

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

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

Département des Sciences de La Matière

Mémoire de fin d'études

Master II



Spécialité : Chimie Physique

Présenté par : Boukherouba Nor Djihane

Habbeche Amina

**Structure et interaction de l'émodine avec la bêta cyclodextrine dans
différents solvants**

Sous la direction de

Pr. Madi Fatiha

Juin 2022

Dédicace

A la mémoire de mon père, qu'Allah lui fasse miséricorde

A ma mère, que dieu la protège

A mes chères sœurs Nacira et Hanan

A mes chers frères Saufiane Azzou et Mohammed

A mon mari qui est toujours là pour moi

*Pour leur amour inestimable, leur confiance, leur soutien, leurs sacrifices et
toutes les valeurs qu'ils ont su m'inculquer.*

A ma très chère binôme :Boukherouba Nor Djihane.

Je vous dis :

Merci Beaucoup.

Habbeche Amina.

A mes chers parents

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

A mes chers grands-parents

A mes deux frères Ibrahim et Louai, pour leurs soutien, leurs omniprésences

A mes plus proches personnes, pour leurs encouragements

A ma très chère binôme : Habbeche Amina

A tous ce qui ont sacrifié leurs efforts pour moi

Je dédie ce mémoire

Boukherouba Nor Djihane

Remerciements

Avant tout, Nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir donné le courage, la Patience et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Nous remercions tout d'abord notre encadrant madame la professeur Madi Fatiha pour avoir accepté de nous encadrer, ainsi que pour son professionnalisme, son omniprésence, son soutien et surtout pour ses précieux conseils tout au long ce chemin afin de réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos profondes reconnaissances à

Tous les membres de jury

Pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous exprimons nos sincères remerciements à tous les enseignants pendant

toute Notre formation Universitaire.

Nous remercions tous les membres du laboratoire de Chimie Computationnelle

et Nanostructure (LCCN)

Merci à tous ce qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Table des matières

Table des matières	ii
Liste des tableaux	iii
Liste des figures.....	vi
Liste des schémas	vii
Liste des abréviations.....	viii
Résumé.....	ix
Introduction générale	1
Références bibliographiques	2
chapitre I : Cyclodextrines et leurs complexes d'inclusions	
I.1 Les cyclodextrines.....	4
I .1. 1 Un peu d'histoire	4
I .1. 2 Structure des cyclodextrines	4
I .1. 3 Les propriétés des cyclodextrines les plus courantes	5
I .1. 3.1 . La β -cyclodextrine naturelle	6
I .1. 3.2 . Cyclodextrines modifiées	6
I .1. 4 . Propriétés hydrosolubilisantes des cyclodextrines	7
I .1. 5 .Applications	8
I .1. 5.1 . Domaine cosmétiques	8
I .1. 5.2 . Domaine pharmaceutique	8
I .1. 5.3 La dépollution de l'eau et de l'air.....	8
I .1. 5.4 .Domaine agroalimentaire	9
I .1. 6 .Conclusion	9
I.2 . Les complexes d'inclusions	9
I .2. 1 Introduction	9
I .2. 2 . Formation d'un complexe d'inclusion	10
I .2. 3 .Conséquences de la complexation	10
I .2. 4 .Méthodes de caractérisation des complexes d'inclusion	11
I .2. 5 . Détermination de la stœchiométrie	11
I .2. 6 Energies et forces stabilisantes.....	12
I .2. 7 Interactions de Vander Waals	12
Références bibliographiques	14

chapitre II : Anthraquinone et émodine

II.1 L'anthraquinone :	18
II .1. 1 .Obtention de l'anthraquinone :	18
II. 1. 1.1 La réaction de rétro-Diels-Alder.....	18
II .1. 2 Caractéristiques physico-chimiques :	19
II .1. 3 Applications :	20
II. 1. 3.1 Applications médicales :	20
II. 1. 3.2 Applications industrielles	20
II.2 L'émodine	21
II .2. 1 Introduction :	21
II .2. 2 Définition.....	22
II .2. 3 Structure :	22
II .2. 4 Pharmacologie :	23
Références bibliographiques.....	25
chapitre III : Méthodes quantiques utilisées pour l'étude du complexe EMH@ β -CD.	
III.1 Méthodes semi-empiriques :	29
III.2 La méthode PM6D3H4 :	29
III .2. 1 .La fonction D3H4 dans PM6-D3H4 comporte trois parties :	30
III.3 .La fonctionnelle hybride B3LYP :	30
III.4 Etude des interactions intermoléculaires :	31
III .4. 1 Analyse par les orbitales NBO (Natural Bond Orbital) :	31
III .4. 2 Analyse des interactions non covalentes (NCI).....	31
III. 4. 2.1 Interactions fortes stabilisantes:.....	32
III. 4. 2.2 Interactions forte déstabilisantes:.....	33
III. 4. 2.3 Interactions faibles ou de Van der Waals:.....	33
III. 4. 2.4 .Visualisation des interactions non covalentes :	33
III .4. 3 .L'analyse RMN ^1H :	34
Références bibliographiques :	35
chapitre IV : Résultats et Discussions	
IV.1 Objectifs de l'étude	39
IV.2 Méthodologie de calcul suivie.....	39
IV.3 Résultats et discussions :	41
IV .3. 1 .Analyse des différentes composantes énergétiques :	41
IV .3. 2 : Structures géométriques des complexes optimisés :	42

IV .3. 3 .Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO).....	44
IV .3. 4 Les analyses spectrales :.....	46
IV. 3. 4.1 L'analyse RMN ¹ H :	46
IV. 3. 4.2 L'analyse Infra-rouge.....	48
IV .3. 5 .I 'Analyse des orbitales naturelles de liaisons (NBO) :	50
IV.4 Analyse des interactions non covalentes.....	55
Références bibliographiques :.....	57
Conclusion générale.....	56

Liste des tableaux

Tableau II.1: propriétés physico-chimique de l'emodine	23
Tableau III.1: NL: Non liante, L: liante, 1-c: monocentrique, 2-c: bicentrique	31
Tableau IV.1: Energie de complexation et les énergies des orbitales frontières obtenues dans différents environnements par la méthode PM6D3H4.....	41
Tableau IV.2: Energie de complexation et les énergies des orbitales frontières obtenues dans différents environnements par la méthode B3LYP/6-31G.....	42
Tableau IV.3: Les valeurs de déplacement chimique en (ppm) d'EMH avant et après complexation, calculées par la méthode GIAO au niveau théorique B3LYP/6-31G.....	47
Tableau IV.4: Fréquences vibrationnelles (cm-1) de quelques bandes caractéristiques de l'EMH avant et après complexation dans la β -CD dans le vide (- EMH libre,- EMH dans le complexe).....	50
Tableau IV.5: Fréquences vibrationnelles (cm-1) de quelques bandes caractéristiques de l'EMH avant et après complexation dans la β -CD dans le vide.....	51
Tableau IV.6: Energies de stabilisation E(2) en (kcal/mol) pour les interactions donneur-accepteur les plus importantes des complexes EMH@ β -CD calculées par la méthode B3LYP/6-31G, dans le benzène.	52
Tableau IV.7: Energies de stabilisation E(2) en (kcal/mol) pour les interactions donneur-accepteur les plus importantes des complexes EMH@ β -CD calculées par la méthode B3LYP/6-31G, dans l'eau.	53

Liste des Figures

Figure I.1: structure de la cyclodextrine.	4
Figure I.2: Cavité d'une cyclodextrine - effet d'encapsulation.	7
Figure II.1: Structure de l'émodine.....	22
Figure III.1: Echelle de couleur pour la représentation des interactions NCI.	33
Figure IV.1: Les deux modèles proposés (orientation A et orientation B) du complexe EMH@ β -CD	40
Figure IV.2: Structures géométriques des complexes EMH@ β -CD dans le vide, dans le benzène et dans l'eau optimisées par la méthode semi-empirique PM6D3H4	43
Figure IV.3: Distribution électronique de densité d'HOMO et LUMO pour les complexes EMH@ β -CD dans : le vide, eau et benzène.....	45
Figure IV.4. Numérotation de l'EMH	46
Figure IV.6. Spectre Infrarouge de l'emodine par la méthode B3LYP/6-31 G.....	49
Figure IV.7. Spectre Infrarouge d'orientation B par la méthode B3LYP/6-31 G.....	49
Figure IV.8. Spectre Infrarouge d'orientation A par la méthode B3LYP/6-31 G	49

Liste des schémas

Schéma I.1. Agent anti-cancer ABZ complexé à une bêta-cyclodextrine.....	8
Schéma II.1. Réduction de la quinone.....	18
Schéma II.2 .Synthèse de Bally-Scholl (1905) pour former le benzanthrone.....	19
Schéma II.3 .Fabrication commerciale du peroxyde.....	21

Abréviations et Symboles

α-CD	Alpha-cyclodextrine.
β-CD	Béta-Cyclodextrine.
γ-CD	Gamma-cyclodextrine.
EMH@β-CD	complexe d'inclusion EMODIN dans la β -Cyclodextrine
B3LYP	Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr.
BD	Bonding natural orbital of sigma type.
BD*	Anti-bonding natural orbital of sigma* type.
CD	Cyclodextrine.
FTIR	Fourier Transform InfraRed spectroscopy.
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital.
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
LP	Lone pair.
LP*	An anti-bonding character of lone pair.
NBO	Natural Bond Orbital.
NCI	Non-covalent interactions.
OM	Orbitale Moléculaire.
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire.
TMS	TetraMethylSilane.
PM6D3H4	Advence correction of hydrogen bonding and dispersion for semiempirical quantum mechanical method.

Résumé

Dans ce présent travail, le complexe de l'émodyne(EMH) et la β -cyclodextrine(β -CD) a été étudié théoriquement par différentes méthodes de calculs computationnels dans le vide, l'eau et le benzène à l'aide de la méthode de solvation implicite(modèle IEFPCM).

Deux orientations A et B sont choisis pour construire le complexe d'inclusion.

Chaque orientation a été optimisée et soumis à une succession de calculs, fréquence, RMN1H, analyses : NBO, NCI.....

Le bilan énergétique a montré que les deux complexes formés sont stable avec l'orientation A est plus stable dans le vide, l'eau et le benzène.

Mots clés :

Emodyne (EMH) ; β -cyclodextrine ; B3LYP/6-31G ; NCI ; NBO ; UV ; FT-IR et RMN 1H

Introduction Générale

Introduction générale

Depuis la fin des années 1960, la chimie supramoléculaire est devenue une branche multidisciplinaire des sciences chimiques, couvrant de vastes domaines d'investigation étroitement liés à la biologie ou à la science des matériaux [1]. Elle est une des branches de la chimie qui repose sur les interactions non-covalentes ou faibles entre atomes au sein d'une molécule ou entre molécules, au sein d'un ensemble moléculaire. Son objectif est de comprendre ou de construire des édifices de taille nanométrique. Le principe est d'utiliser des briques moléculaires qui, une fois mélangées en solution, dans des conditions contrôlées, s'auto assemblent pour donner des édifices plus complexes. L'étude des interactions non-covalentes et des relations entre fonction et structure sont à la base de la compréhension des systèmes biologiques. Le monde biologique est souvent une source d'inspiration dans la modélisation d'assemblages supramoléculaires [2].

Les cyclodextrines sont des molécules "hôtes" naturelles obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon. Elles se présentent sous forme d'oligomères cycliques du glucose et comportent de 6 à 12 unités. Les plus abondantes sont les hexamères (α -cyclodextrine), heptamères (β -cyclodextrine) et octamères (γ -cyclodextrine). La β -cyclodextrine se présente sous la forme d'un abat-jour. Tous les groupes polaires (hydroxyles OH) sont localisés à l'extérieur, l'ensemble délimitant une cavité relativement hydrophobe. Ce caractère amphiphile permet aux cyclodextrines d'inclure dans leur cavité des molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau. L'encapsulation dans les cyclodextrines permet en effet de protéger des molécules fragiles ou d'assurer leur libération lente et contrôlée. De plus, la solubilisation de médicaments insolubles dans l'eau sous forme de complexes d'inclusion dans les cyclodextrines permet de disposer de préparations injectables [3].

La β -cyclodextrine est la mieux adaptée pour former un complexe d'inclusion avec de nombreuses molécules médicamenteuses.

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

- La partie bibliographique : comporte trois chapitres, le premier est réservé à la définition des cyclodextrines, leurs complexes d'inclusions ainsi que leurs applications. Bien que le deuxième chapitre parle de la molécule invitée emodine et sa complexation dans la β -CD. Alors que le troisième chapitre décrit les différentes méthodes de la chimie computationnelle

utilisées dans notre travail pour traiter les différentes propriétés du complexe et quantifier les interactions intermoléculaires.

- La deuxième partie : forme le cœur de ce mémoire regroupe la méthodologie suivie pour traiter le complexe d'inclusion emodine/ β -CD et les résultats obtenus accompagnés par leurs interprétations.

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

Références bibliographiques :

[1] https://iramis.cea.fr/ComScience/Phases/phases_09/p9article1.html

[2] https://fr.wikipedia.org/wiki/Chimie_supramol%C3%A9culaire#:~:text=La%20chimie%20supramol%C3%A9culaire%20est%20une,des%20%C3%A9difices%20de%20taille%20nanom%C3%A9trique.

[3] <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/innovation-th10/nanosciences-concepts-simulation-et-caracterisation-42194210/introduction-a-la-chimie-supramoleculaire-nm220/>

chapitre I : Cyclodextrines et leurs complexes d'inclusions

I.1 Les cyclodextrines

La cyclodextrine permet de solubiliser de nombreux composés hydrophobes dans l'eau grâce à sa cavité structurale. Elle est utilisée dans divers domaines comme la pharmacutique, la dépollution de l'eau ou de l'air, la cosmétique ou l'agroalimentaire...

