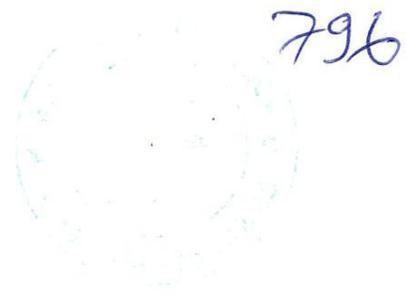


~~N° 1627-888~~

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



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

**Investigations par modélisation moléculaire de la discrimination
entre les isomères du Terpinéol par la β -Cyclodextrine**

Filière : Génie des Procédés
Spécialité : Génie chimique



Présenté par : YAKHLEF Fatima

Sous la direction de :

D^r BOUFELFEL Lynda

Juin 2014

14/3046

Remerciements



A l'occasion de l'achèvement de ce mémoire, je tiens à exprimer ma profonde gratitude, avant tout à Dieu, le tout puissant, qui m'a donné le courage pour mener à terme ce modeste travail.

Je remercie de tout cœur mon encadreur Dr Lynda Boufelfel d'avoir accepté de m'assister dans mon travail, de corriger ce mémoire et de m'avoir aidé par sa disposition et ses précieux conseils pour une meilleure maîtrise du sujet...

Mes remerciements vont aussi aux enseignants qui vont critiquer ce travail.

En fin, je remercie tous ceux qui ont contribué avec leurs suggestions et leurs soutiens.





*D*édicace

A la mémoire de ma très chère grande mère

A ma très chère mère

A mon très cher père

A mes très chères sœurs et frères

A tous ma famille

A tous mes amis et mes collègues

A tous ceux qui me sont chers

...Fatima

Sommaire

| | Page |
|---|-------------|
| Liste des figures | IV |
| Liste des tableaux | VI |
| Introduction générale | 1 |
| Chapitre I : Molécules Hôte et invité | |
| I.1. Introduction | 3 |
| I.2. Les cyclodextrines | 4 |
| I.2.1. Historique des cyclodextrines | 4 |
| I.2.2. Structure et propriétés des cyclodextrines | 5 |
| I.2.2.1. Nomenclature | 5 |
| I.2.2.2. Structure géométrique et propriétés | 6 |
| I.2.3. Synthèse des cyclodextrines | 8 |
| I.2.4. Toxicité des cyclodextrines | 10 |
| I.2.5. Domaines d'application des cyclodextrines | 11 |
| I.2.5.1. Utilisation en pharmacologie | 11 |
| I.2.5.2. Utilisation en agroalimentaire | 11 |
| I.2.5.3. Utilisation en chimie analytique | 12 |
| I.2.5.4. Domaine environnementale | 12 |
| I.2.5.5. Utilisation en dépollution des sols | 13 |
| I.2.5.6. Utilisation en métallurgie | 13 |
| I.2.5.7. Utilisation en cosmétologie | 14 |
| I.2.5.8. Utilisations diverses | 14 |
| I.3. Le Terpinéol | 15 |
| I.3.1. Description | 15 |
| I.3.2. Synthèse du terpinéol | 15 |
| I.3.3. Isomères | 16 |
| I.3.4. Utilisation | 17 |

Chapitre II : La complexation dans les cyclodextrines

| | |
|--|----|
| II.1. Généralités | 18 |
| II.2. Propriétés d'inclusion et de complexation | 18 |
| II.3. Mécanisme de la complexation dans les cyclodextrines | 20 |
| II.4. Facteurs influençant le procédé d'inclusion | 22 |
| II.4.1. Taille de la cavité | 22 |
| II.4.2. Influences du PH | 22 |
| II.4.3. Influences de la température | 22 |
| II.5. Energies et forces stabilisantes des complexes d'inclusion | 22 |
| II.5.1. Interactions de Van der Waals | 23 |
| II.5.2. Liaisons hydrogène | 23 |
| II.5.3. Interaction de transfert de charge | 23 |
| II.5.4. Interactions hydrophobes | 24 |
| II.5.5. Interactions coulombiennes ou électrostatiques | 24 |
| II.6. Conséquences de la complexation | 25 |
| II.7. Propriétés de reconnaissance chirale des CDs | 25 |
| II.7.1. Généralités sur la stéréochimie | 25 |
| II.7.2. Origine de la propriété de reconnaissance chirale dans les CDs | 28 |

Chapitre III : Modélisation moléculaire et méthodes de chimie théorique

| | |
|--|----|
| III.1. Introduction | 30 |
| III.2. Objectifs de la modélisation moléculaire | 31 |
| III.3. Méthodes de la modélisation moléculaire | 31 |
| III.3.1. Méthodes empiriques | 32 |
| III.3.1.1. Mécanique moléculaire | 32 |
| III.3.1.2. Dynamique Moléculaire | 37 |
| III.3.2. Méthodes quantiques | 38 |
| III.3.2.1. Méthodes <i>ab-initio</i> (Hartree-Fock-Roothann) | 40 |
| III.3.2.2. Méthodes semi-empiriques | 41 |

| | |
|--|----|
| III.3.2.3. Théorie de la Fonctionnelle de Densité (DFT) | 42 |
| III.3.3. Méthodes hybrides : la méthode ONIOM | 44 |
| III.3.4. Solvation | 45 |
| III.4. Le logiciel de Modélisation Moléculaire | 47 |
| III.4.1. Construction, visualisation, manipulation | 48 |
| III.4.2. Les calculs | 48 |
| III.4.3. La sauvegarde des structures | 49 |
| III.4.4. Etudes des propriétés moléculaires | 49 |
| | |
| Chapitre IV : Etude computationnelle de la discrimination entre les isomères du Terpinéol par la Beta-Cyclodextrine | |
| IV. 1. Objectif de l'étude et méthodologie suivie | 50 |
| IV.2. Détails computationnels | 51 |
| IV.2.1. Construction du modèle | 51 |
| IV.2.2. Procédé d'inclusion | 52 |
| IV.2.3. Energies caractéristiques du complexe..... | 55 |
| IV.3. Résultats et discussions..... | 56 |
| IV.3.1. Recherche de la configuration la plus stable | 56 |
| IV.3.2. Structures géométriques des minimums énergétiques des complexes Terp:β-CD | 60 |
| IV.3.2.1. Variation des paramètres structuraux de β-CD | 61 |
| IV.3.2.2. Variation des paramètres géométriques des isomères Terpinéol après complexation..... | 63 |
| IV.3.2.3. Transfert de charge | 64 |
| IV.3.3. Analyse thermodynamique et calcul des orbitales frontières | 67 |
| IV.4 Calculs préliminaires sur l'effet de solvation sur les complexes Terp:β-CD | 69 |
| Conclusion générale | 71 |
| Annexe | 73 |
| Références bibliographiques | 77 |

Liste des figures



| N° | Intitulé de la figure | Page |
|-----------|---|------|
| Fig I.1 | Structure générale des CDs et de l'unité de glucopyranose avec numérotation des atomes de carbones | 5 |
| Fig I.2 | Structure géométrique et propriétés des CDs | 6 |
| Fig I.3 | Schéma de synthèse des β -CDs à partir de CGTase et structure en hélice de l'amylose | 10 |
| Fig I.4 | Réaction de synthèse du terpinéol à partir du limonène. | 15 |
| Fig I.5 | Structures des isomères du terpinéol | 17 |
| Fig II.1 | Description schématique des trois complexes d'inclusions les plus couramment rencontrés entre une (des) cyclodextrine(s) et un substrat | 19 |
| Fig II.2 | Description schématique de trois sortes d'interactions d'encapsulation accompagnant la formation de complexe d'inclusion | 20 |
| Fig II.3 | Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion en solution | 21 |
| Fig II.4 | Stéréochimie des molécules organiques. | 27 |
| Fig II.5 | Illustration du concept de chiralité | 27 |
| Fig III.1 | Décomposition énergétique classique d'un champ de force | 34 |
| Fig III.2 | Représentation de la courbe d'énergie d'un espace conformationnel à une dimension | 35 |
| Fig III.3 | Représentation schématique de la méthode hybride QM/MM | 44 |
| Fig III.4 | Exemple de solvatation explicite de la β -CD sous conditions périodiques limites. Boite cubique avec 256 molécules d'eau. | 47 |
| Fig IV.1 | Structures moléculaires de la β -CD et des différents isomères du Terpinéol optimisées PM3 | 52 |

| | | |
|----------|--|----|
| Fig IV.2 | Description du système de coordonnées utilisé lors du processus d'inclusion pour l'orientation α R-A et indications sur les différentes orientations étudiées | 54 |
| Fig IV.3 | Variation de l'énergie de complexation en fonction des coordonnées Z pour β et γ Terpinéol | 56 |
| Fig IV.4 | Variation de l'énergie de complexation en fonction des coordonnées Z et des angles θ pour les orientations du α Terpinéol | 58 |
| Fig IV.5 | Structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode PM3 pour les différents isomères du Terpinéol. | 60 |
| Fig A.1 | Géométries structurales de la β -CD avant et après complexation des orientations les plus stables pour chaque isomère (les molécules invitées ont été effacées pour plus de clarté). | 75 |
| Fig A.2 | Numérotation adoptée lors du calcul pour les isomères de Terpinéol | 75 |
| Fig A.3 | Distance r entre deux atomes i et j | 76 |
| Fig A.4 | Angle θ permettant le calcul de l'énergie de flexion séparant les atomes i, j et k. | 76 |
| Fig A.5 | Angle de torsion (ou dièdre) ϕ entre quatre atomes de carbone. | 77 |
| Fig A.6 | Exemples des liaisons hydrogène. En rouge l'oxygène, en bleu l'azote, en blanc | 77 |

Liste des tableaux



| N° | Titre du tableau | Page |
|----------|---|------|
| Tab I.1 | Caractéristiques géométriques des principales cyclodextrines | 7 |
| Tab I.2 | Principales caractéristiques des cyclodextrines | 8 |
| Tab I.3 | Caractéristiques physico-chimiques de α -Terpinéols | 16 |
| Tab IV.1 | Energies caractéristiques des complexes d'inclusion β et γ Terp : β -CD | 57 |
| Tab IV.2 | Energies caractéristiques des complexes d'inclusion α Terp : β -CD | 59 |
| Tab IV.3 | Comparaison de quelques paramètres structuraux de la β -CD avant et après complexation. | 62 |
| Tab IV.4 | Paramètres structuraux des isomères de α -Terp avant et après complexation. | 63 |
| Tab IV.5 | Paramètres géométriques de β - et γ - Terp avant et après inclusion dans la β -CD | 64 |
| Tab IV.6 | Charges Mulliken des atomes de β - et γ - Terp avant et après inclusion dans la β -CD | 65 |
| Tab IV.7 | Charges Mulliken des atomes de α -Terp avant et après inclusion dans la β -CD. | 66 |
| Tab IV.8 | Paramètres thermodynamiques et résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode PM3 des complexes d'inclusion α -, β - et γ -Terp: β -CD. | 68 |
| Tab IV.9 | Energies caractéristiques des complexes Terp: β -CD solvatés (calcul single point) | 70 |

Introduction générale



Les méthodes théoriques utilisées pour l'obtention de modèles, permettant de comprendre et de prédire la structure, les propriétés physico-chimiques et les interactions moléculaires sont connues sous le nom de « Modélisation Moléculaire ». Ces méthodes permettent de fournir des informations complémentaires à celles obtenues par des méthodes expérimentales qui se trouvent souvent limitées. Justement, avec l'avenue des méthodes théoriques de calculs de plus en plus sophistiquées et les ressources de computation plus accessibles, la chimie par ordinateur est aujourd'hui mieux reconnue, et plus acceptée comme un outil de plus en plus utile à la fois pour l'industrie et le milieu académique.

En effet, le premier domaine d'application de la modélisation moléculaire a été historiquement celui de la chimie. Les utilisateurs de la modélisation moléculaire se divisent en deux groupes :

- ceux qui font des calculs relativement précis sur des petites molécules (environ 100 atomes).
- ceux qui cherchent par des méthodes plus approximatives à déterminer la structure des macromolécules.

Depuis quelques années, de nombreuses études expérimentales et théoriques ont été réalisées dans le domaine de la chimie supramoléculaire. Cette discipline considérée comme l'une des plus importantes et les plus prometteuses de la science moderne s'intéresse aux systèmes macromoléculaires ou la formation et la stabilisation des structures est basée principalement sur des interactions intermoléculaires telles que les forces électrostatiques, liaisons hydrogènes et les interactions de Van der Waals. Les complexes d'inclusions, formés à partir des oligosaccharides cycliques connus sous le nom de cyclodextrines, sont considérés parmi les structures les plus intéressantes en raison de la diversité des structures et le nombre important de leurs applications suite aux conséquences de la complexation sur les propriétés des molécules invitées [1].

Le Terpinéol est justement la molécule que nous avons choisie pour développer une étude par modélisation moléculaire sur son complexe d'inclusion dans la β -CD. Cet alcool terpénique, constituant de plusieurs huiles essentielles de divers plantes et fleurs, jouit de divers propriétés intéressantes, citons : aromatisants et de fragrance favorisant son utilisation en cosmétique, c'est un bon tonique général et décongestionnant utilisé en aromathérapie, il est aussi antibactérien, antiviral et antifongique, un stimulant du système immunitaire et un potentiel antitumorale [2].

Il présente cependant une faible solubilité aqueuse qui a été récemment surmontée, expérimentalement, par son inclusion dans la cavité hydrophobe de la β -CD [38]. Notons en outre que, le Terpinéol se trouve en général sous forme d'un mélange d'isomères, α -, β - et γ -Terpinéol, avec comme constituant majeure la molécule chirale, cible, α -Terpinéol dont l'énantiomère le plus courant est le $(-)\alpha$ -terpinéol, de configuration (*S*). Ceci nous a donc incité à exploiter les propriétés complexantes de la β -CD pour explorer, via une étude semi-empirique (PM3), ces capacités de discrimination entre ces différents isomères, en vue d'application en séparation chromatographique soit comme phase stationnaire chirale ou modificateur chiral pour phase mobile.

Nous avons structuré le travail en quatre chapitres, Le premier correspond à une recherche bibliographique sur les cyclodextrines et les molécules invitées.

Le deuxième chapitre décrit le phénomène de complexation dans les cyclodextrines.

Le troisième chapitre présente des généralités sur la modélisation moléculaire et méthodes de chimie théorique utilisées dans les calculs numériques.

Dans le quatrième nous développons les travaux de simulations effectués et présentons en détails, les résultats obtenus ainsi que leur discussion pour chacun des complexes d'inclusion des terpinéols dans la β -CD

On achève le travail par une conclusion générale et une annexe.

Chapitre I

Molécules Hôte et invité



I.1. Introduction

La discipline de la chimie supramoléculaire, basée sur l'association entre deux ou plusieurs espèces chimiques, est édifiée non pas à l'aide de liaisons covalentes (liaisons intramoléculaires connectant les atomes entre eux pour former des molécules) mais, par des interactions intermoléculaires. La majorité de ces interactions sont du type hôte-invité (host-guest).

Donnant lieu à la formation de complexes moléculaires. On désigne par « hôte » l'espèce réceptrice, qui présente généralement une cavité ou sera incluse, plus ou moins profondément, une molécule de plus faible dimension appelée « Invité ». Il existe de nombreuses classes de macromolécules jouissant de cette capacité d'encapsulation comme les éthers couronnes, les calixarènes, les cryptans, les cyclodextrines..... Parmi ces hôtes potentiels, notre choix, a porté sur les cyclodextrines pour ses multiples et remarquables propriétés, favorisant son utilisation dans de nombreux secteurs industriels tels l'agro-alimentaire, le cosmétique, l'industrie pharmaceutique, les textiles..... La molécule Invité que nous étudierons est le monoterpénoïde « Terpinéol » que nous décrirons dans ce qui suit.

I.2. Les cyclodextrines

I.2.1. Historique des cyclodextrines

En 1891, Villiers isolait pour la première fois un groupe d'oligosaccharides non réducteurs provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon par une amylase (cyclodextrine glucosyl transférase) produite par différents bacilles dont *Bacillus macerans*. Villiers a isolé 3 g d'une substance cristalline $((C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O)$ à partir de la digestion de 1 kg d'amidon par une souche de micro-organismes. Il met en évidence la présence de deux produits, probablement l' α - et la β -cyclodextrine, qui possèdent des particularités physico-chimiques proches de celles de la cellulose, il les baptise donc "cellulosines".

Schardinger, 20 ans plus tard, isole la souche microbienne responsable de la formation de ces "cellulosines", 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 diiode. La distinction entre l' α -dextrine et la β -dextrine est due à leur différence quant aux complexes cristallins formés avec l'iode. Le complexe de l' α -dextrine est gris-vert alors que celui formé par la β -dextrine est rouge-brun.

C'est en 1932 que Prigsheim 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 α -d-glucopyranosidiques, la fraction principale contenant l'alpha- et la bêta-cyclodextrine (possédant respectivement 6 et 7 unités). De même le postulat en la capacité des cyclodextrines à former des composés d'inclusion est posé. C'est cette même équipe qui, en 1948, découvre la γ -cyclodextrine (constituée de 8 unités glucose) et qui détermine entièrement sa structure.

Au début des années 1950, les équipes de French et de Cramer étudièrent de façon intensives les productions enzymatiques de cyclodextrines, leurs purifications, et leurs caractérisations physico-chimiques.

Cette propriété des cyclodextrines à former des complexes d'inclusion devient alors le sujet d'études intensives, notamment par l'équipe de Cramer. C'est ainsi que le tout premier brevet est déposé concernant l'application des cyclodextrines pour la mise en forme d'un composé à activité biologique en 1953. 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 [3].

I.2.2. Structure et propriétés des cyclodextrines

Les cyclodextrines (CDs) sont donc des oligosaccharides cycliques non réducteurs obtenus industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase). Les trois types de CDs les plus couramment rencontrés sont l' α -, la β - et la γ -CD, qui sont constitués respectivement de 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques liées en α -1,4.

