac{da_2}{dt} \psi_2 \quad (1.30)$$

En modélisation moléculaire, la théorie TD-DFT permet de procéder aux calculs des énergies de transfert de charge et l'identification des orbitales HOMO-LUMO responsable de ce transfert ainsi que la visualisation des spectres correspondants. En particulier comme dans notre cas la spectroscopie UV/Vis.

1.10.7 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

La spectrophotométrie FTIR est utilisée depuis de nombreuses années pour identifier la formation de complexes d'inclusion CD/invité, en comparant le spectre du complexe à ceux de l'invité et de la β -CD avant complexation.

Généralement, les bandes de CD ne subissent qu'un simple changement suite à la complexation, alors que les bandes correspondant à la partie de l'invité transloquée dans la cavité de la CD seront facilement masquées ou altérées par celles du spectre de la CD [52]. Ces modifications sont indicatives de l'inclusion et sont dues à la perte de la vibration et de la transition de l'invité à cause du changement de son environnement et de ses interactions avec la CD. Aussi, la disparition ainsi que la modification de l'intensité ou le déplacement des bandes caractéristiques indiquent que ces derniers sont bien inclus à l'intérieur de la cavité de la CD [48].

Références Bibliographiques

- [1] Schmid, G., Trends Biotechnol. 7(9), 244–248, (1989).
- [2] Gidwani, B., Vyas, A., polymer. Colloid. Surface. B. 114, 130–137, (2014).
- [3] Harada, A., Takashima, Y., Yamaguchi, H. Chem.Soc. Rev. 38(4), 875–882, (2009).
- [4] Schmidt, B.V.K.J., Hetzer, M., Ritter, H., Barner-Kowollik, C. Prog. Polym. Sci. 39(1), 235–249, (2014).
- [5] Martin del Valle, E., Proc. Biochem, 39, 1033, (2004).
- [6] Loftsson, T., Brewster, M.E. J. Pharm. Pharmacol. 63(9), 1119–1135, (2011).
- [7] Szejtli, J. Pure Appl. Chem. 76(10), 1825–1845, (2004).
- [8] G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, L'actualité chimique 247, 18-25, (2001).
- [9] Landy, D., Mallard, I., Ponchel, A., Monflier, E., Fourmentin, S. Environ. Chem. Lett. 10(3), 225–237. (2012).
- [10] Pose-Vilarnovo, B., Perdomo-Lopez, I., Echezarreta-Lopez, M., Schroth-Pardo, P., Estrada, E., Torres-Labandeira, J. Pharm. Sci., 13, 325, (2001).
- [11] Delphine Castagne, Thèse de doctorat, université de Liège, (2010).
- [12] Romain Jacquet, thèse de doctorat, Université d'Orléans, (2006).
- [13] RAHIM Med., thèse de doctorat, Université de Guelma, (2014).
- [14] Kfoury M. Université du Littoral Côte d'Opale, université du Liban, (2015).
- [15] Attoui Y. H. thèse de doctorat, Université de Annaba, (2017).
- [16] Atwood, J.L., Barbour, L.J., Raston, C.L., Sudria, I.B.N., Angew. Chem. Int. Ed., 37, 981, (1998).
- [17] Szejtli, J. et al., " The β -cyclodextrin inclusion complex of menadione (vitamin K3), Pharmazie, 37(10), 725–728, (1982).
- [18] Mokhtari A. Thèse de doctorat, Université de Guelma. (2018).
- [19] Merabet N., Thèse de doctorat, Université de Guelma, (2017).
- [20] Bouhadiba A., Nouar L., Haiahem S., Djilani I. Madi F., Khatmi D.E., J Incl. Phenom Macrocycl Chem. 77:455–462. , DOI 10.1007/s10847-012-0266-x, (2013).
- [21] Hohenberg, P.; Kohn, W. Phys. Rev, B136, 864, (1964).
- [22] Kohn, W., Sham, L., Phys. Rev. A, 140, 1133, (1965).
- [23] Harris J. Jones R. O. J. Phys. F. Met. Phys. 4, 1170, (1974).
- [24] Becke, A.D. Phys. Rev. A 38, 3098, (1988).
- [25] Lee, C., Yang, W., Parr, R.G. Phys. Rev. B, B 37, 785, (1988).
- [26] Stephens, P. J., Frank, J., Cary, F., Frisch, M. J., J. Phys. Chem., 98, 11623, (1994).

- [27] Y. Tawada, T. Tsuneda, S. Yanagisawa, T. Yanai, and K. Hirao. *Chem. Phys.* 120, 8425-8433, (2004).
- [28] R. G. Parr and W. Yang. Oxford University Press, Oxford, (1989).
- [29] J. D. Chai and M. H. Gordon. *Chem. Phys.* 128, 084106, (2008).
- [30] A. D. Becke. *Chem. Phys.* **140** (18), 18A301-18 (2014).
- [31] Slater, J. C. *Phys. Rev.* 36, 57, (1930).
- [32] Boys, S. F., *Proc. Roy. Soc.* A200, 542, (1950).
- [33] Hehre, W.J., Robert, F., Stewart, R. F., Pople, J.A., *J. Chem. Phys.* 51, 2657, (1969).
- [34] Collins, J. B., Schleyer, Binkley, J. S., *J. Chem. Phys.*, 64, 5142, (1976).
- [35] Gordon, M. S., Binkley, J. S., Pople, J.A. , Pietro, W. J., Hehre, W.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 2797, (1982).
- [36] Ribeiro, L., Carvalho, R.A., et al. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 24(1), 1–13. (2005).
- [37] Fukui, K., *J. Chem. Phys.*, 20 722, (1952).
- [38] K. Fukui, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, (1975).
- [39] R. P. Iczkowski and J. L. Margrave, *J. Amer. Chem. Soc.* 83,3547, (1961).
- [40] R. G. Parr, W. Wang, Oxford University Press : Oxford, (1989).
- [41] Parr, R. G., Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 7512, (1983).
- [42] Parr R.G., Szentpa'ly, L.; Lui, S. *J. Am. Chem. Soc.* 199,121, (1922).
- [43] C. Adamo and V. Barone , *J. Chem. Phys.* 108, 664-675, (1998).
- [44] Cossi. M, *J. Comp. Chem.* 19, 833, (1998).
- [45] Basdevant, N., Thèse de doctorat, Université d'Evry-Val d'Essonne, France, (2003).
- [46] Sail K, Thèse de doctorat, université Djilali Lyabes, université Sidi bel Abbès, (2016).
- [47] Nicolescu, C., Arama, C., Monciu, C.M. *Farmacia.* 58(1), 78–88, (2010).
- [48] Takahashi, A.I., Veiga, F.J.B., Ferraz, H.G. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 12(1), 16–20, (2012).

Chapitre 2

Huiles essentielles et molécule invité

2.1 Introduction

le Trans-Anéthol est la molécule invitée utilisée dans notre travail pour sa complexation avec la β -Cyclodextrine. Celui-ci fait partie de la famille des huiles essentielles couramment notée H.E. Ainsi ce chapitre contient deux parties essentielles, la première partie est une étude bibliographique sommaire des H.E. et une deuxième partie sera consacrée à la molécule invitée, le Trans-Anéthol.

2.2 Définitions d'une huile essentielle

Dans la littérature on retrouve diverses définitions des huiles essentielles. Ce terme a été inventé pour la première fois par un médecin Suisse au 16^{ème} siècle pour désigner le composé actif d'un remède naturel, peu après William Naves les définit comme des mélanges de divers produits issus d'une espèce végétale [1].

Selon la norme AFNOR et ISO, une huile essentielle est le produit obtenu à partir d'une matière première d'origine végétale, soit par entraînement à la vapeur ou par des procédés mécaniques à partir de l'épicarpe frais de certains agrumes, l'huile essentielle est par la suite séparée de la phase aqueuse par des procédés physiques. Le terme huile provient du fait que les composés volatils contenu dans le végétal sont visqueux et hydrophobes alors que le terme "essentiels" reflète le caractère singulier que possède chaque plante à dégager une odeur spécifique.

Parmi les 1.500.000 espèces végétales, 10% seulement sont dites « aromatiques » c'est-à-dire qu'elles synthétisent et sécrètent des infimes quantités d'essence aromatique. Certaines familles se caractérisent par le grand nombre d'espèces à essences qu'elles groupent, en particulier les Labiées, les Ombellifères, les Myrtacées et les Lauracées [2].

2.3 Historique des huiles essentielles

Les huiles essentielles semblent avoir accompagné la civilisation humaine depuis ses premières genèses. Les premières preuves de fabrication et d'utilisation des huiles essentielles datent de l'an 3000 avant J.C. Les égyptiens puis les grecs et les romains ont employé diverses matières premières végétales ainsi que les produits qui en découlent, notamment les huiles essentielles. L'étape byzantine de la civilisation a permis l'instauration des bases de la distillation et, avec l'ère de la civilisation arabo-musulmane, l'huile essentielle devient un des principaux produits de commercialisation internationale. Ainsi, vers l'an mille, Avicenne, médecin et scientifique musulman, a défini précisément le procédé d'entraînement à la vapeur. L'Iran et la Syrie deviennent les principaux centres de production de divers types d'extraits aromatiques. Par la suite, les huiles essentielles ont bénéficié des avancées scientifiques, au niveau des techniques d'obtention et de l'analyse de leurs compositions chimiques. en 1928, René-Maurice Gattefossé crée le terme de l'aromathérapie et il

mène de nombreux travaux concernant les huiles essentielles, notamment leurs propriétés; ses résultats seront à l'origine de nombreuses autres recherches [3].

2.4 Compositions chimiques des huiles essentielles

2.4.1 Groupe des Terpénoïdes

Le terme terpène rappelle la toute première extraction de ce type de composé dans l'essence de térébenthine. D'une manière générale, les huiles essentielles ne contiennent que les terpènes les plus volatils, c'est-à-dire ceux dont la masse moléculaire n'est pas trop élevée de formule brute $(C_5H_8)_n$: les hémiterpènes ($n=1$), les monoterpènes ($n=2$) et les sesquiterpènes ($n=3$). Ils peuvent être saturés ou insaturés, acycliques, monocycliques, bicycliques ou polycycliques. Ils peuvent également être accompagnés de leurs dérivés oxygénés: alcools, acides, phénols, esters, éthers, aldéhydes, cétones, etc...[4].

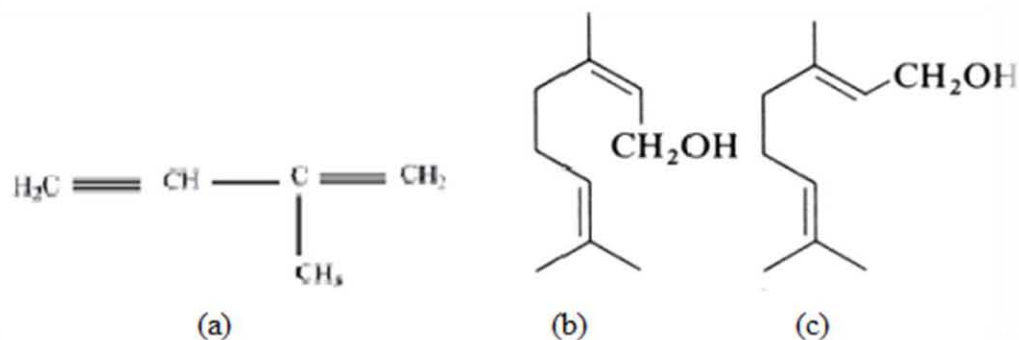


Schéma 2.1 : Structures: (a) unité mono terpénique, (b) Géraniol, (c) Nérol.

2.4.2 Composés aromatiques

Contrairement aux dérivés terpéniques, les composés aromatiques sont moins fréquents dans les huiles essentielles. Très souvent, il s'agit d'allyle et de propénylphénol. Ces composés aromatiques constituent un ensemble important car ils sont généralement responsables des caractères organoleptiques des huiles essentielles. Nous pouvons citer en exemple l'eugénol qui est responsable de l'odeur du clou de girofle.

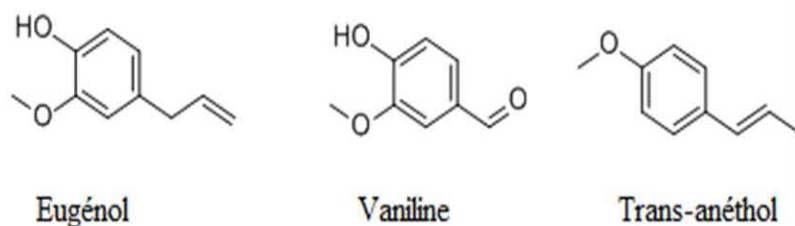


Schéma 2.2: Exemples de composés aromatiques présents dans les H.E.

2.4.3 Composés d'origines diverses

Compte tenu de leurs mode d'extraction les H.E. peuvent renfermer de faibles quantités de composés acycliques non terpéniques et de poids moléculaires peu élevés entraînés lors de l'hydrodistillation et peuvent être soufré ou azoté [5].

2.4.4 Les chémotypes

Les chémotypes ou chimiotypes qui signifie "type chimique" désigne une entité chimique différente au sein d'une même espèce selon des influences dite écodispositifs (humidité, ensoleillement, altitude, la composition du sol, etc...). Ces influences vont induire la synthèse de molécules particulières et freiner la synthèse d'autres molécules par exemple la menthe poivrée récoltée en début de floraison est riche en néomenthol et en menthol alors qu'en fin de floraison son huile est riche seulement en menthol. Ainsi leur connaissance est fondamentale dans la compréhension de leur activité pharmacologique, pharmacocinétique et leur biodisponibilité [6].