I.1.1 Un peu d'histoire

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

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

I.1.2 Structure des cyclodextrines

Les cyclodextrines forment une famille de macromolécules composées de 6 à 12 unités de D-glucose liées par liaison entre le carbone en position 4 d'une unité et le carbone en position 1 d'une autre comme présenté sur le schéma suivant (figure 1) :

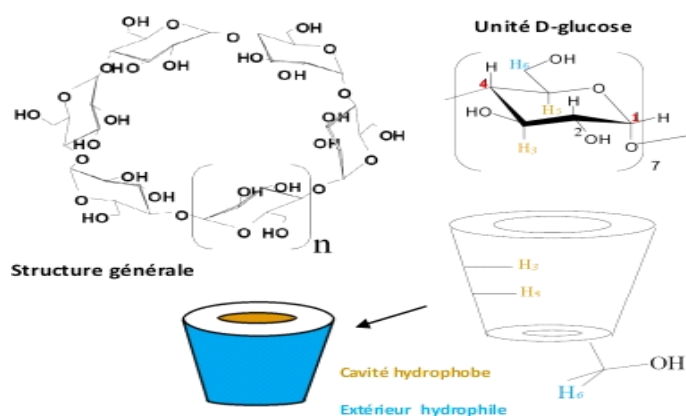
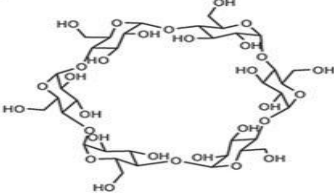
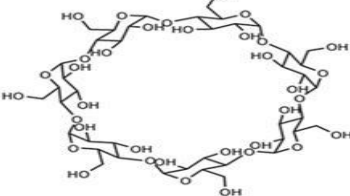
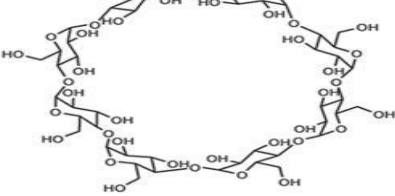
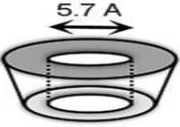
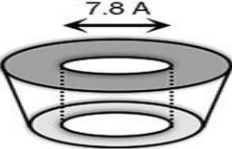
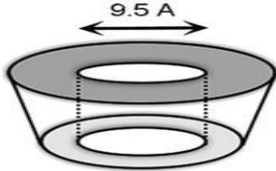


Figure I.1: structure de la cyclodextrine.

I.1.3 Les propriétés des cyclodextrines les plus courantes sont détaillées dans le tableau suivant :

Tableau I.1: caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines.

	α -cyclodextrine	β -cyclodextrine	γ -cyclodextrine
A			
	α -CD	β -CD	γ -CD
B			
Nombre d'unités glucose (n)	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse moléculaire (g/mol)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau à 25°C (g/L)	145	18.5	232
Diamètre extérieur (Å)	14.6	15.4	17.5
Diamètre de la cavité (Å)	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
Volume de la cavité (Å ³)	174	262	427
Point de fusion (°C)	275	280	275

Elles sont formées par dégradation enzymatique de l'amidon. Les unités de D-glucose forment un macrocycle. On peut le représenter sous la forme d'un cylindre creux.

Les groupements hydroxyle (hydrophile) sont situés vers l'extérieur et les hydrogènes (hydrophobe) sont orientés vers l'intérieur de la cavité donnant ainsi à la cyclodextrine la propriété d'être soluble dans l'eau et de pouvoir contenir des molécules hydrophobes.

La β -CD étant la plus intéressante du point de vue de la complexation, plusieurs méthodes ont été développées pour améliorer sa solubilité en solution. L'une d'elles consiste en l'addition de solvants organiques. Il a été montré que l'acétonitrile et l'éthanol permettent d'augmenter cette solubilité, contrairement au méthanol [5][6]. Notons enfin que les CD sont biodégradables, ce qui, ajouté au fait qu'elles sont produites à partir d'une ressource renouvelable, constitue une autre caractéristique encourageant leur utilisation.

I. 1. 3.1 . La β -cyclodextrine naturelle :

La β -CD est la plus accessible, la moins coûteuse et généralement la plus utile des CD. Notons que les CD font l'objet de plusieurs dénominations qui varient selon les époques et les auteurs. Ainsi, la β -CD est aussi désignée sous les termes de β -dextrine de Schrödinger, Cyclomaltoheptaose, cycloheptaamylose, cycloheptaglucone, ou bien encore C7A. Dans cette étude le terme β -CD ou β -cyclodextrine a été utilisé [7].

I. 1. 3.2 . Cyclodextrines modifiées :

La modification chimique des cyclodextrines offre à la fois d'énormes opportunités et de réels défis pour les chimistes.

Les CD sont modifiées chimiquement afin d'améliorer ou modifier certaines propriétés de ces molécules hôtes. Leur modification peut en effet permettre d'améliorer leurs propriétés physico-chimiques (augmenter leur solubilité dans un solvant donné) et/ou le pouvoir de complexation de leur cavité avec une molécule invitée. C'est également un moyen de créer des molécules originales avec des fonctions spécifiques, trouvant des applications variées au delà des frontières de la chimie classique (une activité catalytique de type enzymatique, des propriétés de vectorisation, etc.).

De nombreux dérivés peuvent ainsi être obtenus à partir des CD naturelles.

Les cyclodextrines possèdent trois types de fonctions hydroxyles situées sur les positions 2, 3 et 6 des unités glucoses (figure 18). Seules ces trois positions peuvent être modifiées car les positions 1 et 4 des glucoses forment les liaisons inter-glycosuriques de la molécule

cyclique. Ces groupements hydroxyle sont les points d'ancrage de modifications structurelles de ces molécules, et de nombreux groupements peuvent y être greffés, ils peuvent être aminés, estérifiés ou étherifiés.

I.1. 4. Propriétés hydrosolubilisantes des cyclodextrines :

Certaines molécules ne sont pas solubles dans l'eau. Elles créent des répulsions avec l'eau et se retrouvent dans une autre phase (ex : huile non soluble dans l'eau). Ces molécules sont miscibles à toutes les autres molécules hydrophobes, elles pourront donc se placer dans la cavité de la cyclodextrine (figure 1.2).

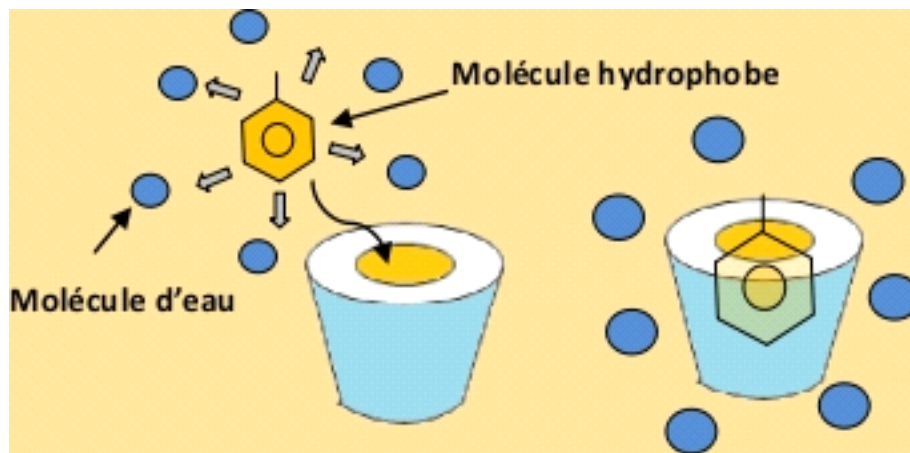


Figure I.2: Cavité d'une cyclodextrine - effet d'encapsulation.

Les cyclodextrines étant hydrosolubles, les molécules hydrophobes peuvent ainsi être solubilisées dans l'eau. Le champ d'application des cyclodextrines est donc vaste utilisant, entre autre, cette propriété de vecteur de molécule hydrophobe dans l'eau.

I.1.5 Applications :

I.1.5.1. Domaine cosmétiques :

En cosmétique, les cyclodextrines sont utilisées pour protéger les composés actifs de la chaleur, de la lumière, de l'oxydation, de l'hydrolyse, de l'évaporation ou de réactions avec d'autres composés du produit cosmétique.

La cosmétique employant beaucoup d'émulsion eau/huile, les cyclodextrines servent aussi à augmenter la solubilité des composés dans une crème à base d'eau et ainsi à stabiliser le produit.

I.1.5.2. Domaine pharmaceutique :

Le corps humain étant majoritairement composé d'eau, l'administration de médicaments hydrophobes devient problématique. Afin que la molécule thérapeutique atteigne la cible à soigner, elle peut être transportée dans l'organisme enfermée dans des cyclodextrines. Le médicament est ensuite délivré à la surface de la membrane des cellules infectées et la traverse car ils sont tous deux hydrophobes et donc miscibles.

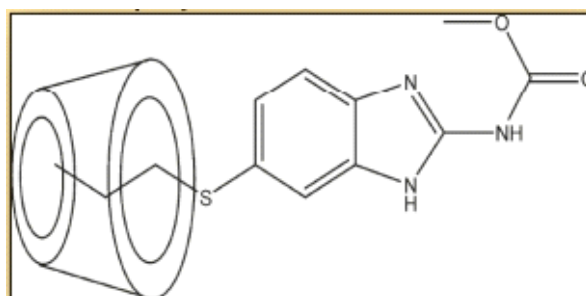


Schéma III.1. Agent anti-cancer ABZ complexé à une bêta-cyclodextrine.

I.1.5.3 La dépollution de l'eau et de l'air

Les cyclodextrines sont couramment utilisées pour le traitement de l'eau. Elles retiennent beaucoup de pesticides, d'insecticides, de métaux ou de composés organiques toxiques comme des phénols purifiant ainsi l'eau courante.

Elles décontaminent également l'air de composés volatils toxiques voir même cancérogènes comme les PAHs (Polycycliques Aromatiques Hydrocarbonés).

I. 1. 5.4. Domaine agroalimentaire :

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

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

La β -cyclodextrines est utilisée en agroalimentaire pour retirer le cholestérol du beurre, du lait ou des œufs. L' α -cyclodextrine sert, entre autres, à stabiliser les émulsions comme la crème, la mayonnaise ou la margarine.

Les cyclodextrines sont aussi utilisées pour « encapsuler » des arômes.

I. 1. 6 .Conclusion :

La cyclodextrine permet de solubiliser de nombreux composés hydrophobes dans l'eau grâce à sa cavité structurale. Elle est utilisée dans divers domaines comme la pharmaceutique, la dépollution de l'eau ou de l'air, la cosmétique ou l'agroalimentaire.

Son utilisation est tout de même limitée par le volume de sa cavité hydrophobe, toutes les molécules hydrophobes n'ont pas la bonne taille pour y rentrer ou y rester.

Enfin, concernant son utilisation dans l'alimentaire, sa toxicité n'est pas remise en cause mais sa pureté doit être très grande. En effet, les solvants, catalyseurs et sous-produits de sa fabrication peuvent être nocifs pour la santé. C'est la principale raison pour laquelle son utilisation en tant qu'additif alimentaire peut être controversée [1 -4]

I.2. Les complexes d'inclusions :

I. 2. 1 Introduction :

En chimie supramoléculaire, un complexe d'inclusion, est un complexe dont l'un des composants (molécule hôte, host molecule en anglais) forme une cavité dans laquelle sont logées la ou les entités moléculaires d'une seconde espèce chimique (molécule incluse, guest

molécule en anglais) [5] Le concept s'étend aux cristaux dont le réseau cristallin présente des interstices (en forme de tunnels de grande longueur ou de canaux) pouvant renfermer une espèce incluse. L'attraction molécule hôte-molécule incluse, de nature non covalente, est en général assurée par les forces de van der Waals [6].

I.2.2. Formation d'un complexe d'inclusion :

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

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

I.2.3. Conséquences de la complexation :

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des CD constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer [7] [8] :

- L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs).
- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.).
- La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée). Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue.
- La diminution de sa diffusion, de sa volatilité et de sa sublimation.

De nombreuses techniques d'analyses physico-chimiques, telles que la spectroscopie UV-visible, la spectroscopie de fluorescence, l'analyse cristallographique, la spectroscopie

RMN, la spectrométrie de masse ou bien encore des méthodes d'analyses électrochimiques, permettent de mettre en évidence, de caractériser et de déterminer les constantes d'association de ces complexes [9-13]

I.2.4. Méthodes de caractérisation des complexes d'inclusion :

L'encapsulation moléculaire peut se produire à l'état liquide et à l'état solide. Les molécules complexées voient certaines de leurs propriétés physico-chimiques modifiées telles que la solubilité dans l'eau, la biodisponibilité (dans le cas de principes actifs), la réactivité, les propriétés spectrales, etc. Les méthodes utilisées pour détecter l'inclusion, se basent sur les mesures de ces propriétés.

Il est important de souligner qu'une analyse complète et efficace d'un complexe d'inclusion potentiel doit fournir des réponses concernant la réalité de l'inclusion, sa Stœchiométrie, sa constante d'association et devrait aussi proposer une structure tridimensionnelle de la supramoléculaire. Or, parmi les techniques d'analyse couramment utilisées, peu peuvent répondre à ces questions. Ceci est dû le plus souvent à des limitations techniques ou théoriques mais dans un certain nombre de situations les incohérences relevées dans la littérature peuvent venir d'une mauvaise interprétation des données expérimentales.

Parmi les méthodes utilisées pour détecter l'inclusion on trouve :

- la diffraction des rayons-X87.
- les techniques d'analyse de l'état solide.
- les techniques spectrophotométriques [14-16].
- la résonance magnétique nucléaire [17].

I.2.5. Détermination de la stœchiométrie :

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 [18].

Lors de la formation d'un complexe deux cas de figure peuvent se présenter :

- le complexe formé n'est pas ou peu soluble dans le solvant et précipite sous forme d'un solide;

- le complexe est soluble dans le solvant.

La stoechiométrie du complexe n'est pas directement accessible. Dans le dernier cas, les méthodes les plus utilisées pour la détermination de la stoechiométrie des complexes d'inclusion des CD sont la méthode des variations continues (MVC) et la méthode des rapports molaires (MRM) [19][20]

I.2.6 Energies et forces stabilisantes

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 [21]. 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 suivants [22]:

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.

I.2.7 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 diversés:

- Forces de Keesom: (effets d'orientation ou d'attraction) établies 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 les plus importants. Dans le cas des molécules apolaires elles sont créées 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 [22].