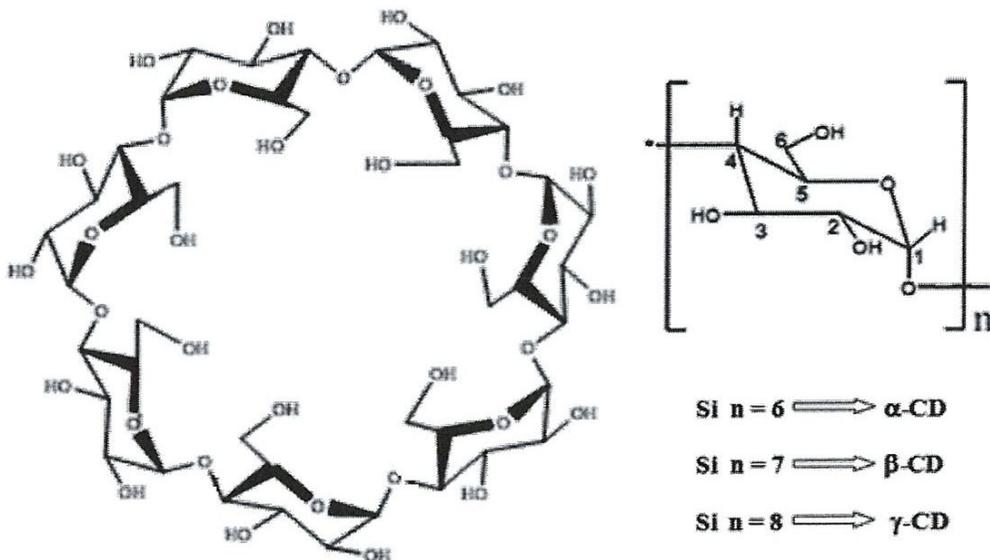


Fig I.1 : Structure générale des CDs et de l'unité de glucopyranose avec numérotation des atomes de carbones [8].

I.2.2.1. Nomenclature

De toutes ces cyclodextrines, celle qui nous intéresse est la β - Cyclodextrine. Dans la littérature on la retrouve sous diverses appellations: β -dextrine de Schardinger,

cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucone, cycloheptaamylose, β -CD, ou bien encore C7A. Dans cette étude le terme β -CD ou β -cyclodextrine sera utilisé.

1.2.2.2. Structure géométrique et propriétés

Les structures tridimensionnelles des CDs ont pu être obtenues à partir de l'étude de leur monocristaux par diffraction des rayons X (et même, de quelques monocristaux de complexes CD-invité) ce qui a permis de mettre en évidence la structure tronconique des CDs ainsi que de déterminer les dimensions des cavités de chacune d'elles.

Ces études ont permis de montrer que l'extérieur des CDs est tapissé par les fonctions hydroxyles des unités glucose, tandis que les atomes de carbone et d'hydrogène (H3 et H5 respectivement près de la face secondaire et de celle primaire) tapissent l'intérieur de la cavité. Les oxygènes inter glucosidiques O4 forment les ponts entre les différentes unités de glucose et leurs paires d'électrons non liantes sont dirigées vers l'intérieur de la cavité moléculaire. Cette orientation conduit l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine à posséder une forte densité électronique ce qui lui confère les caractéristiques d'une base de Lewis. La structure des cyclodextrines, alliée à l'orientation particulière adoptée par les diverses fonctions hydroxyles des unités glucopyranose, donnent aux CDs leurs caractères amphiphiles caractéristiques, dû à un extérieur relativement hydrophile (surface de contact avec le solvant) et un cœur relativement hydrophobe (surface de contact avec la molécule invitée).

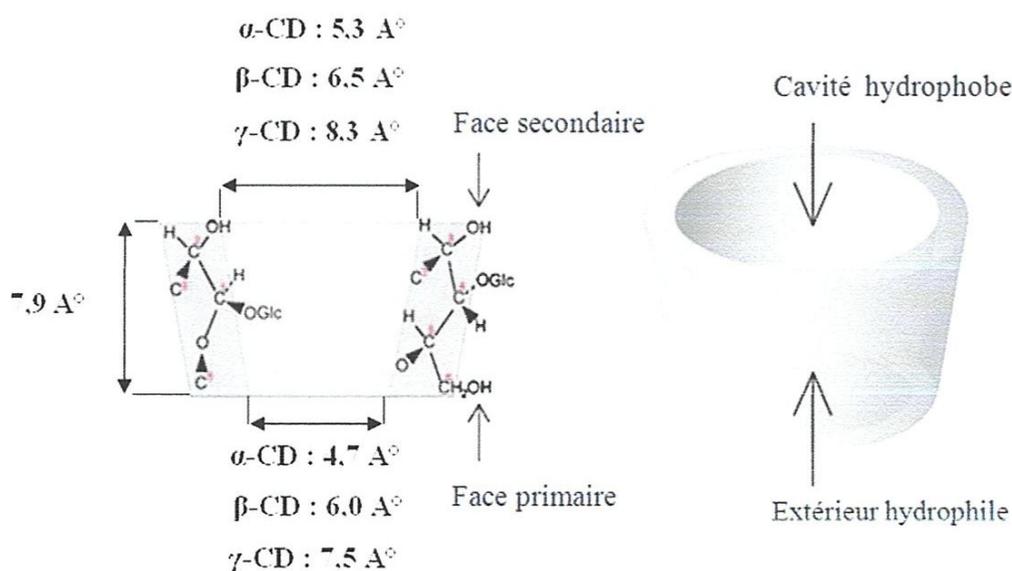


Fig I.2: Structure géométrique et propriétés des CDs [7].

Les cyclodextrines présentent donc une forme torique, le côté le plus étroit étant appelé face primaire (les hydroxyles primaires y étant situés) et le côté le plus large, face secondaire (les deux groupes hydroxyles secondaires de chaque unité y étant localisés). De plus, il est à noter, que les hydroxyles primaires et secondaires forment un réseau dense de liaisons hydrogène, contribuant ainsi à la rigidité du macrocycle, et stabilisant la forme tronconique des molécules. Cette structure spatiale des CDs est aussi responsable de certaines de leurs caractéristiques physico-chimiques.

Tab I.1: *Caractéristiques géométriques des principales cyclodextrines [8-10].*

| Propriétés | α -CD | β -CD | γ -CD |
|--|--------------|-------------|--------------|
| Volume approximatif de la cavité (Å ³) | 174 | 262 | 427 |
| Diamètre de la cavité (petit côté -grand côté) (Å) | 4,7-5,3 | 6,0-6,5 | 7,5-8,3 |
| Diamètre extérieur (petit côté -grand côté) (Å) | 13,2-14,6 | 14,9-15,4 | 16,1-17,5 |
| Longueur de la cavité (Å) | 7,9 ±0,1 | 7,9 ±0,1 | 7,9 ±0,1 |

Il est important pour la suite de notre étude de noter que les différentes unités constitutives des CDs se trouvent dans la conformation chaise ⁴C₁, c'est à dire que le carbone 4 se trouve au-dessus du plan moyen du cycle glucosidique, alors que le carbone 1 se trouve en dessous de ce plan moyen.

Il est à remarquer la faible solubilité de la β -CD en comparaison de celles de l' α - et de la γ -CD. Cette perte de solubilité, dont les causes n'ont pas été totalement éclaircies, semble due au réseau de liaison hydrogène particulièrement fort dans le cas de CD à 7 unités. Lors de synthèses de β -CDs modifiées, mono- ou poly-modifications, les solubilités obtenues sont alors très largement augmentées par rapport à la CD naturelle, y compris après greffage de groupements relativement hydrophobes, renforçant l'hypothèse du réseau stabilisant. Dans le cas de l' α -CD cette ceinture de liaisons H est incomplète, l'une des unités étant dans une position distordue, il n'y a donc que 4 liaisons formées (au lieu des 6 prévues).

Pour ce qui est des CDs de taille supérieure δ -, ϵ -... (Et de la γ -CD dans une moindre mesure) celles-ci se présentent sous forme de cylindre non régulier, effondré en leur centre, de ce fait, leurs cavités se trouvent être plus petite que celle de la γ -CD [3].

Dans le tableau ci-dessous, nous pouvons voir quelques caractéristiques physico- chimiques des cyclodextrines ainsi que leur prix au Kg

Tab I.2: *Principales caractéristiques des cyclodextrines [4-8-10-12].*

| Propriétés | α-CD | β-CD | γ-CD |
|---|---|---|---|
| Nombre d'unités glucose | 6 | 7 | 8 |
| M (g/mol) | 972 | 1135 | 1297 |
| Formule brute | C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀ | C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅ | C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀ |
| Solubilité dans l'eau à 298K (g/L) | 14,5 | 1,85 | 23,2 |
| Pouvoir rotatoire spécifique [α] _d 25°C | 150 ± 0,5 | 162,5 ± 0,5 | 177,4 ± 0,5 |
| Nombre moyen de molécules d'eau | 6 – 8 | 12 | 13 |
| Température de fusion (C°) | 275 | 280 | 275 |
| pKa à 25°C | 12,33 | 12,20 | 12,08 |
| ΔH° d'ionisation (kcal.mol ⁻¹) | 8,36 | 9,98 | 11,22 |
| ΔS° d'ionisation (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹) | -28,3 | -22,4 | -17,6 |
| ΔH° solution (kcal.mol ⁻¹) | 7,7 | 8,31 | 7,73 |
| ΔS° solution (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹) | 13,8 | 11,7 | 14,7 |
| Prix (€/Kg) | 41 | 8,5 | 50 |

I.2.3. Synthèse de cyclodextrines

Les CDs sont le produit de la dégradation de l'amidon par une enzyme, la CGTase « Cyclodextrin Glycosyl Transferase », présente dans certains microorganismes. L'amidon extrait essentiellement des céréales (blé, maïs) et de la pomme de terre, est un polysaccharide linéaire constitué d'unités glucose associées par des liaisons. L'enzyme découpe l'amidon en plusieurs fragments de longueurs inégales et joint leurs deux extrémités pour former des molécules cycliques. Les CDs résultantes se composent principalement de 6, 7 ou 8 unités

glucose correspondant respectivement à α -, β - et γ -CD, la β -CD étant le résidu formé en majorité (à 80% environ) [6].

Une large proportion de (CGTase) provenant de bacilles, exigent avant leur emploi, un traitement de l'amidon avec l' α -amylase qui demande une très grande énergie. Pour cela, de nombreuses investigations ont été effectuées pour obtenir des cyclodextrines à partir d'une action directe sur l'amidon brut (sans traitement au préalable).

L'habilité de la CGTase à produit des cyclodextrine du type (α , β , et γ -cyclodextrine) ainsi que des oligosaccharides linéaire, a été largement étudiée ces dernières années, et il se trouve que cette enzyme n'est pas la seule à pouvoir produire des cyclodextrines même si elle est la plus utilisée, d'autres enzymes ont aussi cette capacité à les produire.

De nombreux dérivés peuvent être obtenus à partir des cyclodextrines naturelles : les groupements hydroxyles des unités dérivés a souvent pour but d'améliorer la solubilité des molécules hôtes [23].

La Synthèse de cyclodextrines peut être divisée en quatre étapes principales :

- La culture d'un microorganisme producteur de l'enzyme Cyclodextrine-Trans-Glycosidase (CGT).
- Séparation de l'enzyme, concentration et purification.
- Conversion enzymatique d'amidon pré-hydrolysé en dextrine cycliques et non cyclique ;
- Séparation des cyclodextrines du milieu de conversion, purification et cristallisation [38].

Pour plusieurs raisons (prix, disponibilité, approbation, diamètre de cavité...), la β -CD est la plus couramment employée et représente au moins 95% de la production de cyclodextrines [12].

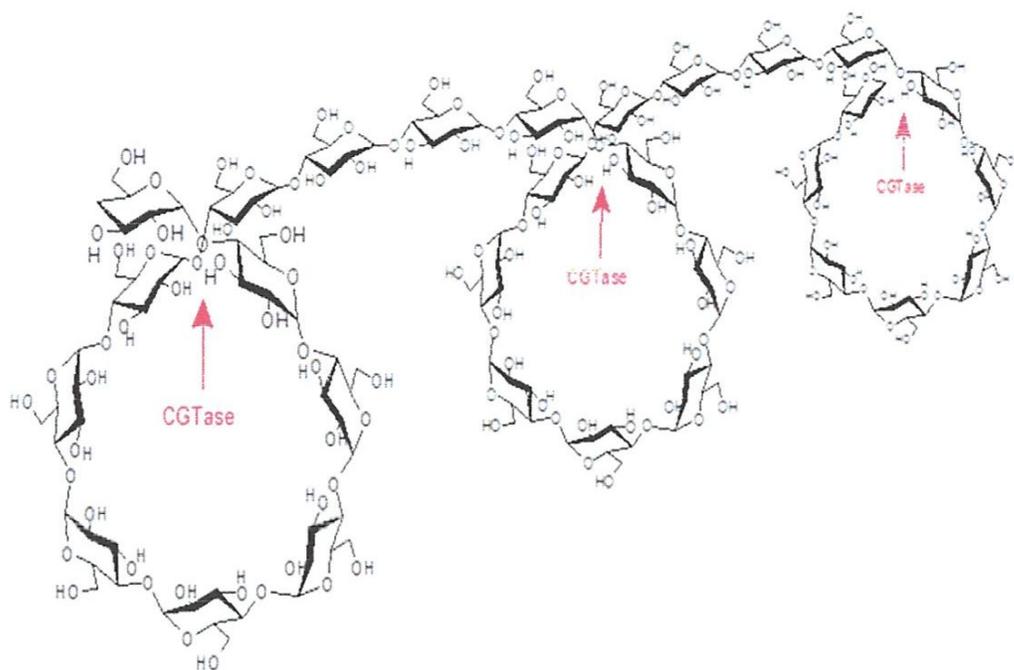


Fig I.3 : Schéma de synthèse des β -CDs à partir de CGTase et structure en hélice de l'amylose [12].

I.2.4. Toxicité des cyclodextrines

Le profil toxicologique des trois cyclodextrines naturelles les plus communes et de certains dérivés chimiquement modifiés a été souvent passé en revue. En générale, les cyclodextrines naturelles et leurs dérivées plus hydrophiles sont capables de passer à travers les membranes biologiques lipophiles, telles la cornée, les muqueuses ou la peau, mais avec de grandes difficultés, ceci est dû dans la plupart du temps à leurs poids moléculaires qui limite ce passage.

Les cyclodextrines ont longtemps été accusées de provoquer des irritations lors de leur application cutanée, ceci étant lié directement à leur capacité à inclure les différents constituants des membranes biologiques. Ceci a été écarté car toutes les études de toxicité qui on suivi, ont démontré que l'administration orale de cyclodextrines est non-toxique, ceci étant dû à la très faible absorption gastro-intestinale (0,1à 3%). Le caractère hémolytique des cyclodextrines est très bien connu mais n'apparait en fait qu'à de forte concentration : en effet à faible concentration (5 mmol pour l' α -CD et 10 mmol pour la β -CD) les cyclodextrines protègent les globules rouges contre l'hémolyse osmotique, qui est induit par

la chaleur, alors qu'à forte concentration elles provoquent l'hémolyse en complexant et relargant le cholestérol des membranes cellulaires. Cette action hémolytique est faible avec le γ -CD mais plus forte avec le α -CD et le β -CD. Cette propriété conditionne les effets des CD par voie intraveineuse ou intramusculaire [5].

I.2.5. Domaines d'application des cyclodextrines

Le phénomène d'inclusion dans les molécules cages hydrophiles que sont les CDs, fournit, à la recherche fondamentale, un modèle d'étude des réactions enzymatiques, catalytiques, ou de complexations. De nombreuses et diverses applications des CDs sont décrites dans la littérature, ainsi que dans les registres de brevets. Toutes ces applications tirent parti des propriétés complexantes en milieu aqueux des CDs avec un panel impressionnant de molécules invitées. De nombreuses applications technologiques découlent de l'observation faite que, par la formation du complexe d'inclusion, la stabilité, la solubilité, la biodisponibilité, la durée de vie, la toxicité et l'odeur de la molécule invitée se trouvent favorablement modifiées.

1.2.5.1. Utilisation en pharmacologie

Les cyclodextrines sont couramment utilisées comme excipient de formulation dans les médicaments. Elles permettent notamment de transformer des composés liquides en solides (poudres, comprimés) par précipitation des complexes d'inclusion. Les médicaments sont souvent des molécules hydrophobes, ce qui peut poser des problèmes d'assimilation par voie orale lors de la digestion. La complexation des principes actifs permet de mieux contrôler leur passage dans le circuit sanguin ou la progressivité de leur diffusion. Une autre application est le traitement par voie sublinguale. La complexation des principes actifs photosensibles ou très réactifs permet souvent de les protéger ou de les stabiliser.

1.2.5.2 Utilisation en 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.

1.2.5.3. Utilisation en chimie analytique

En chromatographie, les cyclodextrines sont utilisées intensivement dans les séparations en raison de leur capacité de distinguer entre les isomères de position, les groupements fonctionnels et les énantiomères.

Grâce à leurs propriétés de sélecteur chiral. C'est justement ce qui nous a incitées à développer cette étude sur les complexes d'inclusion du Terpinéol dans la β -CD.

Elles sont utilisées en tant que ligands chimiquement collés ou absorbés dans la phase stationnaire ou dans la phase mobile, pour cela, les séparations chirales sont un de domaines les plus importants de l'application des CDs et de leurs dérivés.

Justement, beaucoup de travaux notamment en HPLC ont révélé le fort pouvoir énantioselectit des Phases Stationnaires Chirales (PSC) ou les cyclodextrines sont utilisées comme greffe sur la phase stationnaire (silice en général).

Par ailleurs, 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.

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

1. 2.5.4. Domaine environnementale

Les cyclodextrines peuvent jouer un rôle important dans la science environnementale en termes de solubilisation des contaminants organiques, de l'enrichissement et du déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol, de l'eau et de l'atmosphère. Les cyclodextrines sont également utilisées dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminants. Les eaux usagées contenant des composés aromatiques tels que le phénol, le p-chlorophénol et le benzène, peuvent être débarrassées de ces produits par le traitement avec la B-CD, ce qui confère aux cyclodextrines un rôle important dans la protection environnemental

I. 2.5.5. 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)

Cette utilisation est actuellement en voie de recherche. En effet, les cyclodextrines peuvent agir comme des surfactants éco-compatibles (pas d'altération de l'équilibre naturel de la flore bactérienne) pour améliorer fortement la biodisponibilité et donc la dégradation de molécules très peu solubles. Leur faible coût, leur biocompatibilité et leur effet accélérateur significatif en font un choix pertinent pour des expériences de bioremédiation. Les recherches actuelles montrent leur réelle efficacité sur les molécules comme les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP), les Poly Chloro Byphenyls (PCB), les pesticides, les molécules d'explosifs et probablement de manière générale sur les polluants hydrophobes.