2.5 Voies de synthèse des Huiles essentielles

La formation des H.E. se fait par une chaîne réactionnelle qui dépend de l'énergie solaire qui est captée par la chlorophylle des chloroplastes des cellules végétales qui sera ensuite transformée en énergie chimique nécessaire à l'obtention d'une H.E. La biosynthèse se fait principalement selon deux voies:

2.5.1 La voie des Terpénoides

Cette voie se fait dans le cytosol à partir d'un fructose et la molécule de départ est l'isopentylpyrophosphate (IPP) qui s'assemble par juxtaposition tête à queue pour former des structures alvéolaires hexagonales, les monoterpènes (C₁₀), les sesquiterpènes (C₁₅) et les diterpènes (C₂₀) [57].



2.5.2 La voie des Phenylpropanoïdes

C'est la synthèse des composés aromatiques à partir du fructose qui par un ensemble de réaction en chaîne finit par se transformer en acide shikimique qui par hydrogénation et déshydrogénation on obtient les terpènes saturés ou insaturés. Ensuite par des réactions d'oxydations des terpènes on obtient des alcools, des cétones, des aldéhydes et des acides [7].

2.6 Propriétés physico-chimiques des huiles essentielles

Les huiles essentielles peuvent se présenter sous différents états: liquide c'est le cas le plus fréquent comme la lavande, solide comme le cèdre ou sous forme d'un mélange liquide-solide comme la badiane ou encore pâteux comme le bois de gaïac. A la différence des huiles fixes les huiles essentielles sont volatiles. Elles sont de goût acre, très inflammables et odorantes. Du point de vue aspect physique elles sont incolores et rarement colorées, comme c'est le cas de la camomille (bleu clair). Du fait de leur nature huileuse, elles sont soluble dans les solvants organique apolaires, les huiles grasses et dans les alcools et dans l'éther ce qui leur confère une capacité de diffusion dans l'organisme indépendamment de la voie d'administration. Mais elles sont peu soluble dans l'eau. Elles ont généralement une densité plus faible que celle de l'eau, leurs indices de réfraction et leurs pouvoirs rotatoires sont élevés et sont polarisable à la lumière et optiquement actives puisqu'elles contiennent le plus souvent des molécules asymétriques.

Les huiles essentielles s'oxydent facilement à l'air et se polymérisent en produits résineux avec augmentation de leurs températures d'ébullition et une diminution de leurs solubilités. Donc il est impératif de garder l'huile dans des récipients en verre coloré à l'abri de l'air et de la chaleur [6].

2.7 Propriétés biologiques des Huiles Essentielles

2.7.1 Activité anti-oxydante

Les antioxydants sont des composés capables de minimiser la dégradation ou de retarder la peroxydation des constituants de nature lipidique des aliments sans altérer les propriétés sensorielles et nutritionnelles du produit alimentaire. Dans le passé on faisait recours à des conservateurs de synthèse tels que: le BHA (3-tertiobutyl-4-hydroxyanisole), le BHT (3,5-ditertiobutyl-1-4-hydrox toluène), le TBHQ (tertiobutyl-hydroquinone) et le PG (gallate de propylée), etc...

L'avantage de ces derniers est lié à leur coût bas d'une part et leurs propriétés de remédier aux évolutions oxydatives. Malheureusement ces produits de synthèse se sont avérés d'entraîner à long terme des effets tératogènes, mutagènes et cancérigènes. Ainsi Le TBHQ a été interdit au Japon, au Canada et en Europe. De même, le BHA a été également éliminé de la liste des additifs pour aliments. Actuellement il y a grand intérêt mondial pour la recherche de nouvelles sources d'antioxydants, naturelles et sûres [8].

Les chercheurs ont travaillé sur l'effet antioxydant des HE extraites des plantes. Ils ont rapporté que certaines huiles essentielles possèdent une capacité à piéger les radicaux libres permettant ainsi la conservation des aliments ainsi que la prévention de certaines maladies (cancer, Alzheimer, Cardiopathies). L'activité antioxydante est liée à la présence de phénols et de polyphénols dans l'HE. On distingue deux sortes d'activité antioxydante selon le niveau de leur action : une activité primaire (directe) et une activité préventive (indirecte). Les composés qui ont une activité primaire vont interrompre la chaîne autocatalytique de l'oxydation, alors que ceux qui possèdent une activité préventive sont capables de retarder l'oxydation par des mécanismes indirects tels que la complexation des ions métalliques ou la réduction d'oxygène, etc.[5].

2.7.3 Activité anti-tumorales

Le cancer est une maladie complexe qui présente un réel problème de santé publique et cause statiquement sept millions de décès chaque année. Bon nombre de publications ont confirmées l'action cytotoxique des H.E. contre des lignées cellulaires tumorales représentant différents types de cancer. On cite en exemple les phénols (le carvacrol, le tyhmol et l'eugénol), les alcools (le linalool) et les aldéhydes (le cinnamaldéhyde)[9].

Plusieurs travaux ont étudié l'effet synergique des HE avec les médicaments conventionnels, néanmoins il y a difficulté à la rationalisation des effets obtenus liée principalement à la composition complexe et variables des HE (les chimiotypes). Malgré cela cet axe de recherche reste d'actualité et ouvre des voies prometteuses.

2.7.4 Activité antimicrobienne et antifongique

La qualité microbiologique des aliments constitue l'une des bases essentielles de leur aptitude à satisfaire aussi bien la sécurité des consommateurs que la conservation des aliments. Un aliment, exposé à la détérioration par les bactéries et les moisissures peut voir diminuer ses caractéristiques sensorielle, nutritive et sanitaire.

Aussi, la résistance croissante des bactéries aux antibiotiques a incité la recherche à de nouveaux antimicrobiens naturels. Ainsi plus de 1340 plantes et de 30000 composants sont connus pour avoir des activités antibactériennes. Parmi ces produits les HE se sont montrées efficaces contre un large panel de bactéries pathogènes [10].

Pour ces raisons, le développement des produits naturels possédant une activité antibactérienne et antifongique s'avère nécessaire et utile. De nombreuses études ont rapporté les activités des différentes huiles essentielles contre un large spectre de bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Le mode d'action des huiles essentielles se fait de deux manières selon le type des microorganismes et des biomolécules:- soit par une activité inhibitrice en bloquant la multiplication des cellules, soit par une

activité microbicide en tuant celles-ci. Cependant, le caractère hydrophobe des H.E. permet aux molécules d'affecter la membrane cytoplasmique de la bactérie et déstabiliser sa structure. Ceci engendre une augmentation de la perméabilité membranaire et une fuite d'ions et des constituants intracellulaires indispensables à la vie de la bactérie conduisant finalement à la mort de la cellule [11].

L'activité antimicrobienne est le résultat de groupes fonctionnels présents dans les métabolites et de leurs synergies. Les plus actifs de ces groupes fonctionnels sont par ordre décroissant:

Phénols > aldéhydes > cétones > alcools > éthers > hydrocarbures [58]. Ceci est dû à la présence d'un groupement hydroxyle sur un système d'électrons délocalisé pour une importante activité antifongique comme pour l'activité antibactérienne [11].

Par exemple le thymol (thym) et le Carvacrol sont de bon antibactérien. Les H.E. de romarin, thym, laurier et clou de girofle ont montré une activité antifongique contre toutes les moisissures [8].

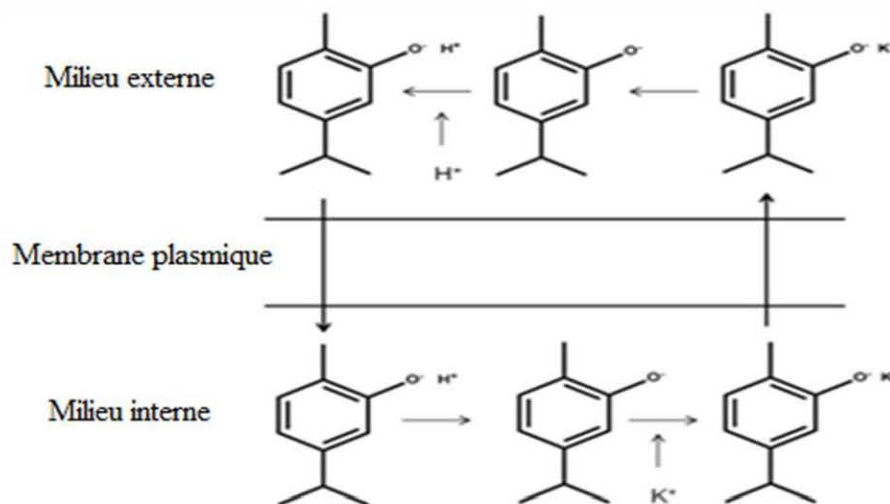


Schéma 2.3 : Mécanisme d'action antibactérienne proposé pour le Carvacrol [12].

2.7.5 Activité bio-insecticides et bio-pesticides

Les insecticides synthétiques sont largement utilisés pour le contrôle phytosanitaire. Par contre, ces produits chimiques peuvent entraîner des résidus toxiques dans les plantes. De même, ils peuvent provoquer la pollution de l'environnement à cause de leur lente dégradation et avoir des effets néfastes sur la santé humaine.

Le marché des biopesticides et bioinsecticides est en croissance pour pallier aux inconvénients issus de l'utilisation des produits synthétiques. Plus d'une centaine d'espèces végétales dotées de telles propriétés sont recensées. À titre d'exemple, l'HE de la menthe est efficace sur une large gamme d'insectes. Les HE de laurier, bergamote, fenouil, et lavande ont un effet répulsif sur les insectes

adultes. L'HE de thym, origan, basilic sont de bons acaricides, la cannelle autochtone avec ses six chimiotypes ont un excellent effet toxique contre les larves de trois espèces de moustiques [8].

La toxicité des HE peut être par contact, inhalation, ingestion ou par combinaison de ces modes, elles interviennent comme poison et neurotrope sur le système nerveux des insectes, comme elles peuvent affecter la respiration cellulaire, comme elles peuvent avoir un pouvoir anti-appétant en retardant la croissance des insectes.

2.8 Domaines d'application des huiles essentielles

En raison de leurs diverses propriétés, les huiles essentielles sont devenues une matière d'importance économique considérable. Elles sont commercialisées et présentent un grand intérêt dans divers secteurs industriels allant du domaine des arômes et parfums, en pharmacie par leurs pouvoirs antispasmodique, antidiabétique, analgésique, apéritif, antiseptique, en alimentation par leur activité antioxydante et leur effet aromatisant, comme bio-insecticides ou encore des ingrédients pour la chimie verte, de nombreuses publications prouvent leurs efficacité anti-tumorale.

2.8.1 Industrie de la parfumerie et de la cosmétique

Les huiles essentielles sont fréquemment utilisées dans la cosmétique et dans le secteur des produits d'hygiène naturels et synthétiques. Elles sont intégrées dans des analgésiques pour la peau, les produits solaires. On les retrouve aussi dans la préparation pour bains intégrées aux huiles de massage, leur teneur ne doit pas dépasser 3 à 4%. Ainsi le menthol est utilisé dans les dentifrices, mousses nettoyantes, aliments, cigarettes et des préparations pharmaceutiques solaires. L'huile de menthe poivrée est la troisième saveur mondiale, derrière les saveurs de vanille et citron [13].

2.8.2 En pharmacologie

Depuis l'antiquité l'Homme utilise les huiles essentielles ou plutôt les plantes aromatiques pour se soigner. Il est important de différencier l'usage traditionnel des huiles essentielles, où elles sont utilisées telles quelles des applications qu'on fait l'industrie pharmaceutique ou encore l'aromathérapie qui gagne du terrain à mesure que l'intérêt de l'utilisation des huiles essentielles est reconnu [14].

2.8.3 les huiles essentielles en chimie verte

En 1998 Paul Anastas et John Warner de l'agence américaine de l'environnement ont édicté les douze principes de la chimie verte, le septième principe a pour objet l'emploi de matières premières renouvelables, les HE seraient de bonnes alternatives bio-sourcée au sens de durabilité et biodisponibilité [15].

Ainsi les HE sont une source inépuisable aussi bien pour la chimie en gros volume que pour la chimie fine. Pour la première catégorie on cite l'exemple de l'essence de térébenthine qui constitue 30% de la résine des pins sachant que c'est un sous-produit de l'industrie papetière, avec une production mondiale annuelle en 1995 de 330.0000 tonnes. Aussi le limonène est un terpène qu'on trouve abondamment dans l'huile de peau d'orange ou de citron et qui est un sous-produit de l'industrie des jus d'agrumes. Pour leurs applications dans la deuxième catégorie c'est-à-dire en chimie fine on cite l'exemple du citral ($C_{10}H_{16}O$) qu'on trouve abondamment dans l'HE de citronnelle qui grâce à sa fonction aldéhyde et ses insaturations offre la possibilité de nombreuses réactions conduisant à la vitamine A [8].

Les HE sont aussi utilisés comme solvants industriels, vu que les solvants classiques; dérivés de pétrole présentent une nocivité certaine pour leur utilisateur ainsi que les risques d'inflammation. Ainsi le d-limonène est une source renouvelable vu sa biodégradabilité, son abondance et son faible coût pour son utilisation nettoyante et dégraissante [13].

2.9 Procédés d'obtention des huiles essentielles

L'extraction des huiles essentielles de la matière végétale est des plus anciennes tel que l'enfleurage, la macération ou l'incision. Actuellement des procédés nouveaux ainsi que d'autres améliorés existent. On présente dans ce qui suit les plus essentielles:

2.9.1 Entraînement à la vapeur

C'est une distillation dans laquelle il n'y a pas de contact direct entre la matière végétale et l'eau. La vapeur d'eau est produite dans une chaudière séparée, puis injectée à la base de l'alambic dans lequel se trouve la plante. La vapeur remonte dans l'alambic et traverse la plante. On récupère un mélange azeotrope en haut de la cuve. Avec cette méthode le risque de dégradation par la chaleur est mieux maîtrisé, et permet généralement des extractions à plus grande échelle.