Références bibliographiques:

- [1] Vocabulaire de la chimie et des matériaux, Termes, expressions et définitions p
HYPERLINK "<http://www.culture.fr/Ressources/FranceTerme/Librairie>"u HYPERLINK
"<http://www.culture.fr/Ressources/FranceTerme/Librairie>"bliés au Journal officiel,
FranceTerme, 2018 [archive]
- [2] ↑ (en) « inclusion compound (inclusion complex) [archive] », Compendium of Chemical
Terminology [« Gold Book »], IUPAC, 1997, version corrigée en ligne : (2006-), 2e éd.
- [1] E.M. Martin Del Valle, Cyclodextrins and their uses: a review, *Process
Biochemistry* 2004, 39, 1033-1046.
- [3] Hans-Jürgen Buchmann and Eckhard Schollmeyer, Applications of cyclodextrins in
cosmetic products: A review, *J. Cosmet. Sci.* 2002, 53, 185-191.
- [4] T. Vandamme, D. Poncelet, P. Subra-Paternault, Microencapsulation, *Ed. TEC&DOC*,
Lavoisier, 2007, p. 280.
- [5] Andrée Voilley et Patrick Etiévant, Flavour in food, *CRC Press, Woodhead publishing
limited*, 2006, p.218-19, 223.
- [6] Taghvaei, M., Stewart, G., *Anal. Chem.* (1991) 63, 1902-1904.
- [7] Chatjigakis, A., Donzé, C., Coleman, A., *Anal. Chem.* (1992) 64, 1632-1634.
- [8] J. M. Lehn, *Supramolecular chemistry Concepts and methods in Supramolecular
Chemistry*, John Wiley and sons Ltd, Chischester, England (2000).
- [9] NassimaMalam, DjameleddineKhatmi, Salah/E Azzouz, SorayaBenghodbane and
AattouiOuassilaYahia., *journal of inclusion phenomenon and macrocyclic chemistry*, 73, 305-
312(2012), doi10.1007/s10847-011-0057-9
- [10] Szejtli, J., *Pure Appl. Chem.* (2004) 76, 1825-1845
- [10] Madi F.,Khatmi D.E,Largate L.,*Oriental Journal of Chemistry*.,Vol. 24 (1), 43-48 (2008).
- [10] Schneider H.-J., Hacket F., Rüdiger V., Ikeda H., *Chem. Rev.* 1998, 98 (5), 1755-1786.
- [11] Szente, L., *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Atwood J.L., Davies J.E.D.,
MacNicol D.D., Vögtle
F., Lehn J.-M., Eds., vol. 3, *Cyclodextrins*, chap. 8, Pergamon : Oxford, U.K. (1996) 253-278.

- [12] Tsukube H., Furuta H., Odani A., Takeda Y., Kudo Y., Inoue Y., Liu Y., Sakamoto H., Kimura K.,
Comprehensive Supramolecular Chemistry, Atwood J.L., Davies J.E.D., MacNicol D.D.,
Vögtle F., Lehn J.-M.,
Eds., vol. 8, Physical methods in supramolecular chemistry, chap. 10, Pergamon : Oxford,
U.K. (1996) 425-482.
- [13] Connors K.A., Chem. Rev. (1997) 97, 1325-1357.
- [14] Song Li. William. C. Purdy, Chem. Rev. (1992) vol. 92. N° 6, 1457-1470.
- [15] Breslow, R. and Rideout, D.C., J. Am. Chem. Soc. (1980)102, 7816-17.
- [16] Le Thuaud P., Martel B., Int. J. Pharm. (1988) 175(2), 205-213.
- [17] Haiahem S., Bouhadiba A., Nouar L., Djilani I., Madi F. Khatmi D.E.J., InclPhenomMacrocycl Chem., 74, 191–200 (2012), doi10.1007/s10847-0110100-x
- [18] Atwood, J.L., Barbour, L.J., Raston, C.L., Sudria, I.B.N., Angew. Chem. Int. Ed., 37, 981 (1998).
- [19] Antony MuthuPrabhu, MadiFatihæ et al., Journal of MolecularLiquids.268, 911-924 (2018).
- [20] Ribeiro, L., Carvalho, R.A., et al. "Multicomponent complex formation between vinpocetine, cyclodextrins, tartaric acid and water-soluble polymers monitored by NMR and solubility studies"., Eur. J. Pharm. Sci., 24(1), 1–13 (2005).
- [21] Szejtli, J. et al., " The β -cyclodextrin inclusion complex of menadione (vitamin K3), Pharmazie, 37(10), 725–728, (1982)
- [22] Mokhtari A. Thèse de doctorat " Approche computationnelle sur l'étude du processus d'inclusion de Thymol avec la β -Cyclodextrine", Université de Guelma (2018).
- [23] <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-inorganique/chimie-supramoleculaire/la-cyclodextrine-la-chimie-supramoleculaire>.

[24] Bouchemella H. Thèse de doctorat « Etude par modélisation moléculaire des interactions dans le système supramoléculaire : α -Terpinéol/ β -Cyclodextrine » Université de Guelma(2020).

chapitre II : Anthraquinone et émodine

II.1 .L'antraquinone :

L'antraquinone est un dérivé de l'antracène appartenant à la famille chimique des hydrocarbures aromatiques polycycliques. C'est un composé chimique obtenu à partir du goudron. Elle est présente à l'état naturel chez un certain nombre d'animaux et de plantes dont la rhubarbe, l'aloès, la bourdaine, les champignons et les lichens. C'est également une substance active de produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques ou pesticides.

L'antraquinone présente un effet répulsif vis-à-vis des oiseaux. Lorsqu'elle est isolée, elle a l'apparence d'une poudre cristalline solide allant du jaune et du gris-clair au gris-vert. Elle est utilisée en médecine pour ses effets laxatifs dans le traitement des troubles gastro-intestinaux (constipation, laxophobie, colopathie fonctionnelle, etc). L'antraquinone est également utilisée dans la composition des peintures, des pigments et des pâtes à papier.

II .1. 1 .Obtention de l'antraquinone :

Il existe plusieurs moyens d'obtenir de l'antraquinone :

L'oxydation de l'antracène ; La condensation du benzène avec l'acide phtalique en présence d' AlCl_3 (substitution de Friedel et Crafts). Le produit de cette réaction est l'acide o-benzoylbenzoïque, qui subit ensuite une nouvelle condensation, cette fois intramoléculaire, pour former l'antraquinone ;

La réaction de Diels-Alder (à partir de la naphtoquinone et du buta-1,3-diène), suivie d'une oxydation ;

II. 1. 1.1 La réaction de rétro-Diels-Alder.

Dans une réaction chimique classique appelée la synthèse de Bally-Scholl (1905), l'antraquinone se condense avec le glycérol pour former le benzanthrone. Dans cette réaction, la quinone est d'abord réduite par du cuivre dans de l'acide sulfurique (transformant un groupe cétone en un groupe méthylène), puis on ajoute du glycérol.

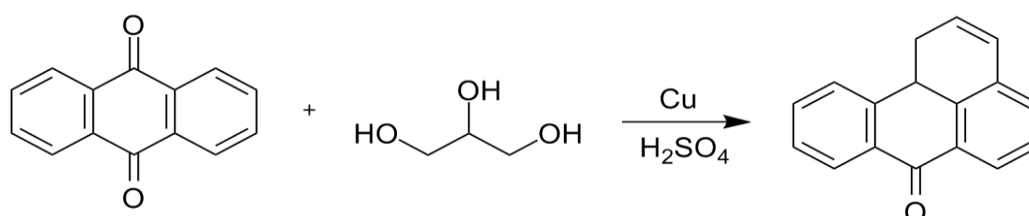


schéma IV.1. Réduction de la quinone

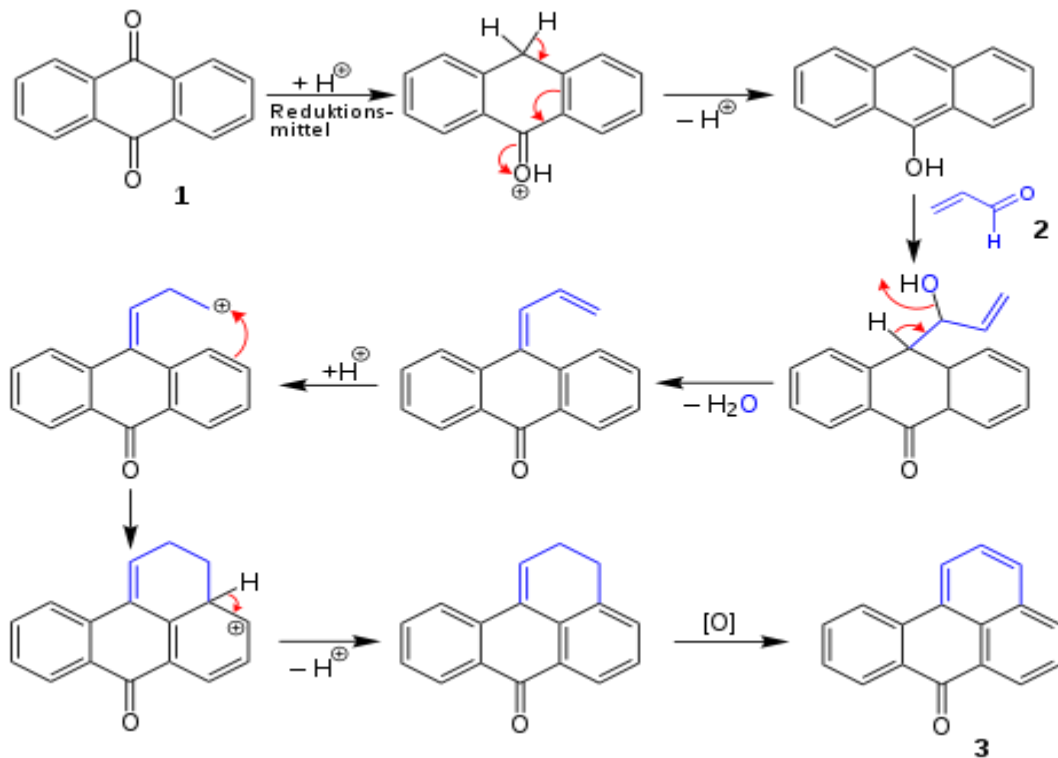


Schéma II.2 Synthèse de Bally-Scholl (1905) pour former le benzanthroène.

II .1. 2 Caractéristiques physico-chimiques :

L'anthraquinone est seulement très partiellement soluble dans l'eau, mais est miscible dans l'alcool, le nitrobenzène et l'aniline. Cette substance est chimiquement stable dans des conditions normales.

Les caractéristiques physico-chimiques dont l'ordre de grandeur est indiqué ci-après, influencent les risques de transfert de cette substance active vers les eaux, et le risque de pollution des eaux :

- ✚ (Hydrolyse à pH 7 : très stable ;
- ✚ Solubilité : 0,084 mg l⁻¹ ;
- ✚ Coefficient de partage carbone organique-eau : 3 215 cm³ g⁻¹). Ce paramètre, noté « Koc », représente le potentiel de rétention de cette substance active sur la matière organique du sol.
- ✚ La mobilité de la matière active est réduite par son absorption sur les particules du sol ;
- ✚ Demi-vie : huit jours. Ce paramètre, noté « DT50 », représente le potentiel de dégradation de cette substance active et sa vitesse de dégradation dans le sol ;

- ✚ Coefficient de partage octanol-eau : 3,52. Ce paramètre, noté « Log Kow » ou « LogP », mesure l'hydrophilie (valeurs faibles) ou la lipophilie (valeurs fortes) de la substance active.

II .1. 3 Applications :

II. 1. 3.1 Applications médicales :

L'antraquinone et ses dérivés naturels sont dotés d'un pouvoir thérapeutique avéré pour soigner tous les troubles fonctionnels intestinaux comme la colopathie fonctionnelle, la laxophobie ou la constipation. L'antraquinone et ses dérivés actifs comme les glucosides d'antraquinone stimulent le péristaltisme de l'intestin grêle et augmentent les mouvements péristaltiques du côlon. Les glucosides d'antraquinone se transforment dans le côlon en sennosides. Ces derniers sont hydrophiles et réduisent l'absorption de l'eau en vue d'avoir un bol fécal fluide. Ils évitent par conséquent, la formation de selles grumeleuses. L'antraquinone est utilisée comme laxatif ou purgatif à partir d'un seuil de 30 mg à 36 mg par jour. Au-delà de ce seuil de sennosides, les selles tendent à devenir très molles ou liquides. Les sennosides et les glucosides d'antraquinone contiennent un groupe d'aglycone (voir glycoside). Ils sont présents dans les gousses et les feuilles de séné, le rhizome de la rhubarbe, la bourdaine, la cascara et notamment l'aloès.

Mise en garde : une utilisation prolongée au-delà de huit semaines, ou un abus mène à un mélanisme du côlon, dû à la libération de lipofuscine (présente dans les histiocytes et mastocytes) dans le côlon [26].

II. 1. 3.2 Applications industrielles

L'antraquinone est utilisée dans la fabrication de teintures et pigments.

Elle est aussi utilisée dans la fabrication industrielle de pâte à papier.

Une autre utilisation est celle de répulsif à l'égard des oiseaux pour les plantations.

Un dérivé, la 2-éthylantraquinone, est utilisé pour la fabrication commerciale du peroxyde d'hydrogène :

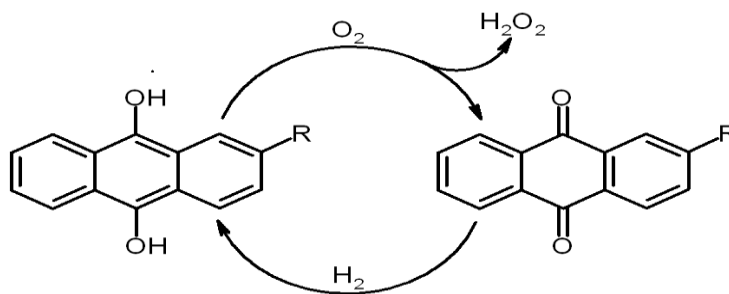


Schéma II.3. Fabrication commerciale du peroxyde

L'anthraquinone et la benzoquinone peuvent être utilisées comme électrolytes dans le fonctionnement de batteries à flux redox organique [27].

Elle est aussi à l'étude dans des batteries aluminium – anthraquinone [28].

II.2 L'émodine

II .2. 1 Introduction :

Est un dérivé anthraquinonique végétal isolé du rhizome de *Rheum palmatum*.

Qui a été largement utilisé comme laxatif dans la médecine traditionnelle chinoise [1,2].

Il s'agit d'un polyphénol important et efficace qui présente un large éventail d'activités biologiques, telles que hépato protectrice [3], anti-inflammatoire [4], antidiabétique [5], immunosuppressive [6], anti-ulcérogène [7] et anti-tumorale [8].

De nombreuses études ont rapporté que l'émodine présentait une activité anti-cancéreuse sur de nombreux types de cancers humains, dont le cancer du poumon [9], le cancer du col de l'utérus [10], le cancer du pancréas [11], la leucémie [12], le cancer du côlon [13] et le cancer du sein [14].

Le mécanisme de l'activité anticancéreuse de l'émodine comprend les éléments suivants

Induction de l'apoptose, inhibition compétitive de la protéine kinase Ser/Thr,

la suppression de la tyrosine kinase, la prévention des métastases, l'arrêt du cycle cellulaire et l'inhibition des processus angiogéniques.[15-21]. Cependant, l'application antitumorale de l'émodine a été limitée en raison de sa faible solubilité et de son instabilité.