I. 2.5.6. 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.

I.2. 5.7. Utilisation en cosmétologie

Dans l'industrie cosmétique et dans la parfumerie, les cyclodextrines sont utilisées pour diminuer la volatilité des parfums et ainsi les relarguer instantanément en se reposant sur le phénomène de relargage contrôlé (controlled release), ce qui permet la stabilité, la protection et la diffusion des senteurs

I. 2.5.8. Utilisations diverses

- textiles spéciaux : elles sont utilisées pour fixer au tissu des composés actifs (parfums, colorants, antibactériens), masquer les odeurs indésirables (fumée de cigarette, sueur...)
- catalyseur de réactions chimiques : en chimie organique, elles permettent de contrôler la régiolectivité de certaines réactions tout en améliorant le rendement [4]. Elles jouent le rôle de transporteurs de substrats hydrophobes en phase aqueuse. Elles sont aussi souvent utilisées pour l'élaboration d'enzymes artificielles.

I.3. Le Terpinéol

I.3.1. Description

Les Terpinéols, ou terpinols ou encore terpinoles, sont des alcools monoterpéniques (monoterpénols) monocycliques insaturés de formule brute $C_{10}H_{18}O$. Ces monoterpénoïdes se trouvent dans l'huile essentielle de pins, l'huile de cajepout [13]. On retrouve aussi le Terpinéol dans la lavande, le genévrier et la marjolaine. Il existe plusieurs isomères.

I.3.2. Synthèse du Terpinéol

Bien qu'il soit d'origine naturelle, le Terpinéol est généralement synthétisé à partir de l' α -pinène ou du limonène.

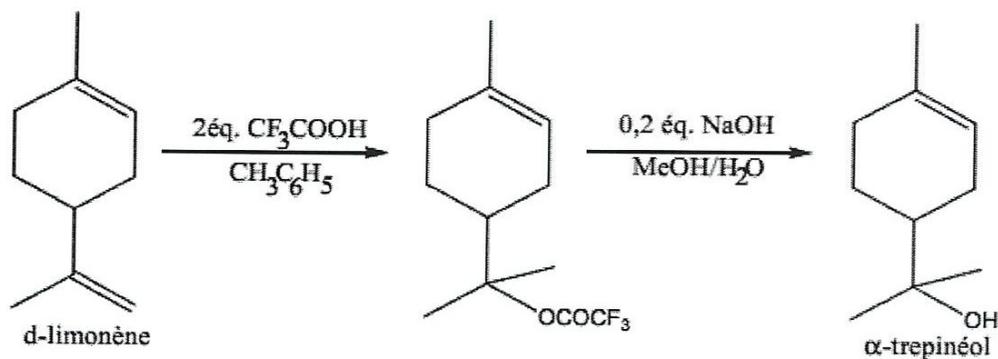


Fig I.4 : R\u00e9action de synth\u00e8se du Terpin\u00e9ol \u00e0 partir du limon\u00e8ne [13].

Le d-limon\u00e8ne r\u00e9agit avec l'acide trifluoroac\u00e9tique en addition pour donner un trifluoroac\u00e9tate interm\u00e9diaire qui est facilement hydrolys\u00e9 avec l'hydroxyde de sodium et donne l' α -terpin\u00e9ol avec 76% de s\u00e9lectivit\u00e9 et 62% de rendement. Les produits secondaires qui se forment sont le β -terpin\u00e9ol (m\u00e9lange de cis et de trans) et le 4-Terpin\u00e9ol [14].

Tab I.3: Caract\u00e9ristiques physico-chimiques de α -Terpin\u00e9ol [15-13].

| | Propri\u00e9t\u00e9s chimiques |
|--------------------------------|---|
| Formule brute | $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ |
| Masse molaire | $154,2493 \pm 0,0096 \text{ g/mol}$ C 77,87 %, H 11,76 %, O 10,37 % |
| Nom IUPAC | 2-(4-methyl-3-cyclohexenyl)-2-propanol |
| Densit\u00e9 | $933,80 \text{ kg/m}^3$ |
| Masse volumique | $0,935 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ \u00e0 $20 \text{ }^\circ\text{C}$ |
| Point D'Inflammabilit\u00e9 | $90 - 95^\circ \text{ C}$ |
| T\u00b0 fusion | $18 \text{ }^\circ\text{C}$ |
| T\u00b0 \u00e9bullition | $218 \text{ \u00e0 } 219 \text{ }^\circ\text{C}$ |
| Solubilit\u00e9 | insoluble dans l'eau |
| Pression de vapeur saturante | $0,24 \text{ hPa}$ \u00e0 $40 \text{ }^\circ\text{C}$ |
| Pouvoir rotatoire $[\alpha]_D$ | 106,4 (solution \u00e0 4 % dans l'\u00e9ther) |

I.3.3. Isomères

La dénomination « Terpinéol » correspond le plus souvent à un mélange des quatre isomères, alpha-Terpinéol, sigma -Terpinéol, bêta-Terpinéol, et gamma -Terpinéol. Les deux derniers différant seulement par la position du lien double. Avec l'alpha-Terpinéol comme constituant majeur.

L'alpha-Terpinéol possède un atome de carbone asymétrique dans son squelette cyclohexénique, donc il se présente sous la forme de deux énantiomères [15]. Dans les huiles essentielles, l'énantiomère le plus courant de l'alpha-Terpinéol est le (-)-alpha-Terpinéol, de configuration (S).

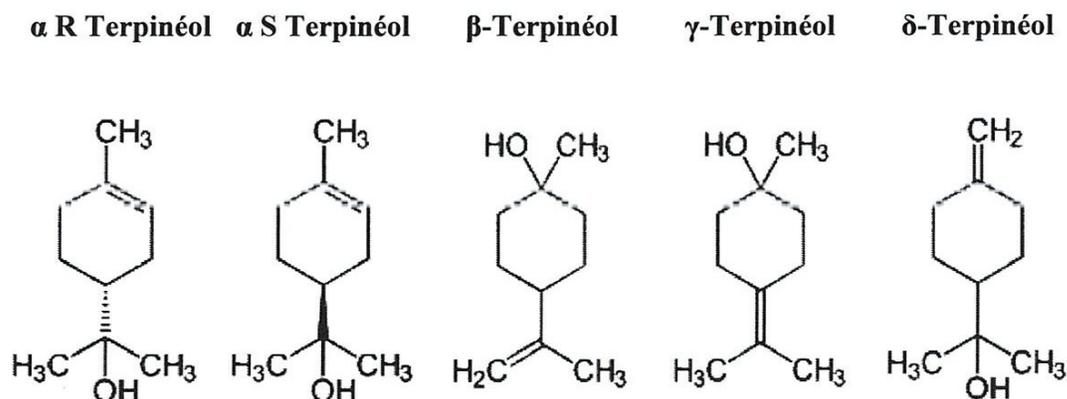


Fig I.5 : Structures des isomères du Terpinéol [15].

I.3.4. Utilisation

L'alpha-Terpinéol a une odeur agréable, semblable à celle des fleurs de lilas ; c'est un ingrédient commun utilisé dans les parfums, les savons, les cosmétiques, les désinfectants, les solvants et les arômes. Le composé est également utilisé comme phéromone attractive de certains insectes comme les phlébotomes.

Propriétés du principe actif et Utilisation pharmaceutique

- Le Terpinéol est un anti-infectieux polyvalent et bien toléré.
- Il est hypotenseur par relaxation musculaire vasculaire: il possède donc indirectement des propriétés calmantes et qui facilite le sommeil.
- Le Terpinéol a des propriétés anti-inflammatoire, diurétique, antibactérienne, antifongique et antipelliculaire.
- Il est aussi utilisé comme ingrédient dans les produits pharmaceutiques inhalants et décongestionnant.
- IL a été rapporté qu'Alpha Terpinéol améliore la perméabilité de la peau à des composés solubles dans les lipides et qu'il présente des effets antiprolifératifs sur les cellules humaines érythrocytaires [16]. Alpha Terpinéol a également été décrit comme étant un puissant inhibiteur de la production de superoxyde et aide à la régulation de la fonction des cellules de manière sélective au cours de l'inflammation.

Chapitre II

La complexation dans les cyclodextrines



II.1. Généralités

L'intérêt des cyclodextrines provient essentiellement du caractère hydrophobe de leur cavité, la face extérieure étant hydrophile. Les CDs sont, de ce fait, des composés de choix pour l'inclusion de molécules hydrophobes à condition que la taille de ces invités s'accorde aux dimensions internes de la cavité. La taille des CDs peut être un facteur limitatif important quant à leur capacité à former des complexes d'inclusion et à leurs stabilités relatives [17]. Les CDs peuvent ainsi inclure partiellement ou en totalité un composé invité, ce qui donne alors lieu à la formation de complexes comportant éventuellement plusieurs molécules de CD ou de molécules invitées. De nombreux exemples de complexes CDs-invité, avec divers arrangements structuraux, se trouvent ainsi décrits dans la littérature.

Expérimentalement, ces structures peuvent être mises en évidence et caractérisées en employant diverses techniques d'analyses physico-chimiques, comme la spectroscopie UV-visible, la spectroscopie de fluorescence, l'analyse cristallographique, la spectroscopie RMN ou bien encore, à l'aide des méthodes d'analyses électrochimiques.

II.2. Propriétés d'inclusion et de complexation

Le caractère amphiphile des cyclodextrines leur permet de solubiliser dans l'eau des molécules hydrophobes par formation de complexes d'inclusion.

Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules dont l'une, le substrat (ou « invité ») est encapsulée de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur (ou « hôte ») sous l'effet d'interactions faibles. Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé.

La cavité apolaire des cyclodextrines est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorable (association polaire-apolaire). Ces molécules sont donc facilement substituées par une molécule invitée appropriée, moins polaire que l'eau.

- Selon la taille de la molécule, les cyclodextrines peuvent inclure partiellement ou en totalité le composé invité (Figure II 1-A).
- Cette propriété peut aussi conduire à des complexes comportant plusieurs molécules invitées ou inversement plusieurs cyclodextrines (Figure II 1-B).

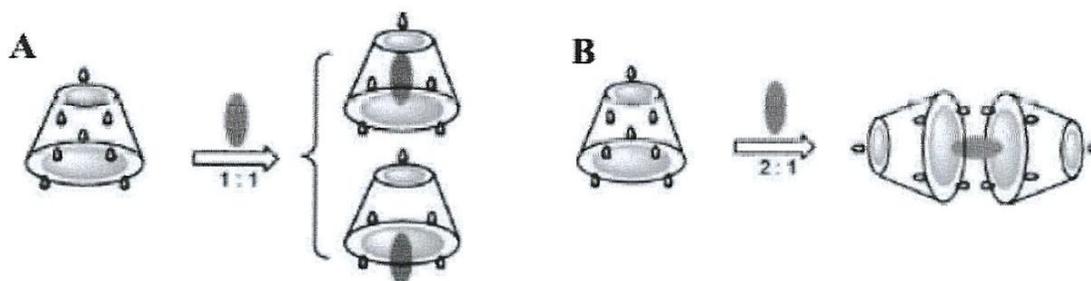


Fig II .1. Description schématique des trois complexes d'inclusions les plus couramment rencontrés entre une (des) cyclodextrine(s) et un substrat [8].

Le plus souvent il s'agit de complexe d'inclusion de stœchiométrie hôte-Invité 1 :1 (Figure II 1-A), toutefois il existe aussi les complexes 2:1 (Figure II 1-B), 1:2 , ou 2:2, et plus rarement des complexes d'ordre supérieur.

- Dans certains cas la formation de complexes d'inclusion coexiste avec un autre type d'association supramoléculaire. Des molécules de substrat autres que celles incluses, peuvent en effet être incorporées dans l'espace interstitiel formé par des liaisons hydrogène intermoléculaires entre deux cyclodextrine (Figure II.2 B et C),
 - ou même rester à proximité de la cyclodextrine (Figure II.2 A). Il s'agit alors d'interactions d'encapsulation.

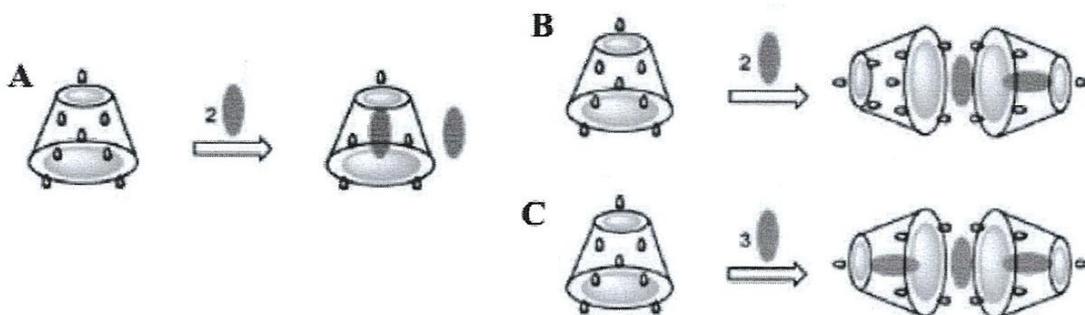


Fig II 2. Description schématique de trois sortes d'interactions d'encapsulation accompagnant la formation de complexe d'inclusion [8].

En solution, le complexe étant régi par ces interactions faibles, un équilibre s'établit entre les formes dissociées et associées. Cet équilibre thermodynamique s'exprime par une constante d'association K_a (ou constante de stabilité K_s). Dans le cas d'une cyclodextrine notée CD et d'un substrat S, on peut écrire l'équilibre suivant :



La stabilité du complexe peut être exprimé par sa constante d'association K_a (ou de stabilité K_s) ainsi que sa constante de dissociation K_d :

$$K_a = 1 / K_d = [\text{CD-S}] / ([\text{CD}] \cdot [\text{S}])$$

Où $[\text{CD-S}]$, $[\text{CD}]$ et $[\text{S}]$ sont les concentrations respectives du complexe, de la cyclodextrine et du substrat. [8]

II.3. Mécanisme de la complexation dans les cyclodextrines

La polarité des molécules hôtes est aussi un facteur déterminant de la possibilité d'une inclusion dans les cyclodextrines. En général, ce sont des molécules hydrophobes ou des groupements hydrophobes de molécules qui présentent une affinité pour la cavité interne des cyclodextrines en solution aqueuse. L'hydratation d'un complexe d'inclusion d'un composé hydrophobe est énergiquement favorisée par rapport à l'hydratation de chacun des composants pris séparément. C'est la cohésion des molécules d'eau qui favorise l'interaction hydrophobe, plutôt que l'attraction entre l'hôte et l'invité, on peut séparer la formation d'un complexe en plusieurs étapes (Figure II.3):

- Approche de l'invité vers la cyclodextrine (le côté le plus accessible est la face secondaire) ;
- Rupture de la structure de l'eau à l'intérieur de la cavité de la CD et éviction de certaines de ces molécules, car elles sont énergétiquement défavorisées (ΔH élevé en raison de l'interaction polaire-apolaire) ;
- Rupture de la structure de l'eau autour de la molécule invitée et transport de molécules d'eau vers la solution;
- Interaction des groupements non polaire de la molécule invitée avec la cavité hydrophobe de la cyclodextrine (modification entropique et enthalpique) ;
- Eventuellement, création de la liaison hydrogène entre l'invité et la cyclodextrine ;
- Reconstitution de la structure de l'eau autour des parties exposées de l'invité après l'inclusion. [18]

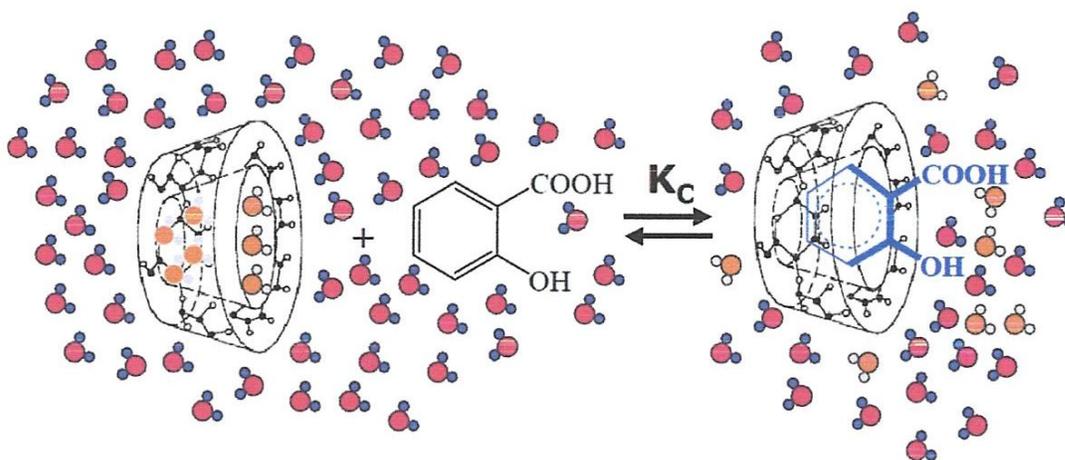


Fig II.3: Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion en solution [19].

Généralement, les complexes des espèces ioniques sont beaucoup moins stables que ceux des espèces non ioniques, la cavité de la cyclodextrine favorise l'entrée des molécules sans charges. Néanmoins, il existe des exceptions à cette règle, par exemple le p-nitro phénolate de sodium a une constante de stabilité avec la β -CD 13 fois plus élevée que celle du phénol neutre, ceci s'explique par un effet stérique très important qui bloque l'anion dans la cavité.

II.4. Facteurs influençant le procédé d'inclusion

Plusieurs facteurs influençant la formation et la stabilité des complexes d'inclusion dans les cyclodextrines ont été discutés, citons:

II.4.1. Taille de la cavité

Le type de CD peut influencer la formation, la nature et la stabilité des complexes des CDs. Pour la complexation, la taille de la cavité de la CD devrait convenir pour héberger des molécules de taille particulière. Les trois types de CDs diffèrent dans la taille de leur cavité et la solubilité. La taille de la cavité dans l' α -CD est trop petite pour beaucoup de médicaments et la γ -CD est relativement cher.

II.4.2. Influences du pH

Le pH des solutions influence évidemment la nature (neutre ou ionisée) des molécules ionisables (selon leur constante d'acidité pKa).

Pour les électrolytes faibles, la force d'interaction à la CD dépend de l'état ionique de la molécule invitée, de la constante de dissociation de la molécule invitée et du pH de l'environnement. Pour la plupart des molécules, la forme ionisée de la molécule invitée a une interaction plus faible au CD comparé aux molécules non ionisées ou neutres particulièrement si la CD est neutre.

II.4.3. Influences de la température

Evidemment, la variation de la température peut affecter le procédé de complexation. Dans la plupart des cas l'augmentation de la température diminue l'importance de la constante apparente de la stabilité du complexe formé [20]. L'effet a été expliqué par la réduction possible des forces d'interaction internes.

