

M/677233
L/540,801

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



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

Étude quantique de l'encapsulation de Naringenine dans la
 β -Cyclodextrine native et modifiée

Filière : Génie des Procédés
Spécialité : Génie chimique



Présenté par : BERKOUS Razika

Sous la direction de :

D^r BOUFELFEL Lynda

Juin 2014

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à:

Mon père et ma mère,

Mes frères et mes sœurs,

Tous les enfants de mes frères et sœurs,

Mes amies ,

A toute la promotion de Génie chimique et Génie matériaux, juin 2014.



Razika



Remerciements

Le présent travail a été réalisé grâce à DIEU, le tout puissant, qui m'a donné le courage et la volonté pour mener à terme cette étude.

Je remercie spécialement mon encadreur D^r BOUFFELFEL LYNDIA pour son aide précieuse, ces nombreux conseils, son grand soutien et intérêt constants pour ce travail.

Je veux également remercier RIDHA et MONYA qui m'ont donné la capacité pour faire le mémoire.

Enfin, je remercie tous ceux qui m'ont soutenue et encouragée tout au long de ces années d'étude, ainsi que les enseignants du département de Génie de procédé.

RAZIKA



SOMMAIRE

	Page
Liste des figures.....	I
Liste des tableaux	II
Introduction générale	01
Chapitre I: Etude bibliographique sur les molécules Hôte et invité.	
I.1. Chimie supramoléculaire	03
I .2. Les cyclodextrines.....	03
I.2.1. Historique des cyclodextrines	03
I.2.2. Production des cyclodextrines.....	05
I.2.3. Structure des cyclodextrines	06
I.2.3.1. Cyclodextrines naturelles.....	06
I.2.3.2.Cyclodextrines modifiées	08
I.2.4. Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines.....	09
I. 2.5. Toxicité des cyclodextrines	10
1. 2.6. Utilisations des cyclodextrines.....	10
I.2.6.1. Domaine pharmaceutique	11
I. 2.6.2. Domaine agroalimentaire	12
I. 2.6.3.Utilisation en chimie analytique	12
I. 2.6.4 Utilisation en dépollution des sols	12
I.2.6.5. Utilisation en métallurgie	13
I.2.6.6 Utilisations diverses	13
I.3. Naringenine.....	14
I.3.1. Description de Naringenine.....	14
I.3.2. Identité chimique de Naringenine.....	14
I.3.3. Propriétés physiques de Naringenine et conséquences.....	15
Chapitre II : Inclusion-Complexation dans les cyclodextrines.	
II.1. Définition d'un complexe d'inclusion	16
II.2. Inclusion – Complexation	16
II.3. Diagrammes de solubilité.....	18
II.4. Energies mises en cause lors de la complexation.....	20

II.5. Conséquences de la complexation.....	20
--	----

Chapitre III: Méthodes de la modélisation moléculaire.

III.1. La Mécanique Moléculaire.....	22
III.1.1. le Champ de Force.....	23
III.1.2. Minimisation d'énergie.....	25
III.2. Dynamique Moléculaire.....	27
III.3. Méthodes Quantiques.....	28
III.3.1. Méthodes <i>ab-initio</i> (Hartree- Fock- Roothann).....	29
III.3.2. Méthodes semi-empiriques.....	30
III.3.3. Les méthodes de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)	31
III.4. Les méthodes hybrides.....	32

Chapitre IV: Etude computationnelle du complexe d'inclusion de Naringenine dans la β -CD native et méthylée.

IV. 1. Objectifs de l'étude.....	34
IV.2. Méthode de calcul.....	34
IV.2.1. Construction du modèle.....	34
IV.2.2. Processus d'inclusion.....	36
IV.3. Calcul des énergies caractéristiques des complexes	39
IV.3. 1. Energie de complexation.....	39
IV.3.2. Energie d'interaction.....	39
IV.3.3. Energie de déformation	40
IV.4. Résultats et analyses.....	40
IV.4.1. Recherche du minimum global par la méthode pm3	40
IV.4.2. Description de la structure géométrique optimale des complexes Narg: β -CD et Narg: M β -CD	43
IV.4.2.1. Variation des paramètres structuraux des molécules hôtes après complexation	44
IV.4.2.2. Variation des paramètres structuraux de Naringenine après complexation	45
IV.4.2.3. Transfert de charge	47
IV.4.3. Analyse thermodynamique du processus de complexation de Nargenine et calcul de quelques propriétés électroniques.....	49

IV.4.4. Effet de la solvatation sur les complexes d'inclusion de Nargenine.....	52
Conclusion générale.....	54
Annexe.....	56
Références bibliographiques.....	57

Liste des figures	Page
Figure I.1: Structure générale des cyclodextrines.	6
Figure 1. 2: Représentation tridimensionnelle des cyclodextrines présentant la forme tronconique.....	7
Figure 1.3: Structures chimiques de dérivés de la b-CD	8
Figure I.4: Structure moléculaire de Naringenine.....	15
Figure II.1: Complexe d'inclusion : Naringenine : β -CD. Gris: Carbone, Rouge: Oxygène, Blanc: Hydrogène.....	16
Figure II.2: Diverses structures de complexes cyclodextrines-invités, en solution aqueuse, décrites dans la littérature.....	17
Figure II.3: Représentation de la formation de complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée telle le p-xylène	17
Figure II.4 : Types de diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors.....	19
Figure III .1. Surface d'énergie potentielle à une dimension.....	26
Figure III.2: Représentation schématique de la méthode hybride QM/MM.....	32
Figure IV.1: Structure moléculaire de: a) Naringenine, b) Naringenine optimisée PM3. C) β -CD optimisée PM3, d) M β -CD optimisée PM3.....	35
Figure IV. 2: Différentes orientations adoptées pendant le processus d'inclusion de Naringenine dans β - CD (M β -CD).....	36
Figure IV .3: Description du système de coordonnées utilisé lors du processus d'inclusion de Naringenine dans la β -CD et M β -CD pour différentes orientations.....	38
Figure IV.4: Variations de l'énergie de complexation lors du processus d'inclusion de Naringenine dans a) β -CD, b) M β -CD à différentes position (Z) pour les deux orientations	41
Figure IV.5: Structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode PM3 pour les quatre orientations.....	44
Figure IV.6. Numérotation adoptée pour la Naringenine.....	47
Figure A.1: Géométrie structurale de CD avant et après complexation pour les différentes orientations.....	56

Liste des tableaux	Page
Tableau 1.1: Caractéristiques physicochimiques des principales CDs natives.	9
Tableau 1. 2 : Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de CDs dans divers domaines d'application.....	14
Tableau IV.1 : Energies caractéristiques des complexes d'inclusion Narg: β -CD et Narg: M β -CD.....	42
Tableau IV.2 : Comparaison de quelques paramètres structuraux de la β -CD et M β -CD après complexation.....	45
Tableau IV.3 : Variation des quelques paramètres structuraux de Naringenine après complexation.....	46
Tableau IV.4 : Charges Mulliken des atomes de Naringenine avant et après complexation	49
Tableau IV.5: Paramètres thermodynamiques des complexes d'inclusion Narg: β -CD selon la méthode PM3.....	50
Tableau IV. 6 : Propriétés électroniques des complexes d'inclusion Narg: β -CD et Narg: M β -CD calculés selon la méthode PM3.....	51
Tableau IV.7: Energies caractéristiques des complexes Narg: β -CD et Narg: M β -CD solvatées.....	53

INTRODUCTION

GENERALE

L'idée de modéliser une structure moléculaire, c'est-à-dire de faire appel à une description physique et tridimensionnelle est très ancienne. Les concepts utilisés sont connus depuis des dizaines d'années, dès 1950, l'outil informatique a été mis en œuvre dans le domaine chimique dans le but de modéliser les structures les plus complexes de manière de plus en plus rigoureuse et réaliste.

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théorique (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique *ab-initio* ou semi-empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire associée à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, mais ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

Elle représente donc de nos jours un important outil d'étude des structures moléculaires, particulièrement dans le domaine de la chimie supramoléculaire telle que la chimie des cyclodextrines. Elle fournit des informations très utiles pour la compréhension des structures (stœchiométrie, modes d'inclusion, géométries structurales.....), la prédiction de leurs propriétés et anticipation des interactions moléculaires.

Nous avons donc décidé d'investir dans des travaux de simulation numériques sur les complexes d'inclusion de Naringenine dans la β -Cyclodextrine (β -CD) native et modifiée par utilisation d'une méthode semi-empirique qui présente l'avantage du compromis entre la précision et le coût du calcul surtout pour des circonstances de "docking" moléculaire.

En fait l'intérêt au bio-flavonoïde Naringenine est principalement attribué à ses activités biologiques prometteuses vis-à-vis d'une multitude de pathologies humaines, y compris le cancer, le diabète, l'obésité et la maladie de Parkinson. Cependant, sa faible solubilité aqueuse est l'inconvénient majeur limitant sa biodisponibilité.

Les cyclodextrines sont parmi les molécules-cages les plus utilisées de nos jours dans différents domaines médicaux, pharmaceutiques, cosmétiques. Leur intérêt fondamental et pratique réside surtout dans leur aptitude à complexer une grande variété d'invités, petites molécules à caractère hydrophobe, aromatique ou aliphatique. Ainsi, il a été prouvé

Introduction Générale

expérimentalement que l'encapsulation de Naringenine par la β -CD naturelle ou modifiée a permis de surmonter ce problème, ce qui faciliterait l'exploitation de ses activités biologiques pour des applications cliniques.

L'objectif principal de cette étude quantique est de mieux prédire et décrire les structures géométriques des complexes formés dans chaque cas, de déterminer les différences d'interactions intermoléculaires existantes entre la molécule hôte (β -CD native ou Méthylée) et celle invitée, ainsi que quelques propriétés thermodynamiques et électroniques dans le vide pour la stœchiométrie 1 :1.

Nous présentons nos travaux dans ce manuscrit, répartis en quatre chapitres :

On débute par une présentation, dans le premier chapitre, des acteurs du sujet à savoir les molécules hôtes et celle invitée Naringenine.

Dans le second chapitre, nous nous intéressons au phénomène d'inclusion-Complexation dans les cyclodextrines.

Le troisième chapitre est consacré à la présentation des méthodes de modélisation moléculaire.

Dans le quatrième chapitre, nous présentons et discutons en détail, les résultats obtenus à l'issue de cette étude.

En fin on achève le mémoire par une conclusion générale.

CHAPITRE 01

**Etude bibliographique
sur les molécules Hôte et
invité**

I.1. Chimie supramoléculaire:

Située aux interfaces de la chimie, de la physique et de la biologie; la chimie supramoléculaire a connu un essor considérable au cours de ces deux dernières décennies [1]. Alors que la chimie est essentiellement dominée par les liaisons covalentes, la chimie supramoléculaire prolonge ce concept aux interactions intermoléculaires non covalentes entre deux ou plusieurs molécules dans le but de créer une association ou une structure organisée [2]. Son principal intérêt réside donc dans la formation de complexes d'inclusion de type « hôte-invité » dans lesquels, un invité s'inclut partiellement ou totalement dans la molécule hôte, qui contient une cavité. L'inclusion de la molécule invitée dans le composé hôte est liée d'une part, à une certaine reconnaissance moléculaire entre les deux partenaires et, d'autre part, à la création de liaisons faibles permettant la stabilité de l'association. Aucune liaison covalente n'est formée ou détruite lors de la formation d'un complexe d'inclusion.

Les cyclodextrines, les calixarènes, les éthers couronnes, les cryptands, les sphérants sont des exemples de molécules cages capables d'encapsuler d'autres molécules. De toutes ces familles, les cyclodextrines (CD) semblent être plus intéressantes pour plusieurs raisons :

- Ce sont des produits " semi-naturels " issus d'une simple conversion enzymatique de l'amidon ;
- Elles sont fabriquées en grande quantité utilisant des technologies non polluantes.
- Le prix initial élevé est devenu abordable grâce à une augmentation de la production (15 franc environ le kilogramme de β -cyclodextrine).
- A partir des complexes d'inclusion formés, les propriétés des substances complexées peuvent être modifiées [3].

Ainsi les éléments essentiels de cette étude sont la cyclodextrine sous sa forme native et modifiée, en tant que molécules hôtes, et le flavonoïde Naringenine comme molécule invitée. Toutes trois seront donc décrites dans ce qui suit.

I.2. Les cyclodextrines :

1.2.1. Historique des cyclodextrines :

En 1891, Villiers rapporte l'obtention de 3 g d'une substance cristalline après digestion bactérienne, par le *Bacillus macerans*, de 1000 g d'amidon. Il détermine la

composition de ce produit comme étant $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$ et lui donne le nom de « cellulose » car certaines de ses propriétés sont similaires à celles de la cellulose (résistance à l'hydrolyse acide et absence de propriétés réductrices). Il observe déjà deux formes cristallines différentes, probablement l' α -CD et la β -CD [1].

Schardinger, 20 ans plus tard, isole la souche microbienne responsable de la formation de ces « celluloses », qu'il dénomme *Bacillus Macerans* et, décrit le mode de purification et de préparation de ces oligosaccharides. Il met aussi en lumière la capacité de ces dextrines (appellation générale des produits de dégradation de l'amidon) à former des adduits particuliers avec les molécules de diode [4].

En 1911, il distingue les 2 formes produites, désignées « α -dextrine » et « β -dextrine » grâce à la couleur de leurs complexes avec l'iode. Vers 1930, Pringsheim et al, malgré des expériences entachées d'erreurs, découvrent que ces dextrines cristallines ont une forte tendance à former des complexes avec divers composés organiques.[2].

En 1930, Freudenberg et coll. démontrent que les dextrines sont constituées d'un enchaînement d'unités D-glucopyranoses liées par des liaisons glucosidique α 1-4 et qu'elles sont cycliques [5].

C'est en 1932 que Pringsheim [Pringsheim, 1932] et son équipe démontrent que ces produits ont la propriété de former des complexes avec des molécules organiques. D. French, F. Cramer et K. Freudenberg contribuèrent également grandement à la connaissance des cyclodextrines et à l'élucidation de leur structure durant les années 30-40. Freudenberg et son équipe démontrent alors que ces oligosaccharides sont constitués d'un enchaînement de n unités -D-glucopyranosidiques, la fraction principale contenant l'alpha et la bêta-cyclodextrine (possédant respectivement 6 et 7 unités) [4].

En 1949, French s'intéresse à la production de - α , - β et γ -cyclodextrine et à Leur caractérisation physico-chimique [5].

En 1957, French rapporte l'existence de CDs plus grandes et publie la première revue sur les CDs [1].

A partir de ce moment, on observe une recrudescence de l'étude des cyclodextrines, tant du point de vue de leur fabrication industrielle, que de l'exploitation de leurs propriétés, de leurs modifications chimiques ou bien encore, de leurs domaines d'applications [4].

1.2.2. Production des cyclodextrines :

Les CDs sont des molécules-cages d'origine naturelle, obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon, ou plus précisément de l'amylose (forme linéaire de l'amidon). L'enzyme impliquée, la Cyclodextrine Glycosyl Transférase (CGTase) est produite par différents microorganismes comme *Bacillus macerans*, *Klebsiella oxytoca*, etc.

L'amidon est mis en solution aqueuse à haute température et partiellement hydrolysé pour réduire la viscosité. La CGTase est ensuite ajoutée au mélange. Au cours de la réaction, la structure hélicoïdale de l'amylose est détruite au profit d'une structure cyclique. Les spires que forme naturellement cette macromolécule en solution aqueuse sont reliées par transfert de liaisons pour donner des oligosaccharides cycliques [6].

Les principales CDs ainsi obtenues sont l' α -CD, le β -CD et le γ -CD, constituées respectivement de 6, 7 et 8 unités glucose (Figure I.1). Il est possible de favoriser la formation d'une CD donnée en ajoutant au milieu réactionnel un solvant formant avec elle un complexe insoluble. Ainsi, l'ajout de toluène entraîne la formation d'un complexe β -CD-toluène qui est immédiatement éliminé par filtration, ce qui permet d'orienter la réaction en faveur de la β -CD. De même, les proportions relatives des différentes CDs obtenues varient selon les microorganismes à l'origine de la CGTase utilisée.

Après séparation des complexes par filtration, les solvants utilisés pour la formation de ces complexes sont éliminés par distillation ou extraction. Suivent alors plusieurs étapes de purification (traitement sur charbon actif, filtration, cristallisation) au terme desquelles les CDs sont obtenues avec une pureté généralement supérieure à 99%[1].