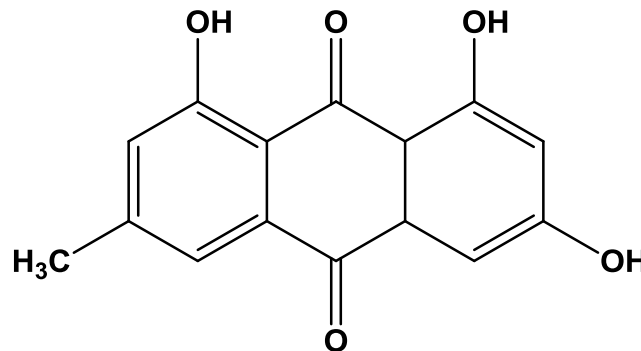
L'encapsulation de médicaments hydrophobes par un système d'administration peut être utilisée pour améliorer leur solubilité aqueuse et leur stabilité chimique. Parmi ces systèmes

d'administration, la complexation de la cyclodextrine avec une charge médicamenteuse élevée une grande capacité et une préparation simple ont été fréquemment utilisées pour l'administration de médicaments lipophiles.

II .2. 2 Définition

L'émodine (1,3,8- trihydroxy- 6- méthylantraquinone) est un dérivé naturel de l'antraquinone et un ingrédient actif d'herbes chinoises, notamment *Rheum palmatum* (Wang et al. 2011), *Polygonum cuspidatum* (Wang et al. 2012a), *Polygonum multiflorum* (Lee et al.2011), *Aloe vera* (Naqvi et al. 2010) et *Cassia obtusifolia* (Yang et al. 2003). Ces herbes ont été largement utilisées comme médicaments traditionnels dans de nombreux pays, en particulier en Asie de l'Est. Actuellement, un certain nombre de chercheurs se concentrent sur les effets pharmacologiques de ce composé. Des revues précédentes ont résumé les propriétés anticancéreuses et anti-inflammatoires de l'émodine (Shrimali et al. 2013 ; Wei et al. 2013). Au cours des 3 dernières années, de nombreux rapports ont été publiés sur les effets anti- tumoraux et anti- inflammatoires de l'émodine. De plus, il a été démontré que l'émodine possède un large éventail d'effets pharmacologiques, tels que des activités antivirales, antibactériennes, anti- allergiques, anti- ostéoporotiques, antidiabétiques, immunosuppressives, neuroprotectrices et hépatoprotectrices. De plus, la propriété laxative de la métabolite végétale. Il dérive d'une anthrone émodine. C'est un acide conjugué d'une émodine.

II .2. 3 Structure :



1,3,8-trihydroxy-6-methyl-4a,9a-dihydroanthracene-9,10-dione

Figure II.1: Structure de l'émodine

Tableau II.1: propriétés physico-chimique de l'émodyne

	Propriétés
Formule brute	C ₁₅ H ₁₀ O ₅
Masse moléculaire	270.240 g/mol
Apparence	Solide orange
Densité	1.58+0.06 g/cm ³
Point de fusion	256 to 257 °C (493 to 495 °F ; 529 to 530 K)

II .2. 4 Pharmacologie :

1.3.2.4.1 Activité anticancéreuse :

Induction de l'apoptose

L'émodyne a inhibé de manière significative la croissance cellulaire de quatre lignées cellulaires de cancer de la vessie en modulant les modifications

épigénétiques de manière dépendante de la dose et du temps (Cha et al, 2015). Dans une autre étude, il a été démontré que l'émodyne (IC₅₀ = 3,70 µM) module l'expression des gènes liés à l'apoptose pour induire l'inhibition de la croissance et l'apoptose dans les cellules A549.

L'émodyne pourrait induire une inhibition de la croissance et l'apoptose dans les cellules MCF- 7 en modulant l'expression des gènes liés à l'apoptose.

L'émodyne a bloqué efficacement l'activité d'auto- renouvellement des cellules souches du gliome en supprimant les voies de signalisation cruciales de la souche impliquant Notch- 1, b- caténine et STAT3. L'émodyne a induit la dégradation protéosomale de l'EGFR/EGFRvIII en interférant avec son association avec Hsp90, entraînant une induction partielle de l'apoptose et une sensibilisation des cellules souches du gliome aux rayonnements ionisants (Kim et al., 2014b). Wang et al. ont rapporté que l'émodyne inhibait la prolifération des cellules HeLa du cancer du col de l'utérus humain en induisant l'apoptose par les voies intrinsèques mitochondriales et extrinsèques des récepteurs de mort (Wang et al., 2013). De plus, il a également été rapporté que l'émodyne potentialise l'apoptose induite par le ligand induisant l'apoptose liée au TNF par l'induction de récepteurs de mort et la régulation à la baisse des protéines de survie cellulaire dans les cellules de carcinome hépatocellulaire (Subramaniam et al., 2013).

L'émodine a inhibé de manière significative la prolifération des cellules cancéreuses du sein en régulant à la baisse les niveaux de protéine ER α (Huang et al., 2013). Xie et al. ont démontré que le stress oxydatif provoqué par l'émodine induisait l'apoptose dans les cellules HCT116 du cancer du côlon humain par une voie apoptotique mitochondriale p53 (Xie et al., 2014). Une étude similaire a montré que l'émodine pouvait inhiber la croissance des cellules cancéreuses colorectales LOVO via la régulation du rapport Bcl- 2/Bax et par son effet sur la voie de l'apoptose mitochondriale (Ma et Li, 2014a).

Vu l'importance de l'émodyne dans différents domaines, son utilisation est un peu limitée à cause de sa faible solubilité. Ce problème est corrigé par son inclusion dans la β -cyclodextrine ou le complexe formé de stœchiométrie 1 :1 présente une meilleure solubilité par rapport à celle de l'émodyne libre.

Jing Zhang et al [50] ont étudié la formation du complexe d'inclusion EMH@ β -CD, ce complexe d'inclusion a été synthétisé et caractérisé par différentes techniques telles que RMN du proton et la spectroscopie ultra-violette. Ainsi, la solubilité de l'EMH a été améliorée après la formation du complexe d'inclusion avec la β -CD.

Références bibliographiques

- [25] <https://www.analytice.com/analyse-dosage-anthraquinone-cas-84-65-1-laboratoire/#:~:text=L'anthraquinone%20est%20un%20d%C3%A9riv%C3%A9,obtenu%20%C3%A0%20partir%20du%20goudron.>
- [26](en) Müller-Lissner SA, « Adverse effects of laxatives: fact and fiction », *Pharmacology*, vol. 47 Suppl 1, 1993, p. 138-45 (PMID [8234421](#)).
- [27] S. R. Narayanan, G. K. Surya Prakash, Advait Murali et Sankarganesh Krishnamoorthy, « High-Performance Aqueous Organic Flow Battery with Quinone-Based Redox Couples at Both Electrodes », *Journal of The Electrochemical Society*, vol. 163, n° 7, 1^{er} janvier 2016, A1442–A1449 (ISSN [0013-4651](#) et [1945-7111](#), DOI [10.1149/2.1371607jes](#), [lire en ligne \[archive\]](#), consulté le 25 juin 2019).
- [28] Jan Bitenc, Niklas Lindahl, Alen Vizintin, Muhammad E. Abdelhamid, Robert Dominko et Patrik Johansson, « Concept and electrochemical mechanism of an Al metal anode – organic cathode battery », *Energy Storage Materials*, 25 juillet 2019 ([lire en ligne \[archive\]](#)).
- [29] Q. Huang, G.D. Lu, H.M. Shen, M.C. Chung, C.N. Ong, Anti-cancer properties of anthraquinones from rhubarb, *Med. Res. Rev.* 27 (2007) 609–630.
- [30] G. Srinivas, S. Babykutty, P.P. Sathiadevan, P. Srinivas, Molecular mechanism of emodin action: transition from laxative ingredient to an antitumor agent, *Med. Res.Rev.* 27 (2007) 591–608.
- [31] C.C. Lin, C.H. Chang, J.J. Yang, T. Namba, M. Hattori, Hepatoprotective effects of emodin from *Ventilago leiocarpa*, *J. Ethnopharmacol.* 52 (1996) 107–111.
- [32] C.H. Chang, C.C. Lin, J.J. Yang, T. Namba, M. Hattori, Anti-inflammatory effects of emodin from *ventilago leiocarpa*, *Am. J. Chin. Med.* 24 (1996) 139–142.
- [33] Y. Feng, S.L. Huang, W. Dou, S. Zhang, J.H. Chen, Y. Shen, J.H. Shen, Y. Leng, Emodin, a natural product, selectively inhibits 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and ameliorates metabolic disorder in diet-induced obese mice, *Br. J. Pharmacol.* 161 (2010) 113–126.

- [34] Y.C. Kuo, H.C. Meng, W.J. Tsai, Regulation of cell proliferation, inflammatory cytokine production and calcium mobilization in primary human T lymphocytes by emodin from *Polygonum hypoleucum* Ohwi, *Inflamm. Res.* 50 (2001) 73–82.
- [35] R.K. Goel, Gupta.G. Das, S.N. Ram, V.B. Pandey, Antiulcerogenic and antiinflammatory effects of emodin, isolated from *Rhamnus triquetrawall*, *Indian J. Exp. Biol.* 29 (1991) 230–232.
- [36] A.K. Garg, T.A. Buchholz, B.B. Aggarwal, Chemosensitization and radiosensitization of tumors by plant polyphenols, *Antioxid. Redox Signal.* 7 (2005) 1630–1647.
- [37] Y.T. Su, H.L. Chang, S.K. Shyue, S.L. Hsu, Emodin induces apoptosis in human lung adenocarcinoma cells through a reactive oxygen species-dependent mitochondrial signaling pathway, *Biochem. Pharmacol.* 70 (2005) 229–241.
- [38] G. Srinivas, R.J. Anto, P. Srinivas, S. Vidhyalakshmi, V.P. Senan, D. Karunagaran, Emodin induces apoptosis of human cervical cancer cells through poly(ADP-ribose) polymerase cleavage and activation of caspase-9, *Eur. J. Pharmacol.* 473 (2003) 117–125.
- [39] S.Z. Lin, W.T. Wei, H. Chen, K.J. Chen, H.F. Tong, Z.H. Wang, Z.L. Ni, H.B. Liu, H.C. Guo, D.L. Liu, Antitumor activity of emodin against pancreatic cancer depends on its dual role: promotion of apoptosis and suppression of angiogenesis, *PLoS One* 7 (2012) e42146.
- [40] Y.C. Chen, S.C. Shen, W.R. Lee, F.L. Hsu, H.Y. Lin, C.H. Ko, S.W. Tseng, Emodin induces apoptosis in human promyeloleukemic HL-60 cells accompanied by activation of caspase 3 cascade but independent of reactive oxygen species production, *Biochem. Pharmacol.* 64 (2002) 1713–1724.
- [41] Y. Wang, Q. Luo, X. He, H. Wei, T. Wang, J. Shao, X. Jiang, Emodin induces apoptosis of colon cancer cells via induction of autophagy in a ROS-dependent manner, *Oncol. Res.* 26 (2018) 889–899.
- [42] S.C. Wang, L. Zhang, G.N. Hortobagyi, M.C. Hung, Targeting HER2: recent developments and future directions for breast cancer patients, *Semin. Oncol.* 28 (2001) 21–29.
- [49] S. Wang, T. Chen, R. Chen, Y. Hu, M. Chen, Y. Wang, Emodin loaded solid lipid nanoparticles: preparation, characterization and antitumor activity studies, *Int. J. Pharm.* 430 (2012) 238–246.
- [50] J. Zhang, N. Li, D. Zhang, M. Dong, C. Wang, Y. Chen, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng.* 606 (2020) 125382.

*chapitre III : Méthodes quantiques utilisées pour l'étude du
complexe EMH@ β -CD.*

III.1 Méthodes semi-empiriques :

Les méthodes semi empirique offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier (les biomolécules) [51]. En effet dans un calcul ab initio le nombre d'intégrales à évaluer est d'environ N^4 , où N est le nombre de fonctions de base des orbitales atomiques, les intégrales à deux, à trois et quatre centres consomment beaucoup de temps.

Les méthodes semi-empiriques utilisent les fonctions de base de type Slater (STO) et seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs (les électrons de valence interviennent dans les liaisons chimiques et définissent donc les propriétés du système). Aussi, une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'Hamiltonien est toujours paramétré par comparaison avec des composés référence).

Plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées dont les plus connues sont AM1 [52], PM3 [53] et PM6 [54].

Dans nos calculs nous avons utilisé la méthode semi empirique PM3 proposée par Stewart en 1989 pour la localisation du minimum énergétique du complexe. La méthode PM3 utilise le même Hamiltonien du modèle AM1 mais la procédure de paramétrisation est différente, elle utilise un plus grand nombre de données atomiques de sorte à reproduire plus de propriétés moléculaires. La précision des prédictions thermochimiques est meilleur avec PM3, [55] ont obtenu de structures optimisées de CDs à l'aide de la méthode PM3 comparable à la structure cristallographique. Plus tard Lui et Guo [56], ont démontré que la méthode PM3 reproduit mieux les structures cristallines et prédit plus efficacement les interactions de liaison hydrogène que la méthode AM1.

III.2 La méthode PM6D3H4 :

PM6-D3H4 implémente les corrections de la liaison hydrogène et de la dispersion, [57].

Cette implémentation permet de modéliser des réactions, mais ne permet pas de conditions aux limites périodiques, c'est-à-dire qu'elle ne doit pas être utilisée pour modéliser des solides moléculaires du type de ceux rencontrés en chimie organique.

III .2. 1 .La fonction D3H4 dans PM6-D3H4 comporte trois parties :

(A) Une correction de la dispersion. Ceci utilise la méthode D3 de Grimme, non modifiée, avec des variables spécifiques à la méthode (ici PM6) : $s_6 = 0,88$, $alp = 22,0$, $rs_{18} = 1,0$, $rs_6 = 1,18$.

(B) La fonction de liaison hydrogène "H4" développée par ÅezáÄ et Hobza.

(C) Une correction pour le défaut connu dans PM6 selon lequel les interactions répulsives stériques hydrogène - hydrogène sont trop faibles. Pour plus de détails, voir : [58].

III.3.La fonctionnelle hybride B3LYP :

La fonctionnelle B3LYP est une fonctionnelle hybride GGA, c'est une combinaison entre la fonctionnelle d'échange B88 proposée par Becke en 1988 [59] et la fonctionnelle de corrélation LYP développée par Lee, Yang et Parr [60] d'où l'acronyme BLYP. Plus tard en s'appuyant sur le principe de la fonctionnelle hybride, Stephens et coll. [61] 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:

$$E_{xcB3LYP} = E_{xcLDA} + (E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + (E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + a(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad \text{(III.3)}$$

Avec: $a_0 = 0,20$, $a_x = 0,72$ et $a_c = 0,81$, sont des coefficients optimisées 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 :

$$E_{Bxc3LYP} = E_{Bx3LYP} + E_{Bc3LYP} = 0.2E_{HFx} + (1 - 0.2) + 0.72\Delta E_{Bx88} + 0.81E_{LYPc} + (1 - 0.81)W_{Nc} \quad \text{(III.3)}$$

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.