II.5. Energies et forces stabilisantes des complexes d'inclusion

Plusieurs contributions énergétiques ont été mises en évidence pour expliquer les interactions en jeu lors de la formation de complexes avec les cyclodextrines.

II.5.1. Interactions de Van der Waals

Les forces de Van der Waals (VdW), du nom du hollandais Johannes diderik van der waals, (1837-1923), prix Nobel de physique 1910, sont des forces électromagnétiques résiduelles faibles, d'origine quantique, s'exerçant entre des molécules et même des atomes neutres. En fait, il s'agit de la combinaison pour l'essentiel de trois types de forces distinctes résultant de différents effets :

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

II.5.2. Liaisons hydrogène

Parmi les molécules polaires, celles qui comportent des atomes d'hydrogène présentent parfois des interactions plus fortes que celles des forces de Van der Waals.

L'atome d'hydrogène « fait le pont » entre deux atomes ou plus alors qu'il n'a qu'un électron. Cette liaison hydrogène n'est donc pas une liaison ordinaire. Elle ne se manifeste qu'avec des atomes très électronégatifs.

Une liaison hydrogène peut s'établir entre un atome d'hydrogène lié par covalence à un atome A très électronégatif (F, O, N) et un atome B très électronégatif porteur d'un doublet non liant. La longueur de liaison hydrogène est de 200 pm environ.

II.5.3. Interaction de transfert de charge

Lorsque deux molécules interagissent, une faible quantité d'électrons circulent de l'une vers l'autre. Par exemple, dans l'équilibre géométrique d'un dimère linéaire de molécules d'eau $H_2O \cdots OH_2$, la molécule d'eau accepteuse de protons a transféré environ $0,05e$ à la molécule d'eau donneuse de protons. L'énergie attractive associée à ce transfert de charge est appelée énergie de transfert de charge.

II.5.4. Interactions hydrophobes

Les molécules non polaires et peu polarisables ont tendance à se regrouper, ce qui crée une force de liaison hydrophobe. Justement lors de la formation des complexes d'inclusion dans les cyclodextrines, l'existence d'interactions hydrophobes est vérifiée par plusieurs observations : la complexation de la molécule invitée concerne généralement sa partie la plus apolaire et la complexation est corrélée à l'hydrophobie de celui-ci.

Aussi l'éviction des molécules d'eau, énergétiquement défavorisées, de la cavité hydrophobe de la β -CD à l'approche de l'invité en est une seconde confirmation.

II. 5.5. Interactions coulombiennes ou électrostatiques

C'est l'action simultanée de plusieurs de ces interactions qui rend effective l'inclusion spécifique, les phénomènes de reconnaissances moléculaires étant dus à la coopération de multiples interactions faibles.

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

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

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

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

$$E_d = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (\text{II. 2})$$

Où q représente la charge atomique de l'atome. r La distance séparant 2 atomes et N_A et N_B le nombre de charges centrées. L'énergie d'interaction entre deux distributions de charge est une série infinie qui inclut les interactions charge-charge, Charge-dipôle, dipôle-dipôle, dipôle-quadrupôle, quadrupôle-quadrupôle, etc.

II.6. Conséquences de la complexation

L'inclusion d'invités dans la cavité des CDs, influence nombres de propriétés de ceux-ci, ouvrant la voie à de nombreuses études tant théoriques qu'industrielles.

Les propriétés physico-chimiques des invités se trouvent modifiées du fait de la formation de complexe d'inclusion :

- 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 des molécules incluses est aussi modifiée lors de l'inclusion. Le plus souvent elle est diminuée car l'invité se trouve stabilisée, mais la cyclodextrine peut aussi agir comme catalyseur.
- La diffusion et la volatilité sont modifiées, ainsi que les propriétés chromatographiques des molécules incluses. [3]

II.7. Propriétés de reconnaissance chirale des CDs

Les CDs sont capables de différencier les énantiomères et, plus généralement, les composés structurellement proches comme les isomères, les homologues, etc.

Cette propriété est mise à profit dans le domaine de la chimie analytique et plus particulièrement dans celui des méthodes séparatives. Pour comprendre, commençons d'abord par donner un bref rappel sur les concepts de base de la stéréochimie :

II.7.1. Généralités sur la stéréochimie

C'est l'étude des arrangements dans l'espace des atomes d'une structure donnée (constitution bien définie). On définit les **isomères** comme des composés dont la formule moléculaire est identique, mais qui diffèrent par la nature de leurs liaisons ou l'enchaînement de leurs atomes ou par l'arrangement spatial de leurs atomes. On parle de (Fig II.4):

➤ **Isomères de constitution ou de position** : Ce sont les isomères qui se différencient par la séquence de leurs atomes.

➤ **Stéréo-isomères** : Ceux qui présentent les mêmes connexions entre atomes, donc la même formule développée plane, mais différent par l'arrangement tridimensionnel des atomes (les molécules ne sont pas superposables dans l'espace). [21] On distingue deux types de stéréo-isomérisation : isomérisation de conformation et isomérisation de configuration.

❖ **Isomérisation de conformation** : On appelle stéréo-isomères de conformation des états d'une même molécule qui diffèrent seulement par leur conformation, alors qu'on passe d'un stéréo-isomère de conformation à l'autre par des déformations de la molécule (élongations, flexions, torsions autour de liaisons simples)

❖ **Isomérisation de configuration** : La configuration d'une molécule est l'arrangement spatial des atomes qui permet de distinguer deux stéréo-isomères indépendamment des distinctions dues aux différentes conformations. Deux isomères de configuration sont deux molécules fondamentalement différentes [23]. Il est impossible de passer de l'un à l'autre sans rompre des liaisons. On distingue deux types de stéréo-isomères de configuration : les énantiomères et les diastéréoisomères.

➤ **Enantiomère**

Deux structures symétriques l'une de l'autre par rapport à un plan et non superposables sont dites énantiomères (du nom grec *énantio* : opposé) ou inverses optiques.

Ils ont les mêmes propriétés chimiques, vis-à-vis d'un réactif non chiral, et physiques sauf leur action sur la lumière polarisée (Pouvoir rotatoire inverse). Cependant, ils peuvent avoir des propriétés biologiques différentes et même des odeurs distinctes : C'est le cas des énantiomères R et S de α -Terpinéol.

En revanche, les énantiomères peuvent former, en présence d'un réactif optiquement pur, deux **diastéréoisomères** :



Les diastéréoisomères, contrairement aux énantiomères, présentent des propriétés physico-chimiques différentes et peuvent être séparés par les méthodes d'analyse chimique classiques [8].

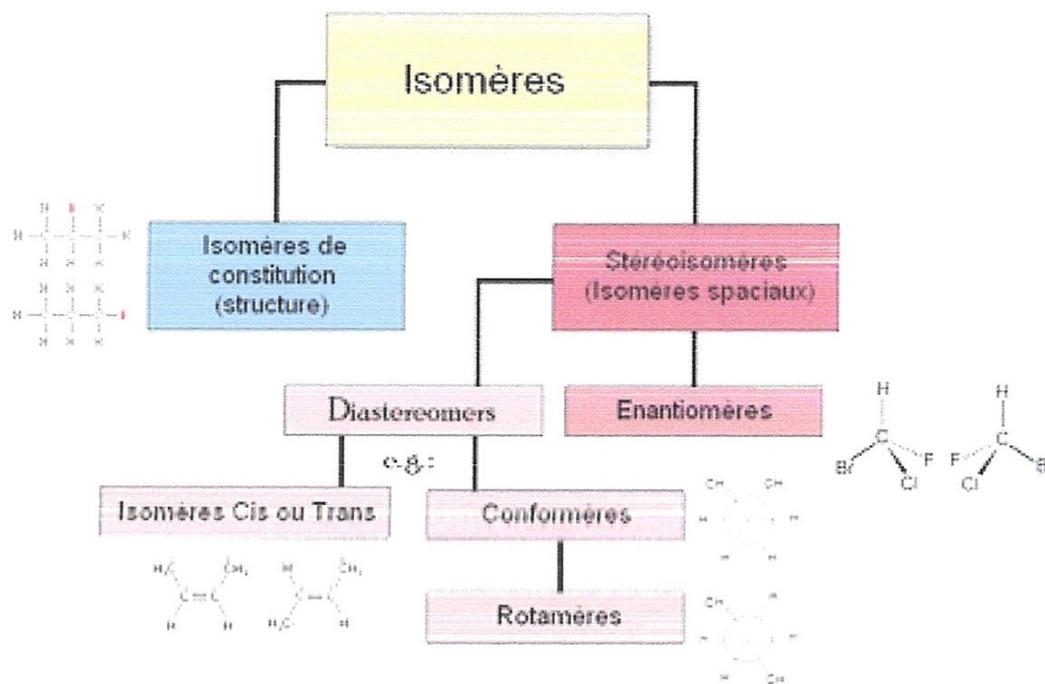


Fig II.4 : Stéréochimie des molécules organiques.

➤ Chiralité

En chimie, un composé chimique est dit chiral, du grec « *kheir* » (la main), s'il n'est pas superposable à son image dans un miroir, autrement dit s'il ne présente aucune symétrie intrinsèque.

Exemple : la main droite et la main gauche sont symétriques par rapport à un plan mais elles ne sont pas superposables.

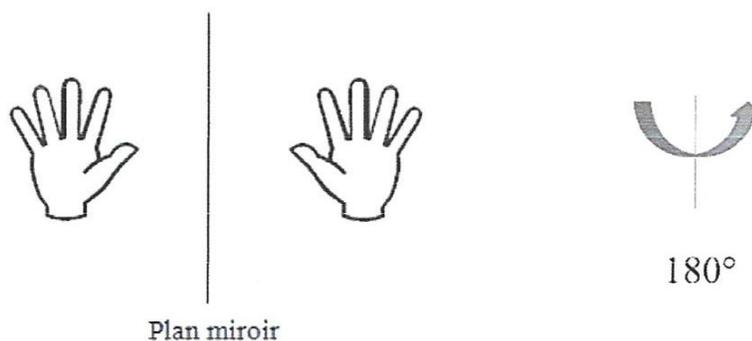


Fig II. 5 : Illustration du concept de chiralité.

Condition pratique : Pour qu'une molécule soit chirale, il faut qu'elle n'ait :

- ni plan de symétrie, ni centre de symétrie, C'est-à-dire non superposable à son image par rapport à un plan. [22]
- Une condition suffisante de chiralité est la présence d'un seul C* asymétrique.

Aussi utilise-t-on pour les molécules contenant un atome asymétrique une nomenclature liée à la répartition spatiale des atomes, celle de Cahn-Ingold-Prelog: À chaque carbone asymétrique (C*) est attribué un descripteur *R* ou *S* décrivant les deux formes énantiomères dans une molécule chirale.

II.7.2. Origine de la propriété de reconnaissance chirale dans les CDs

Les cyclodextrines sont des molécules chirales optiquement pures. En effet, chaque unité glucose contient 5 carbones asymétriques, tous différents les uns des autres. De plus, la forme des unités glucose n'étant pas la même au sein du cycle, celles-ci sont toutes différentes les unes des autres. La β -CD contient donc 35 centres chiraux différents. A ceux-ci peuvent encore s'ajouter les centres chiraux présents dans les éventuels substituants des groupes hydroxyles.

La cavité de ces CDs permet la formation de complexes d'inclusion, si le produit inclus est sous forme racémique, les complexes obtenus seront diastéréoisomères. Il est admis qu'il faut avoir formation d'un complexe d'inclusion pour espérer observer une reconnaissance chirale par une CD. Ce qui a été vérifié en utilisant la β -CD greffée sur un support chromatographique. Aucune résolution énantiomérique n'a pu être observée avec un solvant hydrophobe, celui-ci occupant la cavité de la CD et empêchant de ce fait la formation d'un complexe d'inclusion. Il semble nécessaire que la molécule hôte doit s'adapter le plus possible à la cavité de la CD. Les molécules mal adaptées à la cavité ont un mouvement rotationnel propre ayant pour conséquence de moyenniser leur position respective et donc de défavoriser leur résolution chirale. Il apparaît aussi que le centre chiral doit être proche de l'entrée de la cavité ou qu'il doit y avoir un substituant orienté de façon à avoir au moins une interaction forte avec un des hydroxyles de la CD. Quant un énantiomère répond à ces différentes conditions, il existe une forte probabilité pour avoir une reconnaissance chirale par la CD.

➤ *Etudes réalisées*

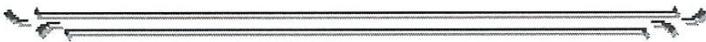
Les interactions énantiosélectives entre les molécules invitées chirales ou prochirales et la cyclodextrine ont été étudiées de diverses manières. Avant l'utilisation récente des CDs pour la séparation d'énantiomères en chromatographie gazeuse, aucun modèle théorique du mécanisme de reconnaissance chirale n'avait été proposé. Cependant, pour la séparation de racémiques par cristallisation fractionnée, pour les réactions catalysées, ainsi que pour la chromatographie (en tant que phase stationnaire), un modèle à trois-points d'interaction analogue à celui de Easson, Stedman et Dalgliesh a été proposé. D'après ce modèle, la partie lipophile et de préférence aromatique de la molécule est incluse dans la cavité de la CD, et deux substituants polaires interagissent avec les hydroxyles secondaires de la cyclodextrine.

Les cyclodextrines en tant que sélecteur chiral ont été utilisées en séparation énantiomérique par électrophorèse capillaire, chromatographie en phase gazeuse ou chromatographie liquide à haute performance. Ce sont les applications en séparation chirale dans le domaine de la formulation de médicaments (galénique) et de l'industrie agro-alimentaire qui ont donné lieu aux plus nombreuses applications des CDs. Celles-ci ont eu pour conséquences les dépôts de nombreux brevets nationaux et internationaux couvrant l'exploitation de ces applications [3]. Les cyclodextrines en tant que séparateur chiral, ont aussi fait l'objet de très nombreuses études par diverses méthodes physico-chimiques : Spin électronique, Dichroïsme circulaire, Diffraction rayons-X, Chromatographie et RMN.

Chapitre III

Modélisation moléculaire et méthodes

De chimie théorique



III.1. Introduction

La modélisation moléculaire est l'élaboration et l'application d'un modèle mathématique permettant de représenter les molécules à l'échelle microscopique. Le modèle représente l'ensemble des paramètres et des fonctions mathématiques grâce auxquels une «représentation simplifiée» de la réalité est facilitée. Des méthodes théoriques sont utilisées pour l'obtention de ces modèles permettant de comprendre et de prédire la structure, les propriétés physico-chimiques et les interactions moléculaires. Ces méthodes fournissent ainsi des informations complémentaires à celles obtenues par des méthodes expérimentales. En effet, le premier domaine d'application de la modélisation moléculaire a été historiquement celui de la chimie.

La science des matériaux rencontre, avec l'introduction des modélisations moléculaires, une nouvelle évolution depuis le début des années 1980. Ces modélisations ne remplacent pas les méthodes expérimentales ou théoriques, précédemment développées, mais donnent un outil supplémentaire pour comprendre le comportement des matériaux. Elles se situent à la jonction entre la mécanique quantique et la mécanique des milieux continus. Les modélisations moléculaires décrivent les matériaux à l'échelle atomique en appliquant les équations de la mécanique newtonienne pour prédire le comportement macroscopique des matériaux à partir des interactions interatomiques. Selon leur degré de raffinement, ces modèles prédisent, entre autres, les phases cristallines, leur stabilité thermique et leur enthalpie de changement de phase ainsi que leur rhéologie (élasticité, déformation plastique) ou des mécanismes d'endommagement et de rupture ou des phénomènes de diffusion. Cette diversité d'informations, couplée à une visualisation en trois dimensions, permet de mieux comprendre des phénomènes qui ne sont pas directement observables expérimentalement.

III.2. Objectifs de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules. La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique. Elle peut permettre aussi de prévoir de telles transformations. La compréhension comme la prévision sont considérablement facilitées lorsque l'on peut visualiser les structures.

Modéliser une molécule consiste à préciser, à partir de calculs, la position des atomes qui la constituent, dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée [24]. Une représentation "la plus proche possible de la réalité" correspondra à une structure de plus basse énergie.

III.3. Méthodes de la modélisation moléculaire

Les fondements de la modélisation moléculaire prennent leurs sources dans les sciences déjà existantes notamment :

- La mécanique classique
- La mécanique quantique

La stabilité de la structure tridimensionnelle d'une molécule est déterminée par les interactions intramoléculaires et les interactions avec le milieu extérieur (solvant). La recherche des conformations stables d'une molécule consiste à déterminer les minima de l'énergie globale d'interaction. Cette énergie peut être calculée par des méthodes quantiques ou semi empiriques généralement longues et onéreuses. Pour faciliter les calculs, on considère généralement que le terme variable de cette énergie dépend de la construction de la molécule et de l'arrangement de ses atomes : c'est le principe des méthodes empiriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire). La recherche d'une conformation consiste alors à faire une minimisation de l'énergie intramoléculaire. Cette énergie potentielle est fractionnée en un certain nombre de termes additifs indépendants.

Chacun de ces termes est représenté par une fonction analytique simple justifiée par des calculs quantiques et incluant des paramètres empiriques [25].

III.3.1. Méthodes empiriques

La mécanique moléculaire est une méthode empirique qui considère l'énergie d'un système uniquement en fonction de ses positions atomiques. Cette approximation repose sur les travaux de Born et Oppenheimer. En effet, l'approximation de Born-Oppenheimer, en découplant les mouvements des noyaux et des électrons d'une molécule, postule que ces derniers peuvent s'adapter de manière quasi instantanée à la position des noyaux qui sont donc implicitement traités. Le fait d'ignorer les mouvements des électrons épargne ainsi un temps de calcul considérable.

En mécanique moléculaire, on considère donc une structure moléculaire comme étant composée de billes et de ressorts (forces harmoniques) associés à une série de fonctions de potentiel. La somme de ces fonctions est exprimée sous la forme d'un champ de force ("force field") moléculaire englobant un ensemble de termes. Chacun possédant une position d'équilibre préférentielle (longueur de liaison, angle de liaison...). La recherche de l'énergie minimale par optimisation de la géométrie joue un rôle primordial. L'énergie de la molécule est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des paramètres structuraux de référence. L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le "champ de force", qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. Cependant, il n'existe pas encore de modèle unique permettant de simuler tous les aspects du comportement moléculaire, mais un ensemble de modèles. La performance d'un champ de force peut être reliée à sa paramétrisation.