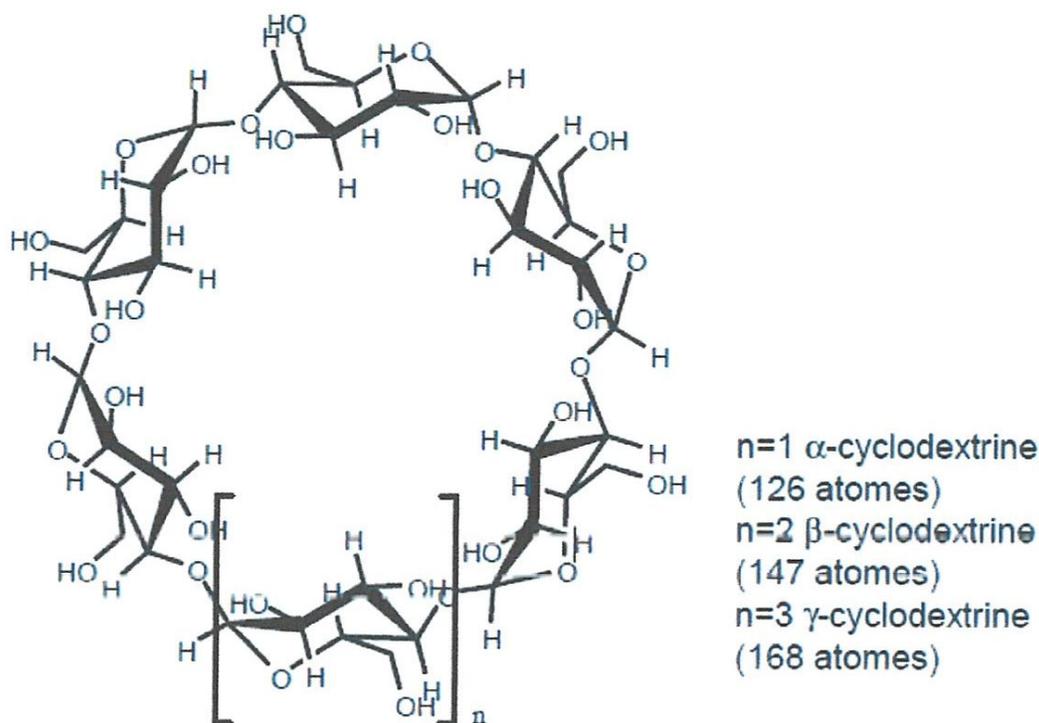


Figure I.1 : Structure générale des cyclodextrines.

1.2.3. Structure des cyclodextrines:

1.2.3.1. Cyclodextrines naturelles:

Les CDs sont des oligosaccharides cycliques constitués d'unités α -D- glucopyranose. Ces unités glucopyranose, en conformation chaise, sont reliées entre elles par des liaisons glycosidiques α -1,4. Cet arrangement est à l'origine de la forme des CDs, celle d'un cône tronqué possédant une cavité centrale dont les ouvertures sont bordées de groupes hydroxyle [1]. Les groupes hydroxyles primaires (OH-6) de chaque unité de glucose sont localisés sur la face primaire (petite ouverture) de la cyclodextrine et sa face secondaire (grande ouverture) est tapissée par les deux groupes d'hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3) (Figure 1.2). La disposition de ces groupes hydroxyles, extérieure aux cyclodextrines les rendent solubles dans l'eau. La paroi de la cavité centrale est constituée d'atomes de carbone, d'hydrogène et de liaisons éther oxydes. Les doublets non-liants des atomes d'oxygène formant les liaisons glycosidiques sont dirigées vers l'intérieur de la cavité où la densité

électronique est donc élevée. L'intérieur des CDs est donc une cavité relativement apolaire et hydrophobe [7].

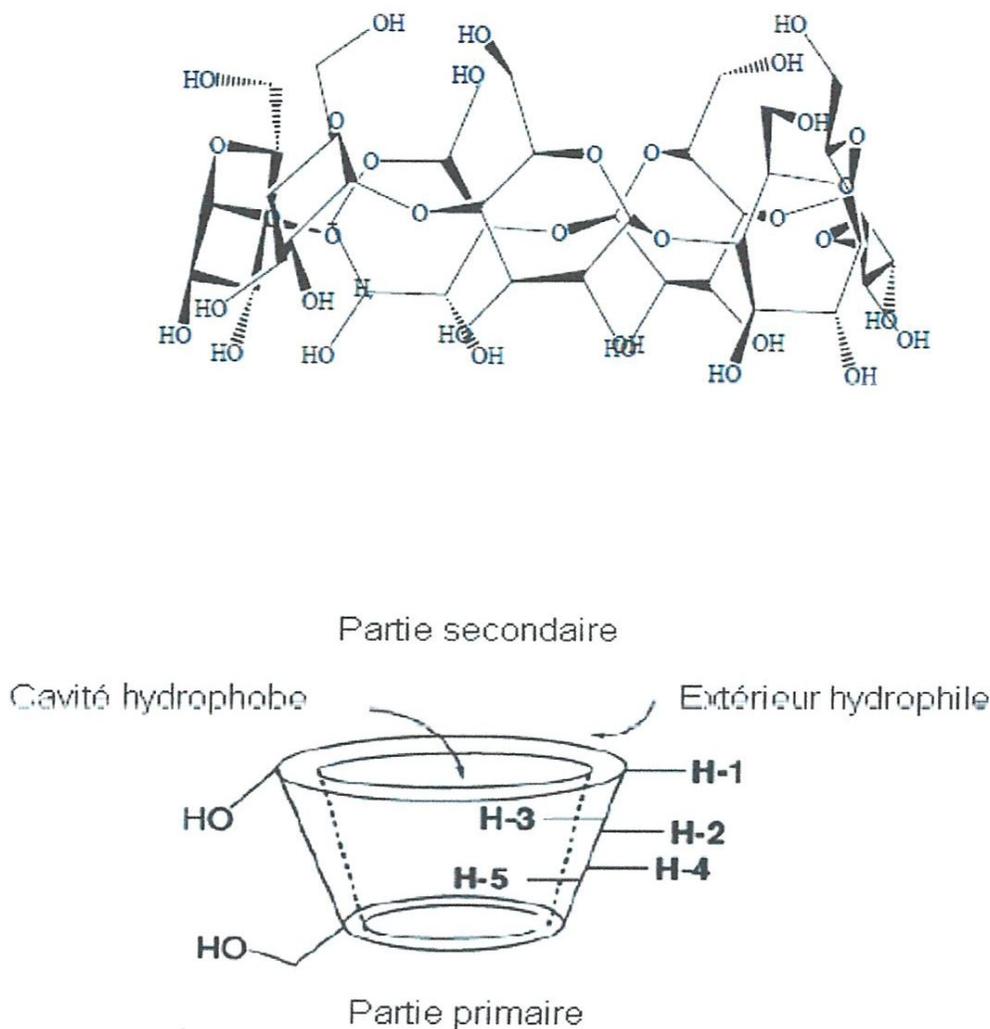


Figure 1.2 : Représentation tridimensionnelle des cyclodextrines présentant la forme tronconique.

Le caractère amphiphile des CDs, à la fois hydrophile à l'extérieur et hydrophobe à l'intérieur, leur permet d'inclure dans leur cavité plusieurs types de molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau.

Notons que les CDs 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 Schardinger, cyclomaltoheptaose, cycloheptaamylose, β _CD, etc.

1.2.3.2. Cyclodextrines modifiées :

De nombreux dérivés de cyclodextrines sont décrits dans la littérature [8]. Ceux-ci sont synthétisés par greffage de différents groupements sur les fonctions alcooliques des cyclodextrines naturelles. Cependant, ces dernières présentant de nombreux hydroxyles réactionnels (18, 21 et 24 respectivement pour α , β et γ -CD) et la différence de réactivité entre ces sites étant faible (les hydroxyles primaires sont légèrement plus réactionnels que les secondaires), une substitution sélective n'est pas aisée à réaliser. Les produits commercialisés seront donc fréquemment composés d'un mélange de substances. Le système se complique si le radical greffé présente également une fonction réactionnelle. Les cyclodextrines modifiées fréquemment rencontrées dans le domaine pharmaceutique sont les hydroxypropyl- (HP-), sulfobutyléther (SBE-) et méthyl-cyclodextrines. La structure générale de dérivés de la β -CD est représentée à la (Figure 1.3) [9].

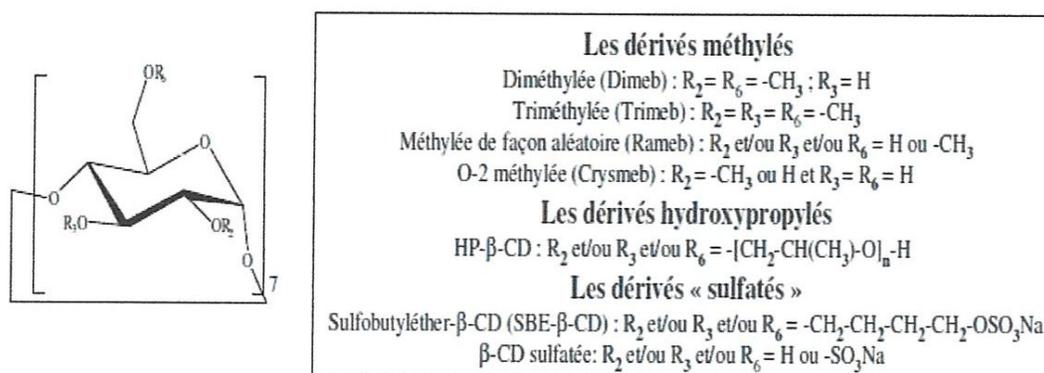


Figure 1.3 : Structures chimiques de dérivés de la β -CD [9]

Les cyclodextrines modifiées sont le plus généralement caractérisées par leur degré de substitution moyen (D.S.), c'est-à-dire par le nombre moyen d'hydroxyles substitués par unité glucopyranose (de 0 à 3) [8]. Par conséquent, le D.S. pourra varier d'un lot à l'autre ce qui aura aussi pour incidence de faire varier les masses moléculaires.

L'un des buts poursuivis par la substitution, même par des substituants hydrophobes comme des groupements méthoxy, est de synthétiser des composés dont la solubilité aqueuse est supérieure à celle des composés parents (surtout la β -CD) [10]. Dans le cas de la β -CD, l'augmentation du degré de méthylation favorise la solubilisation jusqu'à ce que 2/3 de tous les groupements hydroxyles soient substitués, au-delà, elle diminue [11]. C'est la raison pour laquelle les dérivés les plus utilisés sont les diméthyle- β -Cyclodextrine (DM- β -CDs) qui

portent un total d'environ quatorze groupes soit une moyenne de deux groupes par unité glucose.

En plus de la grande solubilité dans l'eau (supérieure à 500 g/L), les DM- β - CDs possèdent une forte capacité de complexation pour un grand nombre de composés à solubilité aqueuse faible.

Comme autres objectifs de ces modifications, on peut aussi citer :

- ✓ L'amélioration de la capacité de complexation,
- ✓ La fixation d'un groupe spécifique (pour la modélisation enzymatique).
- ✓ La formation de polymères de CDs, etc.

1.2.4. Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines :

Les trois principales CDs natives sont des composés cristallins, elles se trouvent sous forme hydratée à l'état solide. La teneur en eau à l'équilibre dépend des conditions de cristallisation et de la nature de la cyclodextrine. Leurs principales caractéristiques physicochimiques sont rassemblées dans le tableau 1.1 [1].

Tableau 1.1 : Caractéristiques physicochimiques des principales CDs natives.

Propriétés	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités glucopyranose	6	7	8
Formule brute	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀
Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Diamètre externe (nm)	1,46 ± 0,04	1,54 ± 0,04	1,75 ± 0,04
Hauteur (nm)	0,79 ± 0,01	0,79 ± 0,01	0,79 ± 0,01
Diamètre de la cavité (nm)	0,47 – 0,53	0,60 – 0,65	0,75 – 0,83
Volume de la cavité (nm ³)	0,174	0,262	0,472
Solubilité dans l'eau (g/L à 25°C)	145	18,5	232
pKa à 25°C	12,3	12,2	12,1
[α] D à 25°C	150±0,5	162,5± 0,5	177,5± 0,5

Les cyclodextrines sont solubles dans l'eau et leur solubilité augmente avec la température. La β -CD est la moins soluble des cyclodextrines natives, à cause de l'orientation et l'intensité des liaisons hydrogènes établies entre les groupes hydroxyles (C2-OH) et (C3-OH) des entités glucoses adjacentes car ces groupes interagissent moins avec l'eau[44]

Pour l' α -CD, les liaisons hydrogène sont incomplètes, car l'une de ces unités de glucopyranose est distordue, par conséquent il n'y a que 4 liaisons hydrogènes formées au lieu de 6. La γ -CD est non coplanaire, a une structure plus flexible et se caractérise par un faible degré d'interaction entre les hydroxyles, sa solubilité dans l'eau est donc plus grande que celle de l' α -CD et la β -CD [4-9].

En ce qui concerne les solvants organiques, l' α - et la β -CD sont insolubles dans le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, le chloroforme et le tétrahydrofurane. En revanche le diméthylformamide est un bon solvant pour l' α -CD et la β -CD.

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

1. 2.5. Toxicité des cyclodextrines :

Le profil toxicologique des 3 cyclodextrines naturelles les plus communes et de certains dérivés chimiquement modifiés a récemment été passé en revue [11-12]. En général, les cyclodextrines naturelles et leurs dérivés plus hydrophiles sont seulement capables de passer à travers les membranes biologiques lipophiles. Même la β -CD méthylée qui est plus ou moins lipophile ne passe pas facilement les membranes biologiques lipophiles.

Toutes les études de toxicité ont démontré que l'administration orale de cyclodextrines est non-toxique, ceci étant dû à leur très faible absorption gastro-intestinale (0.1 à 3%) [13]. Elles sont tout comme l'amidon, hydrolysées lentement en unités glucoses du colon, cependant la structure cyclique et l'absence d'extrémité réductrice confèrent à ses dérivés une résistance aux enzymes amylolytiques supérieure à celle des amidons natifs [6].

Ces molécules peuvent être considérées comme éco-compatibles et se dégradent dans le milieu naturel. Toutefois la cyclodextrine naturelle se dégrade plus facilement que les cyclodextrines modifiées : 82 % de biodégradation de la β CD en 28 jours mais seulement 9 % pour la HPCD et 9 % pour la MCD [4].

I.2.6. Utilisations des cyclodextrines:

Grace à leur très faible toxicité [14], le champ d'utilisation des cyclodextrines comme molécules hôtes (ou molécules cages) est très large. De nombreuses applications, qui utilisent en général la capacité complexante des CD avec un grand nombre de molécules

invitées se sont développées. Ceci est dû à leurs différentes propriétés, et plus particulièrement celles caractérisant les β -Cyclodextrines, qui les rendent très largement employées. Justement, la formation de complexes d'inclusion est mise à profit, non seulement dans le domaine pharmaceutique (solubilisation, stabilisation, masquage d'effets secondaires-[15-16], mais aussi dans les industries chimiques et agro-alimentaires [17] (stabilisant d'arômes, protection des vitamines, extraction du cholestérol). Citons aussi l'utilisation toute récente, dans des produits vaporisés sur tissus, de la CD pour masquer les odeurs désagréables [18].

1.2.6.1. Domaine pharmaceutique :

Les cyclodextrines sont des molécules intéressantes pour la formulation de médicaments, c'est pourquoi elles sont couramment utilisées dans le domaine de la technologie pharmaceutique. Les principales applications de ces excipients résident dans leur capacité à solubiliser des substances actives peu solubles en milieu aqueux et à améliorer potentiellement la biodisponibilité de molécules hydrophobes. Elles permettent parfois d'augmenter la stabilité, de diminuer la perception du mauvais goût voire les effets indésirables de certains principes actifs. De nombreux complexes à base de cyclodextrines ont été étudiés en solution ou à l'état solide pour être délivrés par différentes voies d'administration. [19-20-21] Certaines de ces « associations » sont disponibles sur le marché pharmaceutique [10].

A côté des applications « classiques » pour lesquelles elles sont généralement utilisées, les cyclodextrines font l'objet d'études concernant des applications plus innovantes. Des complexes avec les cyclodextrines sont souvent utilisés dans des micro- ou nanosphères polymériques, de même que dans la formulation de vésicules lipidiques comme les liposomes afin d'augmenter les quantités de principe actif encapsulées [20].

Les cyclodextrines sont aussi employées comme vecteur [19], pour le ciblage de médicaments. Quelques tentatives d'emploi des cyclodextrines dans un but de vectorisation de principes actifs ont été réalisées. Le schéma employé est identique dans toutes les approches relevées : on part de la structure de base des CD sur laquelle on greffe chimiquement une « antenne » destinée à assurer la fonction de ciblage. L'originalité des différentes approches réside essentiellement dans la pertinence du choix de cette antenne, ainsi que dans l'approche synthétique employée lors de la réalisation de ces conjugués [23].