III.4 Etude des interactions intermoléculaires :

III .4. 1 Analyse par les orbitales 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 [62]. 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 (IV.1) récapitule les caractéristiques des orbitales naturelles liantes NBO.

Type NBO	Centre	Couche	L/NL	Symbole
Coeur 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*

Tableau III.1.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:

$$E^2 = \Delta E = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_i \epsilon_j} \quad (\text{III.4.1})$$

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

III .4. 2 Analyse des interactions non covalentes (NCI) :

La méthode d'analyse des interactions non covalentes est parmi les conséquences de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant d'une part la densité électronique du système, ρ qui est la quantité clé à partir de laquelle toutes les propriétés chimiques peuvent

en principe être obtenue et d'autre part le gradient de la densité réduit (DRG); $s(\rho)$ utilisé pour analyser la nature de ces interactions [63], tel que:

$$S(\rho) = \frac{|\nabla\rho|}{2(3\pi^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}} \quad (\text{III.4.2})$$

Deux situations se présentent:

- $s(\rho) \rightarrow \infty$ pour lequel ρ est prédominante par rapport à $\nabla\rho$ ($\rho \rightarrow 0$), cette situation correspond à des régions de faible densité.
- $s \rightarrow 0$ dont $\rho \rightarrow 0$ est prédominant par rapport à ρ , c'est à dire que même pour des valeurs élevées de ρ , le gradient réduit reste relativement très faible. Les points de l'espace concernés correspondant à cette situation, sont généralement les points critiques de liaisons (BCP) [64].

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

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (\text{III.4.2})$$

Caractérise la variation de la densité dans un plan perpendiculaire à l'axe internucléaire et elle peut être positive ou négative, c'est cette grandeur qui est utilisé dans la méthode NCI.

Les types d'interaction peuvent être mieux compris par les valeurs de ρ ainsi que le signe de, on distingue trois types d'interactions NCI [65]

III. 4. 2.1 Interactions fortes stabilisantes:

La nature de ce type de force peut être identifié par le signe négatif de ($\lambda_2 < 0$) et des valeurs de densité légèrement supérieures (c'est-à-dire $0,005 < \rho < 0,05$ au). Cette interaction à effet attractif est généralement engendrée entre les groupements donneurs et accepteurs à l'intérieur du système, elle est bi-centrique, et hautement localisée. Ce type de contribution est appelée aussi liaison hydrogène [66].

III. 4. 2.2 Interactions forte déstabilisantes:

L'identification de cette force est définie par valeurs de densité légèrement supérieures (c'est-à-dire $0,005 < \rho < 0,05$ au) [65-66].

III. 4. 2.3 Interactions faibles ou de Van der Waals:

Les interactions de Van Der Waals sont considérées comme un facteur important qui contribue d'une façon significative à l'énergie totale du système. Elles correspondent à des valeurs négligeables de (ρ) et ne sont identifiées que par la faible valeur de (λ_H) (c'est-à-dire, $\rho < 0,005$ au) [65-66].

III. 4. 2.4 . Visualisation des interactions non covalentes :

L'analyse NCI est essentiellement graphique, elle permet la visualisation des interactions au moyen d'une échelle de couleur uniforme quel que soit le code utilisé. Ainsi, les interactions spécifiques aux liaisons hydrogène sont en bleu, les liaisons de répulsion stérique sont en rouge et les liaisons de Van der Waals sont en vert comme il est montré sur la figure (III.5).

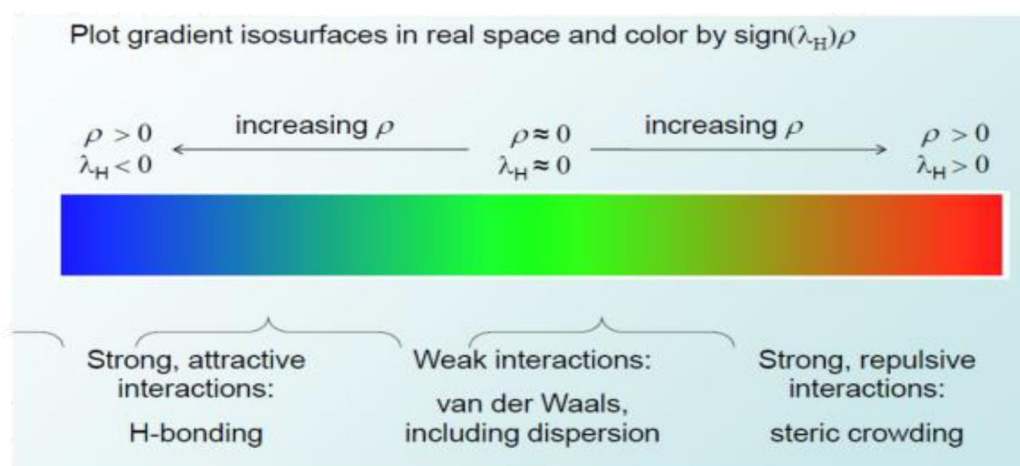


Figure III.1: Echelle de couleur pour la représentation des interactions NCI.

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 CD avant complexation [67]. 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 [68]. 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 [69].

III .4. 3 .L'analyse RMN ^1H :

La spectroscopie RMN s'est révélée être un outil exceptionnel pour élucider la structure et la conformation moléculaire. Des calculs ab initio et DFT (théorie fonctionnelle de la densité) des constantes de blindage RMN à des niveaux théoriques très précis sont disponibles dans la littérature [71].

Les méthodes largement utilisées pour calculer les déplacements chimiques sont les suivantes : IGLO (orbitale localisée de jauge individuelle), LORG (origine localisée ou loacorbitale) et GIAO (jauge indépendante ou invariante ou orbitale atomique incluse). L'approche GIAO [72] est connue pour donner des déplacements chimiques satisfaisants pour différents noyaux [72-74] de molécules plus grosses, mais ces calculs de chimie quantique doivent souvent être limités à des molécules isolées (en phase gazeuse) et dans certains cas préférés (optimisés). structures, tandis que les spectres RMN expérimentaux sont généralement des moyennes statiques affectées par des processus dynamiques tels que des équilibres conformationnels ainsi que des interactions intra et / ou intermoléculaires. Nous avons décrit précédemment la synthèse et les calculs RMN GIAO pour certains nouveaux dérivés de 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one [75-76].

Références bibliographiques :

- [51] Dewar, M. J., Zuehlke, S., Healy, E.G., Stewart, J. J. P., *J. Chem. Soc.*, 107, 3902, (1985).
- [52] Stewart, J. J. P., *J. Comput. Chem.*, 10, 209 (1989).
- [53] Stewart, J. J. P., *J. Mol. Model.* 13, 117 (2007).
- [54] Avakyan, V. G., Nazarov, V. B. et al., *A. Russ. Chem. Bull*, 48, 1833 (1999).
- [55] Li, X. S.; Liu, L.; Mu, T. W. et Guo, Q-X. *Manatsh. Chem.*, 131, 849 (2000).
- [56] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* B136, 864 (1964).
- [57] Jan Åezá et Pavel Hobza, "Advanced Corrections of Hydrogen Bonding and Dispersion for Semiempirical Quantum Mechanical Methods", *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2012 8 (1), 141-151 DOI : 10.1021/ct200751e.
- [58] Vorlová, B. ; Nachtigallová, D.; Jirásková-Vaníková, J.; Ajani, H.; Jansa, P.; Åezá, J.; Fanfrlík, J.; Otyepka, M.; Hobza, P.; Konvalinka, J.; Lepšík, M. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2015 , 89 , 189–197.
- [59] Lee, C., Yang, W., Parr, R.G. *Phys. Rev. B*, B 37,785 (1988). Stephens, P. J., Frank, J., Cary, F., Frisch, M. J., *J. Phys. Chem.*, 98, 11623 (19)
- [60] Lee, C., Yang, W., Parr, R.G. *Phys. Rev. B*, B 37,785 (1988).
- [61] Stephens, P. J., Frank, J., Cary, F., Frisch, M. J., *J. Phys. Chem.*, 98, 11623 (1994).
- [62] Parr R.G., Szentpály, L.; Liu, S. J. *Am. Chem. Soc.* 199,121, (1977)
- [63] Erin R. Johnson et al., *Revealing Non covalent Interactions*, *J. Am. Chem. Soc.* 132,6498–6506 (2010).
- [64] Belarouci S, Thèse de doctorat, "Etude des propriétés locales des semi-conducteurs soumis à des forces externes", Université Abou Baker Belkaid, Tlemcen (2019).
- [65] Vanessa Riffet, Thèse de doctorat, "Interactions non-covalentes et propriétés physico-chimiques de petits systèmes biologiques": Approches théoriques. Ecole polytechnique France, (2014).
- [66] Martin Novák, Thèse de doctorat, "Computational Modeling of Supramolecular Interactions in Biological and Material Chemistry", Faculty of Science, Masaryk University, (2018).

- [67] Kfoury M. "Préparation, caractérisation physicochimique et évaluation des propriétés biologiques de complexes d'inclusion à base de cyclodextrines : applications à des principes actifs de type phénylpropanoïdes. Biotechnologies". Université du Littoral Côte d'Opale, université du Liban (2015).
- [68] Nicolescu,C., Arama,C., Monciu, C.M." Preparation and characterization of inclusion complexes between repaglinide and β -cyclodextrin, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and randomly methylated β -cyclodextrin". *Farmacia*.58(1), 78–88, (2010).
- [69] Takahashi, A.I., Veiga, F.J.B., Ferraz, H.G. "A literature review of cyclodextrin inclusion complexes characterization - Part III: differential scanning calorimetry and thermogravimetry". *Int. J. Pharm. Sci.Rev. Res.* 12(1), 16–20, (2012).
- [70] Bouchemella Houria , thèse de doctorat "Étude par modélisation moléculaire des interactions dans le système supramoléculaire : α -Terpinéol/ β -Cyclodextrine, université de Guelma,2020.
- [71] Schleyer PVR, Allinger NL, Clark T, Gasteiger J, Kolmann PA, Schaefer HF, Schreiner PR. *The encyclopedia of computational chemistry*. John Wiley & Sons; Chichester: 1998. [Google Scholar]
- [72] Ditchfield R. Self-consistent perturbation theory of diamagnetism. I A gauge-invariant LCAO method for N.M.R. chemical shifts. *Mol Phys.* 1974;27:789–807. [Google Scholar]
- [73] Barfiled M, Fagerness PJ. Density Functional Theory/GIAO Studies of the ^{13}C , ^{15}N , and ^1H NMR chemical shifts in aminopyrimidines and aminobenzenes: relationships to electron densities and amine group orientations. *J Am Chem Soc.* 1977;119:8699–8711. [Google Scholar]
- [74] Manaj JM, Maciewska D, Waver I. ^1H , ^{13}C and ^{15}N NMR and GIAO CPHF calculations on two quinoacridinium salts. *Magn Reson Chem.* 2000;38:482–485. [Google Scholar]
- [75] Yüksek H, Gürsoy Ö, Çakmak İ, Alkan M. Synthesis and GIAO NMR calculation for some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and

experimental ¹H and ¹³C chemical shifts. *Magn Reson Chem.* 2005;43:585–587. [PubMed] [Google Scholar]

[76] Yüksek H, Çakmak İ, Sadi S, Alkan M. Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and experimental ¹H and ¹³C chemical shifts. *Int J Mol Sci.* 2005;6:219–229. [PubMed] [Google Scholar]

chapitre IV : Résultats et Discussions

IV.1 Objectifs de l'étude

Le complexe étudié dans ce travail a été étudié expérimentalement par H et al [78] qui a basé sur la préparation et la caractérisation du complexe d'inclusion EMH@ β -CD en solution aqueuse. À l'aide de la technique de calorimétrie par titrage isotherme ainsi que les techniques spectrales RMN ^1H , IR et UV-Vis, les auteurs ont confirmé la formation du complexe d'inclusion EMH@ β -CD avec une stœchiométrie 1:1. Cette étude n'a pas importé aucune information sur la structure ainsi que sur les interactions intermoléculaires établies entre l'EMH et la β -CD au cours de la formation du complexe d'inclusion EMH@ β -CD.

L'objectif de notre travail computationnel est de traiter théoriquement le complexe d'inclusion EMH@ β -CD pour prédire sa géométrie tridimensionnelle est quantifier les interactions intermoléculaires dans trois environnement : vide, eau ($\epsilon=78.5$) et benzène ($\epsilon=2.27$) de différents polarités. Les deux analyses NBO et NCI-RDG sont choisi pour étudier les interactions intermoléculaires responsables de la stabilisation du complexe EMH@ β -CD dans différents environnement.

IV.2 Méthodologie de calcul suivie

La modélisation du complexe d'inclusion EMH@ β -CD de stœchiométrie 1 :1 a été réalisée théoriquement par les deux méthodes semi empirique PM6D3H4 et la méthode hybride B3LYP/6-31G dans les trois environnements (vide, benzène et eau) ; La méthodologie suivie pour atteindre notre objectif consiste à construire le complexe d'inclusion EMH@ β -CD à partir d'une molécule EMH et une molécule β -CD optimisées selon les étapes suivantes :

Premièrement, la structure moléculaire du EMH a été construite par le logiciel Gaussview06 et optimiser sans aucune contrainte par la méthode semi empirique PM6D3H4 implémentée dans le programme MOPAC [1] ; la structure de la molécule β -CD a été extraite de la base de donnée du logiciel Chem3D [78] et optimiser par la méthode PM6D3H4.

Le complexe d'inclusion EMH@ β -CD a été construit par l'introduction de la molécule invitée EMH dans la cavité de la molécule hôte β -CD selon les deux modèles illustrés dans la Figure IV.1.

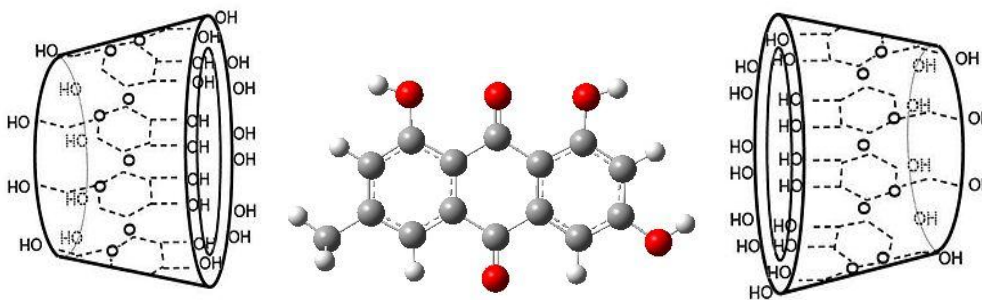


Figure IV.1: Les deux modèles proposés (orientation A et orientation B) du complexe EMH@ β -CD

Après construction des deux modèles nommés orientation A et B, leurs structures ont été optimisées dans le vide, le benzène et l'eau par la méthode PM6D3H4 pour obtenir des structures stables de plus basse énergie. Ensuite, un calcul d'énergie (single point) a été effectué par la méthode hybride B3LYP/6-31G.