III.3.1.1. Mécanique moléculaire

Il est important de rappeler encore qu'en Mécanique Moléculaire (MM), la description des systèmes se base sur un formalisme proche de la physique classique, ainsi, les calculs suivent les lois de la « Mécanique Newtonienne ». En effet, les atomes sont considérés comme des sphères dures incompressibles, portant des charges partielles fixes, liées les uns aux autres par des liaisons assimilées à des ressorts. La mécanique moléculaire s'appuie sur le champ de force qui est une somme de termes énergétiques, harmoniques, représentant les interactions liantes et non liantes qui ont lieu à l'intérieur d'une molécule ou entre plusieurs molécules. Les paramètres du champ de force sont obtenus à

de données expérimentales telles que l'étude par spectroscopie infrarouge de la vibration des liaisons ou encore la mesure de la longueur des liaisons par cristallographie aux rayons X. Des méthodes *ab initio* telle que la mécanique quantique peuvent également apporter des informations sur les angles de torsion ou sur la fréquence de vibration des liaisons par exemple.

➤ **Le champ de force**

L'énergie totale du système est calculée de façon empirique par l'intermédiaire du champ de force. En effet, l'existence de paramètres dans les différents termes énergétiques du champ de force explique pourquoi les énergies relatives calculées n'ont pas de valeur physique dans l'absolu, seules les différences d'énergies relatives peuvent être interprétées.

L'énergie totale peut être décomposée en deux termes :

$$E_{\text{totale}} = E_{\text{liante}} + E_{\text{non liante}} \quad (\text{III.1})$$

L'énergie liante regroupe les atomes liés par au plus deux ou trois liaisons covalentes. Elle se décompose en plusieurs termes :

$$E_{\text{liante}} = E_{\text{liaison}} + E_{\text{flexion}} + E_{\text{torsion}} \quad (\text{III.2})$$

Au delà, l'énergie est calculée sous forme d'énergie non liante :

$$E_{\text{non liante}} = E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{VdW}} + E_{\text{Hydrogène}} \quad (\text{III.3})$$

Le terme: « Liaison » représente l'élongation des liaisons.

« Flexion » représente la variation des angles.

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

« VdW » rend compte des énergies d'interaction non covalente entre atomes non liés.

« Electrostatique » décrit les énergies d'interaction électrostatiques entre atomes non liés.

« Hydrogène » rend compte des liaisons d'hydrogènes.

Ces termes sont traités en détail en annexe A.1.

La Figure III.1 présente une vue schématisée de la décomposition énergétique globale d'un champ de force. Le choix du champ de force dépend de la nature du système étudié. Une des principales difficultés de la MM est de choisir le champ de force adéquat pour la

modélisation du système moléculaire d'intérêt. La spécificité de chaque champ de force va dépendre du nombre de termes présents dans l'équation générale, termes qui augmentent en général avec la complexité du champ de force [29].

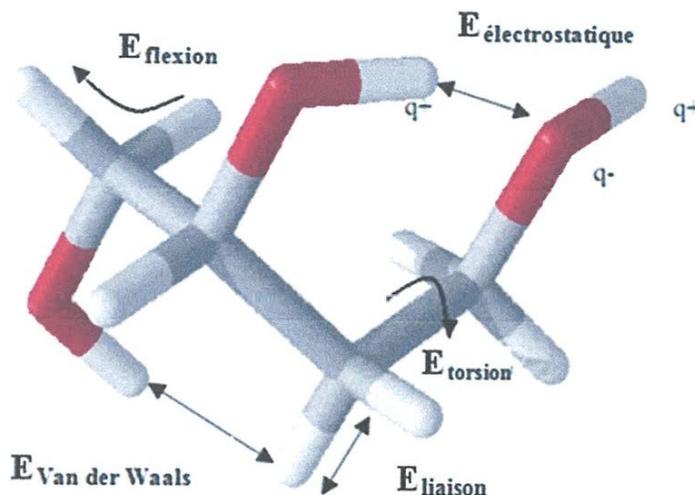


Fig.III.1 : Décomposition énergétique classique d'un champ de force [28].

➤ Minimisation d'énergie

La mécanique moléculaire a pour but de trouver le minimum de la fonction énergie E . Pour avoir un minimum global de l'énergie, il serait nécessaire de parcourir tout l'espace des variables indépendantes, ce qui est très difficile vu leur nombre important. La minimisation consiste essentiellement à relaxer la structure initiale et à éliminer les mauvais contacts intra atomiques. La surface d'énergie, vu le nombre important de variables, est très accidentée. Les structures « minimisées » correspondent généralement au minimum local le plus proche de la structure de départ plutôt qu'au minimum global d'énergie.

Le principe de base de la minimisation est qu'à partir d'une géométrie très approximative, on recherche le jeu de coordonnées qui réduit au minimum la somme de toutes les contributions énergétiques dues aux déformations internes et aux interactions entre atomes non liés.

La minimisation de la fonction énergie s'effectue par une dérivation de l'équation de l'énergie de la molécule par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule, et en cherchant le lieu où les dérivés s'annulent simultanément sur l'hypersurface énergétique.

Les différentes méthodes de minimisation les plus utilisées sont :

- La méthode de la plus grande pente appelée «Steepest descent».
- La méthode du gradient conjuguée.
- La méthode de Newton Raphson

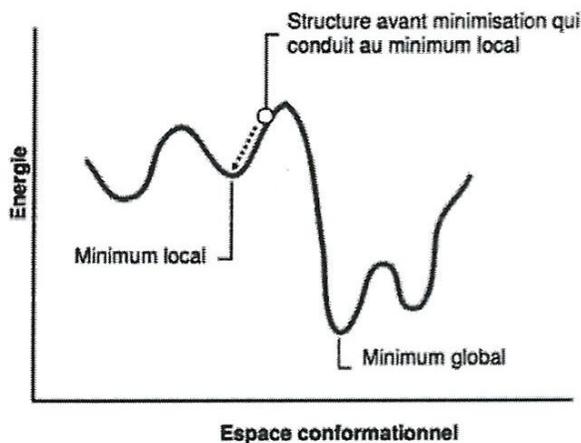


Fig.III.2 : Représentation de la courbe d'énergie d'un espace conformationnel à une dimension [29].

➤ *Quelques champs de force*

Différents champs de force sont proposés dans la littérature, ils se distinguent les uns des autres par les termes dans le développement de l'expression de l'énergie de la molécule. Chacun a un domaine d'application spécifique de sorte que le choix d'un champ de force dépend des propriétés et de l'application du système que l'on veut étudier.

- Type de composé : carbohydrate, complexe métallique.
- Environnement : gaz, solution.
- Type d'interaction à étudier : liaison hydrogène,

De tels champs de force sont apparus en début des années 1970 et continuent à évaluer aujourd'hui.

MM2 : Il a été développé par Allinger en 1976 et c'est le champ de force le plus utilisé par la communauté des chimistes organiciens. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène et alcyne non conjugués, les composés carbonylés, les sulfures, les amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) et MM4 (1996) lui permettent de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

MM+ : Est une extension du champ de force MM2, avec l'ajout de quelques paramètres additionnels. MM+ est un champ de force robuste, il a l'aptitude de prendre en considération les paramètres négligés dans d'autres champs de force et peut donc s'appliquer pour des molécules plus complexes tels que les composés inorganiques.

AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement), est un champ de force de mécanique moléculaire mis en point par Kollman. Ce champ de force a été paramétrisé pour les protéines et les acides nucléiques. Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules.

OPLS (Optimised Potentials for Liquid Simulation), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives. Il a été développé par Karplus et al.

GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren 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.

CHARMM (Bio+): (Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic), développé par R. Brooks et M. Karplus (1983). Il utilise une fonction d'énergie empirique pour les systèmes macromoléculaires et molécules biologiques (protéines, acides nucléiques,...). Son concept est semblable à celui d'AMBER.

SPASIBA: (Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability). Elaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine les avantages du champ spectroscopique modifié de Urey-Bradley- Shimanouchi et du champ de force de mécanique moléculaire AMBER. Il permet de trouver en même temps les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule.

MMFF94 : C'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents, il a été développé par Tom Halgren. Les termes d'énergie d'élongation, de valence et de torsion sont les mêmes que ceux de MM3 (expansion de MM2). MMFF94 comprend des termes croisés de liaison-valence.

UFF : (Universal Force Field). A. K. Rappé, C. J. Casewit et collaborateurs ont essayé de concevoir un champ de force universel capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.

En général, l'avantage principal de la MM par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs. Ceci est dû à une simplification des équations du champ de force ; il est donc possible de traiter des systèmes moléculaires très grands. En revanche, cette méthode ne prend pas en compte la structure électronique moléculaire. Il est donc impossible d'étudier des systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants, ainsi, la validité des résultats (résultats des énergies) ne dépend que de la paramétrisation originale des constantes internes au champ de force. De plus, la valeur de l'énergie stérique obtenue en MM n'a aucun sens physique dans l'absolu ; c'est uniquement la comparaison entre deux valeurs obtenues pour deux conformations différentes qui peut être interprétée.

III.3.1.2. Dynamique Moléculaire

La dynamique moléculaire permet de simuler le comportement d'un système moléculaire au cours du temps en intégrant les équations du mouvement de Newton.

Les simulations de dynamique moléculaire permettent d'étudier des systèmes très variés comme par exemple des molécules biologiques, des polymères, ou encore des matériaux catalytiques en phases solides, liquides ou gazeuses.

Lors d'une dynamique moléculaire, un système subit des changements conformationnels et cinétiques qui permettent d'explorer l'espace des phases accessibles par le système. La recherche conformationnelle est l'une des applications les plus importantes de la dynamique moléculaire.

En utilisant des mécanismes permettant le contrôle de la température et de la pression d'un système, la dynamique moléculaire permet aussi d'accéder à des ensembles statistiques à partir desquels des propriétés énergétiques, thermodynamiques, structurales ou encore dynamiques peuvent être calculés.

III.3.2. 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.

➤ *L'équation de Schrödinger*

La chimie quantique décrit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrit par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [6]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger qui s'écrit pour les états stationnaires :

$$\mathbf{H}\Psi = \mathbf{E}\Psi \quad (\text{III.4})$$

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

\mathbf{H} : Hamiltonien totale d'une molécule comportant \mathbf{N} noyaux et \mathbf{n} électrons.

\mathbf{E} : Energie totale d'une molécule.

L'équation de Schrödinger contient l'essence de toute la chimie. Dirac en dit : "*Les lois physiques fondamentales nécessaires pour la théorie mathématique d'une grande partie de la physique et de la totalité de la chimie sont complètement connues ainsi.*" [26]

L'Hamiltonien \mathbf{H} total d'une molécule comportant \mathbf{N} noyaux et \mathbf{n} électrons, agissant sur la fonction d'onde correspond, dans sa forme complète défini par la somme de cinq termes rendant compte du terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme potentiel de répulsion électron-électron, terme potentiel de répulsion noyau-noyau et terme potentiel d'attractions électron-noyau. Malheureusement, on ne peut résoudre exactement l'équation de

Schrödinger que dans le cas de systèmes très simples tels que l'atome d'hydrogène ou les ions hydrogénoïdes (les systèmes mono-électroniques) [30]. Pour les systèmes polyélectroniques, différentes approximations doivent être introduites afin d'estimer des valeurs approchées des fonctions d'onde et des énergies qui y sont associées.

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i - \frac{\hbar^2}{2M_K} \sum_K^N \Delta_K + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{K>L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{r_{KL}} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}} \quad (\text{III.5})$$

\hbar est la constante de planck h divisée par 2π , m_e est la masse de l'électron, e est la charge de l'électron, M_K est la masse du noyau K , R_{Ki} est la distance entre l'électron i et le noyau K , r_{KL} est la distance entre les noyaux de l'atome K et de l'atome L , dont les charges nucléaires sont respectivement Z_K et Z_L ,

➤ ***Approximation de Born-Oppenheimer***

Comme il a été rappelé précédemment la résolution exacte de l'équation de Schrödinger reste impossible pour des systèmes plus compliqués que celui de l'atome d'hydrogène ou des ions hydrogénoïdes. La première étape effectuée en appliquant l'équation de Schrödinger à un système moléculaire est de séparer les mouvements des noyaux de ceux des électrons.

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde Ψ .

Cette approximation est justifiée par la masse relativement élevée des noyaux par rapport à celle des électrons (masse du proton environ 2000 fois celle de l'électron). Dans le cadre de cette approximation, on étudie le mouvement des électrons dans le champ des noyaux supposés fixes.

Les coordonnées nucléaires R apparaissent comme des paramètres et les coordonnées électroniques sont les variables de l'équation de Schrödinger. La répulsion noyau-noyau est ajoutée comme un terme classique à la fin du calcul, et n'intervient pas dans l'opérateur hamiltonien électronique.

On définit alors l'hamiltonien électronique :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{z_K e^2}{R_{Ki}} + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (\text{III.6})$$

➤ **Approximation LCAO**

LCAO acronyme de « Linear Combination of Atomic Orbitals », en français Combinaison linéaire des orbitales atomiques. Cette méthode a été établie par Lennard-Jones en 1929. En raison de l'impossibilité de calculer analytiquement la fonction électronique des molécules, la plupart des méthodes quantiques utilisent l'approximation de LCAO. Une fonction d'onde moléculaire Ψ s'écrit alors, en fonction des n orbitales Φ_i des atomes que comporte la molécule :

$$\Psi = \sum_{i=1}^n C_i \Phi_i \quad (\text{III.7})$$

Le produit $C_i \Phi_i$ présente le pourcentage des orbitales atomiques dans chaque orbitale moléculaire et C_i le coefficient correspondant. La solution de l'équation de Schrödinger dans l'approximation LCAO nécessite le calcul d'un grand nombre d'intégrales, de l'ordre de n^4 , n : étant le nombre des OA du système.

III.3.2.1. Methods *ab-initio* (Hartree-Fock-Roothann)

Les méthodes *ab-initio* prennent en compte la totalité des électrons mis en jeu par chaque atome et calculent explicitement tous les éléments de l'équation de Schrödinger dans le cadre de l'approximation de Hartree-Fock. Avec ces méthodes toutes les intégrales sont évaluées rigoureusement et il n'y a pas d'approximations à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation CLOA. C'est pourquoi ces méthodes sont limitées aux petits systèmes et exigent des ordinateurs puissants [31]. L'énergie de la structure moléculaire est alors calculée à partir des orbitales moléculaires définies comme la somme des orbitales atomiques.

Les méthodes *ab-initio* donnent une information rigoureuse et de haute qualité sur les propriétés de la molécule.

III.3.2.2. Méthodes semi-empiriques

Dans les méthodes *ab-initio* le 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 Roothann.

Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'Hamiltonien est toujours paramétré par comparaison avec des composés référence). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits donnés voisins de celles utilisées pour la paramétrisation.

Ces méthodes reposent sur les approximations suivantes :

- Les électrons de cœur sont gelés et seuls électrons de valence sont traités.
- Les fonctions de base sont des orbitales de Slater.
- Les intégrales de recouvrement sont négligées $S_{ij} = \delta_{ij}$.
- Les intégrales calculées (mono ou bi électroniques) sont déterminées à partir de valeurs expérimentales (spectrales, fit des calculs plus précis, des résultats expérimentaux). Par exemple, Pople a proposé que l'élément diagonal de la partie monoélectronique de l'hamiltonien (hamiltonien de cœur) soit la demi-somme du potentiel d'ionisation et de l'affinité électronique.
- Les termes non-diagonaux de la partie monoélectronique de l'hamiltonien (hamiltonien de cœur) sont supposés proportionnels aux S_{ij} (formules de type Wolfsberg-Helmoltz).
- Toutes les intégrales biélectroniques, à 3 ou 4 centres, sont négligées. Beaucoup d'intégrales à 1 ou 2 centres sont également négligées.

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): propose 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 coui des calculs. Elle utilise le même Hamiltonien que celui de AM1 mais la paramétrisation est différente. PM3 est paramétrisée par un plus grand nombre de données atomiques de sorte à reproduire plus de propriétés moléculaires. La paramétrisation différente ainsi que la petite variation dans le traitement de la répulsion nucléaire ont permis à PM3 de traiter les interactions non liantes de manière moins répulsive que AM1. La précision des prédictions thermochimiques est meilleure avec PM3.

Le modèle a été récemment étendu pour inclure les métaux de transition (PM3/tm). D'autres paramétrisations de la méthode PM3 ont donné celle PM6 et PM7 englobant 83 éléments. Les erreurs sur les ΔH_f sont réduites de 40% par rapport à AM1. Les hypervalents deviennent deviennent bons. En revanche, PM3 n'est pas bon pour donner la barrière de rotation du formamide [26-27].

III.3.2.3. Théorie de la Fonctionnelle de Densité(DFT)

La fonction d'onde électronique d'une molécule à N électrons dépend de 3N coordonnées spatiales et n coordonnées de spin. Puisque l'opérateur Hamiltonien contient seulement des termes spatiaux à un ou deux électrons. L'énergie moléculaire peut être écrite en termes d'intégrales impliquant seulement six coordonnées spatiales. Dans ce sens, la fonction d'onde d'une molécule à plusieurs électrons contient plus d'informations qu'est nécessité et manqué de signification physique directe. Ceci a incité la recherche des fonctions qui peuvent être utilisées pour calculer l'énergie et d'autres propriétés.

La résolution de l'équation de Schrödinger monoélectronique implique de calculer d'innombrables intégrales qui restreignent de facto les méthodes CI (Interaction de

Configuration) et Hartree-Fock à l'étude de petits systèmes. Ainsi, les interactions entre deux électrons occupant deux orbitales atomiques φ_a et φ_b reliées chacune aux positions des deux électrons impliquent l'évaluation de 4 orbitales atomiques. Le calcul pour un système à N électrons est donc proportionnel à N^4 , soit 16 777 216 orbitales pour 64 électrons !

Pourtant, Slater a eu l'idée que « plutôt que de chercher à résoudre le problème exact Hartree-Fock de façon approximative, on pourrait chercher à résoudre un problème approximatif de façon exacte ».[33-34]

Cela revient à modifier l'opérateur Hamiltonien en remplaçant le terme d'échange de corrélation $V_{\mathbf{x}i}$ par une des principales propriétés qui peut être déduite de la fonction d'onde monoélectronique : la densité électronique ρ_i . La densité électronique totale ρ donne une image de la structure électronique de la molécule. L'énergie électronique, ϵ_i est une *fonctionnelle* de la densité électronique car à chaque fonction ρ_i est associée une énergie unique (théorème de Hohenberg et Kohn).

$$V_{\mathbf{x}i} = \rho^{1/3} \quad (\text{III.8})$$

Pour un système à N électrons, le problème résultant est alors proportionnel à N^2 .