I. 2.6.2. Domaine agroalimentaire :

L'industrie agroalimentaire se sert communément (et depuis plus de 20 ans au Japon) des cyclodextrines comme exhausteur de goût en permettant un ajout facile de composés gustatifs ou pour fixer des molécules trop volatiles et prolonger par exemple la durée gustative des chewing-gums. Elles sont aussi utilisées pour au contraire enlever certaines molécules indésirables, notamment pour réduire les taux de cholestérols ou de composés amers des plats cuisinés. Les cyclodextrines sont aussi employées pour stabiliser des émulsions comme la mayonnaise ou même les margarines.

I. 2.6.3. Utilisation en chimie analytique :

Les cyclodextrines sont de plus en plus utilisées en chimie analytique, notamment en HPLC (Chromatographie en phase Liquide Haute Performance), comme greffe sur la phase stationnaire (silice en général). L'emploi de cyclodextrine permet de changer l'affinité des composés à analyser pour la phase stationnaire, et donc de modifier leur temps de rétention. Les cyclodextrines permettent aussi la séparation d'énantiomères grâce à leurs propriétés de sélecteur chirale par électrophorèse capillaire, chromatographie en phase gazeuse ou chromatographie liquide haute performance. Ce sont cependant, les applications en séparation chirale (colonnes CLHP, CPG), dans le domaine de la formulation de médicaments (galénique) et de l'industrie agro-alimentaire qui ont donné lieu aux plus nombreuses applications des CD. Les cyclodextrines ont aussi été utilisées en RMN comme auxiliaires chiraux pour la détermination d'excès énantiomériques [4]. Une autre propriété remarquable des cyclodextrines est qu'en complexant certaines molécules photosensibles, elles exaltent leur capacité de réponse à l'excitation (fluorimétrie notamment).

I. 2.6.4 Utilisation en dépollution des sols :

Les cyclodextrines présentent de bonnes caractéristiques pour être utilisées en dépollution des sols :

- elles sont considérées comme non-toxiques et biodégradables
- il n'y a pas de concentration minimale ou critique d'activité, comme c'est le cas pour les surfactants

- leur structure rigide et leurs groupements fonctionnels hydroxyles non ionisables leur procurent une bonne stabilité physico-chimique en solution
- elles peuvent être chimiquement modifiées pour améliorer leur solubilité aqueuse
- leur coût est comparable aux surfactants usuels (bien que variable selon le type de cyclodextrine utilisée).

1.2.6.5. Utilisation en métallurgie :

Extraction de l'or du minerai brut ou sa récupération dans les éléments électroniques mis au rebut, sans risque de pollution de l'environnement. Ce procédé a été découvert par Zhichang Liu de l'équipe de James Fraser Stoddart et auteur principal de l'étude publiée le 14 mai 2013 dans la revue Nature Communications. Il a mélangé le contenu de deux tubes à essai : L'un contenait de l'alpha-cyclodextrine, l'autre une solution contenant de l'or, et obtenu ainsi des minuscules aiguilles dans le mélange, constituées par un assemblage de quelque 4.000 nano-fils d'ions d'or, maintenus par des atomes, de l'eau et de la cyclodextrine, triant cet or des autres métaux précieux présents dans le minerai, tels que le palladium ou le platine.

1.2.6.6 Utilisations diverses :

Les cyclodextrines sont utilisées comme agent masquant contre les mauvaises odeurs (la complexation rend les molécules odorantes moins volatiles).

- Cosmétique : elles permettent de stabiliser des émulsions et les molécules odorantes ou actives.
- Textiles spéciaux : elles sont utilisées pour fixer au tissu des composés actifs (parfums, antibactériens).
- Catalyseur de réactions chimiques : en chimie organique, elles permettent de contrôler la régiolectivité de certaines réactions tout en améliorant le rendement. Elles jouent le rôle de transporteurs de substrats hydrophobes en phase aqueuse. Elles sont aussi souvent utilisées pour l'élaboration d'enzymes artificielles [13].

Le tableau 1. 2 regroupe quelques exemples d'utilisation des CDs dans ces différents domaines d'applications ainsi que les conséquences de la complexation.

Tableau 1.2 : Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de CDs dans divers domaines d'application.

Exemples de propriétés	Produits ou substances concernés
Applications pharmaceutiques	
Augmentation de la solubilité	Prostaglandines, vitamines A, D, E, K
Amélioration de la biodisponibilité	Indométacine
Diminution des effets secondaires	Phénylbutazone
Applications alimentaires	
Stabilité des produits volatils	Menthol, moutarde, confiseries
Extraction de composants indésirables	Cholestérol (beurre, lait, œuf)
Applications cosmétologiques	
Masquage d'odeurs désagréables	Mercaptans
Diminution de la toxicité	Herbicides, fongicides

I.3. Naringenine :

I.3.1. Description de Naringenine:

Naringenine est un flavonoïde, plus précisément une flavanone aglycone, abondant dans les pamplemousses et autres agrumes. Naringenine joue un rôle clé en tant que substance ostrogénique pour les humains et en tant que régulateur endogène dans les plantes. Il a été rapporté que ce produit naturel présente différents effets bioactifs sur la santé humaine en tant qu'antioxydant, piègeur de radicaux libres, anti-inflammatoire, un promoteur du métabolisme des glucides, un modulateur du système immunitaire, un antiseptique, anti-cancer, antispasmodique en plus d'une activité cholérétique [24-25-26].

I.3.2. Identité chimique de Naringenine:

Autre synonymes : Naragine, Naringétol.

Nom IUPAC : 2,3-Dihydro-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one.

Formule brute : C₁₅H₁₂O₅.

Masse molaire : 272.25 g /mol.

Formule développée :

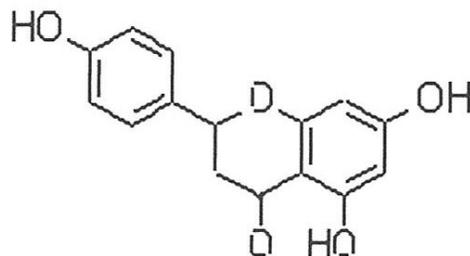


Figure I.4 : Structure moléculaire de Naringénine

I.3.3. Propriétés physiques de Naringénine et conséquences:

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

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

CHAPITRE 02

**Inclusion-Complexation
dans les cyclodextrines.**

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

Un complexe d'inclusion, aussi appelé composé d'inclusion, est une espèce chimique constituée par l'association de deux ou plusieurs molécules. La molécule hôte, ici cyclodextrine, est capable d'inclure la molécule invitée dans sa cavité, ce qui résulte en une encapsulation stable sans formation de liaison covalente.

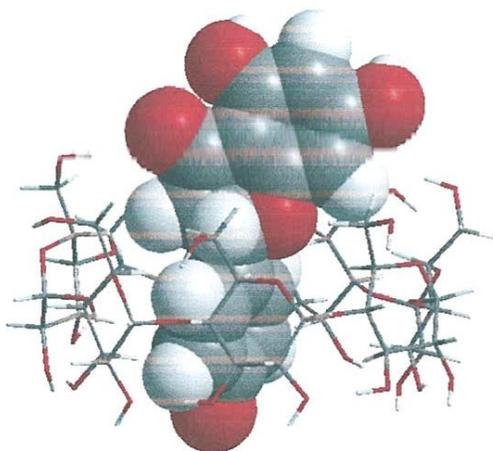


Figure II.1 : Complexe d'inclusion : Naringenin : β -CD. Gris: Carbone, Rouge: Oxygène, Blanc: Hydrogène.

II.2. Inclusion – Complexation :

Etant donné leur structure particulière et la dualité de leur polarité, les cyclodextrines sont capables d'augmenter la solubilité aqueuse de composés en formant des complexes d'inclusion. Possédant une cavité plutôt hydrophobe, elles peuvent encapsuler des substances ou des parties de molécules à caractère lipophile [27].

Cependant, leur taille peut être un facteur limitatif important quant à la capacité de formation des complexes d'inclusion et à leurs stabilités relatives. D'autres facteurs influencent aussi le processus d'inclusion, citons la charge et la polarité de la molécule invitée. En fait, il existe une corrélation directe entre le caractère hydrophobe de la molécule ou de certaines parties de celle-ci et la stabilité du complexe formé [28]. Il existe dans la littérature de nombreux exemples de complexes d'inclusion avec divers arrangements structuraux tels que des

stœchiométries « hôte-invité » 1:1, 2:1; 1:2 et 2:2 comme nous pouvons le voir dans (la figure II. 2)

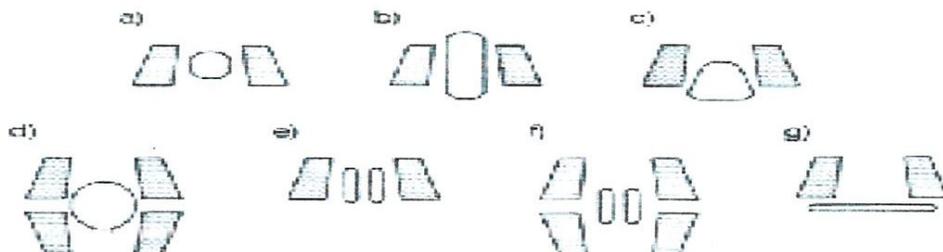


Figure II.2: Diverses structures de complexes cyclodextrines-invités, en solution aqueuse, décrites dans la littérature a) inclusion complète ; b) inclusion « axiale » ; c) inclusion partielle ; d) complexe 2:1 ; e) complexe 1:2 ; f) complexe 2:2 ; g) complexe « non-spécifique» [4].

La molécule invitée est incluse d'une manière à éloigner sa portion non polaire pour avoir un maximum de contact avec la cavité hydrophobe, et sa partie polaire interagit avec la surface hydrophile de la CD. La principale force gouvernant l'inclusion, dans le cas d'une complexation en solution aqueuse, est le remplacement des molécules d'eau hautement énergétiques contenues dans la cavité par l'invité (Figure II.3).

La complexation s'accompagne donc d'une désolvatation de la molécule invitée et de la cavité de la cyclodextrine. Ces molécules d'eau sont ainsi transférées dans la solution tandis que l'invité rentre en interaction avec l'intérieur de la cyclodextrine.

La libération des molécules d'eau entraîne une augmentation de l'entropie du système ($\Delta S^\circ > 0$). Toutefois, les effets hydrophobes compensent les effets défavorables (désolvatation des substrats) et conduisent à un changement d'enthalpie négatif ($\Delta H^\circ < 0$).

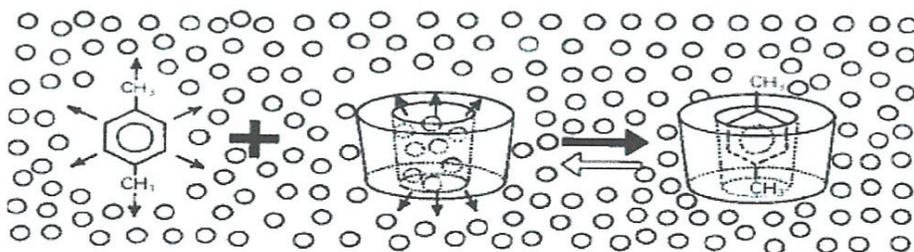


Figure II.3: Représentation de la formation de complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée telle le p-xylène.

L'association d'une CD et d'une molécule invitée A, ainsi que la dissociation du complexe formé CD:A, est gouvernée par un équilibre thermodynamique de la forme [1] [29].



La stabilité du complexe d'inclusion CD:A est décrite par la constante d'association $K_{1:1}$.

$$K_{1:1} = \frac{[\text{CD:A}]}{[\text{CD}][\text{A}]}$$

$[\text{CD} : \text{A}]$ est la concentration du complexe, $[\text{CD}]$ et $[\text{A}]$ sont les concentrations de CD et de la molécule invitée non complexée. Plus $K_{1:1}$ est grand, plus le complexe est stable [1].

Les analyses effectuées afin de mettre en évidence l'existence d'un complexe d'inclusion en solution, se basent sur les modifications des caractéristiques physico-chimiques de la substance complexée. En théorie, toute méthode qui permettrait de mettre en évidence des changements au niveau par exemple, de la solubilité, de la rétention en chromatographie liquide, de l'absorbance dans l'UV-visible, de la fluorescence ou des déplacements chimiques en résonance magnétique nucléaire, peut être employée pour l'étude des complexes [30].

II. 3. Diagrammes de solubilité :

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

la concentration molaire en agent complexant sur l'axe horizontal. Higuchi et Connors [31] ont classé les différents types de diagrammes caractérisant les interactions substrat-ligand, auxquelles peuvent être assimilées les interactions cyclodextrine-molécule invitée (Figure II.4).

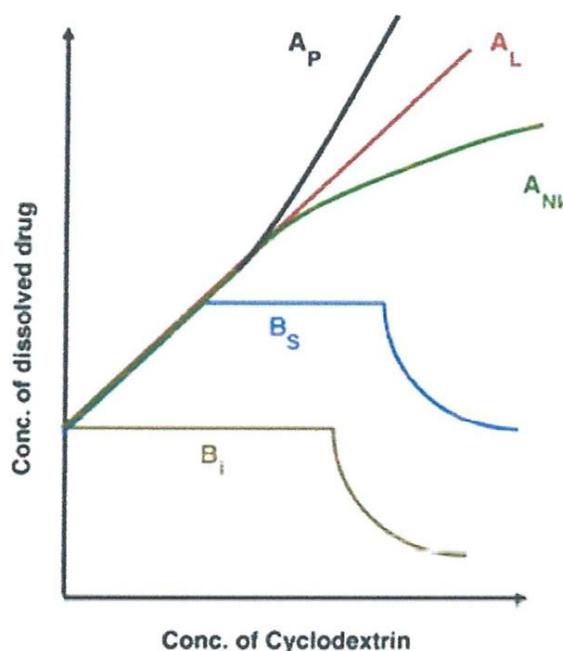


Figure II.4 : Types de diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors.

❖ Le type A est obtenu quand la solubilité apparente de la substance augmente avec des concentrations croissantes en cyclodextrine [27].

Les profils A_L (linéaires) sont généralement attribués à la formation de complexes 1:1.

Un diagramme de type A_P traduit la formation simultanée de complexes de stoechiométries différentes (1:1 à l'origine, puis 1:2 ou 1:3, ...).

Un profil A_N peut être difficile à interpréter. La chute de solubilité par rapport au profil linéaire peut être liée à des modifications de la solubilité du complexe, de la constante diélectrique du milieu ou à l'association de molécules de cyclodextrines entre elles [30].

❖ Le type B indique la formation d'un complexe à solubilité limitée dans le milieu [27]:

Le profil B_S suit au départ le profil A_L puis à partir d'un point particulier, tout ajout de cyclodextrine entraîne une précipitation du complexe avec l'apparition d'un plateau (au fur et à mesure que le complexe précipite, le principe actif non encore dissous se solubilise sous forme libre) ; la courbe décroît ensuite (tout l'excès de principe actif

est dissous et cette fraction libre dissoute est progressivement complexée et précipitée) ;

- la courbe B_I peut être interprétée de la même manière mais dans ce cas, le complexe est tellement insoluble que l'augmentation initiale de solubilité ne peut être détectée [32].

II.4. Energies mises en cause lors de la complexation:

Plusieurs contributions énergétiques ont été mises en évidence pour expliquer les interactions en jeu lors de la formation de complexes par des cyclodextrines, on parle de « forces directrices » correspondant à la traduction impropre de « driving forces », nous citons :

- Adaptation stérique : par des changements conformationnels de la molécule invitée et/ou de la cyclodextrine (conformation induite) lors du processus d'inclusion.
- Formation de liaisons hydrogène.
- Interactions de Van der Waals : forces de dispersion de London et interactions dipôle- dipôle induit.
- Interactions hydrophobes, dipôle-dipôle, de transfert de charges et électrostatiques.
- Relargage de molécules d'eau à «haute-enthalpie» de la cavité de la cyclodextrine. Avec un gain d'entropie.
- Relâchement des tensions du macrocyle.
-

II.5. Conséquences de la complexation:

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des CDs constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications, on peut observer [1] :

- Le déplacement chimique en RMN est modifié du fait de ce changement d'environnement anisotropique.
- Lorsque des composés achiraux sont inclus dans une CD, le complexe formé est optiquement actif et montre un important effet de Cotton induit en dichroïsme circulaire.
- Parfois le maximum en UV est déplacé de plusieurs nm.