Les principales variantes de l'extraction par entraînement à la vapeur d'eau sont : l'hydrodiffusion, l'hydrodistillation et la distillation à vapeur saturée [6].

✓ Hydrodiffusion

C'est une technique relativement récente opérant à une température inférieure à $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ afin de préserver la qualité des H.E. Elle consiste à faire passer, du haut vers le bas et à pression réduite, la vapeur d'eau au travers de la matrice végétale. L'avantage est d'être plus rapide et moins dégradante pour les composés volatils de plus elle permet une économie d'énergie due à la réduction de la durée de la distillation[6].

✓ Hydrodistillation

L'hydrodistillation est la plus simple et des plus anciennes. Elle consiste en l'immersion de la matière végétale dans un bain d'eau, l'ensemble est porté à ébullition sous pression atmosphérique. Les

molécules aromatiques forment avec la vapeur d'eau un mélange azéotropique. L'inconvénient majeur est le contact du matériel végétal avec l'eau qui engendre des phénomènes d'hydrolyse. Aussi l'effet de la chaleur peut causer des modifications chimiques et des dégradations des H.E, ainsi on obtient un produit qui diffère de l'essence originelle, d'autant plus que la durée de distillation est longue [6].

✓ Distillation à la vapeur saturée

C'est la méthode la plus utilisée à l'heure actuelle dans l'industrie pour l'obtention des huiles essentielles à partir de plantes aromatiques ou médicinales. Le végétal disposée sur des plaques perforées et la vapeur d'eau est injectée à son travers à la pression atmosphérique et à la température 100°C. La méthode présente l'avantage de minimiser les altérations de l'huile essentielle recueillie [6].

2.9.2 Expression à froid

C'est une extraction sans chauffage réservée aux agrumes qui consiste à extraire de la peau l'essence qui est collectée à l'aide d'un jet d'eau, l'émulsion eau-essence est ensuite séparée par décantation.

2.9.3 Extraction par micro-ondes

L'extraction par micro-ondes date des années quatre-vingt-dix, Il existe plusieurs procédés : comme le procédé VMHD élaboré et breveté, en 1994, par la société Archimex, le procédé d'entraînement à l'air assisté par micro-ondes (EAMO), Le procédé d'Hydro distillation assistée par micro-ondes (MAHD) développé par Stashenko et coll., le procédé de l'extraction sans solvant assistée par micro-ondes (ESSAM) développée et brevetée par Chemat et al en 2004 et le procédé d'hydro diffusion assisté par micro-ondes à gravité (MHG) proposé et breveté par Chemat et al en 2008. Dans ces procédés les microondes accélèrent le transfert des molécules à extraire vers le milieu extérieur à des températures basses et en des temps réduits par rapport aux méthodes classiques [8].

2.10 Dégradation et toxicité des huiles essentielles

Les huiles essentielles sont très sensible à leurs environnements, leur dégradation suite à des réactions diverses conduit à l'altération de leurs propriétés organoleptique et la formation de produits toxiques. Leur dégradation peut être mesuré soit par les indices chimiques ou par la détermination de grandeurs physiques ou par analyse chromatographique.

Ainsi il a été trouvé que la lumière provoque l'isomérisation du trans-anéthol utilisé dans les boissons anisées en cis-anéthol qui a une odeur désagréable de foin et une toxicité remarquable [16]. Aussi la température est un autre facteur de risque en sachant que les huiles essentielles s'oxydent à basse température, par exemple on a détecté des peroxydes dans l'HE de romarin à température ambiante et dans l'HE de thym à 5°C [8]. Un autre facteur à risque est le mode de conditionnement des HE, il a été

prouvé que les HE peuvent s'auto-oxyder par un emballage contenant du fer ou du cuivre en présence d'hydroperoxydes [17].

Aussi Les HE peuvent être toxique; ainsi les HE contenant des phénols et des aldéhydes peuvent irriter la peau, les yeux et les muqueuses comme les huiles de Cannelle de Ceylan, Basilic exotique, Menthe, Clou de girofle, Niaouli, Thym. Certaines HE peuvent provoquer des réactions cutanées allergiques. Comme c'est le cas des huiles essentielles de la menthe, la mélisse, le pin. En parfumerie les HE sont irritant pour les muqueuses respiratoires et favorisent le déclenchement de crises d'asthmes (les sprays désodorisants). Les HE contenant des cétones et des lactones peuvent être neurotoxiques (romarin, sarriette, cèdre, camphre) [8].

2.11 La molécule invitée: le Trans-Anéthol (E Anéthol)

L'anéthol est un composé organique de la famille des phénylpropènes (PP), Il a un goût agréable même à des concentrations élevées, d'ailleurs, il est treize fois plus sucré que le sucre. Le trans-Anéthole renferme dans sa structure un noyau aromatique para-substitué par une chaîne propényle (C_3H_5) et un groupe méthoxy ($O-CH_3$), Il existe sous la forme de deux isomères cis (S) et trans (E) selon la configuration de la double liaison du groupe propényle comme montré dans la figure ci-dessous. Au contraire du Trans-Anéthole, le cis-Anéthole est toxique.

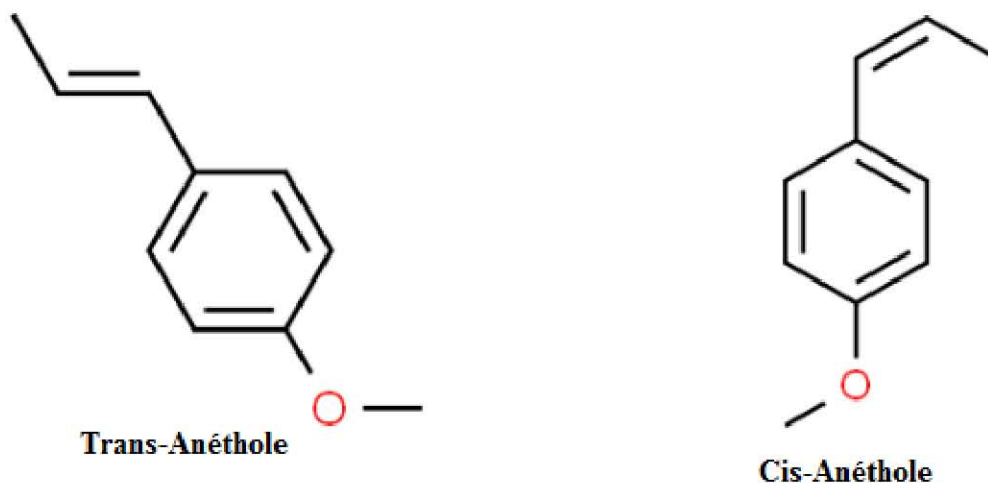


Schéma 2.4 : Structures des deux isomères de l'Anéthole.

2.12 Utilisations de l'Anéthol

L'anéthol peut couvrir les odeurs désagréables, il est donc largement utilisé comme agent masquant dans les produits de base, tels que le savon de toilette, le dentifrice, les bains de bouche, etc. C'est la principale utilisation de l'anéthol, environ 80% du total. Il est utilisé comme additif aromatisant et

parfum dans les produits de l'industrie alimentaire tels que les bonbons, les produits de boulangerie, le chewing-gum, les cigarettes, etc.

L'usage médicinal de l'anis est largement dû aux effets antispasmodiques, sécrétolytiques, et antibactériens de son huile essentielle. Les usages traditionnels de l'anis pour les « affections dyspeptiques telles que les affections gastro-intestinales légères et spasmodiques, les ballonnements et les flatulences » et le « catarrhe des voies respiratoires supérieures ».

Le trans-Anéthol peut être utilisé comme sédatif, il a été trouvé que le temps de sommeil induit par le pentobarbital chez la souris a été augmentée de 93,5 % après administration intra-péritonéale simultanée d'huile essentielle à 50 mg/kg ; le trans-anéthole a donné des résultats similaires [18].

L'anéthole est associé à une légère augmentation du cancer du foie chez les rats, bien que les preuves soient rares et généralement considérées comme des preuves que l'anéthole n'est pas cancérigène. Une évaluation de l'anéthole par le Comité mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires (JECFA) a constaté que ses propriétés pharmacologiques notables étaient la réduction de l'activité motrice, l'abaissement de la température corporelle et les effets hypnotiques, analgésiques et anticonvulsivants. À l'heure actuelle, le résumé de ces évaluations par le JECFA indique que l'anéthole ne pose aucun problème de sécurité aux niveaux d'ingestion actuels lorsqu'il est utilisé comme agent aromatisant. En grande quantité, l'anéthole est légèrement toxique et peut agir comme un irritant.

L'ingestion de 1 à 5 ml d'huile d'anis chez l'homme a été associée à des nausées, des vomissements, des convulsions et un œdème pulmonaire [18].

2.13 Caractéristiques physico-chimiques du Trans-anéthol

Le trans-anéthole est un liquide clair, incolore à ambré, L'anéthol n'est que légèrement soluble dans l'eau mais présente une solubilité élevée dans l'éthanol. Cette différence provoque certaines saveurs d'anis, les liqueurs deviennent opaques lorsqu'elles sont diluées avec de l'eau. Ceci est dû à la formation spontanée d'une microémulsion [5].

Les caractéristiques physico-chimiques du Trans-anéthol sont résumés dans le tableau 2.1.

Tableau 2.1: Caractéristiques physico-chimiques du Trans-Anéthol [5, 19].

Propriétés physico-chimiques	
Formule brute	C ₁₀ H ₁₂ O
Masse molaire	148,20017 g/mol
Nom IUPAC	Trans-1-méthoxy-4-(1-propène) benzène.
Densité (25 °C)	0,983-0.988
Température de fusion	21,3 °C
Température d'ébullition	234 °C
Solubilité	Miscible avec le chloroforme et l'éther. Avec l'eau à 25 °C, 111 mg/l.
Aspect physique	Cristaux blanc, liquide incolore à jaunâtre.
Indice de réfraction (25 °C)	1,557-1,562

2.14 Complexe d'inclusion du Trans-anéthol avec la β -Cyclodextrine

L'utilisation du trans-anéthol est limitée en raison de sa forte volatilité, de sa forte odeur et de ses propriétés physiques et chimiques instables. L'encapsulation à base de cyclodextrines (CD) peuvent résoudre ce problème. Les CD et ses dérivés peuvent encapsuler des huiles essentielles et des composés volatils pour stabiliser leurs propriétés, étendre leurs capacités de stockage, masquer l'odeur irritante, offrir des propriétés de libération lente et améliorer l'activité antioxydante.

Plusieurs études expérimentales de l'encapsulation du trans-Anéthol suivi par des caractérisations chromatographique, spectroscopique, thermique et structurales ont conclu que la TAN pouvait être complexé avec toutes les CD étudiées (α -CD, β -CD, HP- β -CD, RAMEB et CRYSMEB) en solution aqueuse et sous forme de complexes d'inclusion solides. La RMN 1H et la RMN (2D) ont élucidé une bonne description du mode d'inclusion et de la conformation spatiale du complexe d'inclusion β -CD/TAN. Ils ont indiqué que la fraction aromatique de l'AN était intégrée à l'intérieur de la cavité avec deux modes d'inclusion différents. Par conséquent, ce travail a montré que l'encapsulation avec des CD pourrait être un moyen utile et prometteur d'améliorer l'application du TAN dans les industries alimentaires et pharmaceutiques [19].

Références Bibliographiques

- [1] Garnéro., J.; K 345-1, 39, (1996).
- [2] Degryse A.C., Delpla I. & Voinier M.A.,-IGS- EHESP, 87 p, (2008).
- [3] Besombes C.,Thèse de doctorat. Université de La Rochelle, 289p, (2008).
- [4] Abdoul Dorosso Samate, Mémoire de doctorat, Université de Ouagadougou,(2002).
- [5] Kfoury M. thèse de doctorat. Université du Littoral Côte d'Opale, université du Liban, (2015).
- [6] Kesbi Amrane, mémoire Master, université de Ouargla (2011).
- [7] Autard M, Thèse de doctorat, université de Marseille, (2017).
- [8] Xavier Fernandez & Farid Chemat, Ed. Vuibert, 2016.
- [9] Bouyahya Abdelkrim et al, DOI: 10.1007/s10298-016-1058-z, 2016.
- [10] Tajkarimi, M.M., Ibrahim, S.A., Cliver, D.O, Food Control. 21(9), 1199–1218, (2010).
- [11] Zabka, M., Pavela, R., doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.05.076, (2013).
- [12] Ultee, A., Bennik, M.H.J., Moezelaar,R., Appl. Environ. Microbiol. 68(4), 1561–1568, (2002).
- [13] T. Toplisek, R. Gutafson, Precision Cleaning, 3, 17-20, (1995).
- [14] Kesbi A. Mémoire de Master, université de Ouargla, (2011).
- [15] P. Anastas, J. Warner, Green Chemistry, Theory and Practice, Oxford University Press, (1998).
- [16] Castro, H.T., Martinez, J.R., Stashenko, Molecules. 15(7), 5012–5030. (2010).
- [17] Turek, C., Stintzing, F.C. Food Res. Int. 46(1), 341–353,(2012).
- [18] Veselin Marinov, Stefka Valcheva-Kuzmanova, Scripta Scientifica Pharmaceutica, vol. 2, No. 2, 2015, pp. 14-19.
- [19] Miriana Kfoury, Lizette Auezova, Hélène Greige-Gerges ,Steven Ruellan, Sophie Fourmentin, <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.05.052>.