La précision des résultats obtenus avec la théorie de la fonctionnelle de la densité présente un excellent compromis entre les résultats rapides mais grossiers des méthodes semi-empiriques et les résultats précis mais lents des méthodes *ab-initio* les plus sophistiquées (les méthodes CI).

La théorie de la fonctionnelle de densité (ou DFT pour Density Functional Theory) est une méthode désormais très utilisée, qui constitue une alternative efficace aux méthodes basées sur l'approximation Hartree-Fock et la description des fonctions à l'aide des configurations. Elle s'appuie sur l'idée que l'énergie d'un système électronique peut s'exprimer à l'aide de la seule densité électronique $\rho(r)$. [32] On dit alors que l'énergie électronique E est une fonctionnelle de cette densité ρ .

La plupart des applications actuelles de la DFT sont basées sur l'approche développée par Kohn et Sham, qui utilise des fonctions monoélectroniques (les orbitales Kohn-Sham). On se rapproche donc de la méthode Hartree-Fock, à savoir que l'on utilise un système fictif d'électrons indépendant ; cependant la densité électronique a pour ambition d'être celle du système corrélé.

Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie.

III.3.3. Méthodes hybrides : la méthode ONIOM

Pour parer aux inconvénients discutés plus haut et assurer un traitement plus aisé des molécules de taille importante, des méthodes dites « hybrides » ont été développées au cours de ces dernières années. L'idée de base est le partage du système en différentes régions selon l'activité à étudier, la partie active, importante, nécessitant une description fine, est traitée par le niveau de calcul élevé, en revanche des méthodes moins exigeantes en temps de calcul sont simultanément appliquées au reste du système. La conséquence est l'obtention de résultats précis, quasi-identiques à ceux quantiques de hauts niveaux, avec un coût computationnel plus faible. Les variétés de méthodes hybrides simplement par quelques détails, la plupart peuvent seulement combiner les méthodes de mécanique quantique avec celles de mécanique moléculaire, elles sont nommées « QM/MM ». En revanche d'autres peuvent, en plus, combiner une méthode quantique avec une autre quantique, on y fait référence par la notation QM/QM'.

La seconde distinction implique la description de l'interaction entre les régions ou la manière dont elles sont connectées.

Actuellement, la plus importante et la plus utilisée est la méthode ONIOM (our Own Nlayer Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics) développée par Morokuma et al et implémenté dans le code commercial Gaussian. Cette méthode hybride peut en général partager le système en deux ou trois couches, similaire aux couches d'un oignon.

Dans un système à 2 couche, on parle de l'hybride ONIOM2, qui est aussi notée ONIOM (QM : MM) ou ONIOM (QM : QM') selon les niveaux de théorie combinés.

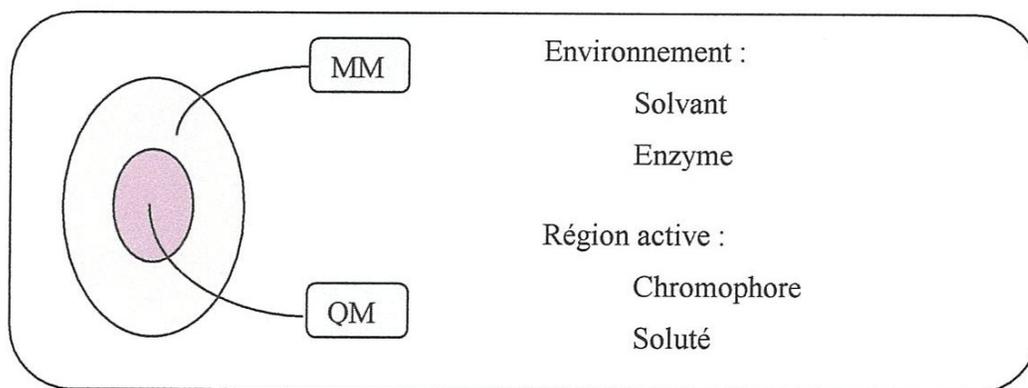


Fig III.3: Représentation schématique de la méthode hybride QM/MM

III.3.4. Solvation

L'eau joue un rôle très important dans la structure des édifices surtout biomoléculaires et il apparaît donc essentiel de bien représenter le solvant autour des solutés dans les études de modélisation moléculaire.

Deux grandes stratégies se distinguent pour représenter le solvant en modélisation, les méthodes explicites, qui représentent le solvant de façon microscopique, et les méthodes implicites, qui représentent les effets du solvant de façon macroscopique.

➤ Solvation implicite

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

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

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

1. les méthodes de continuum considèrent le solvant comme un milieu continu de constant diélectrique élevé : on trouve d'une part les méthodes basées sur l'équation de Poisson-Boltzmann, et d'autre part celles basées sur les interactions de paires effectives ;

2. les méthodes hybrides prennent en compte l'aspect moléculaire du solvant tout en restant implicites : Il ya d'une part, celles des dipôles de Langevin, qui traitent le solvant comme un fluide dipolaire, dont les équations sont basées sur les propriétés de polarisation du solvant, et d'autre part les méthodes reposant sur la théorie de la densité fonctionnelle des liquides, qui prennent en compte les variations de la densité du solvant.

La représentation de continuum de solvant améliore significativement la vitesse de calcul et réduit les erreurs statistiques faisant la moyenne qui résulte de l'échantillonnage incomplet de conformations dissolvantes. Néanmoins, bien que le modèle de solvation implicite soit utile pour les simulations de biomolécules, ceci est une méthode approximative avec certaines limitations et des problèmes liés au paramétrage et le traitement d'effets d'ionisation.

➤ Solvation explicite

Traiter le solvant de manière explicite, c'est-à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié, est très certainement la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le coût calculatoire est extrêmement important puisqu'il faut tenir compte dans le calcul de la fonction d'énergie potentielle, non seulement des termes qui concernent le soluté, mais aussi de ceux qui concernent le solvant, entraînant ainsi des temps de calcul autrement plus longs que ceux résultant d'un simple traitement implicite du solvant. De plus, il est

nécessaire d'avoir les paramètres physico-chimiques de la molécule de solvant calculés spécifiquement pour le champ de forces que l'on utilise.

Pour étudier une molécule en solvant explicite, il est nécessaire de la solvater, c'est-à-dire de la plonger entièrement dans une "boîte de solvant". Cette boîte de solvant, quelle que soit sa forme (cubique, parallélépipédique ou octaédrique tronquée) doit avoir une densité très proche de la valeur expérimentale du solvant. Pour cela, il est nécessaire que le nombre de molécules N de solvant soit calculé précisément suivant le volume désiré de la boîte de solvant :

$$N = \frac{N_0 \times d \times V}{M} \quad (\text{III.9})$$

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

Par exemple, dans le cas d'une boîte d'eau cubique de 50 Å d'arête, le nombre de

molécules d'eau nécessaires pour avoir densité d'eau = 1.0 (conditions standard) est :

$$N = \frac{6.02 \cdot 10^{23} \times 1.0 \times (50 \cdot 10^{-9})^3}{18 \cdot 10^{-3}} \approx 4181 \text{ molécules d'eau}$$

Pour éviter non seulement que la densité du solvant au voisinage du soluté ne varie, mais aussi que la zone de solvant ne soit au contact direct du vide (effets de bord), des conditions périodiques aux limites (Brooks et al. 1988) sont imposées [33].

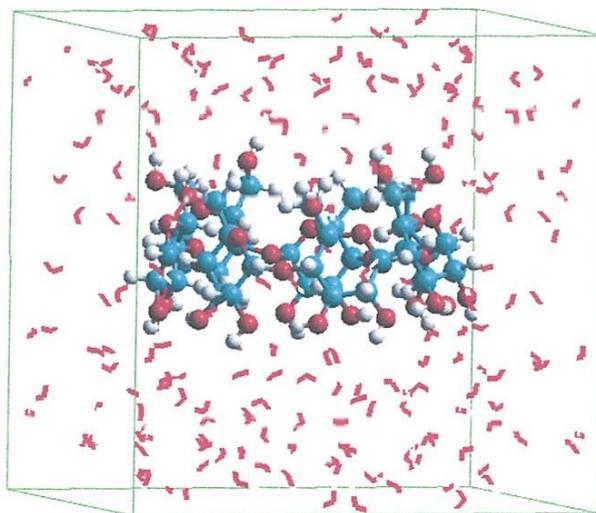


Fig III.4 : Exemple de solvation explicite de la β -CD sous conditions périodiques limites.

Boite cubique avec 256 molécules d'eau.

Il est à préciser que, puisque les molécules de solvant sont explicitement présentes, elles vont directement participer à l'évaluation de l'énergie du système et donc la constante diélectrique aura une valeur fixée à 1.

III.4. Le logiciel de Modélisation Moléculaire

Un logiciel de modélisation moléculaire comprend de manière générale les modules suivants:

1. Construction, visualisation et manipulation des molécules.
2. Calculs
3. Sauvegarde des structures et gestion des fichiers
4. Etude des propriétés moléculaires.

III.4.1. Construction, visualisation, manipulation

➤ **La construction** des molécules peut se faire selon plusieurs méthodes :

À *partir de fragments préexistants* (Chem 3D). Ceux-ci sont associés par substitution, la structure est alors élaborée par des modifications successives du squelette initial (type de liaison, type d'atome, stéréochimie). Les paramètres sont ajustés au fur et à mesure des substitutions et modifications.

À *partir d'une structure dessinée en deux dimensions* (Hyperchem). La transformation en structure en trois dimensions est ensuite obtenue par ajustement global des paramètres. La stéréochimie aléatoire peut alors être modifiée.

À *partir de données géométriques* (coordonnées des atomes provenant d'une structure de RX) ou à *partir de bases de données courantes* (ex : Cambridge Structural Data Base, Brookhaven Protein Bank).

➤ **La visualisation** des molécules peut être faite dans une grande variété de modes graphiques permettant dans chaque cas de mettre en valeur les informations demandées.

➤ **La manipulation** des molécules sur l'écran :

- déplacer l'ensemble de la molécule
- déplacer un atome ou un groupe d'atomes
- couper une molécule
- associer plusieurs molécules

III.4.2. Les calculs

➤ **Le calcul et la minimisation de l'énergie E**

Choix des outils : Dans un premier temps, en fonction de la structure étudiée et des résultats recherchés, il faut choisir les outils: Mécanique Moléculaire ou Mécanique quantique.

A partir de l'expression du champ de force (M.M) ou de la base et la méthode (Q.M), l'énergie E de la structure est calculée (Single point). L'état de plus basse énergie correspondant à un puits de potentiel est recherché par minimisation.

III.4.3. La sauvegarde des structures

Les structures sont sauvegardées sous forme d'une matrice contenant les coordonnées des atomes et une table de liaisons.

- leur utilisation ultérieure dans le même logiciel
- l'utilisation de ces données dans d'autres programmes

III.4.4. Etudes des propriétés moléculaires

A partir de calculs de Mécanique Moléculaire :

- mesures de géométrie : angles de valence, longueurs de liaison, angles dièdres,
- la caractérisation des centres asymétriques ;
- analyse des différentes composantes de l'énergie stérique (énergie d'élongation, de torsion, etc....)

A partir de calculs de Mécanique Quantique :

- analyse du calcul de l'énergie ;
- orbitales moléculaires ;
- potentiel électrostatique ;
- caractéristiques spectrales (IR, UV). [24]

Chapitre IV

Etude computationnelle de la discrimination entre les isomères du Terpinéol par la Beta-Cyclodextrine



IV. 1. Objectif de l'étude et méthodologie suivie

Comme déjà énoncé au premier chapitre, le monoterpénoïde Terpinéol se présente généralement sous forme d'un mélange de plusieurs isomères dont α -, β - et γ - Terpinéol (Terp). Le constituant majeur est l' α -Terpinéol présentant un carbone asymétrique et qui de ce fait a deux formes énantiomères R et S. Le plus courant est le (-)- α -Terpinéol, de configuration (S). La capacité de complexation de l' α - Terpinéol par la β -CD a été prouvée expérimentalement. En effet Maria Florencia Mazzobre et al. Ont réussi à synthétiser les complexes α -Terp: β -CD de stœchiométrie 1 :1 qu'ils avaient caractérisés par DSC (Differential Scanning Calorimetry) [34]. Ainsi la solubilité aqueuse du Terpinéol limitée a été surmontée et la stabilité sous différentes conditions de stockage prouvée ce qui faciliteraient son utilisation aussi bien en cosmétologie, qu'en aromathérapie et aussi en pharmacologie vu les activités biologiques précédemment discutées. Sa pureté peut alors être exigée, c'est la raison pour laquelle nous avons pensé à exploiter la propriété de complexation de la β -CD pour explorer sa capacité de discrimination entre les énantiomères et isomères du Terpinéol. Cette propriété pouvant être exploitée en séparation chromatographique avec la β -CD comme phase stationnaire chirale ou en tant qu'additif chiral pour phase mobile.

Nous avons donc développé cette étude computationnelle visant à vérifier et comprendre les capacités de discrimination entre les différentes formes isomères du Terpinéol par la β -CD. Ainsi les structures géométriques optimales seront déterminées, les interactions responsables de leur stabilité décrites ainsi que quelques propriétés thermodynamiques et électroniques qui serviront à mettre en évidence la discrimination entre eux.

La méthodologie suivie est la suivante: En premier lieu, on s'intéressera à l'étude des molécules hôte et invitées libres, puis à la formation des complexes de stoechiométrie 1 :1. La procédure de docking moléculaire sera décrite en détail. Les différents modes possibles d'inclusion seront étudiés, de telle façon que l'obtention des profils énergétiques se fera par un balayage de la surface d'énergie potentiel. Après obtention de tous les minimums, on calcule les fréquences, et les énergies des complexes solvates par utilisation de deux variantes de la solvation implicite.

IV.2. Détails computationnels

IV.2.1. Construction du modèle

Tous les calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussian 09W, les géométries de départ de la β -CD et des différents isomères du Terpinéol ont été construites en utilisant le logiciel Chem3D Ultra [35]. Chacune des structures est ensuite optimisée par la méthode semi-empirique PM3 (Fig IV.1) et a servi comme structure de départ dans le processus d'inclusion. Nous avons choisi d'utiliser cette méthode, car elle s'est avérée adéquate pour la modélisation des systèmes moléculaires de grandes tailles, assurant un bon compromis entre le coup computationnel et la précision du calcul. En effet, il a été indiqué dans de nombreuses études décrites dans la littérature que sa précision est comparable à celle d'un calcul ab initio utilisant une fonction de base moyenne [36-1].

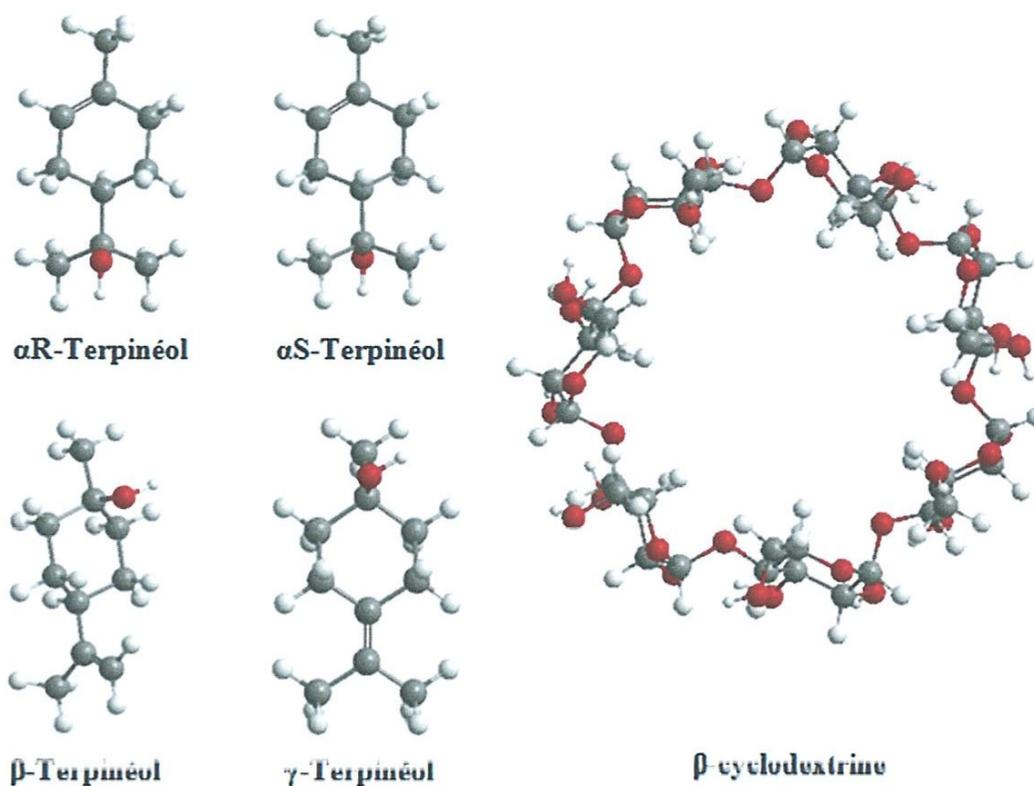


Fig IV.1 : Structures moléculaires de la β -CD et des différents isomères du Terpinéol optimisées PM3.

IV.2.2. Procédé d'inclusion

Pour la construction des complexes Terp: β -CD les atomes d'oxygène glycosidiques de la β -CD ont été placés sur le plan XY; leur centre a été défini comme étant l'origine du système de coordonnées. Les hydroxyles secondaires sont orientés pointant vers l'axe positif de Z. La molécule invitée est placée sur l'axe Z puis on lui fait subir une translation vers l'ouverture large de la β -CD de -8\AA à $+8\text{\AA}$ avec un pas de 1\AA . La position de la molécule invitée par rapport au plan équatorial de la β -CD est repérée par un atome de référence différent dans chaque cas :

- C_2^* pour α Terpinéol ;
- C_3^* pour β Terpinéol ;
- C_7^* pour γ Terpinéol.

Chaque structure générée subit une optimisation géométrique en maintenant fixe les coordonnées spatiales de la β -CD et celles des atomes de référence.

Une fois que le minimum d'énergie a été déterminé pour chaque orientation, on lui fait subir une rotation autour de l'axe OZ par angle de 10° de -90° à 90° , en vue d'une exploration plus complète de l'espace conformationnel, pour aboutir à une structure optimale du complexe Terp: β -CD de stœchiométrie 1:1.