- La fluorescence est aussi très influencée car la molécule fluorescente passe d'un milieu aqueux à un milieu apolaire.
- La réactivité chimique des molécules incluses est aussi modifiée lors de l'inclusion. Le plus souvent elle est diminuée car l'invité se trouve stabilisé, mais la cyclodextrine peut aussi agir comme catalyseur.
- La diffusion et la volatilité sont modifiées, ainsi que les propriétés chromatographiques des molécules incluses, en particulier en chromatographie chirale [4] .

CHAPITRE 03

Méthodes de la modélisation moléculaire

Introduction:

La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions. Elle permet de calculer de façon théorique les conformations les plus favorables énergétiquement pour la formation par exemple des complexes d'inclusion avec les cyclodextrines [32]. La modélisation moléculaire consiste donc d'abord à créer l'information structurale la plus réaliste possible, ce qui se fait au moyen de calculs prenant en compte de façon plus ou moins précise un nombre plus ou moins grand d'effets physiques gouvernant la forme et les déformations d'un édifice composé d'une ou plusieurs molécules. Une deuxième étape consiste à traiter cette information pour en donner une représentation graphique efficace. Celle-ci passe souvent par une simplification de l'image, débarrassée d'un excès d'information superflue [33].

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories :

- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.
- Les méthodes quantiques.

III.1. LA Mécanique Moléculaire:

La Mécanique Moléculaire (MM) est apparue en 1930, mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants. Elle est basée sur l'approximation de Born-Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux et ils sont traités implicitement. C'est une méthode empirique, d'un intérêt pour les grands systèmes ; comme dans le cas des systèmes biologiques qu'on ne peut aborder avec les méthodes quantiques. Elle a pour but de calculer l'énergie potentielle d'une molécule ou d'un système de molécules en fonction des coordonnées des atomes (Equation III. 1) [34]:

$$E_p = f(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n) \quad (\text{Equation III.1})$$

Où r_i représente le vecteur position de l'atome.

La mécanique moléculaire permet de calculer l'énergie stérique du système en utilisant des champs des forces empiriques et des algorithmes de minimisation d'énergie [35] et en supposant les approximations suivantes :

- chaque atome constitue une particule ;
- l'atome est considéré comme une sphère rigide ayant un rayon et une charge déterminée ;
- Les liaisons sont considérées comme des ressorts,
- les énergies sont calculées par des formules dérivées de la mécanique classique [34].

III.1.1. le Champ de Force:

On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire. Sous ce terme sont en fait regroupés deux éléments : d'une part l'expression des différentes fonctions contribuant au calcul énergétique et d'autre part les valeurs des différentes constantes paramétrant ces fonctions[36]. Il permet d'accéder à l'hypersurface énergétique d'une molécule en établissant un lien entre les déformations structurales du système et son énergie potentielle. La fonction d'énergie potentielle définit une énergie empirique, l'énergie totale étant décomposée en une somme de termes additifs représentant chacun des interactions inter atomiques. Elle est exprimée comme une somme de contributions de plusieurs types d'interaction [37-38]. Elle peut se décomposer en termes d'interaction intramoléculaire et un terme d'interaction intermoléculaire (Equation III. 2).

$$E = \underbrace{E_{stretching} + E_{bending} + E_{torsion}}_{\text{Énergie entre atomes liés}} + \underbrace{E_{vdW} + E_{elec} + E_{hydrogen}}_{\text{Énergie entre atomes non liés}} \quad (\text{Equation III. 2}).$$

Avec : « Stretching » représente l'élongation des liaisons.

« Bending » représente la variation des angles.

« Torsion » se rapporte à l'énergie de torsion des angles dièdres.

« VdW » rend compte des énergies d'interaction Van der Waals non covalente entre atome non liés.

« Elec » rend compte des énergies d'interaction électrostatiques entre atomes non liés.

« Hydrogen » rend compte des liaisons d'hydrogènes.

Les interactions intramoléculaires concernent les atomes liés et ne dépendent que des coordonnées internes des molécules c'est-à-dire des liaisons, des angles de valence, et de torsions. Parfois pour, affiner l'expression du terme potentielle est rendre plus fidèle la description du système, des termes de couplages entre différents atomes ont été introduit.

Les interactions intermoléculaires concernent les atomes non liés càd prennent en compte les interactions qui n'interagissent pas par des termes de liaison, d'angle de courbure et d'angle de torsion.

Il est important de noter que les champs de forces constituent une approche purement empirique. Ils sont paramétrés de manière à ce que l'ensemble des différentes contributions permette de reproduire une série de résultats expérimentaux.

❖ Exemples de différents champs de force en mécanique moléculaire :

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais de manière différentes. Les champs de forces en MM peuvent être groupés en trois classes principales :

- ✓ Champs de force contenant uniquement les termes harmoniques.
- ✓ Champs de force utilisant les termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique,...).
- ✓ Champs de force suggérés par *Allinger et col.* [39] ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.
 - **GROMOS** : (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gusteren [40] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.
 - **CHARM (Bio+)** : (Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics) Développé par Karplus et col [41], pour le calcul de biomolécules. Son concept est semblable à celui d'AMBER. Bien qu'au début, ce champ de

force est conçu pour les aminoacides et les protéines, maintenant il traite d'autres biomolécules.

- **SPASIBA** : (Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating biomolecular conformational Adaptability), élaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine le champ de force spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi
- **AMBER** : (Assisted Model Building with Energy Refinement) développé par Kollman et al [42]; il est à l'origine conçu pour les protéines, acides nucléiques, ADN, ARN.
- **MM2/3/4** : Allinger Molecular Mechanics, Champ de forces spécialisé dans le traitement des petites molécules organiques.

❖ **Les champs de force sont calculés, testés et affinés à partir:**

- de bases de données cristallographiques et d'énergie d'empilement dans les cristaux.
- de calculs de chimie théorique : rayons de van der Waals, paramètres de barrières de rotation, stabilité des nucléotides cycliques, calculs ab initio ou empiriques pour les charges ou pour les champs de forces de valence,
- de la comparaison énergétique des différentes conformations d'une petite molécule : énergie de transition chaise-bateau du méthylcyclohexane, n-alcanes...,
- de différence d'énergie libre
- de thermodynamique : chaleurs de sublimation, chaleurs de formation, chaleurs d'hydrogénation ...,
- de données spectroscopiques : vibrations dans l'infrarouge, vibrations Raman [43].

III.1.2. Minimisation d'énergie:

La fonction d'énergie totale présente de nombreux minima et maxima. On emploie donc des méthodes d'analyse numérique qui permettent de trouver ces minima locaux. Celui caractérisé par la plus basse énergie sera le minimum global (Figure III.1) [35].

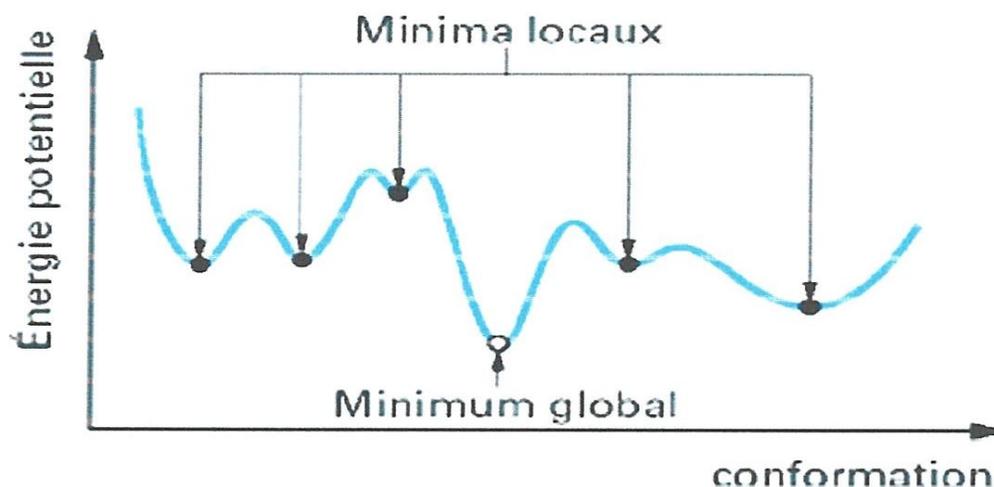


Figure III .1. Surface d'énergie potentielle à une dimension.

Les méthodes de minimisation sont basées sur le calcul des dérivées de la fonction d'énergie et utilisent des processus itératifs : à partir de l'énergie potentielle et du gradient, calculés pour un jeu de coordonnées [36].

❖ **Méthodes de minimisation de l'énergie :**

- ***La méthode de la plus grande pente "steepest descent"***

Le premier programme de minimisation pouvant effectuer une optimisation de géométrie est due à Wiberg (1965) et utilise la méthode de la plus grande pente.

Après avoir calculé l'énergie correspondant à une géométrie initiale, on déplace chaque atome individuellement selon ses trois coordonnées cartésiennes et l'on recalcule l'énergie après chaque déplacement. Ceci revient à calculer la dérivée première uniquement.

- ***La méthode du gradient conjugué:***

La méthode du gradient conjugué, fondée sur le même principe que la méthode de la plus grande pente, l'avantage de cette méthode est la précision des résultats par rapport à la méthode précédente.

- **Méthode de Newton Raphson:**

La méthode de Newton Raphson évalue les dérivées secondes de l'énergie moléculaire par rapport aux paramètres géométriques et converge donc plus rapidement. L'inconvénient majeur de cette méthode à matrice complète, à savoir le temps nécessaire à l'inversion de la matrice et la quantité d'informations qu'il faut mettre en mémoire. Son application est donc réservée aux petits systèmes (maximum quelques centaines d'atomes) et dans la phase finale de minimisation.

III.2. Dynamique Moléculaire:

La mécanique moléculaire permet de calculer la position des atomes et des molécules dans leurs états énergétiques minima, à 0 K, c'est à dire sans la moindre vibration ni le moindre mouvement. La dynamique moléculaire par contre, tente à simuler le mouvement des atomes et des molécules au cours du temps pour une température supérieure à 0 K. Elle consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en appliquant les lois de la mécanique classique Newtonienne et elle permet de simuler les mouvements intramoléculaires que l'on peut visualiser ensuite en temps réel. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum, ou au passage d'un minimum à un autre minimum d'énergie.

La dynamique moléculaire est donc un complément simple mais qui offre des perspectives infinies à la mécanique moléculaire : à l'assemblage de masses et de ressorts de la mécanique moléculaire, on ajoute des vitesses (ou vélocités) aléatoires sur les sphères [44]. Elle se base sur la résolution des équations de mouvement de Newton pour chaque atome présent et pour des intervalles de temps très petits. La plupart des programmes de dynamique moléculaire fonctionne avec des positions atomiques définies dans l'espace cartésien [45], dynamique moléculaire permet aussi d'accéder à des ensembles statistiques à partir desquels des propriétés énergétiques, thermodynamiques, structurales ou encore dynamiques peuvent être calculés [46].

L'avantage majeur de la dynamique moléculaire est de conduire à des conformations qui dépendent moins de la structure initiale que celles obtenues par la mécanique moléculaire [43].

III.3. Méthodes Quantiques :

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

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [35].

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires comme suit (Equation III. 3).

$$H \Psi = E \Psi \quad (\text{Equation III. 3})$$

Où: Ψ : Fonction d'onde de la molécule.

H : Hamiltonien totale d'une molécule comportant N noyaux et n électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons-noyaux).

E : Energie totale d'une molécule.

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques [47]. Pour les systèmes poly-électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de SCHRÖDINGER.

III.3.1. Méthodes *ab-initio* (Hartree- Fock- Roothann):

Les méthodes *ab initio* sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont calculées rigoureusement et il n'y a pas d'approximations à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation CLOA (Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques). Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement. L'hamiltonien d'un système à n électrons et N noyaux est donné par (l'équation III.4).

$$\mathbf{H}_{\text{tot}} = \mathbf{T}_E + \mathbf{T}_N + \mathbf{V}_{EN} + \mathbf{V}_{EE} + \mathbf{V}_{NN} \quad (\text{Equation III 4})$$

Avec :

\mathbf{T}_E : l'énergie cinétique des n électrons.

\mathbf{T}_N : l'énergie cinétique des N noyaux.

\mathbf{V}_{EN} : l'énergie d'attraction électrons- noyaux.

\mathbf{V}_{EE} : l'énergie de répulsion électron- électron.

\mathbf{V}_{NN} : l'énergie de répulsion noyau- noyau.

D'après l'approximation de Born Oppenheimer qui suppose que les noyaux sont fixes, l'énergie cinétique des noyaux s'annule et l'énergie de répulsion entre noyaux se ramène à une constante (Equation III.5).

$$\mathbf{H}_{\text{tot}} = \mathbf{T}_E + \mathbf{V}_{EN} + \mathbf{V}_{EE} + \mathbf{V}_{NN} \quad (\text{Equation III.5})$$

$$\mathbf{H}_{\text{tot}} = \mathbf{H}_{\text{électronique}} + \mathbf{H}_{\text{nucléaire}}$$

Avec :

$$\mathbf{H}_{\text{électronique}} = \mathbf{T}_E + \mathbf{V}_{EN} + \mathbf{V}_{EE}$$

$$\mathbf{H}_{\text{nucléaire}} = \mathbf{V}_{NN}$$

Et d'après le théorème des électrons indépendants l'énergie totale sera égale à (Equation III.6):

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{électronique}} + E_{\text{nucléaire}} \quad (\text{Equation III.6})$$

Donc le problème réside dans le calcul de l'énergie électronique et l'équation à résoudre est (Equation III.7) [34].

$$H_{\text{élec}} \Psi_{\text{élec}} = E_{\text{élec}} \Psi_{\text{élec}} \quad (\text{Equation III.7})$$

III.3.2. Méthodes semi-empiriques :

Dans les méthodes *ab-initio* la quasi totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales, et dans le but de réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de Roothaan. Une méthode semi empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétré par comparaison avec des composés référence). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits donnés, voisines de celles utilisées pour la paramétrisation. Les méthodes semi empiriques ne considèrent que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le coeur nucléaire.

- *Méthode CNDO/2* (Complete Neglecting of Differential Overlap / version 2) :

Cette méthode a été proposée par *Pople Santry* et *Segal* en 1965-1966. Elle est basée sur l'approximation valentielle et ZDO (Zero-differential overlap).

- *Méthode INDO* (Intermediate Neglecting of differential Overlap) 1967 :

Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.

- *Méthode NDDO* (Neglect of Diatomic Differential Overlap):

Proposée par *Pople* en 1965. Toutes les intégrales biélectroniques bicentrées sont retenues.

- *Méthode MINDO/3 (Modified INDO, version 3) 1975 :*
Elle est paramétrée pour reproduire les données expérimentales et elle utilise un algorithme Davidon- Fletcher qui est plus sophistiqué.
- *Méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap) :*
Proposée par Dewar en 1977.
- *Méthode AM1 (Austin Model 1):*
Proposée par Dewar en 1985. Elle corrige le terme de répulsion cœur- cœur.
- *Méthode PM3 (Parametric Method 3) :* Proposée par Stewart en 1989. Elle utilise une procédure de paramétrisation automatique au cours des calculs [38]. C'est la troisième paramétrisation MNDO. Elle offre l'avantage réellement significatif concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier (les biomolécules). Parmi ces améliorations : atomes hyper valent, meilleures géométries, meilleures liaisons H.

III.3.3. Les méthodes de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT):

Ce modèle a été introduit par Thomas et Fermi en exprimant l'énergie totale d'un système polyélectronique comme une fonctionnelle de la densité électronique totale, puis formalisé en 1964 par Hohenberg et Kohn [48], et Kohn et Sham en 1965 [49]. Ils montrent ainsi que toutes les propriétés d'un système d'électrons peuvent être déterminées par sa densité électronique. La valeur exacte de la densité $\rho(r)$ conduit à l'énergie totale du système dans l'état fondamental $E[\rho]$ (Equation III.8) :

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{en}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (\text{Equation III.8})$$

Où la densité d'état est reliée aux fonctions d'ondes par la relation (Equation III.9).