Chapitre 3

Résultats et Discussions

3.1 Introduction

Les calculs de la chimie quantique jouent un rôle essentiel dans la prédiction de la stabilité ou non des nouvelles édifices moléculaires supramoléculaires entre autre les complexes d'inclusion.

Dans ce mémoire nous projetons d'approfondir et compléter une étude expérimentale mené par Kfoury et al. de l'encapsulation du Trans-Anéthole dans la Béta-cyclodextrine, l'étude de solubilité de phase a conclu à la formation d'un complexe de stœchiométrie 1:1, suivi d'une caractérisation chromatographique, thermique et structural. Néanmoins cette étude n'a pas élucidé la géométrie ainsi que l'explication des différentes interactions mutuelles mise en jeu dans la formation du complexe TAN@ β -CD.

Nous nous sommes proposés donc, d'envisager une étude théorique du complexe TAN@ β -CD en utilisant un ensemble de méthodes de calculs computationnels.

Le trans-Anéthol (1-méthoxy-4-(1-propényl) benzène) est le composé majoritaire de l'huile essentielle qui se trouve dans les herbes tel que l'anis étoilé, le fenouil, la mélisse, la coriandre et en particulier dans l'anis étoilé . Ce type de composé est utilisé comme alternative aux conservateurs à base de produits chimiques, en plus le T-AN peut être utilisé pour la conservation des aliments vu sa capacité d'inhiber les agents pathogènes qui les contaminent, en 2006 le T-AN a été certifié aux Etats-Unis par le (United State of Food and drug Administration(USFDA)) comme étant non génotoxique et non cancérigène.

Néanmoins , comme toutes les huiles essentielles, la volatilité et la faible solubilité du Trans-Anéthol dans l'eau entravent son application dans les aliments généralement humide puisqu'il peut aisément s'oxyder ou isomériser en contact avec l'air, la lumière ou durant le procédé de stockage des aliments.

Ainsi pour augmenter sa solubilité et diminuer sa volatilité plusieurs solutions ont été envisagé, entre autre son encapsulation dans des préparations dans des cyclodextrines (CD) et aussi améliorer son activité antimicrobienne.

3.2 Construction des molécules de départ

La structure initiale de la molécule invité du Trans-Anéthol a été construite en utilisant l'interface graphique du logiciel Hyperchem [2]. Le programme assigne des données standards à la structure dessinée (angle, longueur,...) et la transforme en une molécule à trois dimensions.

Quant à la structure de la β -Cyclodextrine, elle a été extraite du logiciel ChemBio3D Ultra (version 6, Cambridge Software), en se basant sur les différentes données cristallographiques fournies par ses auteurs.

Les deux molécules à savoir le trans-Anéthol et la β -Cyclodextrine ont été entièrement optimisés sans aucune contrainte de liaisons, d'angles de flexion et d'angles dièdres comme montré dans les figures 3.1 et 3.2 ci-dessous, en utilisant la théorie de la fonctionnelle de densité au niveau théorique B3LYP/6-31G. Les calculs ont été effectués avec le logiciel le logiciel Gaussian 09W [160] et GaussView[161].

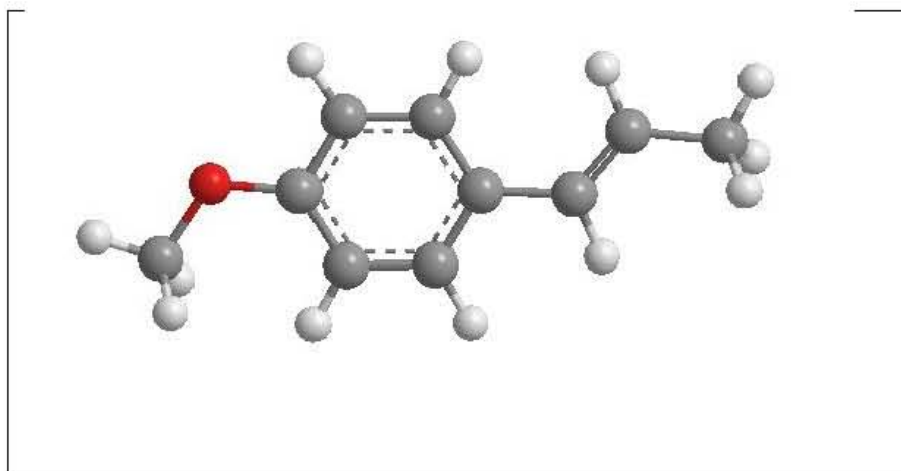


Figure 3.1: Structure du Trans-Anéthol optimisé avec B3LYP/6-31G.

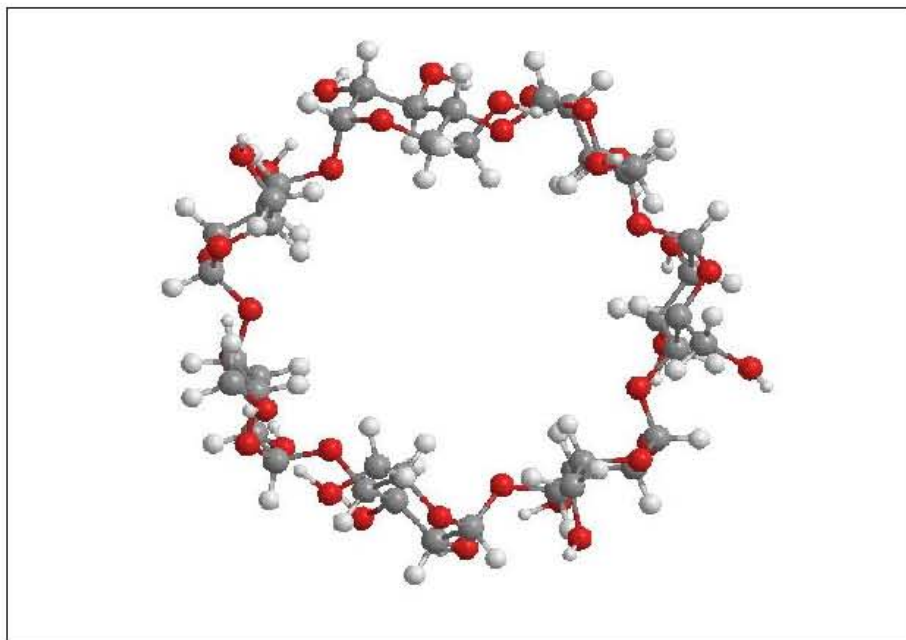


Figure 3.2: Structure de la β -Cyclodextrine optimisé avec B3LYP/6-31G.

Après quoi, le complexe TAN@ β -CD a été construit avec la stœchiométrie 1:1 en introduisant la molécule invitée dans la cavité de la β -CD, où les oxygènes glucosidiques de l'hôte sont placés dans le plan XY et la molécule invitée a été aligné sur l'axe OZ. Deux orientations sont retenues :

- Dans l'orientation A le groupe O-CH₃ pointe vers le portail large de la β -CD.
- alors que dans l'orientation B le groupe O-CH₃ pointe vers le portail étroit de la β -CD.

Les structures des deux orientations sont données dans la figure ci--dessous:

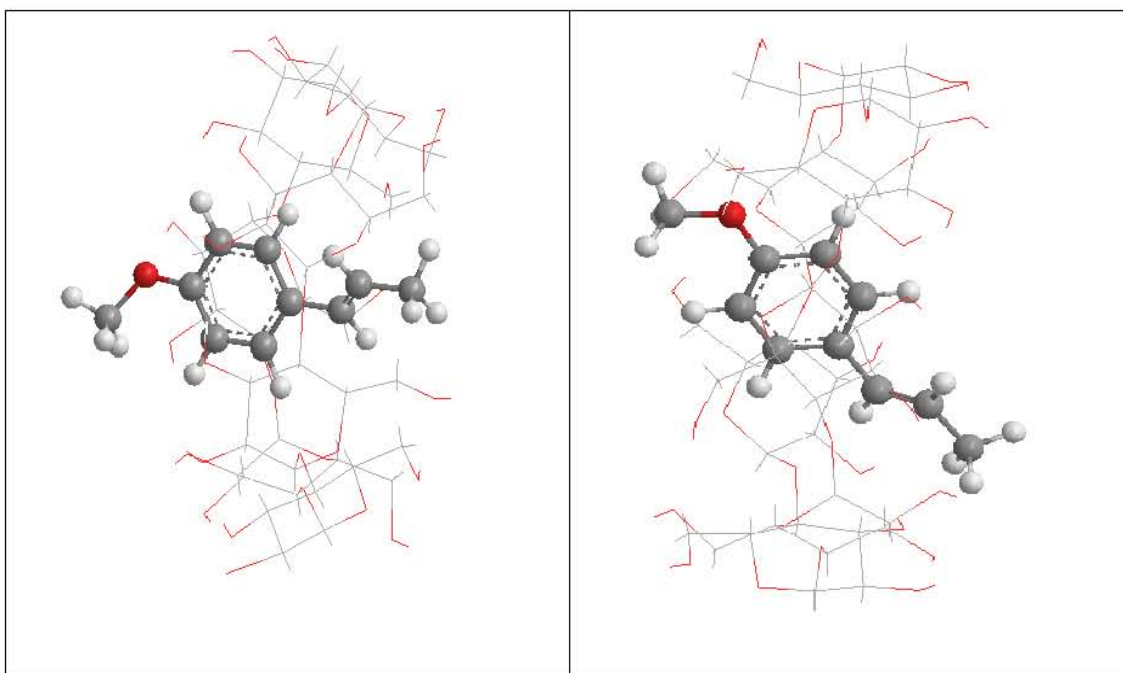


Figure 3.3: Structures du complexe TAN@ β -CD : à gauche l'orientation A et à la droite l'orientation B dans le vide.

A partir des figures ci-dessus, le cycle benzénique est bien incorporé dans la cavité hydrophobe de la β -Cyclodextrine et ceci dans les deux orientations, alors que le groupe O-CH₃ est bien retenu par les hydroxyles primaires dans l'orientation B. Dans l'orientation A le groupe O-CH₃ est à la périphérie externe des hydroxyles secondaires.

Les deux complexes construits ont été ensuite optimisé par les deux fonctionnelles de la DFT: B3LYP et ω B97-xD à une base moyenne 6-31G dans la phase gaz et dans l'eau.

3.3 Localisation du minimum global

Il est établi que l'absence des fréquences imaginaires (négatives) dans le spectre infrarouge du complexe d'inclusion optimisé confirme que celui-ci est au minimum

énergétique global, par contre si le spectre infrarouge d'une structure optimisé contient au minimum une seule fréquence imaginaire alors le niveau énergétique est un point de selle.

Ainsi, nous avons effectué un calcul de la fréquence des deux orientations au niveau théorique B3LYP/6-31G en phase gaz, les spectres obtenus sont donnés dans les figures 3.3 et 3.4 et qui montrent l'absence des fréquences imaginaires (négatives) et que les deux structures sont au minimum énergétique global.

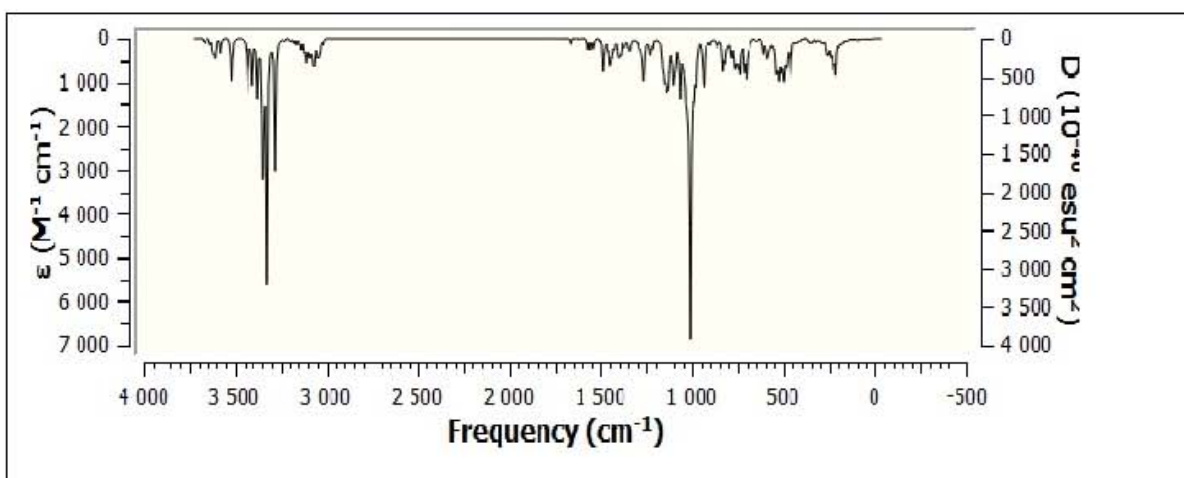


Figure 3.4: Spectre infrarouge du complexe TAN@β-CD (Orientation A) dans la phase gaz.