Nous avons envisagé 8 orientations lors de l'inclusion des différents isomères dans la β -CD, 4 pour α - Terpinéol étant donné les énantiomères R et S, 2 pour β - Terpinéol et 2 pour γ -Terpinéol. Comme on le voit dans la figure IV.2, on remplace à chaque fois la molécule invitée par un des isomères dans le système de coordonnées décrit pour aboutir aux orientations suivantes :

- **Orientation α R-A et α S-A** : L'énantiomère α R-Terp ou α S-Terp est orientée de sorte que son groupement méthyle entre en premier dans la cavité de la β -CD, par l'ouverture large. La liaison $C_2 - C_3$ est alignée sur l'axe OZ. L'atome de référence est noté C_2^* ;

- **Orientation α R-B et α S-B**: Mêmes que précédentes, toutefois, on a orienté cette fois ci les groupements diméthyle et hydroxyle vers l'entréc de la β -CD;

- **Orientation β -A et γ -A**: Les groupements méthyle et hydroxyle de β -Terp ou γ -Terp entrent en premier, la liaison $C_3 - C_9$ coïncide avec l'axe OZ pour β -A et $C_7 - C_9$ pour γ -A. Les atomes de référence ces fois ci sont notés C_3^* , C_7^* respectivement;

- **Orientation β -B et γ -B** : même que β -A et γ -A, toutefois, on a orienté cette fois ci vers l'entrée de la β -CD le groupement propylène pour l'isomère β -Terp et les diméthyles pour le γ -terp.

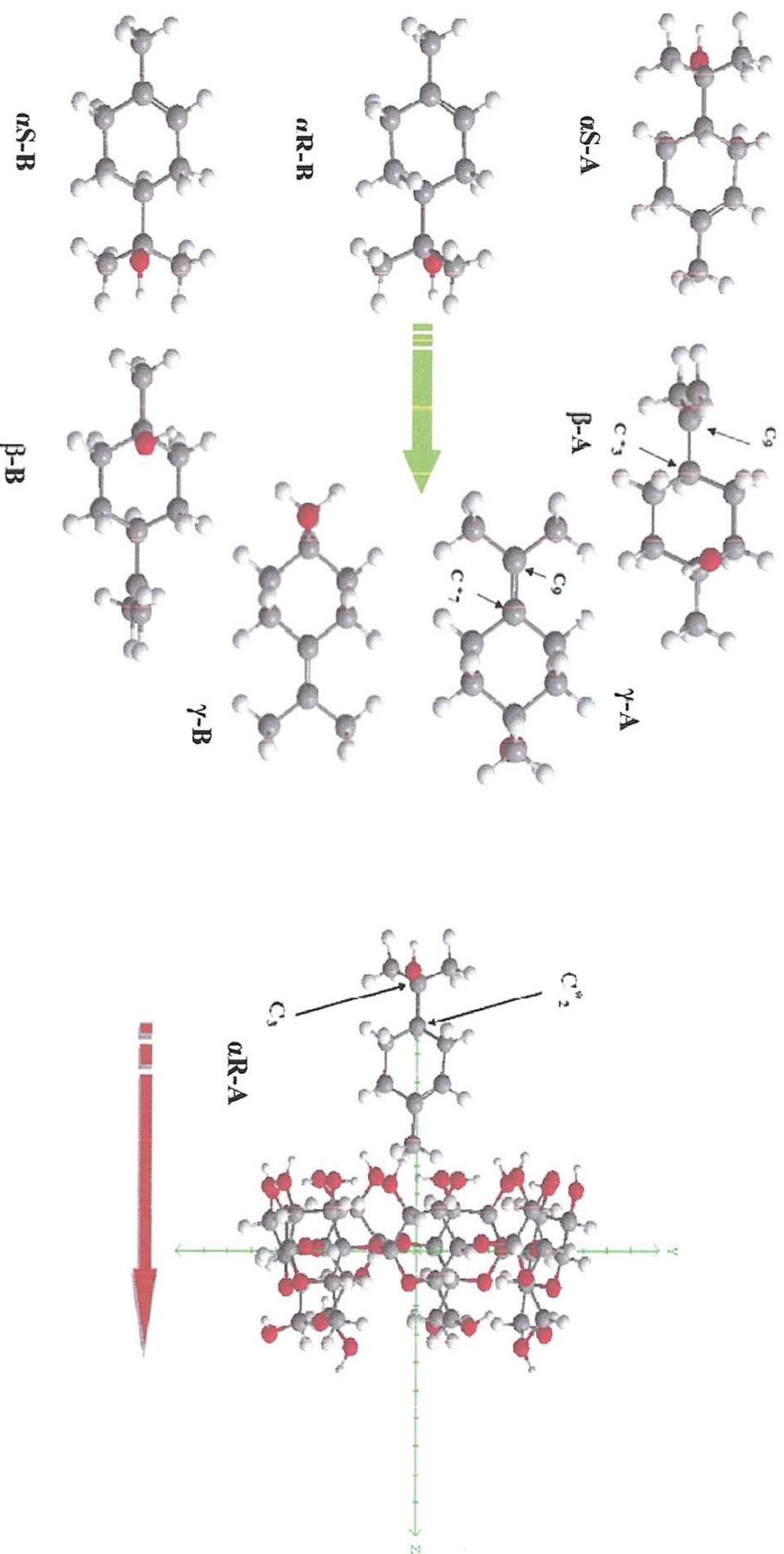


Fig IV.2. Description du système de coordonnées utilisé lors du processus d'inclusion pour l'orientation α -R-A et indications sur les différentes orientations étudiées.

IV.2.3. Energies caractéristiques du complexe

Afin de quantifier l'interaction entre l'hôte et l'invitée des complexes formés, nous avons évalué les énergies de complexation (E_{complexe}), d'interaction ($E_{\text{Interaction}}$) et de déformation (E_{Def}) en utilisant les formules suivantes :

➤ *Energie de complexation*

Elle exprime la variation d'énergie accompagnant le processus de complexation des Terpinéols avec la β -CD et se calcule comme suit :

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{Terp}/\beta\text{-CD}} - (E_{\text{Terp libre}} + E_{\beta\text{-CD libre}}) \quad (\text{IV.1})$$

$E_{\text{Terp}/\beta\text{-CD}}$, $E_{\text{Terp libre}}$ et $E_{\beta\text{-CD libre}}$ correspondent respectivement à l'énergie du complexe optimisé, l'énergie optimale du Terpinéol et de la β -CD 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.

➤ *Energie d'interaction*

L'énergie d'interaction est définie comme la différence d'énergie entre le complexe optimisé et les énergies de l'hôte et l'invitée isolées. On la calcule selon l'équation suivante:

$$E_{\text{Interaction}} = E_{\text{Terp}/\beta\text{-CD}} - (E_{\text{Terp}}^{\text{complexe}} + E_{\beta\text{-CD}}^{\text{complexe}}) \quad (\text{IV.2})$$

Où $E_{\text{Terp}}^{\text{complexe}}$, $E_{\beta\text{-CD}}^{\text{complexe}}$ représentent respectivement les énergies du Terpinéol et de la β -CD dans le complexe d'inclusion.

➤ *Energie de déformation*

On la calcule pour chacun des composés indépendamment (hôte et invité) selon l'équation suivante:

$$E_{\text{Def}}(\text{composé}) = E_{\text{composé}}^{\text{complex}} - E_{\text{Composé libre}} \quad (\text{IV.3})$$

Où $E_{\text{composé}}^{\text{complex}}$ et $E_{\text{Composé libre}}$ correspondent respectivement à l'énergie du composé dans le complexe optimisé et son énergie avant complexation.

IV.3. Résultats et discussions

IV.3.1. Recherche de la configuration la plus stable

Les figures IV.3 et IV.4 correspondent aux courbes d'énergie potentielle, représentant l'évolution de l'énergie de complexation lors du processus d'inclusion des Terpinéols dans la β -CD à différentes valeurs de Z . Pour la rotation, on s'est contenté de tracer celles de l' α Terpinéol qui sont plus intéressantes, puisque pour les autres isomères l'énergie de complexation ne varie que peu en fonction de l'angle θ et ne présente aucune amélioration.

Nous remarquons que toutes les valeurs de $E_{\text{complexation}}$ sont négatives ce qui démontre clairement que l'inclusion des différents isomères du Terpinéol dans la β -CD est thermodynamiquement favorable. Chacune de ces courbes présente plusieurs minima locaux, néanmoins on peut distinguer dans chaque orientation une position correspondant à la structure la plus stable, de valeur énergétique moindre qui est repérée par la lettre 'a' ou 'b' respectivement pour l'orientation 'A' et 'B'.

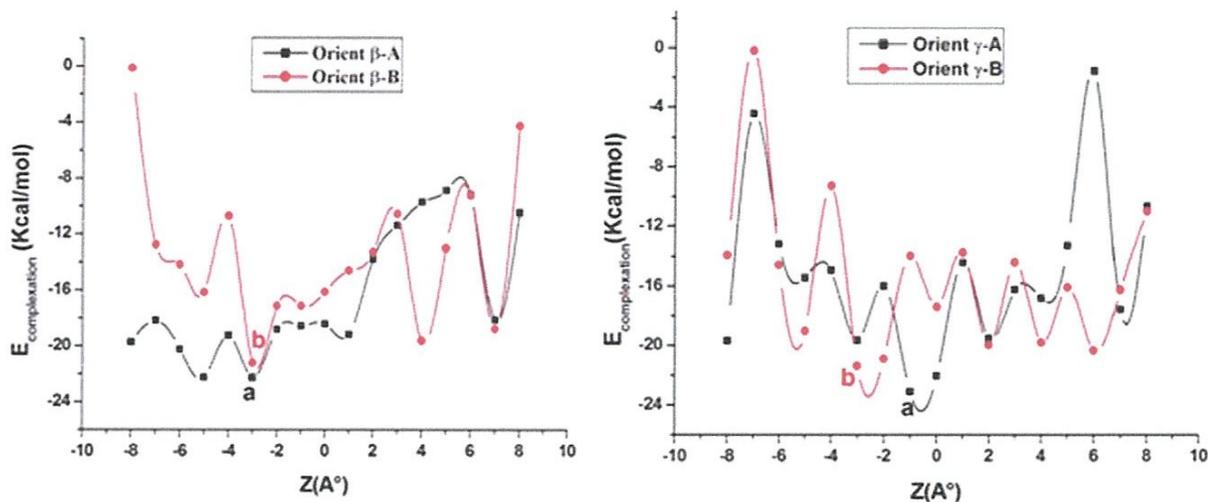


Fig IV.3 : Variation de l'énergie de complexation en fonction des coordonnées Z pour β et γ Terpinéol.

*Les minimums sont obtenus à $Z = -3$ Å aussi bien pour l'orientation β -A que β -B (Fig IV.3), les énergies correspondantes sont respectivement -22.26 Kcal/mol et -21.20 Kcal/mol (Tab IV.1). La différence évaluée à -1.05 Kcal/mol est en faveur de l'orientation β -A représentant donc celle préférentielle pour le complexe β -Terp: β -CD.

*Les minimums des complexes de γ -Terp sont obtenus à -1Å et -3Å respectivement pour les orientations γ -A et γ -B (Fig IV.3). Les énergies de complexation caractéristiques sont -23.11 Kcal/mol et -21.37 Kcal/mol (Tab IV.1), la différence de -1.74 Kcal/mol favorisant l'orientation γ -A pour le complexe γ -Terp: β -CD.

Tab IV.1: *Energies caractéristiques des complexes d'inclusion β et γ Terp : β -CD.*

| Paramètres | β -CD | β -Terp | γ -Terp | Orient β -A | Orient β -B | Orient γ -A | Orient γ -B |
|--------------------------|-------------|---------------|----------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| $E_{Complex}$ | -1449,13 | -65,74 | -74,42 | -1537,13 | -1536,08 | -1546,66 | -1544,92 |
| $E_{Complexation}$ | - | - | - | -22,26 | -21,21 | -23,11 | -21,37 |
| $E_{Interaction}$ | - | - | - | -17,34 | -18,74 | -20,50 | -16,58 |
| $E_{Déf} (\beta$ -CD) | - | - | - | -5,32 | -3,59 | -3,25 | -5,16 |
| $E_{Déf} (\beta$ -Terp) | - | - | - | 0,40 | 1,13 | - | - |
| $E_{Déf} (\gamma$ -Terp) | - | - | - | - | - | 0,65 | 0,38 |

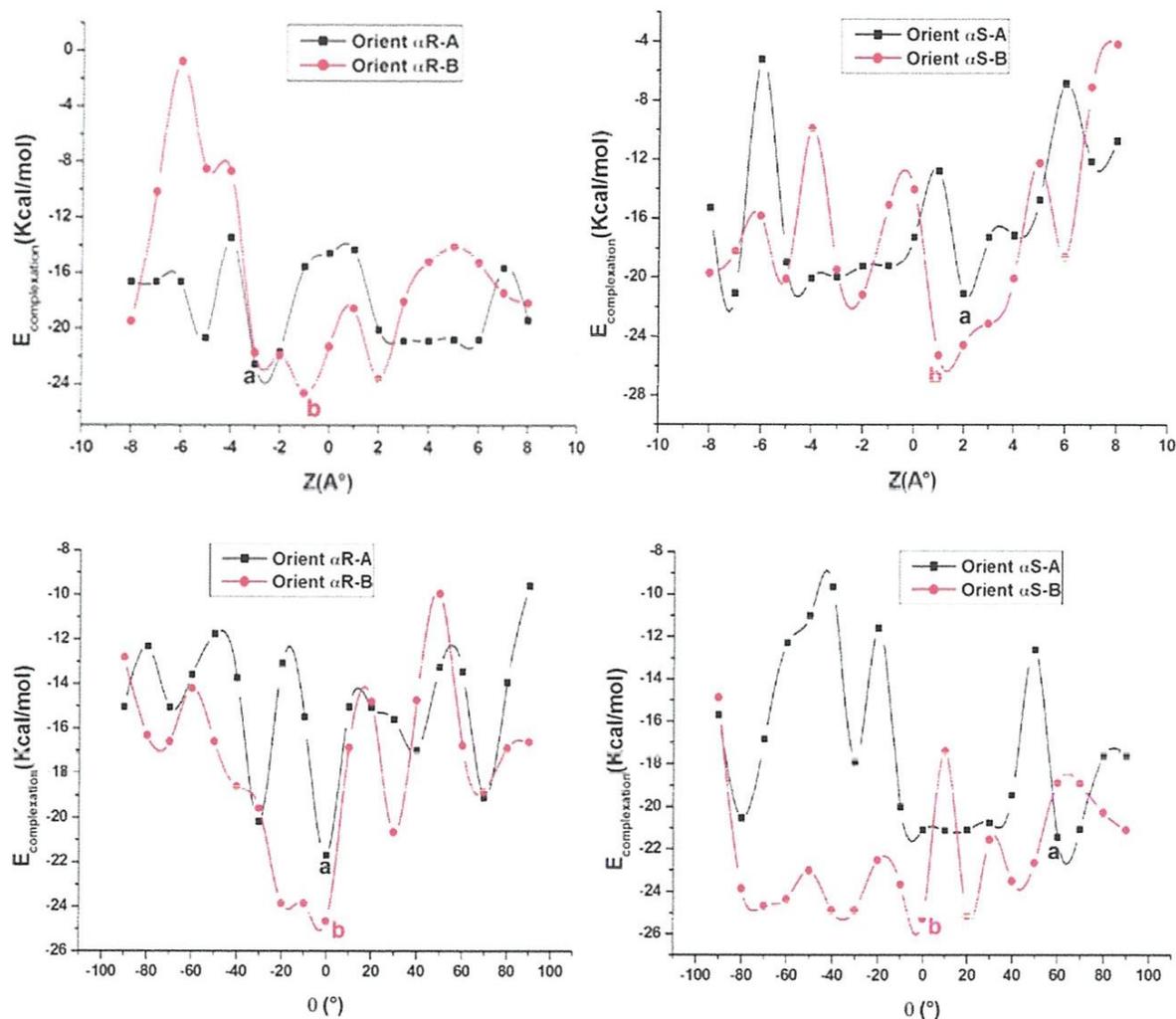


Fig IV.4 : Variation de l'énergie de complexation en fonction des coordonnées Z et des angles θ pour les orientations du α Terpinéol.

*Concernant les orientations α R-A et α R-B, les minimums sont localisés respectivement à $Z=-3\text{\AA}$ et $Z=-1\text{\AA}$ (Fig IV.4), avec des énergies correspondantes à -22.57 Kcal/mol et -24.66 Kcal/mol (Tab IV.2). La différence est plus importante que pour les isomères précédemment discutés, elle est de -2.05 Kcal/mol en faveur de l'orientation α R-B. Notons que suite à la rotation, aucune amélioration énergétique n'est visualisée, le minimum à 0° est celui obtenu en translation et représente donc le minimum global pour l'orientation α R-B qui représente donc l'orientation préférentielle pour le complexe α R-Terp: β -CD.

* Pour les orientations α S-A et α S-B, Les minimums obtenus lors de la translation sont repérés par $Z=2\text{\AA}$ et $Z=1\text{\AA}$ (Fig IV.4), avec des énergies respectives de -21.10 Kcal/mol et -

25.30 Kcal/mol. Suite à la rotation, on remarque qu'aucune amélioration n'est observée en orientation α S-B alors que pour α S-A la valeur est abaissée à -21.43Kcal/mol pour $\theta= 60^\circ$ (Tab IV.2). Dans ce cas la différence énergétique entre les deux orientations est de -3.87Kcal/mol en faveur de l'orientation α S-B qui représente de ce fait celle préférentielle pour le complexe α S-Terp : β -CD.

Tab IV.2 : *Energies caractéristiques des complexes d'inclusion α Terp : β -CD.*

| Paramètres | β -CD | α R-Terp | α S-Terp | Orient α R-A | Orient α R-B | Orient α S-A | Orient α S-B |
|--|-------------|-----------------|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| $E_{Complex}$ | -1449,13 | -69,56 | -69,56 | -1541,26 | -1543,35 | -1540,13 | -1543,99 |
| $E_{Complexation}$ | - | - | - | -22,57 | -24,66 | -21,44 | -25,30 |
| $E_{Interaction}$ | - | - | - | -18,17 | -19,76 | -19,40 | -21,44 |
| $E_{D\acute{e}f(\beta\text{-CD})}$ | - | - | - | -5,51 | -5,50 | -2,49 | -4,51 |
| $E_{D\acute{e}f(\alpha\text{R-Terp})}$ | - | - | - | 1,12 | 0,61 | - | - |
| $E_{D\acute{e}f(\alpha\text{S-Terp})}$ | - | - | - | - | - | 0,45 | 0,65 |

Quand à l'énergie d'interaction mutuelle évaluée pour chaque isomère et dans chaque orientation (Tab IV.1, Tab IV.2) on remarque qu'elle suit généralement le même sens que celle de complexation, elle est plus importante pour les orientations préférentielles discutées plus haut. L'énergie de déformation est cependant plus importante pour la β -CD que la molécule invitée dans tous les cas, ce qui reflète la disponibilité de celle ci à adopter une conformation plus flexible pour inclure la molécule invitée par exercice d'interactions mutuelles. On s'attend alors à des variations des dimensions structurales de la molécule hôte après complexation que l'on vérifiera ultérieurement.