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{k=1}^N |\psi_k(\vec{r})|^2. \quad (\text{Equation III.9})$$

Les expressions de $T_s[\rho]$ l'énergie cinétique du système, $V_{en}[\rho]$ l'énergie d'attraction électron- noyau, $J[\rho]$ l'énergie de répulsion coulombienne inter électrons et $E_{xc}[\rho]$ l'énergie d'échange et de corrélation sont données ci-dessous (Equation III.10)

$$T_s[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_k \int \psi_k(\vec{r}) \nabla^2 \psi_k(\vec{r}) d\vec{r}$$

$$V_{en}[\rho] = - \sum_i \int \frac{Z_i}{|\vec{R}_i - \vec{r}|} \rho(\vec{r}) d\vec{r}$$

$$J[\rho] = \frac{e^2}{2} \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}'$$

$$E_{xc}[\rho] = \int \epsilon_{xc}(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r}$$

$$\epsilon_{xc}(\vec{r}) = \epsilon_x(\vec{r}) + \epsilon_c(\vec{r}) \quad \epsilon \text{ (Equation III.10)}$$

ou est l'énergie d'échange-corrélation pour une particule d'un gaz homogène d'électrons [54].

III.4. Les méthodes hybrides :

Les deux méthodologies MQ et MM ont leurs points forts et leurs points faibles. Les méthodes hybrides essaient de tirer avantage des deux méthodes: le pouvoir de la MQ à modéliser des réactions chimiques ou d'autres processus de transfert d'électrons, et l'applicabilité de la MM aux grands systèmes moléculaires, comprenant même des molécules de solvant. Le système modélisé (par exemple une enzyme) est alors divisé en deux parties: la partie MQ, où la réaction chimique se déroule, et la partie MM, contenant le reste de la protéine et le solvant environnant. Ces méthodes sont appelées **MQ/MM** (Gao, 1998) [51].

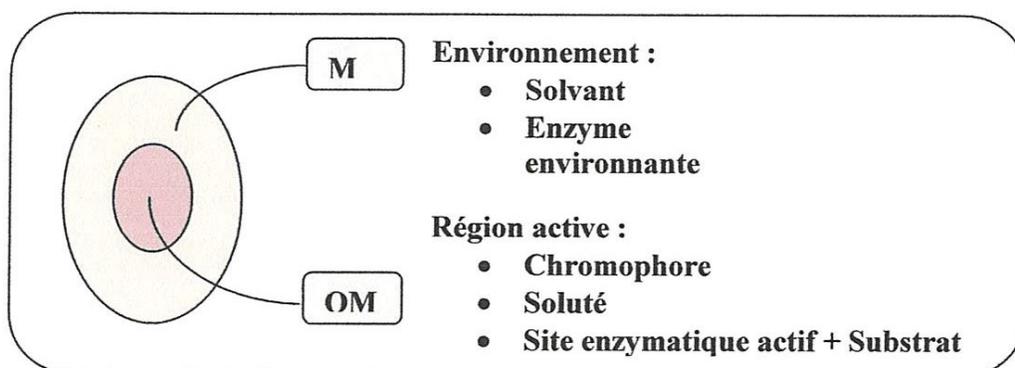


Figure III.2 : Représentation schématique de la méthode hybride QM/MM

La propriété fondamentale, calculée par toutes les approches computationnelles, est l'énergie potentielle. Dans le cas des méthodes MQ/MM, cette énergie est calculée selon le principe de base donné dans (l'équation III.12).

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{MQ}} + E_{\text{MM}} + E_{\text{inter(MQ/MM)}} \quad (\text{Equation III.12})$$

L'énergie totale est calculée comme la somme des énergies calculées séparément par la MM (E_{MM}) et la MQ (E_{MQ}) et l'énergie de l'interface entre ces deux régions (E_{inter} (MQ/MM)). La région MQ peut être évaluée par n'importe quelle méthode semi-empirique, *ab initio* ou DFT. La partie MM est calculée par n'importe quel champ de force. L'interface MQ/MM est calculée soit par l'approche des atomes liés ou par l'approche des orbitales hybrides sp^2 [52-53].

➤ **Approche ONIOM :**

La méthode ONIOM est une façon de mimer un niveau de calcul élevé sur un grand système. Développée principalement par Morokuma [54-55-56], cette méthode consiste à découper le système macromoléculaire en n couches différentes (analogie à la peau d'oignon). L'idée dominante est de traiter la partie active appelée système « modèle » avec le niveau de théorie le plus élevé, le reste du système étant traité avec un niveau inférieur, tout ceci dans le but de réduire les temps de calcul tout en gardant le niveau de précision.

CHAPITRE 04

**Etude computationnelle
du complexe d'inclusion
de Naringenine dans la β -
CD native et méthylée**

IV. 1. Objectifs de l'étude :

L'exploitation de l'activité biologique et des propriétés thérapeutiques du flavonoïde Naringenine discutées au premier chapitre se trouve négativement affectée, en raison de sa faible solubilité aqueuse. Celle-ci serait responsable d'une biodisponibilité limitée suite à une absorption inefficace dans le tractus gastro-intestinal. Différents chercheurs ont tenté de remédier à cet inconvénient en trouvant un moyen efficace et support non toxique pour la Naringenine pour poursuivre ses applications cliniques. Justement, L.J. Yang et al. ont tout récemment réussi à synthétiser des complexes d'inclusion de Naringenine dans la β -CD et ses dérivées méthylées [57]. Ils étaient particulièrement intéressés par l'exploration de l'effet de solubilisation de CD sur la Naringenine et la stabilité des complexes d'inclusion résultants, ce qui fournirait une approche utile pour l'obtention de produits avec une hydro-solubilité et une biodisponibilité élevées ainsi qu'une faible toxicité. En effet la formation de complexes de stœchiométrie 1:1 a été démontrée avec chacune des molécules hôtes utilisées et les constantes de liaison ont été expérimentalement évaluées. Une augmentation de la solubilité aqueuse ainsi que de la stabilité thermique après complexation de la Naringenine ont été mises en évidence. Néanmoins, très peu de données sur la structure géométrique de chacun des complexes formés ont été reportés, c'est une des raisons qui nous a motivé pour entreprendre la présente étude computationnelle sur les complexes d'inclusion Narg: β -CD et Narg:M β -CD. L'objectif principal visé est la compréhension du mode d'inclusion de la Naringenine, la prédiction des configurations les plus stables des complexes formés, des changements structuraux subis par l'invité suite à sa complexation, les interactions intermoléculaires responsable de la formation de chacun des complexes ainsi que la détermination de quelques propriétés électroniques et thermodynamiques pour chaque cas.

IV .2. Méthode de calcul :

IV.2.1. Construction du modèle :

Dans ce travail nous avons utilisé le logiciel Gaussian 09W avec son interface graphique Gauss View [58]. C'est le plus récent de la série Gaussian, spécialement développé pour faciliter les calculs quantiques. Il est utilisé par de nombreux

chimistes, biologistes, physiciens et autres pour faire émerger des propriétés divers de systèmes étudiés. IL sert entre autre à déterminer les propriétés électroniques, thermodynamiques, tracé des spectres IR, RMN (Résonance magnétique nucléaire) ..., à suivre des réactions chimiques, à étudier des états de transition... etc [59]. Nous l'avons utilisé pour tous les calculs semi-empiriques.

Nous représentons dans (la figure IV.1(a) et (b)) la structure moléculaire de la molécule invité Naringenine respectivement par sa formule développée ainsi que sous forme optimisée PM3. Les structures moléculaires des molécules hôtes β -CD et heptakis-(2,6-di-O-methyl)- β -CD (notée M β -CD) optimisées par la méthode semi empirique PM3 sont par contre illustrées respectivement dans la figure IV.1(c) et (d). Ces structures serviront lors de la recherche conformationnelle du complexe le plus stable pendant le processus d'inclusion.

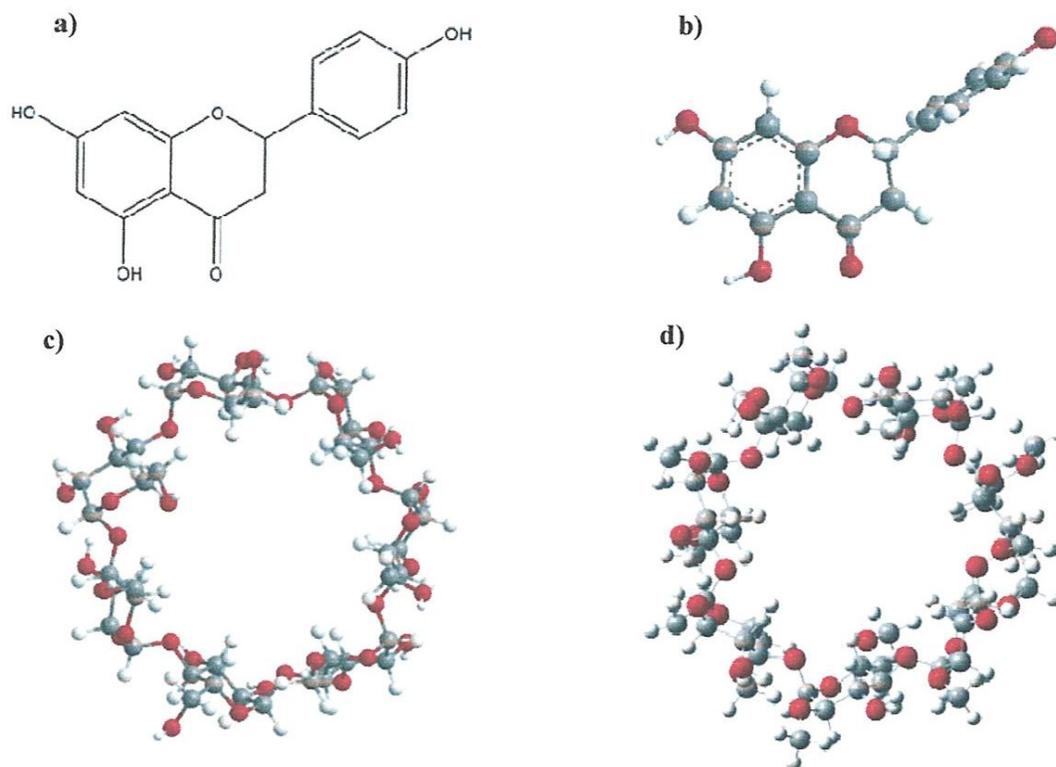


Figure IV.1 : Structure moléculaire de: a) Naringenine, b) Naringenine optimisée PM3. C) β -CD optimisée PM3, d) M β -CD optimisée PM3.

IV.2.2. Processus d'inclusion :

Lors du processus d'inclusion nous avons utilisé la méthode semi-empirique PM3 qui a largement prouvé ses performances dans l'étude de ce type de systèmes macromoléculaires, vu les corrections faites lors de sa paramétrisation, ainsi que la plus grande variété de paramètres expérimentaux, décrivant les propriétés macromoléculaires, utilisés. Il a été reporté dans la littérature que ses résultats étaient comparables à ceux d'un calcul *ab initio* de base moyenne [60-61].

La méthodologie suivie lors du « docking » est celle indiquée par Liu et al. [62] et suivie dans plusieurs études [63]. Elle consiste à placer les atomes d'oxygène glycosidique de β -CD (ou $M\beta$ -CD) sur le plan XY; leur centre de masse est défini comme l'origine du système de coordonnées. La molécule invitée placée sur l'axe Z est déplacée par pas de 1\AA de -8\AA à $+8\text{\AA}$ en maintenant la molécule hôte fixe. La position de Naringenine par rapport au plan équatorial de celle-ci est repérée par l'atome de référence C6* (Figure IV.2).

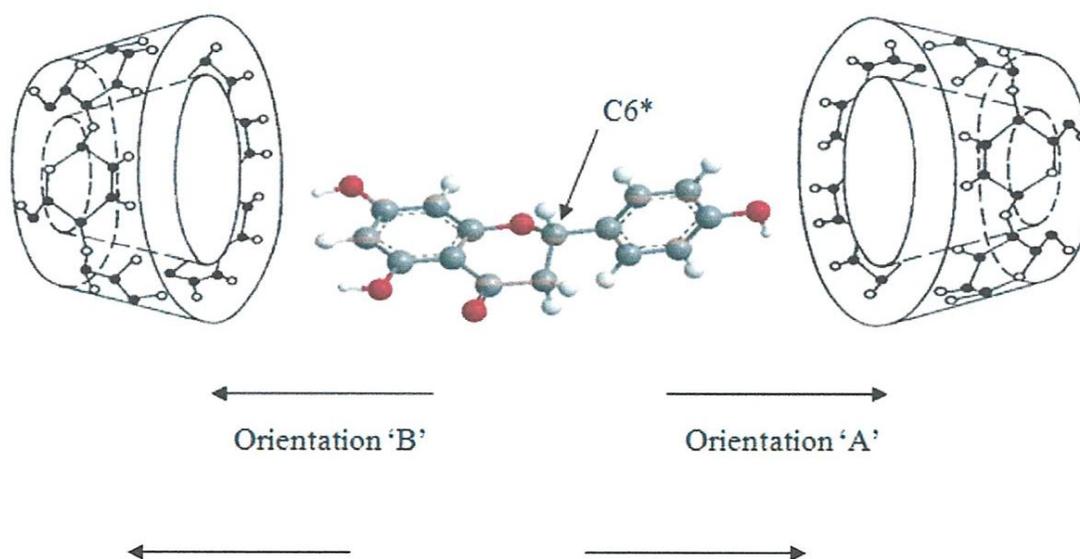


Figure IV. 2 : Différentes orientations adoptées pendant le processus d'inclusion de Naringenine dans β -CD ($M\beta$ -CD).

Nous avons considéré lors du « Docking » deux orientations qui diffèrent par le groupement de Naringenine qui entre en premier par l'ouverture large de la cavité de la cyclodextrine (β -CD ou M β -CD), citons :

- ❖ Orientation 'A' que nous noterons:
 - 'Narg_A' dans le cas de la β -CD: Le groupement hydroxyde phényle de la Naringenine est orienté face à l'ouverture large de la β -CD, la liaison intercyclique C6-C8 étant alignée avec l'axe OZ (Figure IV.3 (a)).
 - 'Narg_MA' dans le cas de la M β -CD: La même disposition précédente de la molécule invitée par rapport à la M β -CD sera considérée (Figure IV.3 (a')).
- ❖ Orientation 'B' notée :
 - 'Narg_B' : On retourne Naringenine de sorte que le groupement dihydroxy phényle se trouve face aux hydroxyls secondaires de la β -CD avec alignement de la liaison C6-C8 avec l'axe OZ (Figure IV.3 (b)).
 - 'Narg_MB' : Dans ce cas, le groupement dihydroxy phényle de Naringenine est orienté vers la face large de la M β -CD (Figure IV.3 (b')).

Rappelons que pour toutes ces orientations l'atome de référence est C6* et que chaque structure générée subit une optimisation géométrique selon la méthode PM3. Pour couvrir tout l'espace conformationnel et obtenir une meilleure idée de l'orientation la plus stable, on fait tourner la Naringenine autour du même axe (OZ) de 20° jusqu'à 360°. Ainsi le minimum absolu est localisé. Un calcul de fréquence nous permet de vérifier qu'il s'agit bien d'un minimum sur la courbe d'énergie potentielle.