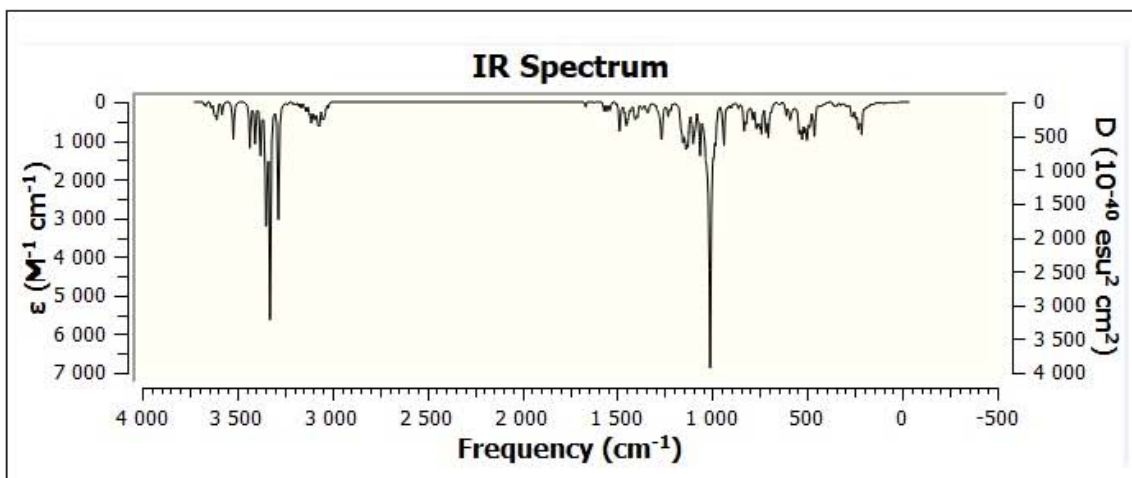


Figure 3.5: Spectre infrarouge du complexe TAN@β-CD (Orientation B) dans la phase gaz.

3.4. Paramètres énergétiques avec la théorie de la DFT

Les interactions intramoléculaires et essentiellement intermoléculaires entre les deux partenaires complexés sont généralement quantifier par les énergies de complexation, interaction et des déformations de l'hôte et de l'invité. Leurs équations respectives sont:

$$E_{\text{complexation}} = E_{TAN@β-CD}^{opt} - \left(E_{TAN,libre}^{opt} + E_{β-CD,libre}^{opt} \right) \quad (3-1)$$

Avec:

$E_{TAN@β-CD}^{opt}$: Energie du complexe optimisé.

$E_{TAN,libre}^{opt}$: Energie du Tran-Anéthol avant complexation optimisé.

$E_{β-CD,libre}^{opt}$: Energie de la β-Cyclodextrine avant complexation optimisé.

$$E_{\text{déformation}(TAN)} = E[TAN]_{sp}^{opt} - E[β-CD]^{opt} \quad (3-2)$$

$$E_{\text{déformation}(β-CD)} = E[TAN]_{sp}^{opt} - E[β-CD]^{opt} \quad (3-3)$$

Avec:

$E[TAN]_{sp}^{opt}$, $E[β-CD]^{opt}$: Sont les énergies du Trans-Anéthol et de la β-Cyclodextrine dans le complexe.

$E[TAN]^{opt}$, $E[β-CD]^{opt}$: are the energies of Trans-Anethole and β-Cyclodextrin in the complex.

$$E_{\text{interaction}} = E_{TAN@β-CD}^{opt} - \left(E_{TAN,cplx}^{sp} + E_{β-CD,cplx}^{sp} \right) \quad (3-4)$$

Avec:

$E_{TAN,cplx}^{sp}$: Energie du Trans-Anéthol dans le complexe.

$E_{β-CD,cplx}^{sp}$: Energie de la β-CD dans le complexe.

Dans notre travail, nous avons calculés ces grandeurs énergétiques dans la phase gaz et les résultats sont récapitulés dans le tableau 3-1.

Les énergies de complexation dans la phase gaz ont été trouvées égales à -6.79 kcal/mol pour l'orientation A et à -11.34 kcal/mol pour l'orientation B avec le calcul B3LYP / 6-31G et pour le niveau théorique ωB97x-D/6-31G sont de -28.68 et -31.25 kcal/mol pour les orientations A et B respectivement. Il est retenu que le complexe avec une énergie de complexation plus négative est considéré comme le plus favorable, c'est-à-dire il s'agit de l'orientation B.

Les énergies de déformation des deux orientations au niveau théorique ωB97-xD/6-31G indiquent que la B-Cyclodextrine est plus déformé que le Trans-Anéthol avec des

valeurs respectives égales à 10.654 kcal/mol et 0.378 kcal/mol pour l'orientation A et 6.237 kcal/mol et -0.783 kcal/mol pour l'orientation B. Les valeurs rapportés au niveau théorique B3LYP/6-31G sont controverses ceci pourrait s'expliquer du fait que la fonctionnelle B3LYP n' inclue pas le paramètre de diffusion. Aussi les énergies de déformation de la β -Cyclodextrine dans le complexe sont supérieur à celles du Trans-Anéthol ce qui laisse à suggéré que la première est plus flexible que le deuxième partenaire.

Il est établi que l'énergie d'interaction compense la perte en énergie lorsque les deux molécules hôte et invité subissent des déformations. D'après les résultats résumés dans la tableau 3.1, il s'avère que les énergies d'interaction sont toutes négatives, ce qui indique que des interactions physiques ont lieu entre l'hôte et l'invité.

Tableau 3.1 : Paramètres énergétiques du complexe d'inclusion T-AN@ β -CD dans la phase gaz.

T-An@ β -CD	Energies [kcal/mol]	Fonctionnelles et Base	
		B3LYP/6-31G	ω B97-xD/6-31G
Orientation A	E complexe	-2972658.49	-2971547.97
	E _{Complexation}	-6.79	-28.68
	E Déf (β -CD)	0.588	10.654
	E Déf (T-AN)	1.587	0.378
	E Interaction	-5.791	-39.714
Orientation B	E Complexe	-2972663,043	-2971850,548
	E _{Complexation}	-11.34	-31.25
	E Déf (β -CD)	1.044	6.237
	E Déf (TAN)	1.340	0.783
	E Interaction	-8.956	-36.713

3.5 Analyse du moment dipolaire

Le moment dipolaire mesure l'asymétrie dans la distribution de la charge électronique dans une molécule, comme il est également utilisé dans l'étude des interactions intermoléculaires dans les complexes d'inclusion [164].

Les moments dipolaires des molécules libres avant complexation et dans le complexe selon les deux orientations aux niveaux théoriques B3LYP/6-31G et ω B97-xD/6-31G dans la phase gaz sont donnés dans le tableau 3.2.

D'après les valeurs rapportés dans le tableau 3.2, on note l'augmentation des moments dipolaires des deux molécules après complexation ce qui une indication de l'augmentation de la polarité du complexe étudié et par conséquent de la manifestation des interactions mutuelles entre les deux partenaires.

Tableau 3.2: Moments dipolaires des molécules libres et du complexe TAN@B-CD.

	Moment Dipolaire (Debye)			
	B-CD	TAN	Orientation A	Orientation B
B3LYP/6-31G	6.8471	1.4558	6.803	6.6198
WB97-xD/6-31G	2.0654	1.4861	6.0823	7.586

3.6 Analyse des énergies des orbitales frontières HOMO-LUMO

La plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) sont des paramètres très importants dans la chimie quantique. La différence entre les orbitales frontières HOMO-LUMO sont des facteurs importants caractérisant la réactivité chimique ou la stabilité cinétique de la molécule. Une molécule avec une petite différence énergétique $E(\text{HOMO-LUMO})$ est plus polarisable et est généralement associé à une réactivité chimique élevée avec une faible stabilité cinétique, elle est appelé molécule molle. Par contre un écart énergétique plus important $E(\text{HOMO-LUMO})$ est considéré comme une indication de la grande stabilité de la molécule.

Les résultats des écarts énergétiques des molécules libre et dans le complexe sont rapportés dans les tableaux 3.3 et 3.4. Il apparait que le complexe selon les deux orientations A et B et avec les niveaux théoriques B3LYP/6-31G et ω B97-xD/6-31G a un gap énergétique plus important que les écarts énergétiques des molécules libres, de ce fait, on peut conclure que le complexe formé TAN@ β -CD est plus stable que les molécules libres.

Tableau 3.3: Ecarts énergétique du TAN, β -CD et du complexe TAN@ β -CD au niveau théorique B3LYP/6-31G.

	TAN	β -CD	Orientation A	Orientation B
HOMO (eV)	-5.335	-0.24593	-5.320	-5.491
LUMO (eV)	-0.488	0.03329	-0.470	-0.493
ΔE (HOMO-LUMO) (eV)	-4.847	0.27922	-4.849	-4.997

Tableau 3.4: Ecarts énergétique du TAN, β -CD et du complexe TAN@ β -CD au niveau théorique ω B97-xD/6-31G.

	TAN	β -CD	Orientation A	Orientation B
HOMO (eV)	-7.259	-0.34281	-7.843	-7.616
LUMO (eV)	1.379	0.10782	1.161	1.332
ΔE (HOMO-LUMO) (eV)	-8.639	-0.45065	-9.004	-8.949

3.7 Analyse des descripteurs de réactivité globaux

les indices de réactivité globaux tels que le potentiel électronique (μ), la dureté (η) et l'indice d'électrophilicité global (ω) ont été calculés à l'aide des équations suivantes:

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (3.5)$$

$$\eta = -\frac{1}{2}(E_{HOMO} - E_{LUMO}) \quad (3.6)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3.7)$$

Les tableaux 3.5 et 3.6 résument les résultats des calculs obtenus par optimisation des deux orientations dans la phase gaz.

Les valeurs du potentiel chimique (μ) du complexe d'inclusion sont toutes négatives pour les deux orientations A et B, ce qui indique que le processus d'inclusion est spontané.

La stabilité d'une molécule est liée à sa dureté chimique (η). Dans notre complexe, elle est d'environ 2.5 eV à 4.5 eV obtenu avec les méthodes B3LYP/6-31G et ω B97X-D/6-31G respectivement avec une augmentation par rapport à la dureté chimique des molécules libres en particulier de la β -Cyclodextrine.

L'indice global d'électrophilicité (ω) est un autre indice important dans la caractérisation des complexes d'inclusion; des valeurs élevées caractérisent la plupart des systèmes électrophiles. D'après les résultats rapportés aux tableaux 3.4 et 3.5, il apparaît que l'orientation B est plus électrophile que l'orientation A.

Tableau 3.5: Descripteurs de réactivité globaux du TAN, β -CD et du complexe TAN@ β -CD au niveau théorique B3LYP/6-31G.

	TAN	β -CD	Orientation A	Orientation B
μ (eV)	-2.911	-0.106	-2.895	-2.992
η (eV)	2.423	0.139	2.424	2.498
ω (eV)	1.749	0.04	1.728	1.791

Tableau 3.6: Descripteurs de réactivité globaux du TAN, β -CD et du complexe TAN@ β -CD au niveau théorique ω B97-xD/6-31G.

	TAN	β -CD	Orientation A	Orientation B
μ (eV)	-2.939	-0.117	-1.447	-3.142
η (eV)	4.319	0.225	4.502	4.474
ω (eV)	1.0004	0.030	0.232	1.103

3.8 Structures du complexe optimisé

Dans cette partie on présente la structure du complexe optimisé dans la phase gaz pour les deux orientations A et B au niveau théorique B3LYP/6-31G et ω B97-XD/6-31G. Les structures optimisés sont rapportés dans la figure ci-dessous:

Dans l'orientation A, montré dans la figure ci-dessous pour les cas (A) et (B) avec pour rappel, le groupe O-CH₃ pointe vers le portail large de la β -CD, on remarque que celui-ci n'est pas fortement retenu par la β -CD à part une seule liaison de type hydrogène O154 . . . H135 de longueur 1,8 Å qui est apparu avec le calcul ω B97-XD/6-31G, de plus le proton du groupe méthyle présente une distance interatomique H164 . . . O60 de l'ordre de 2,69 Å (2,22 Å) aux niveaux théoriques respectivement B3LYP/6-31G et ω B97-XD/6-31G, ainsi dans le cas de l'orientation A l'inclusion n'est que partiel. Par contre ce sont les protons de l'invité du groupe méthyle et du cycle benzénique qui sont plus retenus par les oxygènes glucosidiques et les oxygènes des groupes hydroxyles de la cavité étroite de l'hôte. Ainsi les distances interatomiques entre les oxygènes glucosidiques et les protons du cycle benzénique de l'invité se présentent comme suit: la distance O56 . . . H161 est égale à 2,83 Å (2,6 Å) aux niveaux théoriques respectivement B3LYP/6-31G et ω B97-XD/6-31G et la distance O71 . . . H162 est de l'ordre de (2,8 Å) au niveau théorique et ω B97-XD/6-31G. La distance O76 . . . H167 établit avec le proton du groupe alcène de l'invité et l'oxygène de type éther de la β -CD est égale à 2,82 Å au niveau théorique et ω B97-

XD/6-31G. La distance intermoléculaire de l'oxygène du groupe hydroxyle O47 de l'hôte et le proton H169 du groupe méthyle de l'invité O47. . . H169 est égale à 2,6 Å (2,8 Å) aux niveaux théoriques respectivement B3LYP/6-31G et ω B97-XD/6-31G.

Dans l'orientation B, obtenu lorsque le groupe O-CH₃ pointe vers le portail étroit de la β -CD, le Trans-Anéthol manifeste une multitude d'interaction avec l'hôte comme montré dans la figure ci-dessous pour les cas (3) et (4). L'oxygène O154 de l'invité est fortement retenu par des distances interatomiques caractéristiques des liaisons de type physiques: (O154. . . H123, O154. . . H116, O154. . . H124) qui sont respectivement égales à : 2,59 Å (2,66 Å), 2,91 Å (2,47 Å) et 2,39 Å, obtenues respectivement aux niveaux théoriques B3LYP/6-31G et ω B97-XD/6-31G. A partir de ces observations on conclut que dans l'orientation B l'inclusion est totale. D'autres liaisons interatomiques sont constatées dans l'orientation B: O47. . . H(164), O76. . . H159, O60. . . H169 , O55. . . H170 avec des distances interatomiques respectives : 2,44 Å (2,23 Å), 2,45 Å (2,49 Å), 2,77 Å (2,54 Å) obtenues aux niveaux théoriques respectives B3LYP/6-31G et ω B97-XD/6-31G.