Après avoir optimisé et obtenu les structures les plus favorables, elles sont soumises sous une série d'analyse computationnelles pour définir différentes propriétés telles que : calcul des spectres Infra-rouge et RMN du proton, les analyses NBO et les analyses NCI.

Pour réaliser toutes ces analyses, les logiciels suivants ont été utilisés :

- Le logiciel MOPAC 16[78], pour effectuer les optimisations par la méthode semi-empirique PM6D3H4.
- Le logiciel Gaussian09 [78] a été appliqué pour faire les calculs, énergie, spectres IR et RMN¹ ainsi que l'analyse NBO.
- La visualisation des structures optimisées a été faite par le logiciel GaussView06[78].
- Les analyses NCI-RDG ont été obtenues par les logiciels Multiwave function WFN [78] et visual molecular dynamicsVMD[78].

IV.3 Résultats et discussions :

IV .3. 1.Analyse des différentes composantes énergétiques :

Afin d'estimer la stabilité du complexe d'inclusion EMH@ β -CD, nous avons calculé les énergies de complexation ainsi que les écarts énergétiques entre les énergies des orbitales frontières qui sont liées directement à la stabilité du complexe.

Les énergies sont calculées pour les deux modèles : orientation A et orientation B dans le vide, dans le benzène et dans l'eau par les deux méthodes PM3D3H4 et B3LYP/6-31G.

Tableau IV.1: Energie de complexation et les énergies des orbitales frontières obtenues dans différents environnements par la méthode PM6D3H4

PM6D ₃ H4	Dans le vide		Dans l'eau		Dans le benzène	
	Orientation A	Orientation B	OrientationA	Orientation B	Orientation A	Orientation B
E (kcal/mol)	-1823.786	-1899.489	-1910.515	-1907.004	-1874.280	-1864.072
ΔE (kcal/mol)	-38.378	-114.081	-125.107	-121.596	-88.872	-78.664
HOMO (eV)	-9.844	-9.687	-10.053	-9.889	-9.897	-9.667
LUMO (eV)	-2.052	-2.002	-2.516	-2.261	-2.101	-1.989
$\Delta E(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$	-7.792	-7.685	-7.537	-7.628	-7.796	-7.687
μ (Debye)	5.032	4.196	11.849	7.564	7.183	7.634

Il est bien clair d'après le tableau ci-dessus que les énergies de complexation sont négatives ce qui indique que le complexe d'inclusion formé EMH@ β -CD est stable et est thermodynamiquement favorable. Cette énergie de complexation ΔE varie de -125.107 jusqu'à -38.378 kcal/mol suggérant que l'orientation A est la plus favorable dans les trois environnements (vide, benzène et eau). La plus faible ΔE est obtenue pour l'orientation A dans l'eau ce qui est expliqué par forte interaction entre le complexe et les molécules de l'eau qui les entourent.

Un autre paramètre reflétant la stabilité et la résistance à la lumière des systèmes moléculaires qui est ΔE ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$). Il est de l'ordre de 7eV pour tous les modèles étudié suggérant une stabilité relativement proche. Le moment dipolaire qui est une mesure directe de la polarité d'une molécule atteint son maximum dans l'orientation A du complexe EMH@ β -CD dans l'eau ce qui confirme l'amélioration de la solubilité apparente d'EMH après inclusion dans la β -CD.

Tableau IV.2: Energie de complexation et les énergies des orbitales frontières obtenues dans différents environnements par la méthode B3LYP/6-31G

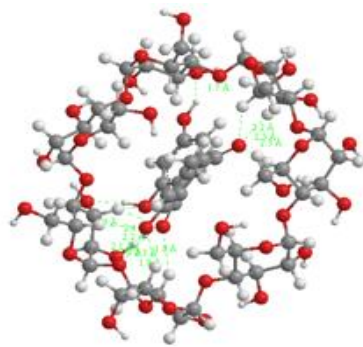
B3LYP/6-31G	Dans le vide		Dans l'eau		Dans le benzène	
	Orientation A	Orientation B	Orientation A	Orientation B	Orientation A	Orientation B
E (kcal/mol)	-3280143.296	-3280800.326	-3280079.916	-3280130.773	-3280137.048	-3280150.226
HOMO (eV)	-3.054	-6.342	-6.709	-6.5335	-6.675	-6.333
LUMO (eV)	-6.516	-2.916	-3.880	-3.358	-3.198	-3.011
$\Delta E(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$	-3.462	-3.426	-2.823	-3.175	-3.477	-3.322
μ (Debye)	3.071	4.9613	13.553	7.309	10.259	9.285

Les résultats des calculs des énergies par la méthode B3LYP/6-31G sont récapitulés dans le tableau IV.2, les mêmes constatations que celles de la méthode PM6D3H4 sont observées montrant que :

- ❖ le complexes EMH@ β -CD est stable pour les deux orientations et dans chaque environnement.
- ❖ L'écart énergétique $\Delta E (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$ est réduit jusqu'à 3eV pour tous les modèles.
- ❖ Le complexe d'inclusion EMH@ β -CD dans l'orientation A en présence de l'eau est le plus polaire.

IV .3. 2 : Structures géométriques des complexes optimisés :

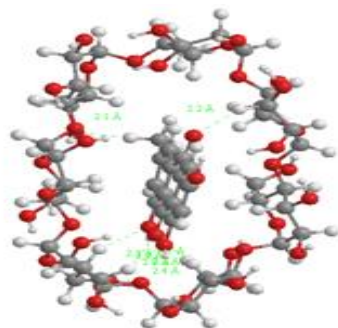
Les structures de plus basses énergies obtenues par optimisation de géométries des deux orientations A et B dans le vide, dans le benzène et dans l'eau montre une pénétration partielle de l'EMH dans la cavité de la β -CD et ceci est dû à la structure tridimensionnelle de la molécule invitée EMH qui est supérieur à celui de la cavité. Les différents groupements fonctionnels de l'EMH ainsi que les C-H sont engagés en interaction avec l'intérieur hydrophobe de la cavité de la β -CD et ses extrémités hydrophyles (étroite et larges). La zone de contact entre les deux molécules hôte et invitée est gouvernée par un grand nombre d'interactions avec une distance intermoléculaires inférieure à 3 Å. Au cours de la formation du complexe EMH@ β -CD la β -CD a perdu sa forme conique, cette déformation est due à l'adaptation entre les deux partenaires pour assurer une meilleure stabilité du complexe d'inclusion EMH@ β -CD étudié. La déformation est importante dans l'eau et le benzène.



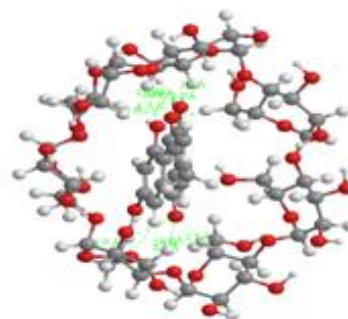
Orientation A dans le vide



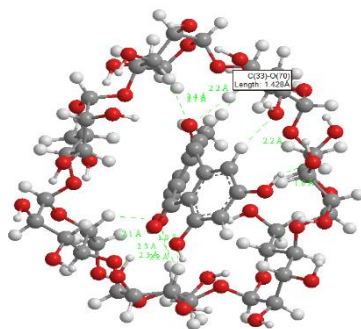
Orientation B dans le vide



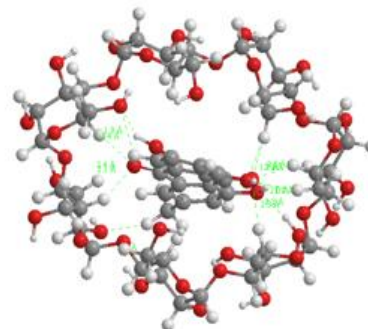
Orientation A dans l'eau



Orientation B dans l'eau



Orientation A dans le benzène



Orientation B dans le benzène

Figure IV.2: Structures géométriques des complexes EMH@ β -CD dans le vide, dans le benzène et dans l'eau optimisées par la méthode semi-empirique PM6D3H4

IV .3. 3 .Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO)

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

D'après la figure ci-dessous, l'orbitale HOMO est localisée sur la molécule EMH et sur les doublets libres des oxygènes des hydroxyles secondaires ou primaires. Les oxygènes interglucosidiques jouent aussi le rôle d'un donneur d'électron. Tandis que les orbitales LUMO sont localisées entièrement sur la molécule invitée (orbitale π^*) suggérant les transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$.

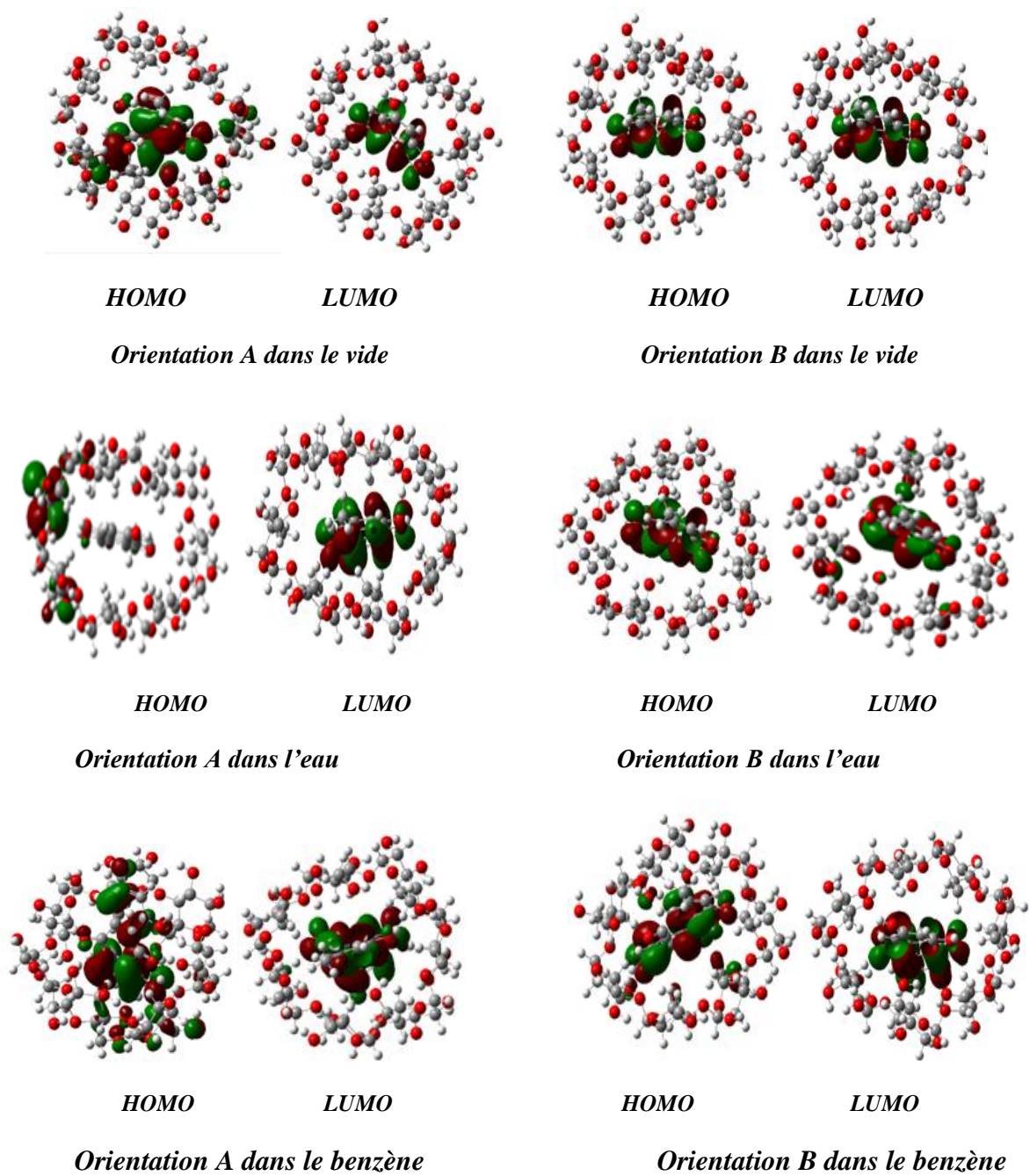
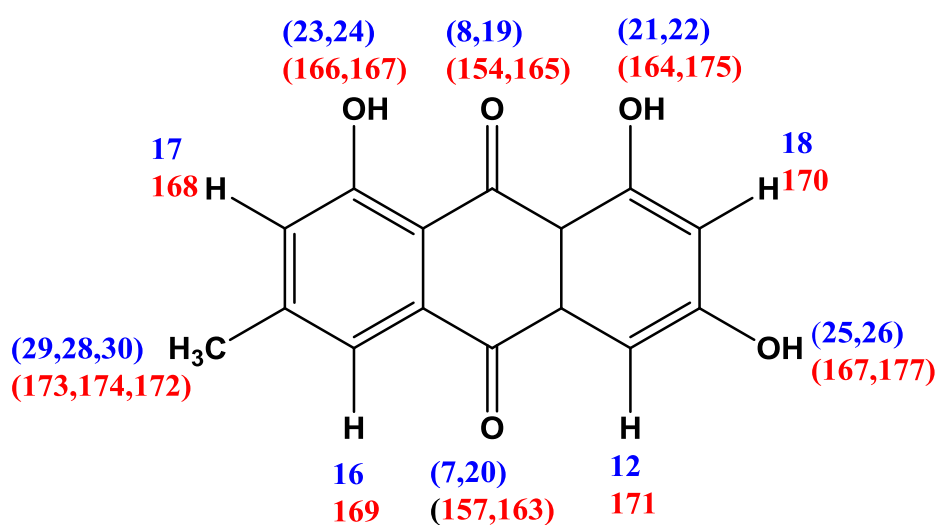


Figure IV.3: Distribution électronique de densité d'HOMO et LUMO pour les complexes EMH@ β -CD dans : le vide, eau et benzène

IV.3.4 Les analyses spectrales :

IV.3.4.1 L'analyse RMN ^1H :

Dans cette partie, nous avons calculé les déplacements chimiques des différents protons d'EMH libre et complexée en utilisant l'approche des Orbitales Atomiques Invariantes de Gauge (GIAO). Les calculs ont été effectués aux niveaux théorique B3LYP/6-31G. Les valeurs des déplacements chimiques ^1H (δ en ppm) ont été référencées au Tetra Methyl Silane (TMS) au même niveau théorique ($\delta = -0.89$ ppm). L'effet de solvant D_2O a été modélisé à l'aide du modèle IEFPCM, avec la constante diélectrique $\epsilon = 78.36$. La Figure IV.4 présente le système de numérotation utilisée pour les calculs de RMN.