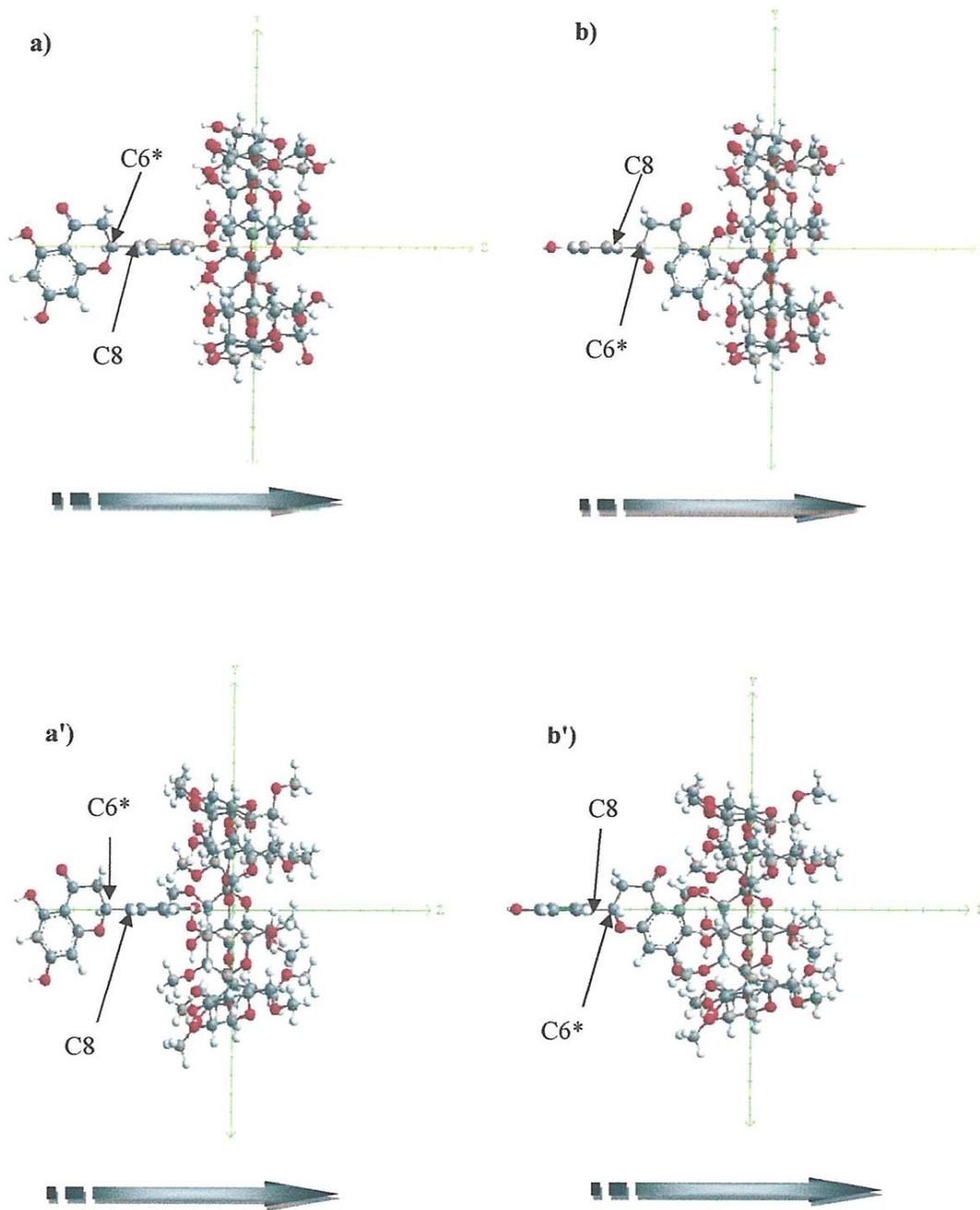


Figure IV.3 : Description du système de coordonnées utilisé lors du processus d'inclusion de Naringénine dans la β -CD et M β -CD pour différentes orientations: a) Narg_A, b) Narg_B, a') Narg_MA, b') Narg_MB.

IV .3. Calcul des énergies caractéristiques des complexes :

Pour estimer la stabilité relative des complexes, on doit procéder à différents calculs énergétiques :

IV .3. 1. Energie de complexation :

L'énergie de complexation exprime la variation d'énergie accompagnant le processus d'inclusion de Narg dans la molécule hôte (β -CD ou M β -CD), elle se calcule selon (l'équation IV .1) [64].

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

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

Une valeur négative de l'énergie de complexation est un signe que le processus de complexation est thermodynamiquement favorable et plus cette valeur est négative, meilleure est la stabilité du complexe. [4].

IV .3.2. Energie d'interaction :

L'énergie d'interaction contribue aussi à la stabilité du complexe, elle correspond à l'interaction entre la molécule invité et celle hôte suite à la formation du complexe, on la calcule par (l'équation IV. 2).

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

E_{complexe} : L'énergie du complexe.

$E_{\text{Hote}}^{\text{complex}}$: L'énergie de la molécule hôte dans le complexe optimisé.

$E_{\text{Narg}}^{\text{complex}}$: L'énergie de Naringenine dans le complexe optimisé.

IV.3.3. Energie de déformation :

L'énergie de déformation de chaque composé (hôte ou invité) peut être obtenue par la différence entre l'énergie du composé dans le complexe optimisé et son énergie quand il est sous sa forme libre. On calcule selon (l'équation IV .3).

$$E_{déformation (composé)} = E_{composé}^{complex} - E_{composé} \quad (\text{Equation IV .3})$$

$E_{composé}$: Energie du composant libre optimisé.

$E_{composé}^{complex}$: Energie du composant pris à partir du complexe optimisé.

IV.4. Résultats et analyses :

IV .4.1. Recherche du minimum global par la méthode pm3 :

Les calculs théoriques ont généré des structures avec des énergies minimales différentes, qui ont servi au tracé des courbes d'énergie potentielle en fonction de la position Z de l'atome de référence pendant le processus d'inclusion dans la β - CD et M β - CD (Figure IV.4 (a) et (b)).

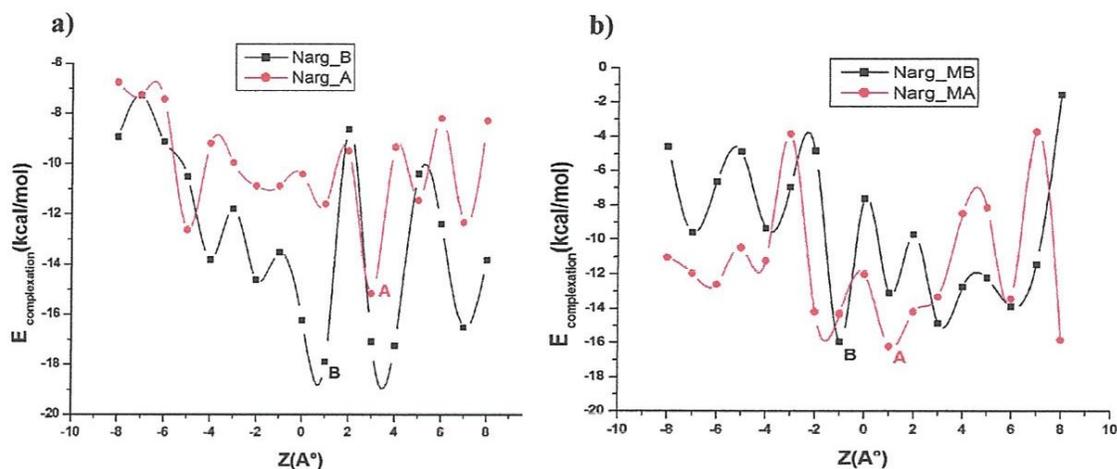


Figure IV.4 : Variations de l'énergie de complexation lors du processus d'inclusion de Naringenine dans : a) β -CD, b) $M\beta$ -CD à différentes position (Z) pour les deux orientations.

Nous remarquons que toutes les valeurs de $E_{\text{complexation}}$ sont négatives, ce qui démontre clairement que l'inclusion de la Naringenine dans la β -CD ainsi que dans la $M\beta$ -CD sont thermodynamiquement favorables. Chacune de ces courbes présente plusieurs minima locaux, néanmoins on peut distinguer dans chaque cas et orientation une position correspondant à la structure la plus stable, de valeur énergétique moindre. En effet, celle-ci est obtenue à :

- ❖ $Z = +3A^\circ$ et $+1A^\circ$ respectivement pour les orientations 'A' et 'B' dans le cas de la β -CD (Figure IV.4 (a)). Les énergies correspondantes sont évaluées à -15,17 Kcal/mol et -17,89 Kcal/mol respectivement. La différence énergétique de -2,72 Kcal/mol est en faveur de l'orientation 'B'. En se référant aux valeurs de l'énergie d'interaction récapitulées dans le tableau IV.1, on remarque que celle-ci suit le même profil que celle de complexation, révélant une interaction plus importante entre les deux partenaires dans l'orientation 'B' la plus favorable. Les valeurs des énergies de déformation plus importantes pour la β -CD prouvent sa disponibilité à adapter une conformation plus flexible pour inclure la molécule invitée en exerçant des interactions mutuelles.

- ❖ Pour le cas de l'inclusion dans la $M\beta$ -CD, les minimums absolus sont obtenus à $Z=+1$ Å et $Z=-1$ Å respectivement pour l'orientation 'A' et 'B' (Figure IV.4 (b)). Les valeurs énergétiques correspondantes sont -16.22 Kcal/mol et -15.94 Kcal/mol. La différence est seulement de -0.28 Kcal/mol en faveur de l'orientation 'A' ce qui fait que la discrimination entre les deux arrangements est moins importante que pour le cas de l'inclusion dans la β -CD. L'énergie d'interaction suit le même sens, alors que 6 l'énergie de déformation plus importante pour la molécule $M\beta$ -CD que pour Naringenine, est cependant inférieure à celle de la β -CD. Ceci est dû au volume plus grand de la cavité de $M\beta$ -CD qui semble avoir facilité l'inclusion de l'invité sans déformation importante.

Notons qu'aucune amélioration énergétique n'a eu lieu suite à la rotation.

Tableau IV.1 : Energies caractéristiques des complexes d'inclusion Narg: β -CD et Narg: $M\beta$ -CD.

Terme énergétique (Kcal/mol)	Narg_A	Narg_B	Narg_MA	Narg_MB
E_{complexe}	-1617,93	-1620,65	-1529,19	-1528,91
$E_{\text{complexation}}$	-15,17	-17,89	-16,22	-15,94
$E_{\text{interaction}}$	-12,67	-15,70	-14,71	-15,90
$E_{\text{déformation (Narg)}}$	0,88	0,43	-	-
$E_{\text{déformation (\beta-CD)}}$	-3,38	-2,62	-	-
$E_{\text{déformation (Narg)}}$			0,58	1,49
$E_{\text{déformation (M}\beta\text{-CD)}}$			-2,09	-1,53

IV .4.2. Description de la structure géométrique optimale des complexes Narg: β -CD et Narg:M β -CD:

La figure IV.5 présente les différentes structures géométriques correspondantes aux minimums énergétiques des courbes d'énergie potentielle discutées précédemment. On constate les faits suivants :

- ❖ **Narg_A** : Naringenine est partiellement incluse dans la β -CD. Elle est inclinée par rapport à l'axe central de la molécule hôte. Son groupement dihydroxy phényle est situé à l'intérieur de la cavité, alors que l'hydroxyphenyl est complètement à l'extérieur du coté des hydroxyls primaires de la β -CD.
- ❖ **Narg_B** : Contrairement à l'orientation précédente, Naringenine est profondément incluse dans la β -CD, le groupement OH de l'hydroxyphenyl étant situé légèrement à l'extérieur, du coté de l'ouverture large de la β -CD. Alors que le dihydroxy phényle est du coté des hydroxyls primaires. On remarque l'établissement d'une liaison hydrogène O-H O entre l'oxygène O149 du carbonyle de la Naringenine et l'hydrogène H137 d'un hydroxyle primaire. La distance étant de 2.489Å avec un angle de 169.5°.
- ❖ **Narg_MA**: Naringenine s'insère dans la cavité profonde de la M β -CD de sorte à disposer son groupement hydroxyphenyl à la périphérie de l'ouverture étroite de la molécule hôte, les hydroxyls du groupement dihydroxyphenyl se trouvent donc légèrement à l'extérieur du coté des hydroxyls secondaires. Aucune liaison hydrogène ne se forme.
- ❖ **Narg_MB**: Inclusion totale de la Naringenine dans la M β -CD sans établissement de liaison hydrogène. La molécule se torde complètement de sorte à disposer tous ses hydroxyls à la périphérie, du coté des hydroxyls secondaires pour l'hydroxyphenyl et des hydroxyls primaires pour le cas du dihydroxyphenyl.

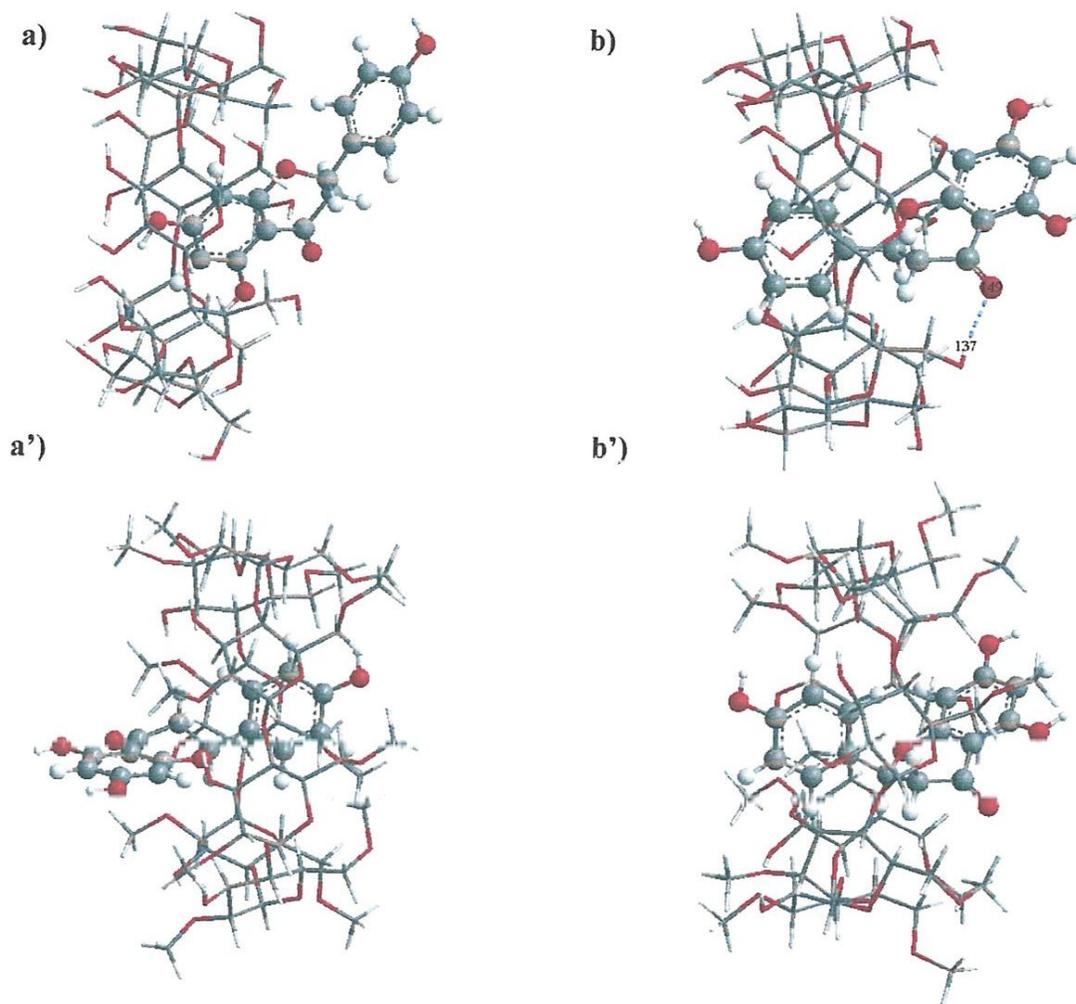


Figure IV.5 : Structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode PM3 pour les quatre orientations.

IV.4.2.1. Variation des paramètres structuraux des molécules hôtes après complexation :

Afin de mettre en évidence les variations structurales subies par les molécules hôtes suite à la complexation, nous avons regroupé dans le tableau IV.2, les distances entre quelques oxygène inter-glucosidiques opposés avant et après complexation. Ces distances sont indiquées en ligne pointillées sur la (Fig. A.1) en annexe la β -CD et M β -CD. La molécule invitée a été délibérément éliminée pour plus de clarté.

En comparant les valeurs tabulées pour la β -CD, on constate un net abaissement des distances entre les atomes d'oxygène considérés après complexation, menant à une forme presque ovale de la CD. Ceci explique les variations des énergies de déformation et confirme la flexibilité de la β -CD déjà discutées plus haut. Pour la M β -CD, la complexation influence aussi les distances entre oxygènes inter-glucosidiques, la variation est spécifique à chacune des deux orientations considérées et dépend de l'interaction entre molécule hôte et invitée.

Tableau IV.2. Comparaison de quelques paramètres structuraux de la β -CD et M β -CD après complexation.

Distance évaluée	CD free d (A°)	CD Narg_A d (A°)	CD Narg_B d (A°)	Distance évaluée	CD Narg_MA d (A°)	CD Narg_MB d (A°)
O(61)-O(76)	11,73	10,12	10,09	O(60)-O(75)	9.69	9.62
O(71)-O(56)	12,05	9,50	9,51	O(45)-O(60)	9.92	10.01
O(45)-O(66)	9,50	9,78	9,79	O(45)-O(65)	10.09	10.15
O(50)-O(71)	9,46	9,40	9,26	O(75)-O(55)	9.47	9.32
O(76)-O(56)	12,24	9,70	9,83	O(70)-O(55)	9.48	9.28
O(50)-O(66)	10,79	9,46	9,35	O(70)-O(50)	9.79	9.58
O(61)-O(45)	11,11	10,06	10,08	O(65)-O(50)	10.10	9.98

IV.4.2.2. Variation des paramètres structuraux de Naringenine après complexation:

Les changements structuraux de la Naringenine après complexation aussi bien dans la β -CD que M β -CD sont mis en évidence grâce aux données résumées dans le tableau IV.3, portant sur les variations de longueurs de quelques liaisons, d'angles valentiel et dièdres principalement autour de la liaison inter-cyclique et des hydroxyles. La numérotation adoptée est affichée dans (la figure IV.6)

En effet, il est clair que Naringenine a subi une altération importante en vue d'adoption d'une conformation spécifique menant à la formation du complexe le plus stable.