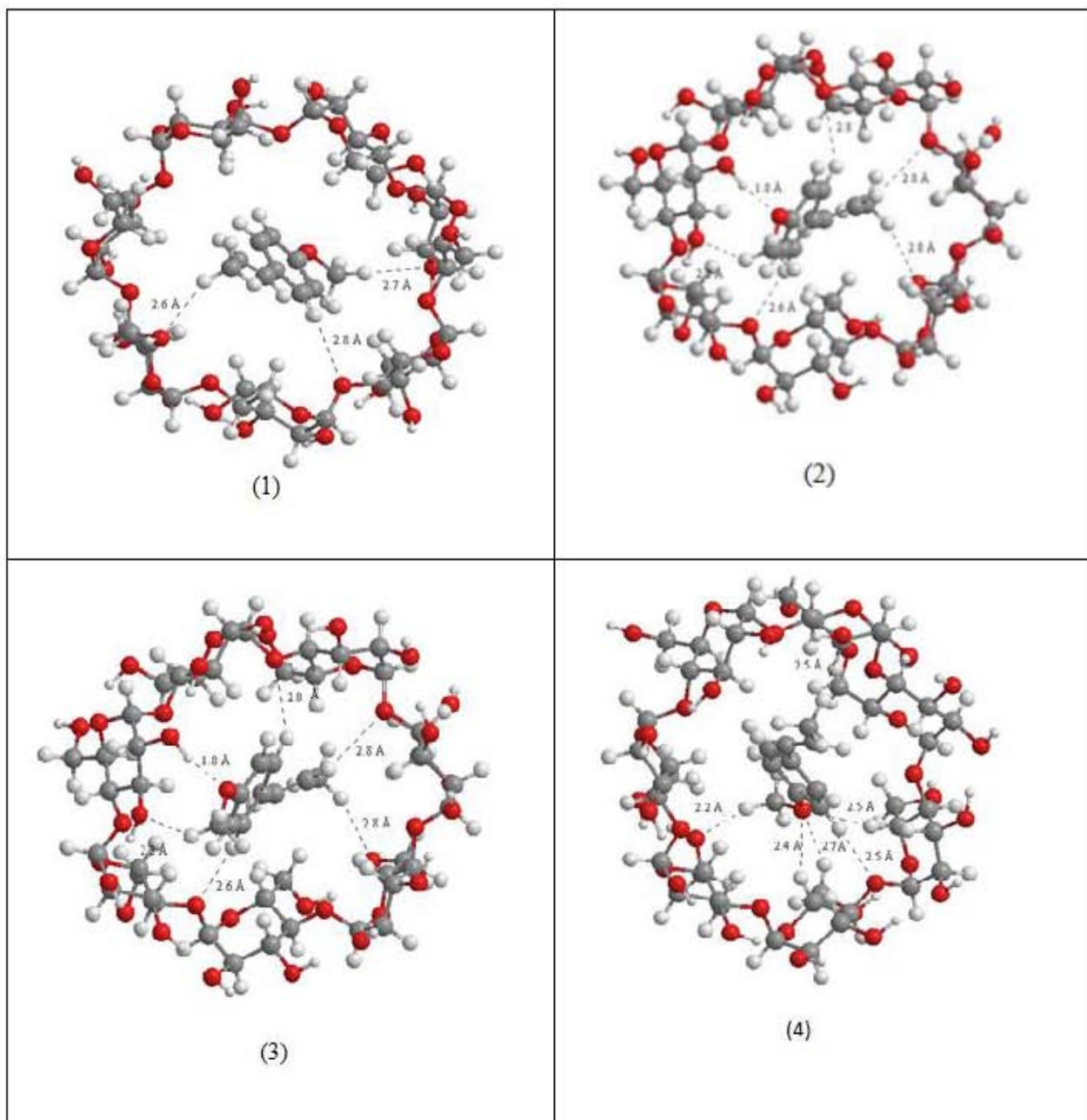


Figure 3.6: Structures géométriques du complexe TAN@ β -CD optimisés dans la phase gaz par :B3LYP/6-31G : (1) orientation A , (2) orientation (B) et par ω B97-XD/6-31G : (3) Orientation A, (D) orientation B.

3.9 Paramètres géométriques

Dans le but de saisir les modifications des paramètres géométriques tel que : les longueurs de liaisons, les angles de valence et les angles dièdres des deux molécules invité et hôte après inclusion, nous avons effectué leurs comparaisons avant et après encapsulation au niveau théoriques ω B97-XD/6-31G dans la phase gaz.

3.9.1 Paramètres géométriques du Tans-Anéthol

Dans les figure 3.7, 3.8 et 3.9 on a représenté les longueurs des liaisons, les angles de flexion et les angles dièdres du Trans-Anéthol libre et après encapsulation dans la β -Cyclodextrine obtenus avec le calcul ω B97-XD/6-31G dans la phase gaz.

Il apparaît de la figure 3.7 que les longueurs de liaison après complexation sont peu modifiées, la liaison O154-C155 a subi la plus grande élongation et ceci dans l'orientation A et B..

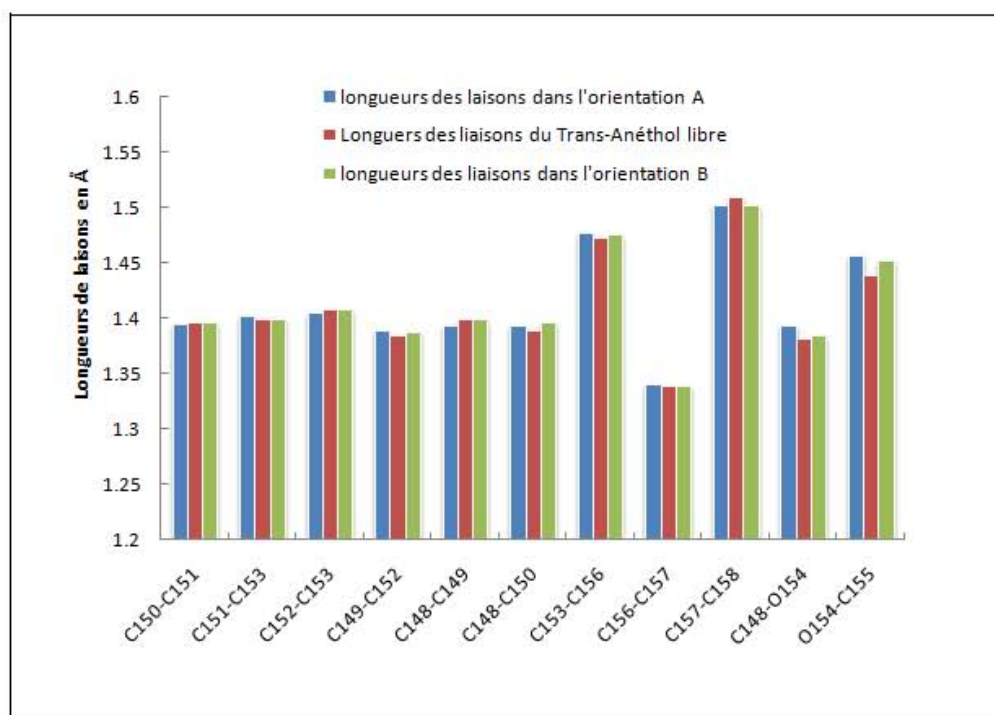


Figure 3.7: Modification des longueurs des liaisons du Trans-Anéthol libre et du complexe TAN@ β -CD dans les deux orientations.

Il apparaît de la figure 3.8 que les angles de flexion après complexation sont peu quoique l'angle de flexion C153-C156-C157 est le plus affecté par l'inclusion. Dans le Trans-Anéthol libre l'angle de flexion est égale à 123.44° , dans l'orientation A est de 124.99° et dans l'orientation B l'angle de flexion devient égale à 125.109° .

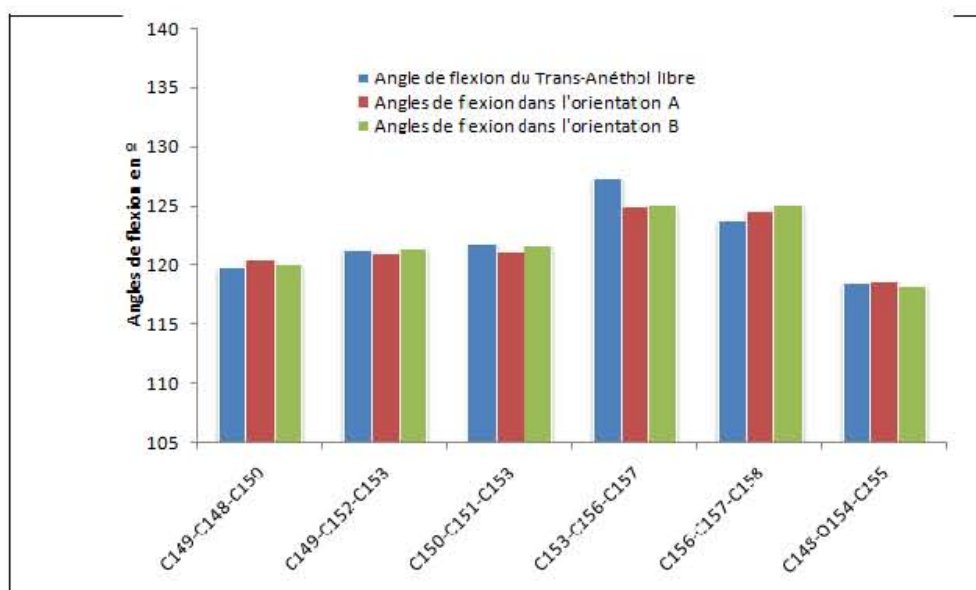


Figure 3.8: Modification des angles de flexion du Trans-Anéthol libre et du complexe TAN@ β -CD dans les deux orientations.

Dans la figure 3.9 où sont rapportés les valeurs des angles dièdres des trois molécules à savoir le Trans-Anéthol, le complexe dans l'orientation A et dans l'orientation B. On remarque que ce sont les angles dièdres qui sont les plus modifiés, allant des angles positifs aux négatifs et des angles de torsion nulles à des angles significatives, indiquant que la molécule invitée a été effectivement tordue.

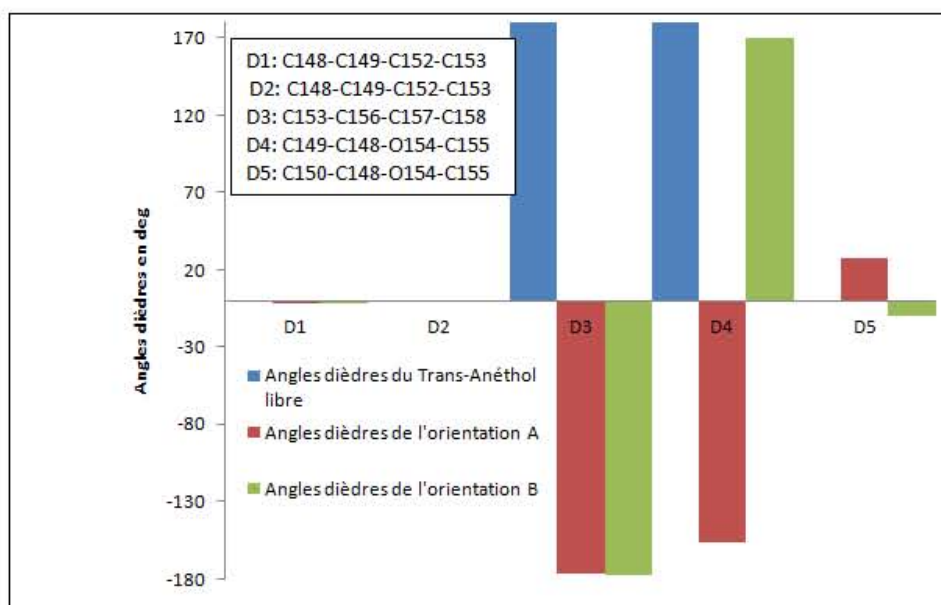


Figure 3.9: Modification des angles dièdres du Trans-Anéthol libre et du complexe TAN@ β -CD dans les deux orientations.

3.9.2 Paramètres géométriques de la β -Cyclodextrine

Les paramètres géométriques de la β -Cyclodextrine avant et après inclusion obtenu au niveau théorique ω B97-Xd/6-31G dans le vide sont résumés dans le tableau 3.6.

A cet effet, nous avons sélectionné trois distances interglucosidiques O56-O76, O61-O45 et O71-O50, une distance entre oxygènes des groupes hydroxyles de la face primaire O78-O63 et deux distances entre oxygènes des groupes hydroxyles de la face secondaire O49-O70 et O74-O60. La première remarque est que les trois premières distances interatomiques de type éther sont peu modifiés. Comme on peut constater aussi que la distorsion notable dans l'orientation A est entre O78-O63 avec une différence en élongation caractéristique égale à 3,14 Å entre les oxygènes des groupes hydroxyles de la face étroite de la β -Cyclodextrine. Dans l'orientation B on remarque que les distances interatomiques n'ont pas changé de façon considérable, c'est le portail étroit qui est le plus altéré avec une élongation égale à 1.35 Å.

Tableau 3.7: Distances interatomiques entre les atomes de la β -CD avant et après inclusion au niveau théorique ω B97-Xd/6-31G dans le vide.