* numérotation de EMH libre

* numérotation d'EMH dans le complexe

Figure IV.4. Numérotation de l'EMH

Tableau IV.3: Les valeurs de déplacement chimique en (ppm) d'EMH avant et après complexation, calculées par la méthode GIAO au niveau théorique B3LYP/6-31G

	EMH	EMH@ β -CD Orientation A	EMH@ β -CD Orientation B
H12 (171)	7.513	7.413	8.046
H16 (169)	7.987	7.743	7.785
H17 (168)	6.819	7.452	7.440
H18 (170)	6.182	6.874	6.515
H22(175)	5.157	6.941	6.868
H24(176)	5.073	14.298	13.96
H26(177)	5.039	6.998	9.499
H28(173)	2.645	2.819	3.401
H29(172)	2.731	5.464	2.847
H30(174)	2.033	3.096	3.552

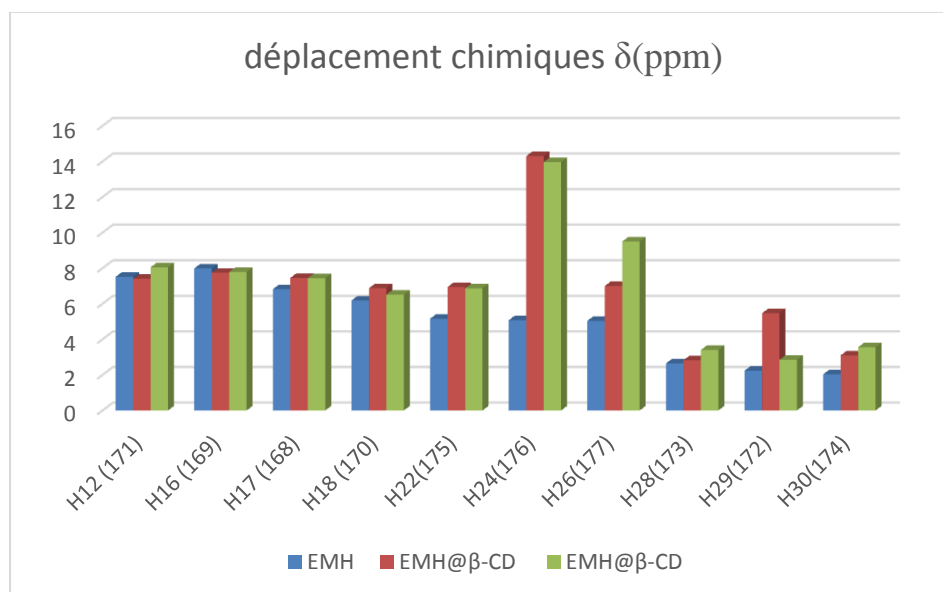


Figure IV.5. Déplacement chimiques de l'EMH avant et après complexation

Après formation du complexe d'inclusion EMH@ β -CD, tous les atomes de la molécule invitée sont maintenus en interaction mutuelle avec les atomes de la molécule hôte et les hydrogènes de l'EMH sont les plus affectés par ce phénomène. Pour montrer la sensibilité des hydrogènes de la molécule invitée au phénomène de complexation nous avons calculé les

déplacements chimiques des hydrogènes avant et après interactions avec la β -CD. Les déplacements chimiques récapitulés dans le tableau ci-dessus sont calculés par la méthode B3LYP/6-31G dans l'eau selon l'équation suivante :

$$\delta = \delta_{\text{H}} - \delta_{\text{TMS}}$$

Il est clair d'après ce tableau que tous les déplacements d'EMH ont subi une modification après complexation dans la β -CD (voir section NBO). Par exemple le déplacement chimique du H24 est de 5.073 ppm dans l'EMH libre et qui est devenu 14.298 ppm dans l'orientation A et 13.96 ppm dans l'orientation B après complexation avec la β -CD ce qui confirme son importante interaction de stabilisation.

IV. 3. 4.2 L'analyse Infra-rouge

La spectrophotométrie à transformée de Fourier FTIR est utilisée depuis plusieurs années pour l'identification de la formation des complexes d'inclusion ainsi, l'inclusion est confirmée par la disparition ainsi que la modification de l'intensité ou le déplacement des bandes caractéristiques [79].

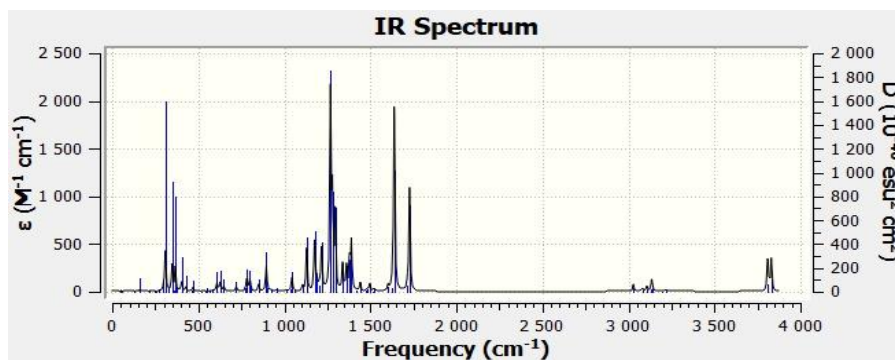


Figure IV.5. Spectre Infrarouge de l'émodyne par la méthode B3LYP/6-31 G

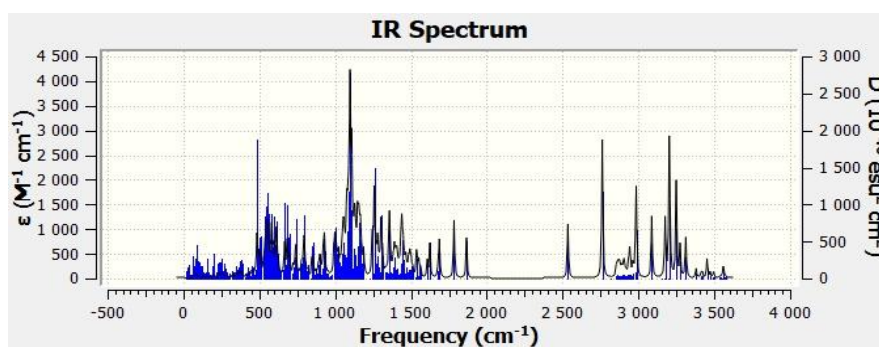


Figure IV.6. Spectre Infrarouge d'orientation A par la méthode B3LYP/6-31 G

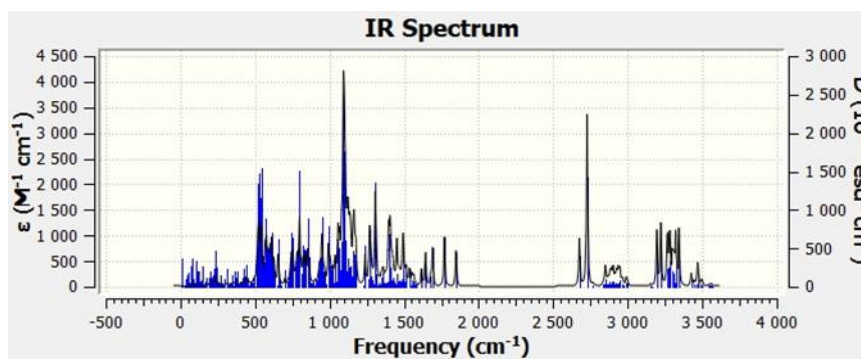


Figure IV.7. Spectre Infrarouge d'orientation B par la méthode B3LYP/6-31 G

Tableau IV.4: Fréquences vibrationnelles (cm⁻¹) de quelques bandes caractéristiques de l'EMH avant et après complexation dans la β-CD dans le vide (- EMH libre,- EMH dans le complexe)

	EMODIN	EMH expérimental [1]	EMH@β-CD Orientation A	EMH@β-CD Orientation B
O21-H22 O164-H175	3663.998	3388-3460	2438.04	2574.061
O25-H26 O167-H177	3667.249		2970.463	2623.729
O23-H24 O166-H167	3685.056		2656.582	3140.651
O8-H19 O154-H165	1651.465	1622	1716.525	1703.25
C7=O20 O157-H163	1662.470		1795.765	1812.831

Dans le tableau ci-dessus sont données les fréquences de vibrations de quelques bandes caractéristique de l'EMH avant et après complexation obtenues par un calcul B3LYP/6-31G et corrigés par un facteur de 0.962.

Toutes les vibrations des groupements O-H et C=O ont été modifiées largement après complexation dans la β-CD à cause de leur engagement dans des liaisons hydrogènes avec les hydroxyles primaires et secondaires de la molécule hôte ce qui est présenté dans les spectres IR de l'EMH et EMH@β-CD.

IV .3. 5.I 'Analyse des orbitales naturelles de liaisons (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 de charge ou les interactions conjuguées dans ce type de systèmes [78].

L'analyse des populations NBO réalisées dans cette étude devrait confirmer la contribution dans la stabilité du complexe. Les énergies de stabilisation résultant de la théorie de micro-perturbations du second ordre sont rapportées selon l'équation :

$$E(2) = q_i F(i,j) / \epsilon_j - \epsilon_i \quad (\text{IV.3.5})$$

Où: q_i est l'occupation de l'orbitale donneur, $F(i, j)$ est l'opérateur de Fock et ϵ_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

Tableau IV.5: Fréquences vibrationnelles (cm-1) de quelques bandes caractéristiques de l'EMH avant et après complexation dans la β -CD dans le vide

Donneur	accepteur	$E^{(2)}$ kcal/mol	Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$ kcal/mol
Orientation A			Orientation B		
BD(1) O75H145	BD*(1) O167-H177	1.08	LP (1) O47	BD*(1) O164-H175	2.58
LP (2) O49	BD*(1) O164-H175	11.90	LP (2) O47	BD*(1) O164- H175	36.03
LP (1) O63	BD*(1) C162-H172	1.00	LP (1) O63	BD*(1) O167-H177	3.80
LP (1) O75	BD*(1) O167-H177	1.27	LP (2) O63	BD*(1) C161-H171	4.27
LP (2) O75	BD*(1) O167-H177	27.49	LP (2) 65	BD*(1) C162-H172	4.74
LP (1) O56	LP*(1) H176	17.53	LP (1) O76	BD*(1) O166-H176	1.77
BD (2)C154-O165	BD*(1) C9-H88	2.73	BD (2) C149-C150	BD*(1) O64-H138	1.17
BD (2) C156-C161	BD*(1) C39-H121	1.51	BD (2) C151-C152	BD*(1) C27 - H 107	2.27
BD (2) C157-O163	BD*(1) C35-H116	1.12	BD (2) C154-O165	BD*(1) C35-H116	4.25
LP (1) O163	BD*(1) C29- H109	1.41	BD (2) C157-O163	BD*(1) C23-H102	1.40
LP (1) O163	BD*(1) C33-O70	0.07	LP (1) O163	BD*(1) C15-H93	2.45
LP (1) O163	BD*(1) C33-H114	1.79	LP (1) O163	BD*(1) C17-H 95	1.99
LP (1) O163	BD*(1) C35-H116	1.39	LP (1) O164	BD*(1) C41-H123	3.67
LP (2) O163	BD*(1) C29-H109	2.31	LP (1) O165	BD*(1) C35-H116	1.58
LP (2) O163	BD*(1) C33-H114	1.31	LP (1) O165	BD*(1) C41-H123	5.36
LP (1) O164	BD*(1) O48-H129	6.52	LP (1) O166	BD*(1) C33 -H114	1.67
LP (1) O165	BD*(1) C15-H 93	1.53	LP (2) O166	BD*(1) C33-H114	4.01
LP (1) O165	BD*(1) O48 -H129	6.32	BD*(1)O164-H175	BD*(1) C42-O78	1.05
LP (1) O166	BD*(1) C11-H90	2.98	BD*(1) O164-H175	BD*(1) O47-H128	1.09
LP (1) O166	BD*(1) C17-H95	3.20	BD*(1) O166-H176	BD*(1) C39-H121	1.94
LP (2) O166	BD*(1) C11-H90	3.23			
LP (2) O166	BD*(1) C17-H95	3.90			
LP (2) O167	BD*(1) O74-H144	2.72			

Tableau IV.6: Energies de stabilisation E(2) en (kcal/mol) pour les interactions donneur-accepteur les plus importantes des complexes EMH@β-CD calculées par la méthode B3LYP/6-31G, dans le benzène.

Donneur	accepteur	E ⁽²⁾ kcal/mol	Donneur	Accepteur	E ⁽²⁾ kcal/mol
Orientation A			Orientation B		
LP (1)O69	BD*(1)C161-H171	5.69	LP(1)O53	BD*(1)O167-H177	1.12
LP (1)O73	BD*(1)C162-H173	3 .08	LP(2)O53	BD*(1) O167-H177	13.34
LP (2)O73	BD*(1)C162-H173	3.46	LP(1)O54	BD*(1)C162-H173	1.67
LP (2) O75	BD*(1) O167-H177	19.67	LP(1)O71	LP*(1)H176	9.34
BD (1) C11- H 90	LP*(1) H176	1.14	LP(2)O71	LP*(1) H 176	2.37
LP (1)O56	LP*(1) H176	6.57	BD(2)C152C153	BD*(1) C23-H102	1.09
LP (2)O56	LP*(1) H176	3.02	BD(2)C154O165	BD*(1) C29-H 109	3.67
BD(2)C154-O165	BD*(1) C9-H88	1.03	BD(2)C157O163	BD*(1) C17-H95	2.86
BD(2)C156- C161	BD*(1) C39-H121	1.09	LP (1)O163	BD*(1) C11-H90	1.61
BD(2)C 157- O163	BD*(1) C33-H 114	1.93	LP (1)O163	BD*(1) C17-H95	2.49
BD(2)C157- O163	BD*(1) O59-H 135	1.87	LP (2)O163	BD*(1) C11-H90	1.61
LP (1)C151	BD*(1) C29-H 109	1.00	LP (1)O164	BD*(1) C36-H117	2.39
LP (1)O163	BD*(1) C27-H 107	1.84	LP (1)O164	BD*(1) C42-H124	1.58
LP (1)O163	BD*(1) C33-H 114	3.34	LP (2)O165	BD*(1) C35-H116	1.11
LP (1)O163	BD*(1) O59-H 135	1.30	LP (1)O166	BD*(1) O64-H138	14.15
LP (1)O164	BD*(1) C9-H 88	1.92	LP (2)O164	BD*(1) C42-H124	2.97
LP (1)O164	BD*(1) O48-H129	2.21	LP (1)O165	BD*(1) C35-H116	8.02
LP (2)O164	BD*(1) C9- H88	1.86	LP (2) O166	BD*(1) O64-H138	2.37
LP (1) O165	BD*(1) C9-H88	1..39			
LP (1)O165	BD*(1) O48-H129	6.23			
LP (2)O166	BD*(1) C11- H 90	1.74			
LP (2)O166	BD*(1) C17- H95	2.94			
LP (2)O167	BD*(1) O74 -H144	1.60			

Tableau IV.7:Energies de stabilisation $E^{(2)}$ en (kcal/mol) pour les interactions donneur-accepteur les plus importantes des complexes $EMH@β$ -CD calculées par la méthode B3LYP/6-31G, dans l'eau.