Ces changements conformationnels de la molécule invitée, entrent dans le cadre de ce qu'on appelle adaptation stérique.

Tableau IV.3. Variation des quelques paramètres structuraux de Naringenine après complexation

Paramètres	Narg	Narg_A	Narg_B	Narg_MA	Narg_MB
Liaison: d (Å)					
C(20)-C(18)	1,3949	1,4025	1,4026	1,4014	1,4020
C(20)-C(19)	1,3950	1,4011	1,4015	1,4021	1,4006
C(18)-C(14)	1,3948	1,3869	1,3861	1,3892	1,3871
C(17)-O(4)	1,3615	1,3620	1,3612	1,3627	1,3619
C(11)-O(1)	1,3710	1,3722	1,3687	1,3653	1,3670
C(10)-O(2)	1,2253	1,2181	1,2158	1,2151	1,2151
C(8)-C(6)	1,5441	1,5053	1,5055	1,5105	1,5093
C(6)-O(1)	1,4362	1,4398	1,4349	1,4389	1,4367
C(12)-O(3)	1,3622	1,3568	1,3563	1,3593	1,3600
C(20)-O(5)	1,3610	1,3663	1,3663	1,3669	1,3666
C(6)-O(1)	1,4362	1,4398	1,4349	1,4389	1,4367
Angle valentiel (°)					
O(5)-C(20)-C(19)	120,0206	123,0682	123,1545	122,9509	123,0045
O(5)-C(20)-C(18)	119,9852	116,1742	116,1809	116,2440	116,3253
O(4)-C(17)-C(13)	119,9304	116,2288	115,6423	116,0796	116,0489
C(11)-O(1)-C(6)	112,9072	114,0960	116,9972	118,3204	119,0463
C(8)-C(6)-C(7)	111,1345	111,7572	110,4966	111,2151	111,1345
C(6)-C(8)-C(15)	119,9623	121,4073	121,7300	119,9660	119,9623
C(6)-C(8)-C(14)	119,9682	118,8734	118,2451	120,2303	119,9682
O(2)-C(10)-C(9)	121,4700	124,1418	125,2018	124,9605	124,7376
O(2)-C(10)-C(7)	122,5029	120,3276	121,1397	121,3863	122,6780

Angle dièdre (°)					
O(5)-C(20)-C(19)-H(32)	-0,1472	-0,5424	-0,6338	-0,7620	1.4463
O(5)-C(20)-C(18)-H(31)	-0,0238	0,2607	-1,5160	-0,0118	-0.4727
O(5)-C(20)-C(19)-C(15)	179,8244	179,6949	179,2061	179,8516	179,9272
C(19)-C(15)-C(8)-C(6)	179,9946	-178,8009	-179,5133	179,4689	179,4954
O(4)-C(17)-C(13)-H(27)	0,0878	0,9228	-0,1623	0,4697	0,2931
C(15)-C(8)-C(6)-O(1)	-63,3357	-54,8098	-45,0949	-79,7140	56.1014
C(7)-C(6)-C(8)-C(14)	-121,0384	112,7131	-99,9185	-137,9125	121,0384
C(15)-C(8)-C(6)-H(24)	179,2255	-170,8449	-159,7270	166,9824	179,2255
C(7)-C(6)-O(1)-C(11)	56,1014	-54,1776	38,4266	30,7511	56,1014
O(3)-C(12)-C(16)-H(30)	0,3459	0,7941	1,4332	1,5010	5.1800
H(30)-C(16)-C(17)-O(4)	0,0397	-2,7934	0,0968	0,0474	3.4491
C(7)-C(6)-C(8)-C(15)	58,9585	66,8262	78,6328	44,1452	68,4344
C-(8)-C(6)-O(1)-C(11)	178,4625	176,3079	160,4266	152,4637	114,2870
C(19)-C(20)-O(5)-H(23)	-0,0259	2,5797	0,4152	1,1932	1.4463

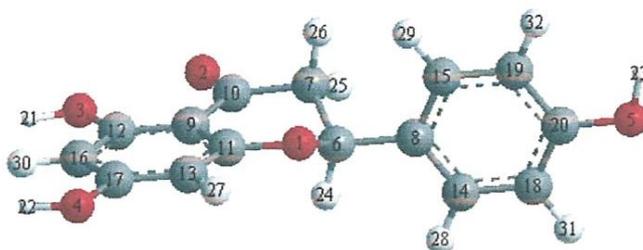


Figure IV.6. Numérotation adoptée pour la Naringénine.

IV.4.2.3. Transfert de charge :

Les charges Mulliken des atomes de Naringénine calculés avant et après complexation sont récapitulées dans le tableau IV.3. Les données montrent une nette variation entre elles, passant d'une valeur nulle pour Naringénine libre à des valeurs positives pour le cas de la complexation dans la β -CD. Ceci s'explique par un transfert de charge entre les deux partenaires dans lequel Naringénine joue le rôle de donneur d'électrons. Le transfert est plus important dans le complexe le plus favorable 'Narg_B'. Pour le cas de la M β -CD, Naringénine joue le rôle d'accepteur d'électrons dans le cas du complexe Narg_MA avec un

transfert de charge très faible, alors qu'il est plus important le complexe Narg_MB ou elle joue le rôle de donneur d'électrons. Une analyse NBO (Natural Bond Orbital) serait plus précise pour mettre en évidence le type d'interaction hôte-Invité, elle sera un objectif comme perspective.

Tableau IV.4. Charge Mulliken des atomes de Naringenine avant et après complexation.

# des atomes	Narg (q_i)	Narg_A (q_i)	Narg_B (q_i)	Narg_MA (q_i)	Narg_MB (q_i)
O1	-0,1820	-0,1878	-0,1829	-0,1805	-0,1838
O2	-0,3001	-0,3253	-0,3103	-0,3022	-0,3119
O3	-0,1948	-0,2103	-0,1924	-0,1973	-0,2059
O4	-0,2196	-0,2216	-0,2237	0,2163	-0,2141
O5	-0,2244	-0,2247	-0,2241	-0,2416	-0,2249
C6	0,1374	+0,1345	0,1411	0,1274	0,1346
C7	-0,1949	-0,1991	-0,2228	-0,2130	-0,2203
C8	0,1526	0,1561	0,1542	-0,1467	-0,1628
C9	-0,3215	-0,3227	-0,3264	-0,3224	-0,3266
C10	0,3508	0,3575	0,3572	0,3580	0,3624
C11	0,2095	0,2112	0,2109	0,2166	0,2061
C12	0,2411	0,2473	0,2496	0,2404	0,2360
C13	-0,2508	-0,2658	-0,2685	-0,2600	-0,2563
C14	-0,0419	-0,0442	-0,0584	-0,0502	-0,0511
C15	-0,0265	-0,0430	-0,0327	-0,3600	-0,0403
C16	-0,3624	-0,3733	-0,3578	-0,3672	-0,3623
C17	0,2034	0,2109	0,2107	0,2036	0,1944
C18	-0,1475	-0,1473	-0,1537	-0,1715	-0,1429
C19	-0,2001	-0,1927	-0,2086	-0,2117	-0,2051
C20	0,1112	0,1137	0,1156	0,1132	0,1142
H21	0,0648	0,2066	0,2020	0,0812	0,0844
H22	0,0928	0,2041	0,2090	0,1034	0,1047
H23	0,0869	0,2001	0,1988	0,0928	0,1050
H24	0,1469	0,0714	0,0646	0,1558	0,1650
H25	0,1061	0,0978	0,0998	0,1203	0,1201

H26	0,1097	0,0923	0,1006	0,1160	0,1110
H27	0,1249	0,1583	0,1421	0,1225	0,1269
H28	0,1243	0,1067	0,1201	0,1225	0,1259
H29	0,1131	0,1215	0,1210	0,1344	0,1250
H30	0,1976	0,1382	0,1290	0,1952	0,2008
H31	0,2004	0,1242	0,1297	0,1961	0,1989
H32	0,1983	0,1186	0,1214	0,2106	0,1990
$\sum_{i=1}^{32} q_i$	0,0000	0.0011	0.0067	-0.0008	0,0064

IV .4.3. Analyse thermodynamique du processus de complexation de Nargenine et calcul de quelques propriétés électroniques:

Les résultats obtenus à partir des calculs thermodynamiques statistiques à 1atm et 298.15K sont résumés dans les tableaux IV.4 les complexes Narg_A et Narg_B. La méthode PM3 prédit que dans le vide, les réactions de complexation de Naringenine avec la β -CD sont exothermiques en jugeant d'après les variations d'enthalpie négatives, qui suggèrent que ces processus d'inclusion sont conduits enthalpiquement dans la nature.

Le processus de complexation plus exothermique pour l'orientation 'B' (les variations d'enthalpie étant plus négatives) est attribué à de plus fortes interactions de Vander Waals entre Naringenine et la β -CD et une plus profonde pénétration de la molécule invité dans la cavité hydrophobique du macrocycle [65]. Cependant, les changements d'entropie calculés sont négatifs ceci peut être expliqué par une perte dans la liberté de rotation et de translation du soluté suite à la complexation impliquant une augmentation de l'ordre dans le système [66]. Par conséquent les variations de l'énergie libre sont positives dans les deux orientations, ce qui insinue que leur production spontanée à température ambiante est difficile dans le vide. Ce type de résultats a déjà été rencontré avec d'autres auteurs dont les valeurs de ΔS° et ΔG° présentaient un grand écart par rapport à celles expérimentales [67]. L'argument présenté, explicatif de cette situation était que l'entropie de complexation dépend à la fois de l'insertion de la molécule invité d'une part et du déplacement simultané des molécules d'eau piégées dans

La cavité de la CD d'une autre part, par conséquent il serait plus avantageux d'en tenir compte dans un calcul complémentaire.

Tableau IV.5: Paramètres thermodynamiques des complexes d'inclusion Narg: β -CD selon la méthode PM3.

Paramètres	β -CD	Narg	Narg_A	Narg_B
H° (Kcal/mol)	-660,67	11,73	-661,06	-663,69
ΔH° (Kcal/mol)	-	-	-12,12	-14,75
G° (Kcal/mol)	-783,68	28,17	803,92	806,44
ΔG° (Kcal/mol)	-	-	7,93	5,41
S° (cal/mol)	412,57	133,82	479,13	478,79
ΔS° (cal/mol)	-	-	-67,26	-67,60

En outre, nous avons étudié les orbitales frontières HOMO et LUMO dans chaque orientation et pour chaque hôte et calculé la différence énergétique entre ces orbitales frontières qui représente un important critère de stabilité (Tableau IV.5). On constate l'importance de l'écart ($\Delta E_{HOMO-LUMO}$) pour les complexes formés en orientation 'B' et 'A' respectivement pour le cas de la β -CD et M β -CD, ce qui est une confirmation supplémentaire de leur stabilité [68]. Quand à l'augmentation du moment dipolaire après complexation, elle est signe d'une augmentation de polarité.

Par ailleurs, à partir des énergies des orbitales frontières, on a procédé au calcul de quelques paramètres électroniques descripteurs de la réactivité globale par grâce aux formules proposées par Par et Pearson [69-70], utilisant le théorème de Koopmans. Il s'agit de la dureté chimique (η), du potentiel chimique électronique (μ)

$$\eta = -\frac{1}{2}(E_{HOMO} - E_{LUMO}) \quad (\text{Equation IV .4})$$

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (\text{Equation IV .5})$$

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

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{Equation IV .6})$$

Tableau IV. 6 : Propriétés électroniques des complexes d'inclusion Narg: β -CD et Narg: M β -CD calculés selon la méthode PM3.

Paramètres	β -CD	Narg	Narg_A	Narg_B	Narg_MA	Narg_MB
E_{HOMO} (eV) ^a	-10,79	-9,28	-9,14	-9,44	-8,94	-8,95
E_{LUMO} (eV) ^b	1,64	-0,34	-0,44	-0,62	0,03	-0,37
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	-12,43	-8,94	-8,70	-8,82	-8,97	8,58
D (Debye) ^c	4, 10	2,77	9,22	6,42	3,33	3,84
μ ^d (eV)	-4,57	-4,81	-4,79	-5,03	-4,45	-4,66
η ^e (eV)	6,21	4,47	4,35	4,41	4,48	4,29
ω ^f (eV)	1,68	2,59	2,64	2,87	2,21	2,53

^a Energie HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), ^b Energie LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), ^c Moment dipolaire, ^d Potentiel chimique électronique,

^e Dureté chimique, ^f index d'électrophilie globale.

En comparant les résultats obtenus pour les différents complexes, on constate que les valeurs les plus élevées de la dureté chimique caractérisent les complexes Narg_B et Narg_AM respectivement dans le cas de l'inclusion dans β -CD et M β -CD. Ceci confirme encore la meilleure stabilité des complexes Narg: β -CD et Narg: M β -CD dans ces

orientations déjà qualifiées de préférentielles précédemment. Le caractère électrophile semble être néanmoins plus important dans les complexes Narg : β -CD ce qui s'explique par la structure de la M β -CD comportant moins de groupement hydroxyls.

IV. .4.4. Effet de la solvatation sur les complexes d'inclusion de Nargenine :

Comme les applications des complexes se font dans des milieux solvatés, il est donc très utile de considérer même de manière préliminaire, l'effet du solvant «eau» sur la stabilité de chacun des complexes. Nous avons donc procédé à une solvatation implicite de chacune des structures finales obtenues dans le vide et qui correspondent au minimum d'énergie pour chaque orientation, en utilisant le Modèle CPCM. Cet acronyme correspond à "Conductor like Polarized Continuum Model", C'est une variante du modèle du Continuum Polarizable qui décrit les effets de solvant en termes de propriété macroscopique du solvant choisi. Il consiste donc en une manière simple de modélisation des effets de solvant, sans inclure des molécules explicites, plutôt en donnant à la constante diélectrique ϵ du potentiel coulombien la valeur correspondante au solvant utilisé. Pour l'eau, ϵ considérée est de 78.36. Un calcul d'optimisation du complexe solvate étant très couteux en temps de calcul, on a procédé à un calcul "single point". Les résultats acquis sont récapitulés dans le tableau IV. 6.

- Par comparaison des valeurs énergétiques obtenues avec celles acquises dans le vide, on constate une augmentation des énergies de complexation après solvatation, ce qui implique que les complexes d'inclusion Narg: β -CD et Narg_M β -CD sont déstabilisés en milieu aqueux ;
- Les plus basses valeurs des énergies de complexation sont acquises lors de l'inclusion de Naringenine dans la β -CD plutôt que dans la M β -CD aussi bien dans le vide que dans l'eau. On peut en déduire que la stabilité est donc meilleure pour les complexes dans la β -CD. Ce résultat est en parfait accord avec les résultats expérimentaux acquis concernant les constantes de stabilité ou $K_s(\beta\text{-CD}) > K_s(\text{M}\beta\text{-CD})$ [57],
- L'orientation préférentielle dans l'eau est Narg_B pour la β -CD, et Narg_M β pour la M β -CD solvates.

Tableau IV.7 : Energies caractéristiques des complexes Narg : β -CD et Narg : M β -CD solvatées.

Terme énergétique (Kcal/mol)	Narg_A	Narg_B	Narg_MA	Narg_MB
$E_{complex}^{Eau}$	-1650,98	-1655,86	-1562,73	-1563,04
$E_{complexation}^{Eau}$	-12,31	-17,19	-14,38	-14,70
$E_{complexation}^{Vide}$	-15.17	-17.89	-16.22	-15.94
$\Delta E_{complexation}$	2,86	0,70	1.84	1.24

$$\Delta E_{complexation} = E_{complexation}^{eau} - E_{complexation}^{vide}$$

(Equation IV .7)

CONCLUSION

GENERALE

Conclusion générale

Dans ce mémoire, nous avons procédé à une étude quantitative de l'encapsulation d'une molécule biologiquement active Naringenine dans la β -CD naturelle et modifiée. Nous avons envisagé les complexes de stœchiométrie hôte-Invité 1:1.