Distances (Å)	β -CD	Orientation A	δ (Å)	Orientation B	δ (Å)
O56 — O76	9,65	9,5	-0,5	10,11	0,51
O61 — O45	10,08	10,38	0,3	10,39	0,31
O71 — O50	9,81	9,07	-0,74	9,05	-0,02
O78 — O63	10,01	13,15	3,14	11,65	1,35
O49 — O70	11,78	12,3	0,52	11,89	0,11
O74 — O60	12,9	11,2	1,7	12,3	0,6

3.4 Transfert des charges

Le transfert de charge est l'un des facteurs déterminant gouvernant la formation d'un complexe d'inclusion; puisqu'ils affectent les propriétés moléculaires comme le moment dipolaire, la polarisabilité moléculaire, la structure électronique ainsi que d'autres propriétés des systèmes moléculaires [166].

Le transfert des charges obtenus par l'analyse NBO (Naturel Bond Orbitals) à partir des structures optimisés aux niveaux théoriques B3LYP/6-31G et ω B97-Xd/6-31G dans le vide sont récapitulés dans le tableau 3.7.

Tableau 3.8: Charge Mulliken des atomes du Tans-Anéthol avant et après encapsulation.

Atomes	T-Anéthol		TAN/OR_A	TAN/OR_B	TAN/OR_A	TAN/OR_B
	BL3LYP/6-31G	WB97-xD/6-31G	BL3LYP/6-31G		WB97-xD/6-31G	
1 C	0.27712	0.285868	0.283463	0.275178	0.272721	0.29112
2 C	-0.117602	-0.155594	-0.134908	-0.153589	-0.160587	-0.163956
3 C	-0.176905	-0.216917	-0.146726	-0.136108	-0.164116	-0.173646
4 C	-0.197459	-0.221619	-0.22089	-0.214246	-0.211766	-0.227217
5 C	-0.123135	-0.150464	-0.16678	-0.163745	-0.183044	-0.191419
6 C	0.08713	0.053716	0.102452	0.098231	0.031188	0.044628
7 O	-0.53317	-0.556326	-0.562877	-0.578511	-0.639249	-0.609398
8 C	-0.198099	-0.252533	-0.192004	-0.205381	-0.238305	-0.262701
9 C	-0.115863	-0.139324	-0.145621	-0.163426	-0.172397	-0.171659
10 C	-0.115473	-0.153261	-0.10803	-0.086451	-0.12734	-0.124515
11 C	-0.459984	-0.521144	-0.480261	-0.489743	-0.550041	-0.54895
12 H	0.133968	0.177318	0.144392	0.188722	0.189341	0.201049
13 H	0.130507	0.165071	0.144486	0.131646	0.184915	0.173988
14 H	0.121983	0.162175	0.150304	0.141606	0.195032	0.170351
15 H	0.130239	0.166764	0.147708	0.13174	0.181887	0.171452
16 H	0.159477	0.188968	0.163974	0.156596	0.193289	0.176582
17 H	0.158679	0.175701	0.164606	0.203871	0.211784	0.23596
18 H	0.158679	0.175701	0.148461	0.140952	0.16879	0.162345
19 H	0.116857	0.15419	0.106281	0.136501	0.14921	0.167957
20 H	0.121296	0.149672	0.132071	0.12094	0.177713	0.157122
21 H	0.134855	0.159664	0.128727	0.140484	0.172652	0.165861
22 H	0.15345	0.176188	0.172471	0.156805	0.178836	0.167694
23 H	0.15345	0.176188	0.138153	0.155907	0.168403	0.182592
Transfert de charge	0.0	0.0	-0.03	-0.012	0.028	-0.004

On remarque que le Trans-Anéthol de charge électronique neutre avant complexation devient un site électrophile dans le complexe comme montré dans le tableau ci-

dessus, néanmoins celui-ci devient un site donneur au niveau théorique WB97-xD/6-31G dans le complexe pour l'orientation A.

3.5 Paramètres thermodynamiques

Le calcul des paramètres thermodynamiques a été effectué en phase gaz à la pression atmosphérique et à la température 25 °C au niveau théorique B3LYP/6-31G. Les fonctions thermodynamiques calculés sont: la variation de l'enthalpie, de l'enthalpie libre et l'entropie, les résultats obtenus sont donnés dans le tableau

Tableau 3.9: Paramètres thermodynamiques du complexe TAN@ β -CD dans les deux orientations dans la phase gaz.

Paramètres Thermodynamiques	Orientation A	Orientation B
ΔH° (Kcal/mol)	-4.126	-8.203
ΔG° (Kcal/mol)	4.451	3.308
ΔS° (Cal/mol. K)	-28.77	-38.61

Comme il est montré dans le tableau 3.9, les variations des l'enthalpies standards (ΔH°) sont négatives, ce qui est une indication que la formation du complexe est un processus exothermique. L'orientation B ayant un ΔH° plus négative signifie que des interactions plus fortes entre le Trans-Anéthol et la β -Cyclodextrine existent et par conséquent une pénétration plus accrue dans la cavité hydrophobe du macrocycle.

Au contraire, les variations des enthalpies libres standards (ΔG°) sont légèrement positives, ce qui indique que la formation du complexe dans la phase gaz aux conditions standards n'est pas spontanée.

Les variations des entropies standards (ΔS°) sont négatives, c'est-à-dire que la complexation s'accompagne d'une diminution du degré de liberté du complexe formé et une structure plus compacte est prévue.

3.6 Etude des interactions intermoléculaires par NBO

L'interaction non covalente est un sujet de recherche intéressant et stimulant, pour y accéder on fait généralement recours à l'analyse par NBO qui est un outil très puissant pour étudier les interactions de type liaisons hydrogènes mutuelles entre les différents partenaires supramoléculaire et fournit également une base pratique pour étudier le transfert des charges ou les interactions conjuguées dans ce type de systèmes [167-169]. L'analyse des populations NBO réalisées dans cette étude devrait confirmer la contribution à la stabilité du complexe.

Par définition, Les énergies de stabilisation résultant de la théorie de micro-perturbations du second ordre sont rapportées selon l'équation:

$$E^{(2)} = q_i \frac{F(i,j)}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad (3.8)$$

q_i : Est l'occupation de l'orbitale donneur.

$F(i, j)$:Est l'opérateur de Fock.

$\varepsilon_i, \varepsilon_j$: Sont les énergies des orbitales NBO.

Plus la valeur $E^{(2)}$ est grande, plus l'interaction entre donneurs d'électrons et accepteurs d'électrons est intense. La délocalisation de la densité électronique entre les orbitales occupées NBO de type Lewis (liaison ou doublet libre) et les orbitales non-Lewis inoccupées NBO de type non-Lewis (non-liant ou Rydberg) correspond à une interaction stabilisante donneur-accepteur.

Les tableaux 3.10 et 3.11 résument les principales interactions de type liaison hydrogène dans les orientations A et B étudiés dans le vide aux niveaux théoriques B3LYP/6-31G et ω B97-xD/6-31G.

Pour l'orientation A et à partir du tableau 3.10, on remarque que l'oxygène du groupe hydroxyle de l'invité est apparu au niveau théorique ω B97x-D/6-31G avec le proton H135 de la β -Cyclodextrine avec une forte énergie stabilisante égale à 17,33 kcal/mol et une longueur caractéristique des liaisons hydrogène égale à 1,77 Å. L'oxygène O60 du groupe hydroxyle du portail large de l'hôte attire vers lui le proton H164 en gardant la même énergie stabilisante mais avec une réduction de la longueur de la liaison hydrogène au niveau théorique ω B97x-D/6-31G. La contribution de l'oxygène de type éther O56 avec le proton H161 quoique avec une énergie stabilisante relativement faible, mais la longueur de la liaison reste typique aux liaisons hydrogènes. Il convient aussi de noter la délocalisation de la double liaison C156-C157 de l'invité qui participe à l'interaction avec le proton H116 apparu au niveau théorique ω B97x-D/6-31G avec une énergie de stabilisation de l'ordre de 0,64 kcal/mol cependant avec une longueur de liaison typique de la liaison hydrogène, c'est-à-dire inférieur à 3 Å (2,67).

Tableau 3.10: Orbitales donneur et accepteur d'électrons dans le complexe TAN@ β -CD dans la phase gaz selon l'orientation A.

Donneur	Accepteur	E ⁽²⁾ kcal/mol	Longueur de liaison (Å)
Orientation A-B3LYP/6-31G.			
LP(1) O 47	$\sigma^*(1)$ C158-H169	0,83	2,61
LP(1) O 56	$\sigma^*(1)$ C151-H161	1,41	2,83
LP(1) O 60	$\sigma^*(1)$ C155-H164	4,29	2,69
Orientation A- ω B97x-D/6-31G.			
LP(1) O 47	$\sigma^*(1)$ O 158-H169	0,83	2,76
LP(1) O 56	$\sigma^*(1)$ C151-H161	1,41	2,58
LP(1) O60	$\sigma^*(1)$ C155-H164	4,29	2,22
LP(1) O71	$\sigma^*(1)$ C152-H162	0,45	2,80
LP(1) O154	$\sigma^*(1)$ O59-H135	17,33	1,77
$\sigma(2)$ C156-C157	$\sigma^*(1)$ C35-H116	0,64	2,67

$\sigma(2)$: indique l'orbitale Π , $\sigma^*(1)$ est l'orbitale non liante, LP(1) le premier doublet libre de valence et LP(2) le deuxième doublet libre de valence.

Pour l'orientation B la manifestation des interactions intermoléculaires est plus pertinente, d'ailleurs celle-ci est plus favorable du point de vue énergétique comme mentionné dans la partie paramètres énergétiques avec la théorie de la DFT.

Ainsi comme il est montré dans le tableau 3.11 au niveau théorique B3LYP/6-31G, toutes les interactions présentent des énergies de stabilisation allant de 0,2 kcal/mol à 1,98 kcal/mol mais toujours est-il que leurs longueurs de liaisons sont de type hydrogène. Par contre au niveau théorique ω B97x-D/6-31G les énergies de stabilisation s'améliorent, la plus grande est égale à 5,22 kcal/mol entre le doublet libre de l'oxygène O47 et le proton H164, avec une longueur de liaison égale à 2,23 Å. On remarque aussi que l'énergie de stabilisation de la délocalisation de la double liaison C156 - C157 est plus grande que celle obtenue pour l'orientation A au même niveau théorique ω B97x-D/6-31G 0,84 (0,64), quant à la longueur de liaison a augmenté de 0.15 Å.

Tableau 3.11: Orbitales donneur et accepteur d'électrons dans le complexe TAN@ β -CD dans la phase gaz selon l'orientation B.

Donneur	Accepteur	E ⁽²⁾ kcal/mol	Longueur de liaison (Å)
Orientation B-B3LYP/6-31G.			
LP(1) O 47	$\sigma^*(1)$ C 155-H164	1,98	2,44
LP(1) O 55	$\sigma^*(1)$ C 158-H170	0,45	2,93
LP(1) O 60	$\sigma^*(1)$ C 158-H169	0,74	2,77
LP(1) O 76	$\sigma^*(1)$ C 149-H159	1,89	2,45
LP(1) O 154	$\sigma^*(1)$ C 35-H116	0,20	2,91
LP(1) O 154	$\sigma^*(1)$ C 41-H123	0,60	2,59
Orientation B- ω B97x-D/6-31G.			
LP(1) O 47	$\sigma^*(1)$ C 155-H164	5,22	2,23
LP(2) O 55	$\sigma^*(1)$ C 158-H170	1,38	2,70
LP(1) O 56	$\sigma^*(1)$ C 156-H166	0,86	2,73
LP(2) O 60	$\sigma^*(1)$ C 158-H169	1,82	2,54
LP(1) O 76	$\sigma^*(1)$ C 149-H159	1,84	2,49
LP(1) O 154	$\sigma^*(1)$ C 42 - H 124	1,83	2,39
LP(1) O 154	$\sigma^*(1)$ C 35 - H 116	1,51	2,47
LP(1) O 154	$\sigma^*(1)$ C 41 - H 123	0,39	2,66
$\sigma(2)$ C 156 - C157	$\sigma^*(1)$ C 21 - H 100	0,84	2,82

$\sigma(2)$: indique la première orbitale liante Π , $\sigma^*(1)$ est l'orbitale non liante, LP (1) le premier doublet libre de valence et LP(2) le deuxième doublet libre.

3.7 Caractérisation du complexe par la spectroscopie Ultra-violet.

La théorie de la fonctionnelle de densité dépendant du temps (TD-DFT) permet d'obtenir les spectres d'absorption ultra-violet et ainsi de confirmer la formation du complexe. A cet effet nous avons effectué une étude spectral en TD-DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G dans la phase gaz que nous présentons dans la figure 3.10 ci-dessous.

Sachant que la β -CD n'absorbe pas dans l'ultra-violet, La superposition des spectres a permis de confirmer l'existence du trans-anéthol dans la cavité de la β -CD.

- Le Trans-Anéthol présente trois bandes d'absorption à 266,83 nm ($f=0,1956$), 255,13 nm ($f=0.5194$) et à 209,06 nm ($f=0.0822$).

- Le Trans-anéthol dans l'orientation A présente aussi trois bandes d'absorption à 269,02 nm ($f=0,1704$), 257,42 ($f=0,3054$) et à 210,47 nm ($f=0,0206$) caractéristiques du trans-Anéthol avec un déplacement de 0,03 nm maximum.
- Le trans-anéthol dans l'orientation B présente deux bandes d'absorption à 266,85 nm ($f=0,0437$) et à 254,91 nm ($f=0,4411$), caractéristiques du trans-Anéthol avec des déplacements mineurs et disparition de la troisième bandes.