Donneur	accepteur	$E^{(2)}$ kcal/mol	Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$ kcal/mol
Orientation A			Orientation B		
LP (1) O50	BD*(1) O166-H176	3.19	LP (1) O58	BD*(1) O167-H177	3.19
LP (1) O63	BD*(1) C162-H172	2.17	LP (2) O58	BD*(1) C 161-H 171	1.90
LP (1) O63	BD*(1) C162H172	7.44	LP (2) O58	BD*(1) O167-H177	15.42
BD (2) C148 -C153	BD*(1) C41-H123	1.40	LP (1) O63	BD*(2) C 159-C160	1.26
BD (2) C157- O163	BD*(1) O69-H 141	2.07	LP (1) O71	BD*(1) O166-H176	7.81
BD (1) O166-H176	BD*(1) C5-H83	1.77	LP (2) O71	BD*(1) O166-H176	2.21
BD (1) O166-H176	BD*(1) C11- H 90	1.71	BD (2) C154 O165	BD*(1) C29 - H 109	3.51
LP (1) O163	BD*(1) C 33 -H114	4.61	BD (2) C155 C158	BD*(1) O47-H 128	1.54
LP (1) O164	BD*(1) C9 - H88	2.35	LP (1) O163	BD*(1) C11-H 90	1.54
LP (1) O164	BD*(1) O48 H129	1.28	LP (1) O163	BD*(1) C15 -H93	1.15
LP (2) O164	BD*(1) O48 -H129	2.91	LP (2) O163	BD*(1) C11 -H 90	1.25
LP (1) O165	BD*(1) C3 -H 81	5.13	LP (1) O164	BD*(1) C36 -H 117	2.56
LP (1) O165	BD*(1) C9 -H 88	2.72	LP (1) O164	BD*(1) C42 -H 124	3.54
LP (2) O166	BD*(1) C5 -H 83	2.61	LP (2) O164	BD*(1) C42 -H 124	2.33
LP (2) O166	BD*(1) C11-H 90	2.66	LP (1) O165	BD*(1) 29 -H 109	1.02
BD*(1) O166-H176	BD*(1) C5 - H 83	1.80	LP (1) O165	BD*(1) C35-H116	5.17
BD*(1) O166-H176	BD*(1) C11- H 90	1.76	LP (2) O165	BD*(1) C35-H116	1.48
			LP (1) O 166	BD*(1) O64-H138	10.85
			LP (2) O 166	BD*(1) O 64 -H138	2.98
			BD*(1) O166H176	BD*(1) C35-H 116	1.69

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

L'analyse NBO effectuée sur le complexe $EMH@β$ -CD dans le vide pour les deux orientations A et B a montré que l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ varie de 0.07 à 11.90, et entre 1.05 et 36.03 Kcal /mol pour A et B respectivement.

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

LP→BD* liaison d'hydrogène

LP→LP*(liaison forte)

BD→BD*(interaction de Van Der Waal)

Dans l'orientation A l'interaction donneur et accepteur de plus haute énergie est observée entre LP(2) O₄₉ et BD* O146-H175 $E^{(2)} = 11.90$ Kcal/mol (liaison hydrogène) ; Alors que la

plus faible interaction est obtenue entre LP(1) O163 → BD*(1) C33-O70 $E^2 = 0.07$ Kcal/mol (interaction de VDW)

Dans l'orientation B l'interaction donneur et accepteur de plus haute énergie est observée entre LP (2) O 47 et BD*(1) O 164 - H 175 $E^2 = 36.03$ Kcal/mol (liaison hydrogène) ; alors que la plus faible interaction est obtenue entre BD*(1) O 164 - H 175 et BD*(1) C 42 - O 78 $E^2 = 1.05$ Kcal/mol.

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

L'analyse NBO effectuée sur le complexe EMH@β-CD dans le benzène pour les deux orientations A et B a montré que l'énergie de stabilisation E_2 varie de 0.03 à 19.67, et entre 1.06 et 14.15 Kcal/mol pour A et B respectivement.

Dans l'orientation A l'interaction donneur-accepteur de plus basse énergie est remarquée entre BD (2) C 154 - O 165 et BD*(1) C 9 -H 88 $E_2 = 0.03$ Kcal/mol ; tandis que la plus grande énergie est observée entre LP (2) O 75 et BD*(1) O 167 - H 177 $E_2 = 19.67$ Kcal/mol

Dans l'orientation B l'interaction donneur-accepteur de plus haute énergie est constatée entre LP (1) O 166 et BD*(1) O 64 - H 138 dont l'énergie E_2 est de 14.15 Kcal/mol ; bien que la plus faible énergie est notée entre BD (2) C 152 - C 153 et BD*(1) C 23 - H 102 $E_2 = 1.06$ Kcal/mol

L'analyse NBO effectuée sur le complexe EMH@β-CD dans l'eau pour les deux orientations A et B a fait voir que l'énergie de stabilisation E_2 est de 1.28 à 7.44 et de 1.02 à 15.42 Kcal/mol pour A et B respectivement ;

- ❖ Dans l'orientation A l'interaction donneur et accepteur de plus haute énergie est observée entre LP (2) O 63 et BD*(1) C 162 - H 172 $E_2 = 7.44$ Kcal.mol⁻¹ alors que la plus basse énergie est constatée entre LP (1) O 164 et BD*(1) O 48 - H 129 $E_2 = 1.28$ Kcal. mol⁻¹
- ❖ Dans l'orientation B, on constate que l'interaction de plus petite énergie est enregistrée entre LP (1) O 165 et BD*(1) C 29 - H 109 dont sa valeur est de 1.02 Kcal. mol⁻¹ tandis que l'interaction de plus grande énergie est notée entre LP (2) O 58 et BD*(1) O 167 - H 177 $E_2 = 15.42$ Kcal.mol⁻¹.

Il est très important de mentionner que les interactions de type LP(O)-O-H sont très énergétiques ($E^{(2)}$ élevée) dans le benzène que dans le vide et dans l'eau indiquant que l'EMH

à une grande affinité avec la β -CD qu'avec le benzène à cause de sa faible polarité. Dans l'eau, la diminution de l'interaction EMH avec la β -CD est due à la forte interaction dipôle-dipôle entre l'EMH et les molécules d'eau qui sont trop polaires (constante diélectrique égale à 78).

IV.4 Analyse des interactions non covalentes :

L'illustration graphique des interactions intermoléculaires faibles telles que les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals et les interactions stériques répulsives peuvent être caractérisées par l'analyse NCI qui permet de mieux les identifier par rapport à l'analyse AIM. La figure IV. visualise l'iso surface NCI des modèles A et B dans le vide, dans le benzène et dans l'eau au niveau théorique B3LYP/6-31G.

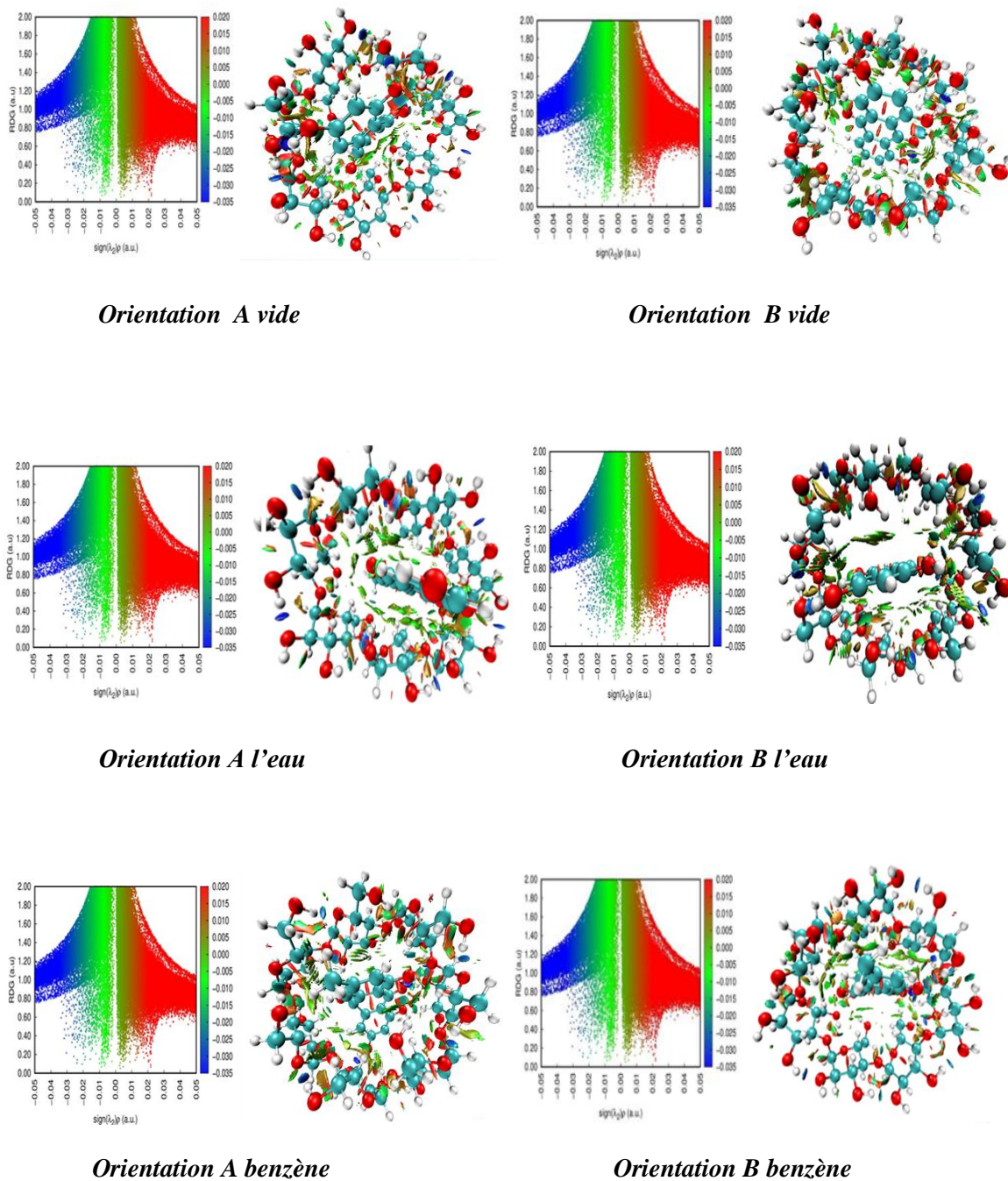


Figure IV.10 : Interactions non covalentes du complexe EMH@β-CD dans le vide, dans le benzène et dans l'eau

L'interprétation visuelle des différents modèles est comme suit : Les interactions de van der Waals ont une couleur verte, les liaisons hydrogène ont une couleur bleue et les zones avec des interactions stérique répulsives sont de couleur rouge. A partir de la figure il apparait tout une gamme de liaisons faibles formé entre l'invité et l'hôte. Toutefois une zone principalement attractive entre l'EMH et la β -CD est détectée. Cette dernière témoigne d'une forte présence d'interactions de van der Waals, des liaisons hydrogène et des interactions stérique répulsives pour les deux modèles A et B dans les trois environnements. La surface de contact entre l'EMH et la β -CD est gouvernée par une couleur bleue-verte où elle est irrégulièrement partagée dans les trois environnements.

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

Références bibliographiques :

[78] Reed AE, Curtiss LA, Weinhold F., 'Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint'. *Chemical Reviews* 88(6), 899-926 (1988).DOI 10.1021/cr00088a005.

[79] Makson G.B. Oliveira et al., " α -Terpineol, a monoterpene alcohol, complexed with β Cyclodextrin exerts antihyperalgesic effect in animal model for fibromyalgia aided with doking study.", *Chemico-Biological Interactions*, 254,54-62 (2016).

Conclusion générale

Dans ce travail on a effectué une investigation théorique de l'inclusion d'EMH dans la β -Cyclodextrine, vu l'intérêt sans cesse pertinent pour ce composé naturel de la part des chercheurs dans le domaine pharmaceutique. L'EMH possède des bienfaits thérapeutiques en l'occurrence sa capacité anti-oxydante de différentes lignées cellulaires du cancer du sein, poumon, prostate, ovaire et leucémie. Mais sa volatilité et son insolubilité dans l'eau limitent son utilisation et son efficacité, ainsi son inclusion dans la β -Cyclodextrine augmenterait sa solubilité ainsi que sa stabilité pour son conditionnement à des fins thérapeutiques. Dans le présent travail, on a regroupé tous les résultats obtenus de l'étude théorique du complexe d'inclusion : EMH@ β -CD). La stœchiométrie étudiée est de type 1:1. L'optimisation des complexes est effectuée au niveau théorique semi empirique : PM6D3H4, Deux modèles ont été étudié ; orientation A et orientation B.

- ✓ Du point de vue énergétique (énergie de complexation) les deux orientations A et B sont stables, en particulier l'orientation A est plus stable dans le vide, dans le benzène et dans l'eau. La β -CD est beaucoup plus déformée que l'EMH et ceci dans le benzène et dans l'eau ce qui montre qu'elle est plus flexible quant à la réception de l'invité.
- ✓ Les structures optimisées montrent une pénétration partielle de la molécule EMH dans la cavité de la β -CD dans les deux orientations A et B ; une remarquable déformation de la molécule hôte a été observée notamment dans le benzène et dans l'eau.
- ✓ Les analyses spectrales IR et RMN du proton ont bien illustré la modification des fréquences de vibrations ainsi que les déplacements chimiques des protons de l'EMH après complexation ce qui confirme la forte interaction mutuelle entre les deux partenaires.
- ✓ L'étude menée par NBO a montré l'établissement de plusieurs interactions de type donneur-accepteur entre les orbitales occupées et les orbitales vacantes des deux partenaires. Ces orbitales sont proches et distants de moins de 3Å. Ces interactions sont très énergétiques dans le benzène que dans le vide et dans l'eau.

- ✓ Aussi L'analyse par NCI qui est principalement graphique a intercepté en plus des liaisons intermoléculaires, des liaisons intramoléculaires entre les hydroxyles primaires et les hydroxyles secondaires de la β -Cyclodextrine.