Nos travaux ont traité différents arrangements lors du processus d'inclusion pour chacune des CDs : Il s'avère que les complexes formés sont thermodynamiquement favorables et que la structure la plus stable est en orientation 'B' pour β -CD et 'A' pour $M\beta$ -CD. L'inclusion dans les deux cas est totale, cependant on assiste dans la β -CD à la formation d'une liaison hydrogène intermoléculaire entre le groupement carbonyle du benzopyranone et l'hydroxyle primaire de la molécule hôte, renforçant la stabilité du système ce qui n'est pas le cas pour le complexe Narg: $M\beta$ -CD. Notons que dans ce cas que, Naringenine est disposée de manière inverse dans la cavité du macrocycle, le groupement hydroxyphenyl étant situé du côté des hydroxyles primaires. Notons aussi que la plus basse valeur de l'énergie de complexation est obtenue pour le complexe Narg: β -CD, ce qui nous permet de conclure sur sa meilleure stabilité par rapport au complexe Narg : $M\beta$ -CD. Ceci est en parfait accord avec les résultats des constantes de stabilité calculées expérimentalement [71].

Les variations des dimensions de quelques paramètres structuraux dans chacun des complexes confirment la flexibilité des molécules hôtes en vue d'une meilleure adaptation stérique.

Par ailleurs, l'analyse des charges Mulliken nous permet de dire que Naringenine joue le rôle de donneur d'électrons dans le complexe Narg : β -CD avec un transfert plus important que dans le complexe Narg : $M\beta$ -CD dans lequel elle joue le rôle d'accepteur d'électrons.

Grace à des calculs de mécanique statistique, on a pu déterminer les quantités macroscopiques suivantes: l'énergie libre, l'enthalpie et l'entropie à température ambiante et sous $P=1\text{atm}$. Les changements d'entropie et d'enthalpie suggèrent que la formation du complexe d'inclusion Narg: β -CD est exothermique, enthalpiquement conduite dans le vide et que les forces motrices qui régissent le processus de complexation sont principalement des interactions de VdW. En outre, considérant la variation d'énergie libre, le processus est non spontané à 298K et $p=1\text{atm}$.

Conclusion générale

D'autre part, grâce aux investigations des orbitales frontières HOMO et LUMO ainsi que le calcul entre autre de la dureté chimique, la meilleure stabilité des orientations **Narg_B** et **Narg_MA** est encore confirmée.

Enfin, les essais préliminaires de solvation implicite CPCM, ont montré que la complexation dans l'eau est aussi thermodynamiquement favorable, les complexes formés sont légèrement déstabilisés. La stabilité est néanmoins toujours meilleure pour les complexes dans la β -CD privilégiant l'orientation 'B' aussi bien pour la β -CD que $M\beta$ -CD.

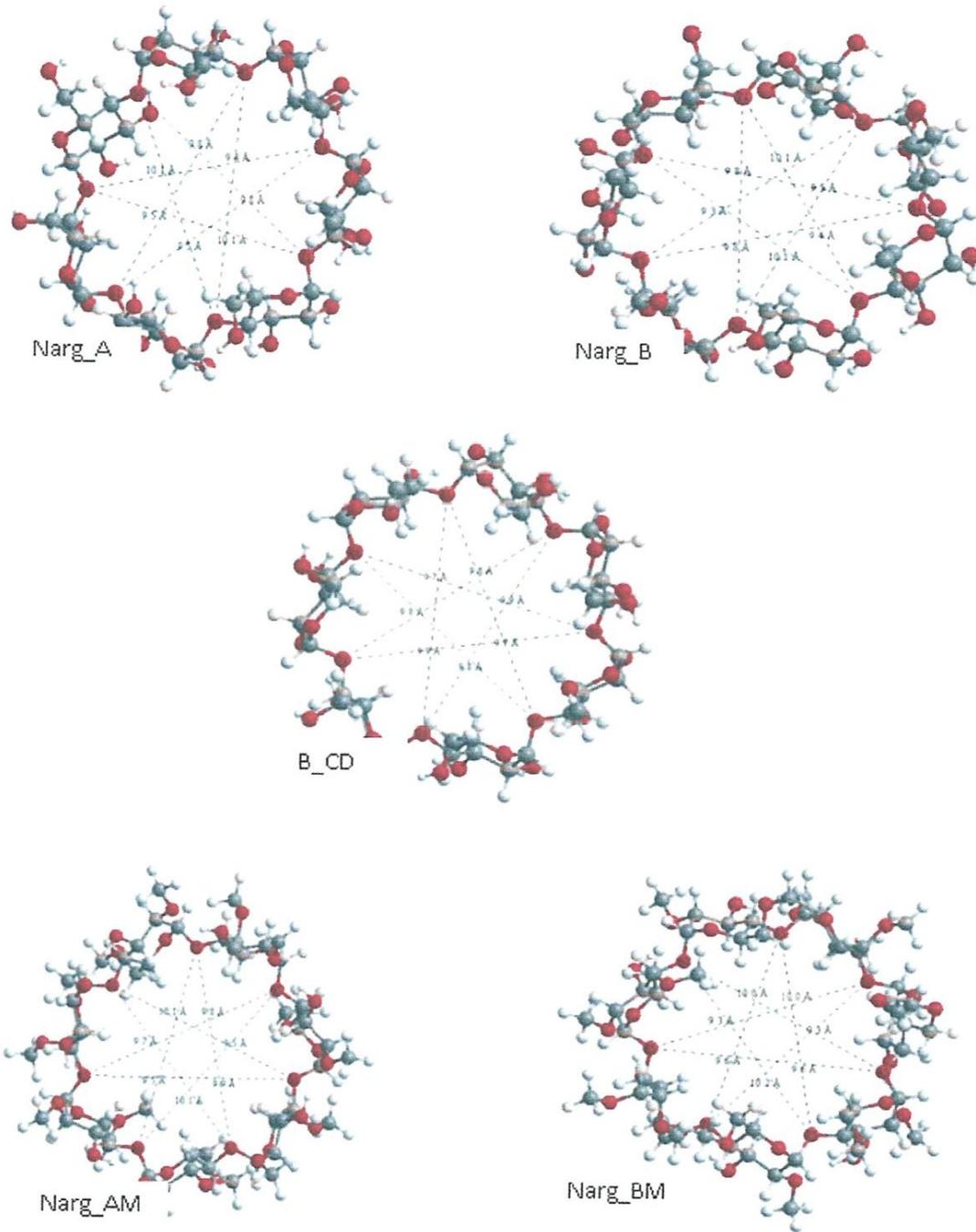


Figure A.1 : Géométrie structurale de CD avant et après complexation pour les différentes orientations.

Références bibliographiques :

- [1].Cailliez, F., « Etude des propriétés mécanique des protéines par modélisation moléculaire » thèse doctorat Université Paris 2006.
- [2]. Jacquet, R., « Cyclodextrine hydrophiles », thèse de doctorat en chimie et physicochimie, Université d'Orléans, 22 novembre 2006.
- [3]. thèse pascal bonnet.
- [4]. Weisse, S., « Complexes cyclodextrines / ester de vitamine A : stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée ». thèse docteur physique-chimie, Université Paris, 14 octobre 2002.
- [5]. Benhadi, S., « Greffage de Cyclodextrine modifiées par traitement Corona sur matériaux cellulose » thèse doctorat Université lorraine, 2010.
- [6]. Dafer, B., « Etude par la modélisation moléculaire de l'interaction hôte – invité entre la vanilline et la β -CD », mémoire de fin d'étude licence en génie des procédés, Université 8 Mai 1945, Guelma, Juin 2013.
- [7]. <http://agenda.unamur.be/upevent.2013-10-17.0272360046>
- [8]. Zente, L., Szejtli, J., Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, 1999.
- [9]. Castagne, D., « Etude interactions entre les Cyclodextrine et les membranes liposomales ou biologique », doctorat en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques 2010.
- [10] Loftsson, T., Vogensen, S.B., Brewster, M.E., Konradsdottir, F., J. Pharm. Sci., 96 (2007) 2532-2546.
- [11] Frömring, K. H. & Szejtli, J. Cyclodextrins in pharmacy. Topics in inclusion science (Davies, J. E. D., Ed.), 5, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht. (1994).
- [12]. Loftson, T. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations. Nordic Industrial fund. Report. (1998b).
- [13]. www.fr.wikipedia.org/wiki/Cyclodextrine.
- [14]. Uekama, K. Pharm. Int. 1995, 6, 61.
- [15]. Duchêne, D. (1987). Cyclodextrins and their industrial use (Duchêne, E. D., Ed.), Edition de santé, Paris.
- [16]. Duchêne, D., Ed. New trends in cyclodextrins derivatives. Paris: Edition de le santé. (1991).
- [17]. Hedges, A. R. Industrial applications of cyclodextrins. Chem. Rev 98, 2035- 2044.

- Higuchi, T. & Connors, K. A. Phase solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instr.* (1998). (1965).4,117-121.
- [18].Noh, S.-K. & Chung, D. W. (1998). WO KR9800304.
- [19]. Uekama, K., Hirayama, F. & Irie, T. Cyclodextrin drug carrier system. *Chem.* (1998). *Rev.* 98, 2045-2075.].
- [20].Singh, M., Sharma, R., Banerjee, U.C., Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnology Advances*, 2002. 20, 341-359.
- [21]. Challa. Ahja.A. Ali., Khar.k. Cyclodextrin in drug delivery : An updated review. *APPS Pharmscitech*, 2005. E329-E357.
- [22].Loftsson. Duchêne., Cyclodextrin and their pharmaceutical application. *International Journal of Pharmaceutics*, 2007. 329,1-11.
- [23]. Péan, C. Synthèse, analyse conformationnelle et évaluation des propriétés biologiques de vecteurs à base de cyclodextrines portant une antenne peptidique. Thèse de chimie organique, Paris Sud. (1998).
- [24]. Felgines, C.; Texier, O.; Morand, C.; Manach, C.; Scalbert, A.; Régerat, F.; Rémésy, C. Bioavailability of the flavanone naringenin and its glycosides in rats. *Amer. J. Physiol. Gastrointest. L.* 2000, 279, G1148-G1154.
- [25]. Mulvihill, E.E E. M. Allister, B. G. Sutherland et al., "Naringenin prevents dyslipidemia, apolipoprotein B overproduction, and hyperinsulinemia in LDL receptor-null mice with dietinduced insulin resistance," *Diabetes*, vol. 58, no. 10, pp. 2198–2210, 2009.
- [26]. Ortiz-Andrade .R.R, J. C. S´anchez-Salgado, G. Navarrete-V´azquez et al., "Antidiabetic and toxicological evaluations of naringenin in normoglycaemic and NIDDMrat models and its implications on extra-pancreatic glucose regulation," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 10, no. 11, pp. 1097–1104, 2008
- [27].Brewster M.E.Loftsson :2007.cyclodextrin as pharmaceutical solubilizers .*Advanced Drug Delivery.Review.*59,-645-666.
- [28]. Szejtli 1988 : cyclodextrin technology .kluwer .Dordrecht.
- [29].Connors K.A.1997.the stability of cyclodextrins complexes in solution *Chem. Rew.*97.1325-1327.
- [30].Loftsson : Cyclodextrin in drug delivery.*Expert Opinion on Drug Delivery.*2, 335-351.

- [31]. Higuchi et connors (higuchi and connors 1965) phase solubility technique .Adv .Anal.Chem .Instr.4.117-121.
- [32]. bictel.ulg.ac.be/ETD-db/collection/available/.../These_versionB.pdf.
- [33]. Louis Rivia,J., «La modélisation moléculaire » Chimie théorique Université de Nancy 1, 1992_31-2_93.pdf.
- [34]. infochimie.u-strasbg.fr/licence/modelisation.pdf
- [35]. Mostfaoui,L., «méthode de la modélisation moléculaire »cours .univ-tlemcen. .
- [36]. Isabelle,I., « alpha».univ-mlv.these.pdf.
- [37]. Burkert,U, N.L. Allinger, Molecular Mechanics, ACS Monograph 177.
- [38]. Van Gunsteren .W.F, M. Karplus, Macromolecules, 1, 128. 1982.
- [39]. Allinger, (1977). Conformational Analysis. 130. MM2. Spécialité : Nanophysique A hydrocarbure force field utilizing V1 and V2 torsional terms. J. Amer. Chem. Soc., 99 (25), 8127-8134.
- [40]. van Gunsteren .W.F, H.J. Berendsen, Computer Simulation of Molecular Dynamics: Methodology, Application, and Perspectives in Chemistry, Angew. Chem., Int. Ed. Engl, v.29, p. 992-1023, (1990).
- [41]. Weiner P K, P A J. Kollman, Comput Chem, 2,287, (1981).
- [42]. Karplus.M, J. Comput. Chem, 4,187, (1983).
- [43]. dspce.univ.tlemcen.dz/ bitstream/112/1084/8/chapitre03.
- [44]. www.jle.com/e-docs/00/04/36/2C/article.phtml.
- [45]. Valadie, H. «Etude par modélisation moléculaire du mécanisme d'ouverture du canal mécano sensible de Escherichia coli, Université Paris 7 - Denis Didero2000.
- [46]. Christophe, C., « Les méthodes numérique de la dynamique moléculaire ». These doctorat en chimie, université Henri Poincaré, juin 2002.
- [47]. Nancy. « introduction à la modélisation moléculaire » Thèse, CNRS ,2003.
- [48].Hohenberg, P. and Kohn, W. (1964). Physical Review B 136, 864-871.
- [49].Kohn, W. and Sham, L. J. (1965). Phys. Rev. 140, A1133–A1138.
- [50]. Brut, M., « Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre les molécules bioogéque : les modes statiques ». Spécialité : Nanophysique 2009.
- [51]. Gao, J. (1998). In "Encyclopedia of Computational Chemistry" (P. v. R. Schleyer, ed.), pp.1257-1262. John Wiley and Sons, New York.
- [52].Hadji, K., «Application de la simulation moléculaire pour le calcul des équilibres liquide-

vapeur des nitries et pour la prediction des azeotropes». these docteur en Génie des Procédés et de l'environnement ,2004.

[53]. Reuter, N., Dejaegere, A., Maigret, B. and Karplus, M. (2000). *Journal of Physical Chemistry A* 104, 1720-1733.

[54]. Maseras F., Morokuma K., *J. Comput. Chem.*, 1995, 16, 1170.

[55]. Svensson M., Humbel S., Froese R.D.J., Matsubara T., Sieber S., Morokuma K., *J. Phys. Chem.*, 1996, 100, 19357.

[56]. Dapprich S., Komaromi I., Byun K.S., Morokuma K., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 1999, 461/462, 1-21.

[57]: Li-Juan Yanga, □, Shui-Xian Maa, Shu-Ya Zhoua, Wen Chenb, Ming-Wei Yuana, Yan-Qing Yina, Xiao-Dong Yangb, □ *Carbohydrate Polymers* 98 (2013) 861– 869

[58]. Frisch.M.J, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian, Inc. Wallingford CT, 2009.

[59]. Nezar, K. « Etude semi-empirique de la reconnaissance chirale par la –CD des énantiomères R et S du Flurbiprofen ». mémoire de fin d'étude licence en génie des procédés, Université 8 Mai 1945, Guelma, Juin 2013.

[60]. Cao Y., Xiao., Lu R., Guo. , *J.Incl.Phenom.Macrocycl.Chem*, 2003, 46, 195-200.

[61]. Yang E.C., Zhao X.J., Hua J.K., *J.Mol.Strut.(Theochem)*, 2004, 712, 75-79.

[62]. Liu.L, Q.X.Guo, *J.Incl.Phenom.Macrocycl.Chem*.50(2004)95.

[63] Lynda Seridi, Ahmed Boufelfel, *Journal of Molecular Liquids* 188 (2013) 13.

[64]. khatmi. « Etude des interactions du système hôte –invité du resvératrol dans la β-CD native et modifiée : approche théorique ». mémoire de fin d'étude licence en chimie, Université 8 Mai 1945, Guelma, Juin 2013.

- [65]. Zeilenkiewicz.W, I.V.Terekhova, M.W szelaka-Rylik.S.Kumeev, J Therm Anal Calorim 10 V 1?. (2010) 15 -23.
- [66].Terekhova.I.V, A.O.Romanova, R.S.Kumeev, M.V.Fedoro, J.Phys.Chem.B114(2010) 12607-13.
- [67].Holt.JS, J.Mol.Struct. (Theochem).965(2010)31-38
- [68].Rosset, R.M.Caude, A.Jardy, Chromatographie en phase liquide et supercritique,.....Masson, Paris, (1991).
- [69]. Zhou.Z, R.G. Parr, Activation hardness: new index for describing the orientation of electrophilic aromatic substitution, J. Am. Chem. Soc. 112 (1990) 5720-5724.
- [70]. Pearson.R.G, Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases, J. Chem. Educ. 64 (1987) 561-567.
- [71]. Li-Juan Yanga, □, Shui-Xian Maa, Shu-Ya Zhoua, Wen Chenb, Ming-Wei Yuana, Yan-Qing Yina, Xiao-Dong Yangb, □ Carbohydrate Polymers 98 (2013) 861– 869.