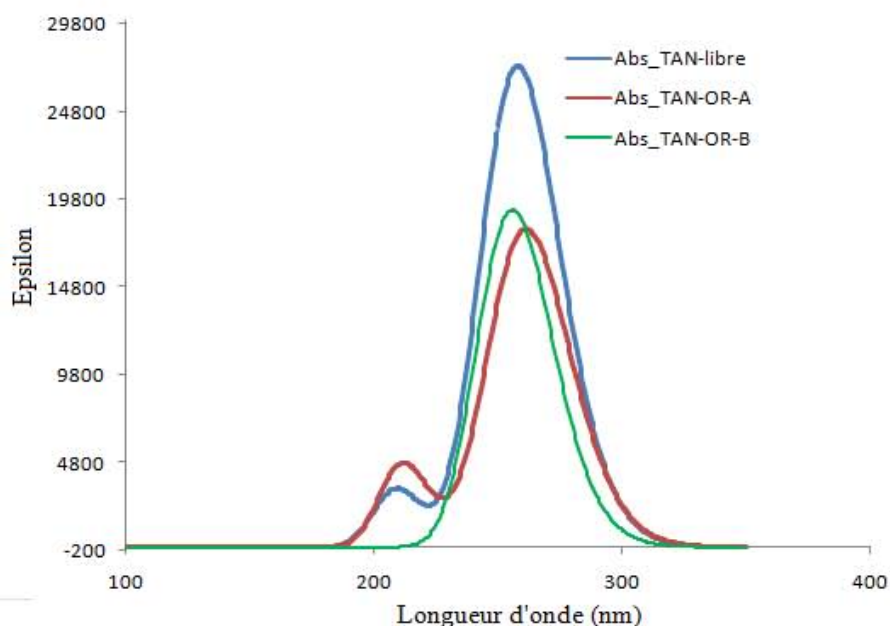


Figure 3.10: Spectres UV du trans-Anéthol libre et complexé.

3.9 Visualisation des orbitales HOMO-LUMO

Une orbitale HOMO traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule, alors qu'une orbitale LUMO traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. La visualisation des orbitales moléculaires du complexe selon les deux orientations au niveau théorique B3LYP/6-31G est donnée dans la figure 3.11.

Selon la figure 3.11, l'orbitale HOMO est situé sur l'invité alors que l'orbitale LUMO+2 est situé sur l'hôte et ceci pour les deux orientations, ce qui signifie qu'un transfert de charge a lieu entre les deux partenaires; le Trans-anéthol est un site nucléophile et la β -CD est un site électrophile.

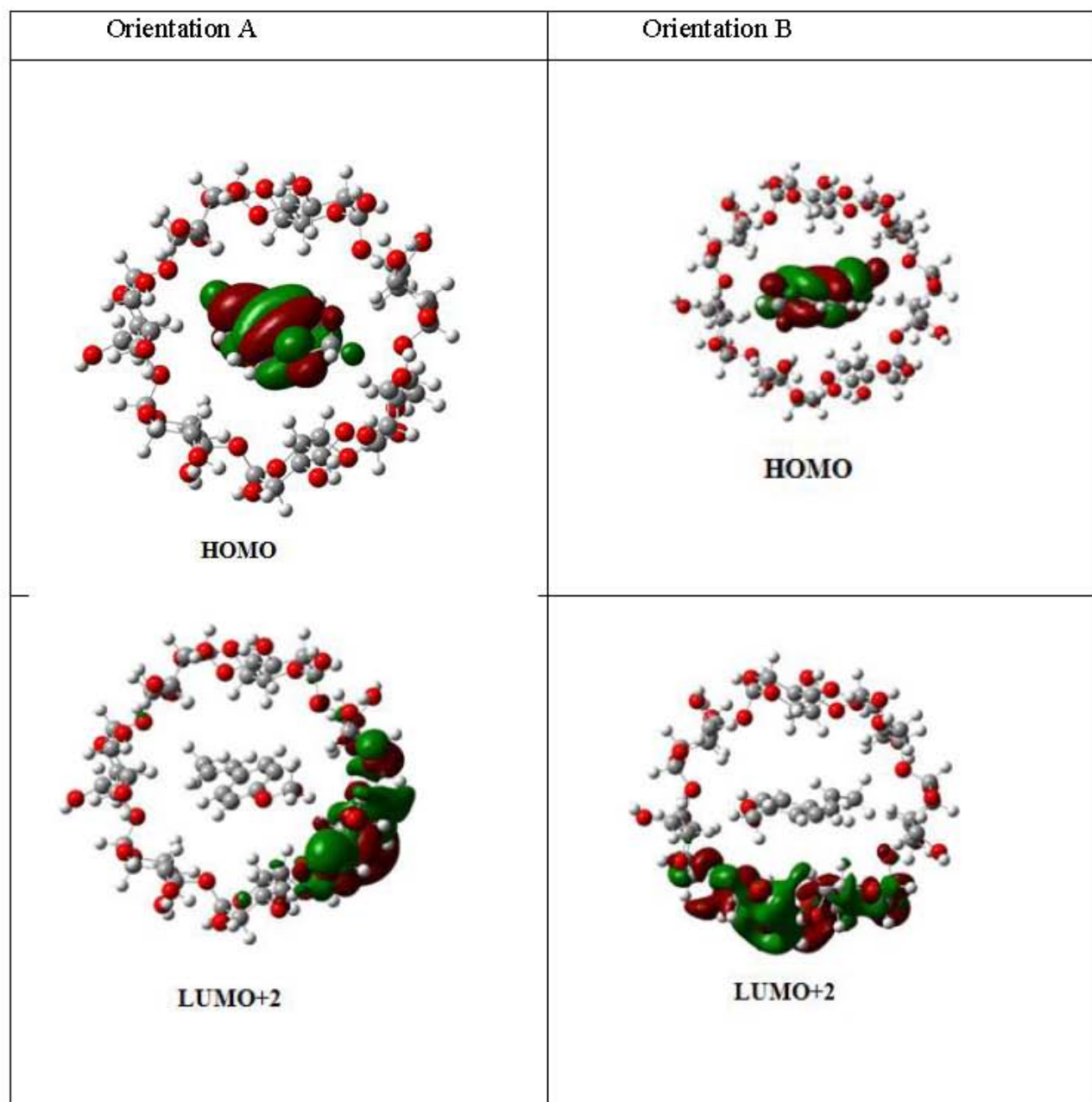


Figure 3.11: Visualisation des orbitales moléculaires HOMO-LOMO du complexe TAN@ β -CD.

3.10 Etude préliminaire de l'effet du solvant

Une investigation préliminaire sur l'effet du solvant sur la stabilité du complexe TAN@ β -CD a été effectuée pour les deux orientations A et B au deux niveaux théoriques B3LYP/6-31G et ω B97-xD/6-31G. Les résultats obtenus sont rapportés au tableau 3.12.

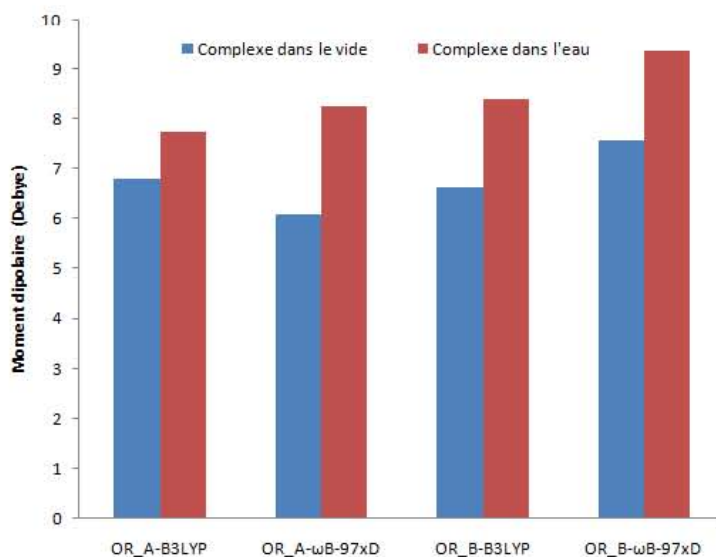
L'orientation B au niveau théorique B3LYP/6-31G est la plus favorable avec un écart énergétique égale à 2 kcal/mol, tandis qu'au niveau théorique ω B97-xD/6-31G, il apparaît que c'est l'orientation A qui est plus stable avec un léger écart énergétique de 0,38 kcal/mol par rapport à l'orientation B. Pour rappel, dans la phase gaz on a trouvé que l'orientation B est la plus favorable et ceci avec les deux niveaux théoriques, de ce qui précède on pourrait conclure que l'ajout de l'eau modifie l'anisotropie des deux orientations et par conséquent influe sur les interactions physiques mutuelles entre les deux partenaires.

On remarque qu'au niveau théorique ω B97-xD/6-31G, la β -CD est plus déformée que le Trans-Anéthol puisque son énergie de déformation est supérieure à celle du Trans-Anéthol et ceci pour les deux orientations. Par contre, au niveau théorique B3LYP/6-31G les énergies des déformation du Trans-Anéthol et ceci pour les deux orientations sont supérieures, à celles de la β -CD, cette contre-version est due à ce que la fonctionnelle ω B97-xD/6-31G incorpore dans ses calculs le terme de dispersion (D) qui n'est pas pris en compte au niveau théorique B3LYP.

On remarque à partir du tableau 3.12 que les énergies d'interactions ont diminué par rapport à celles obtenues dans la phase gaz avec des différences allant de 1,79 kcal/mol pour le modèle A au niveau théorique B3LYP/6-31G à 4,42 kcal/mol au niveau théorique ω B97-xD/6-31G. Ceci est dû à l'effet de solvation qui interfère entre l'hôte et l'invité et l'augmentation de la polarité du milieu. D'ailleurs, La figure 3.10 montre l'effet de la solvation sur l'augmentation du moment dipolaire et par conséquent sur le changement de la disposition entre l'hôte et l'invité en présence de l'eau qui augmente la polarité ainsi que la solubilité du complexe et ceci dans les deux orientations.

Tableau 3.12 : Paramètres énergétiques du complexe d'inclusion T-AN@ β -CD dans l'eau.

	Energies [kcal/mol]	Fonctionnelles et Base	
		B3LYP/6-31G	ω B97-xD/6-31G
Orientation A	E_{complexe}	-2972707,5	-2971899,4
	$E_{\text{Complexation}}$	-4,45	-28,64
	$E_{\text{Déf}}(\beta\text{-CD})$	1,306	5,878
	$E_{\text{Déf}}(\text{T-AN})$	1,762	0,768
	$E_{\text{interaction}}$	-4,0006	-35,2886
Orientation B	E_{Complexe}	-2972709,494	-2971899,03
	$E_{\text{Complexation}}$	-6.45	-28.26
	$E_{\text{Déf}}(\beta\text{-CD})$	0,601	4,565
	$E_{\text{Déf}}(\text{T-AN})$	1,462	0,877
	$E_{\text{interaction}}$	-5,590	-31,954

**Figure 3.12**: Effet de la solvatation sur le moment dipolaire.

Conclusion Générale

Dans ce travail, nous avons effectué une investigation théorique de l'inclusion du Trans-Anéthol avec la β -CD, par une optimisation en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) AUX niveaux théoriques B3LY et ω B97-xD à une base moyenne 6-31G dans la phase gaz et en complément en phase aqueuse, suivie par différentes méthodes théoriques d'analyse (NBO, UV, Charge Mulliken, IR, HOMO, LUMO, etc.)

Au terme de ce travail, nous présentons dans ce qui suit, les résultats essentiellement significatives obtenues par nos calculs.

Deux orientations ont été retenues, A (O-CH₃ pointe vers le portail large de β -CD) et B (O-CH₃ pointe vers le portail étroit de β -CD).

La localisation du minimum global des deux orientations a été affirmé par l'absence des fréquences imaginaires des spectres infrarouge de deux orientations.

L'étude des grandeurs énergétiques, à savoir les énergies de complexation, déformation et interaction ont conclu que l'orientation B est plus favorable que l'orientation A, les valeurs négatives de l'énergie d'interaction témoignent de l'établissement des liaisons physiques entre les deux molécules.

Une comparaison du moment dipolaire des différents entités mise à l'étude a montré une augmentation de la polarité du complexe TAN@ β -CD.

Les transitions électroniques étudiés du complexe TAN@ β -CD avec les orbitales HOMO et LUMO, les descripteurs de réactivité globaux (μ , η , ω) ont donné une meilleure stabilité au complexe formé.

Les structures du complexe optimisé ont montré que le Trans-Anéthol établit des liaisons plus avec la β -CD dans l'orientation B que dans l'orientation A.

Les paramètres géométriques de l'invité (longueurs de liaisons, angles de flexion) sont peu modifiés par contre les angles dièdres sont les plus affectés par l'encapsulation.

L'étude du transfert de charge de Mulliken de l'invité a montré que celle-ci est un site électrophile. Les paramètres thermodynamique ont montré que la formation du complexe était enthalpiquement favorable. L'analyse NBO a montré que l'énergie stabilisante était entre O154 de l'invité et le proton H135 de l'hôte et qui est égale à 13,33 kcal/mol avec une distance de 1,77Å dans l'orientation A obtenu au niveau théorique ω B97-xD/6-31G qui est une liaison d'hydrogène classée moyenne.

Conclusion Générale

Sachant que le β -CD n'absorbe pas dans l'UV ce qui a permis de démontrer la présence du Trans-Anéthol dans la cavité de l'hôte.

L'étude préliminaire dans le solvant a permis de confirmer l'augmentation de la polarité du complexe en solution par rapport au complexe dans la phase gazeuse.