IV.3.2. Structures géométriques des minimums énergétiques des complexes Terp: β -CD

La figure IV.5 illustre les différentes structures géométriques correspondantes aux minimums énergétiques des courbes d'énergie potentielle discutées précédemment.

La principale caractéristique de toutes ses structures favorables obtenues par la méthode PM3 est l'inclusion totale de chacun des isomères dans la cavité de la β -CD, le cycle aromatique étant en position centrale ce qui confirme l'interaction hydrophobe (apolaire-apolaire), on constate les faits suivants pour les groupements méthyles:

Dans l'orientation α R-B et α S-B l'énantiomère R-Terp ou S-Terp (selon le cas) est incliné par rapport à l'axe Z de manière à ce que le groupement méthyle soit situé à la périphérie du côté des hydroxyles secondaires de la β -CD et les groupements diméthyle et hydroxyle du côté des hydroxyles primaires. Pour l'orientation β -A et γ -A, on constate que l'inclinaison prononcé de l'invité pour le cas de α -Terp disparaît, les isomères suite à l'interaction avec la molécule hôte se sont arrangés tels que leurs groupements méthyle et hydroxyle se disposent du côté des hydroxyles primaires. Alors qu'au niveau des hydroxyles secondaires de la β -CD, on retrouve le groupement propylène pour β -Terp et les diméthyles pour γ -Terp. Il est à noter que dans tous les cas, aucune liaison hydrogène conventionnelle ne s'établit entre la molécule hôte et invité.

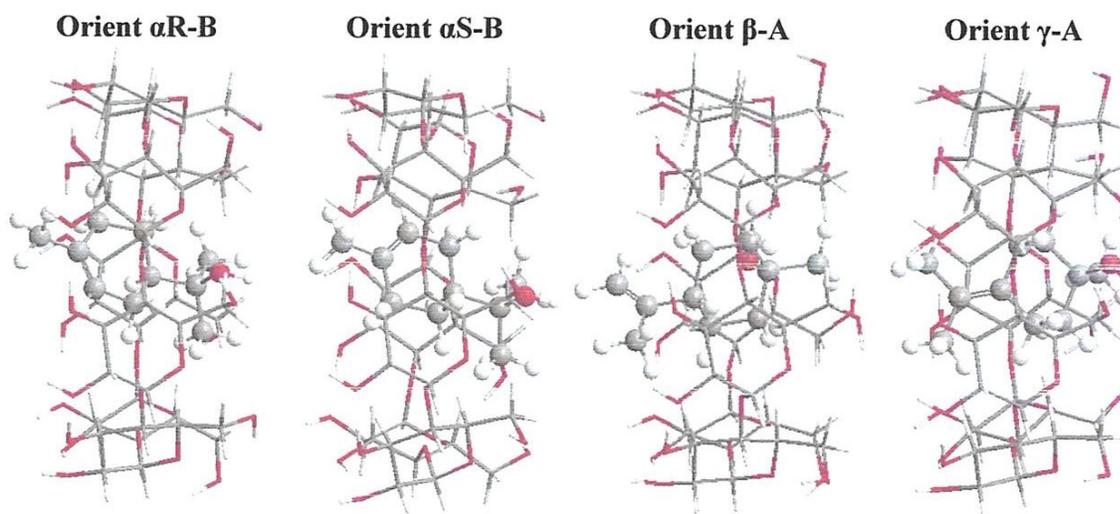


Fig IV.5 : Structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode PM3 pour les différents isomères du Terpinéol.

IV.3.2.1. Variation des paramètres structuraux de β -CD

Afin de compléter la description de ses structures et de mettre en évidence la différence des interactions entre chaque isomère et la β -CD, on a regroupé dans le tableau IV.3 les variations de distances subies entre atomes interglucosidiques opposés des molécules hôte après complexation. Les structures géométriques de la β -CD après élimination de la molécule invitée sont illustrées dans la figure A.1 en annexe. Les longueurs de quelques liaisons entre oxygènes interglucosidiques sont données par des lignes pointillées.

D'après les valeurs tabulées, on constate des changements aléatoires dans les distances entre les atomes inter-glucosidiques se manifestant tantôt par un rapprochement tantôt par un éloignement. Cette variation reflète une modification de la forme de la cavité. Ceci peut être mis sur le compte de la flexibilité de la molécule hôte qui peut être une des exigences structurelles pour l'inclusion de la molécule invitée en exerçant des interactions mutuelles.

Tab IV.3 : Comparaison de quelques paramètres structuraux de la β -CD avant et après complexation.

| Distance évaluée | O(45)-O(61) | O(61)-O(76) | O(76)-O(56) | O(56)-O(71) | O(71)-O(50) | O(50)-O(66) | O(66)-O(45) |
|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| CD free d(A°) | 9,90 | 9,82 | 9,72 | 9,71 | 9,77 | 9,81 | 9,87 |
| Orient αR-B | | | | | | | |
| CD complexée d(A°) | 9,61 | 9,50 | 9,62 | 9,91 | 10,11 | 10,08 | 9,85 |
| Δ d(A°) | -0,29 | -0,33 | -0,09 | 0,19 | 0,34 | 0,27 | -0,01 |
| Orient αS-B | | | | | | | |
| CD complexée d(A°) | 9,99 | 9,65 | 9,42 | 9,48 | 9,67 | 9,96 | 10,16 |
| Δ d(A°) | 0,10 | -0,18 | -0,30 | -0,24 | -0,10 | 0,15 | 0,29 |
| Orient β-A | | | | | | | |
| CD complexée d(A°) | 9,50 | 9,43 | 9,59 | 9,86 | 10,13 | 10,15 | 9,85 |
| Δ d(A°) | -0,40 | -0,40 | -0,13 | 0,15 | 0,36 | 0,34 | -0,01 |
| Orient γ-A | | | | | | | |
| CD complexée d(A°) | 9,60 | 9,73 | 10,00 | 10,09 | 9,90 | 9,69 | 9,59 |
| Δ d(A°) | -0,30 | -0,09 | 0,29 | 0,38 | 0,13 | -0,12 | -0,28 |

Δ d : Variation de distances inter-glucosidiques dans la β -CD complexée et libre

$$\Delta d = d_{\text{Complexée}} - d_{\text{libre}}$$

Tab IV.6: Charges Mulliken des atomes de β - et γ - Terp avant et après inclusion dans la β -CD.

| # des atomes | β -Terp (q_i) | γ -Terp (q_i) | Orient β -A(q_i) | Orient γ -A (q_i) |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| O 1 | -0.303 | -0.304 | -0.311 | -0.320 |
| C 2 | 0.103 | 0.102 | 0.109 | 0.114 |
| C 3 | -0.038 | -0.091 | -0.041 | -0.109 |
| C 4 | -0.128 | -0.123 | -0.142 | -0.135 |
| C 5 | -0.096 | -0.060 | -0.104 | -0.075 |
| C 6 | -0.093 | -0.057 | -0.106 | -0.074 |
| C 7 | -0.095 | -0.120 | -0.103 | -0.114 |
| C 8 | -0.149 | -0.149 | -0.161 | -0.169 |
| C 9 | -0.112 | -0.124 | -0.111 | -0.125 |
| C 10 | -0.070 | -0.075 | -0.091 | -0.097 |
| C 11 | -0.171 | -0.075 | -0.179 | -0.078 |
| H 12 | 0.064 | 0.054 | 0.071 | 0.061 |
| H 13 | 0.050 | 0.061 | 0.059 | 0.068 |
| H 14 | 0.059 | 0.048 | 0.067 | 0.063 |
| H 15 | 0.051 | 0.061 | 0.055 | 0.067 |
| H 16 | 0.063 | 0.059 | 0.068 | 0.067 |
| H 17 | 0.051 | 0.069 | 0.058 | 0.072 |
| H 18 | 0.063 | 0.063 | 0.067 | 0.068 |
| H 19 | 0.069 | 0.059 | 0.070 | 0.072 |
| H 20 | 0.051 | 0.049 | 0.056 | 0.056 |
| H 21 | 0.054 | 0.054 | 0.063 | 0.052 |
| H 22 | 0.040 | 0.040 | 0.038 | 0.054 |
| H 23 | 0.049 | 0.185 | 0.058 | 0.194 |
| H 24 | 0.185 | 0.048 | 0.189 | 0.060 |
| H 25 | 0.045 | 0.044 | 0.054 | 0.047 |
| H 26 | 0.044 | 0.045 | 0.052 | 0.055 |
| H 27 | 0.043 | 0.045 | 0.046 | 0.046 |
| H 28 | 0.083 | 0.044 | 0.086 | 0.045 |
| H 29 | 0.089 | 0.050 | 0.091 | 0.051 |
| Transfert de charge | 0,000 | 0,000 | 0,099 | 0,016 |

Tab IV.7: Charges Mulliken des atomes de α -Terp avant et après inclusion dans la β -CD.

| # des atomes | α R-Terp (q_i) | α S-Terp (q_i) | Orient α R-B (q_i) | Orient α S-B (q_i) |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| O 1 | -0.304 | -0.304 | -0.308 | -0.309 |
| C 2 | -0.073 | -0.073 | -0.070 | -0.070 |
| C 3 | 0.109 | 0.109 | 0.117 | 0.115 |
| C 4 | -0.106 | -0.106 | -0.115 | -0.120 |
| C 5 | -0.059 | -0.059 | -0.070 | -0.068 |
| C 6 | -0.048 | -0.048 | -0.057 | -0.054 |
| C 7 | -0.131 | -0.131 | -0.131 | -0.131 |
| C 8 | -0.148 | -0.148 | -0.153 | -0.159 |
| C 9 | -0.160 | -0.155 | -0.185 | 0.187 |
| C 10 | -0.155 | -0.160 | -0.181 | -0.195 |
| C 11 | -0.064 | -0.064 | -0.074 | -0.074 |
| H 12 | 0.065 | 0.065 | 0.065 | 0.066 |
| H 13 | 0.056 | 0.070 | 0.065 | 0.073 |
| H 14 | 0.070 | 0.056 | 0.075 | 0.067 |
| H 15 | 0.074 | 0.052 | 0.081 | 0.061 |
| H 16 | 0.052 | 0.074 | 0.058 | 0.075 |
| H 17 | 0.052 | 0.054 | 0.054 | 0.061 |
| H 18 | 0.054 | 0.052 | 0.061 | 0.054 |
| H 19 | 0.099 | 0.099 | 0.104 | 0.120 |
| H 20 | 0.050 | 0.052 | 0.056 | 0.064 |
| H 21 | 0.043 | 0.041 | 0.050 | 0.050 |
| H 22 | 0.061 | 0.056 | 0.071 | 0.064 |
| H 23 | 0.056 | 0.061 | 0.071 | 0.073 |
| H 24 | 0.052 | 0.050 | 0.058 | 0.064 |
| H 25 | 0.041 | 0.043 | 0.047 | 0.056 |
| H 26 | 0.186 | 0.186 | 0.192 | 0.191 |
| H 27 | 0.044 | 0.042 | 0.049 | 0.044 |
| H 28 | 0.041 | 0.041 | 0.043 | 0.042 |
| H 29 | 0.042 | 0.044 | 0.044 | 0.050 |
| Transfert de charge | 0,000 | 0,000 | 0,017 | 0,023 |

Les résultats montrent une nette variation entre elles, en effet la valeur passe d'une charge nulle pour les Terpinéols libres à des valeurs positives pour ceux complexés. Ceci s'explique par un transfert de charge entre hôte et invité qui comme on le voit est plus important dans le cas de l'orientation β -A. Le Terpinéol joue le rôle de Donneur d'électrons et β -CD celui d'accepteur d'électrons. Une analyse NBO (Natural Bond Orbital) serait plus explicite pour mettre en évidence le type d'interaction hôte-Invité, elle sera un objectif comme perspective.

IV.3.3. Analyse thermodynamique et calcul des orbitales frontières

Le calcul des paramètres thermodynamiques a été réalisé à 1atm et 298,15 K par la méthode PM3 la variation d'enthalpie (ΔH°), l'enthalpie libre (ΔG°) et la contribution de l'entropie (ΔS°) sont donnés dans le tableau IV.8 pour les différents complexes. Notons que les variations d'enthalpie sont négatives pour tous les complexes formés, ce qui implique que le phénomène de complexation du Terpinéol dans le β -CD est exothermique. Les valeurs d'enthalpie (ΔH°) pour les orientations préférentielles (notées en gras dans le tableau IV.8) sont plus négative que celle des autres orientations ce qui est attribué à de plus fortes interactions de VdW entre Terpinéol et β -CD et une plus profonde pénétration de la molécule hydrophobe dans la cavité du macrocycle.

Les variations d'entropie (ΔS°) sont toutes négatives ce qui confirme la restriction du degré de liberté de la molécule et formation d'une structure plus compacte.

Par ailleurs, notons qu'à l'exception de l'orientation α R-B légèrement négative, toutes les valeurs de l'enthalpie libre ΔG° sont positives, cela indique que la formation du complexe à la température ambiante n'est pas spontanée dans le vide.

Tab IV.8: Paramètres thermodynamiques et résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode PM3 des complexes d'inclusion α -, β - et γ -Terp: β -CD.

| Paramètres | Orient α R-A | Orient αR-B | Orient α S-A | Orient αS-B | Orient β-A | Orient β -B | Orient γ-A | Orient γ -B |
|---------------------------------------|------------------------|--|------------------------|--|--|----------------------|---|-----------------------|
| ΔH° (Kcal/mol) | -19,38 | -21,41 | -17,85 | -22,13 | -20,19 | -17,89 | -20,52 | -18,22 |
| ΔG° (Kcal/mol) | 1,97 | -0,07 | 5,82 | 0,84 | 1,10 | 1,69 | 1,25 | 1,87 |
| ΔS° (cal/mol) | -71,60 | -71,57 | -79,39 | -77,05 | -69,43 | -65,65 | -73,02 | -67,36 |
| E_{HOMO} (eV) ^a | -9,28 | -9,38 | -9,46 | -9,38 | -9,93 | -10,01 | -9,35 | -9,26 |
| E_{LUMO} (eV) ^b | 1,12 | 0,99 | 0,92 | 1,01 | 0,98 | 0,89 | 0,82 | 0,87 |
| $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV) | -10,40 | -10,37 | -10,38 | -10,39 | -10,91 | -10,90 | -10,17 | -10,13 |
| μ (Debye) ^c | 7,71 | 6,60 | 8,08 | 7,16 | 6,15 | 8,37 | 7,82 | 6,26 |

En gras sont représentées les orientations préférentielles;

^a HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital,

^b LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital,

^c Moment dipolaire.

En outre, nous avons étudié les orbitales frontières HOMO et LUMO pour chaque orientation et isomère. Les valeurs du gap $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ sont -12,43; -10,43; -10,95 et -10,23 eV respectivement pour β -CD, α -, β - et γ -Terp. Par comparaison avec les valeurs obtenues pour les complexes, nous remarquons que les valeurs de l'écart énergétique de chaque isomère à l'état libre et complexé sont très proches ce qui suggère qu'il n'y aura pas de changement significatif dans le spectre électronique de la molécule invitée suite à la complexation. Enfin, les moments dipolaires évalués à 1,48; 1,59 et 1,42 D respectivement pour α -, β - et γ -Terp augmentent à plus de cinq fois après complexation, ce qui est signe d'une augmentation de polarité.

IV.4 Calculs préliminaires sur l'effet de solvation sur les complexes Terp: β -CD

Pour avoir une idée sur l'effet du solvant «eau» sur la stabilité de chacun des complexes, nous avons procédé à une solvation implicite de chacune des structures finales obtenues dans le vide et qui correspondent au minimum d'énergie pour chaque orientation en utilisant deux variantes du Modèle du Continuum Polarisé. Celui ci 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. CPCM est l'acronyme correspondant à "Conductor like Polarized Continuum Model" et IEF-PCM (Formalisme de l'équation Intégrante du Modèle du Continuum Polarizable). Un calcul d'optimisation du complexe solvato étant très couteux en temps de calcul, on a procédé à un calcul "single point". Les résultats acquis sont récapitulés dans le tableau IV. 9. Par comparaison des valeurs énergétiques pour les différentes orientations, Il est clair que les plus basses sont obtenues comme pour le vide en orientation α R-B, α S-B et γ -A faisant d'elles les plus favorables même en présence de solvant, cependant pour β -Terp c'est l'orientation β -B qui l'emporte. Ce résultat est valable pour les deux variantes PCM. Par comparaison avec les valeurs acquises dans le vide, on constate une augmentation des énergies de complexation après solvation, ΔE étant positive, pour les orientations préférentielles α R-B, α S-B et γ -A, ce qui implique que les complexes d'inclusion Terp: β -CD formés à partir de ces isomères sont déstabilisés en milieu aqueux. A l'inverse, ΔE négative pour l'orientation β -B est signe d'un de l'énergie de complexation après solvation, ce qui implique que le complexe d'inclusion β -Terp: β -CD est plus stable dans l'eau.

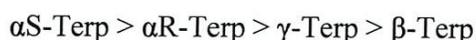
Conclusion générale

Dans ce travail nous avons traité une étude théorique sur le processus d'inclusion des différents isomères du Terpinéol dans la β -cyclodextrine en utilisant la méthode semi-empirique PM3.

Nous avons étudié les complexes d'inclusion de stœchiométrie 1:1, en considérant huit orientations pour les trois isomères α , β et γ -Terpinéol. L'étude de la multimodalité de l'inclusion est réalisée en vue d'une meilleure exploration de l'espace conformationnel, en quête de localisation du minimum énergétique global des complexes d'inclusion Terp: β -CD.

D'après les résultats obtenus de l'étude dans le vide, les complexes d'inclusion formés entre Terpinéol et β -CD sont tous thermodynamiquement favorables ce qui confirme la possibilité de complexation de chacun des isomères dans la β -CD. Dans le cas de l' α -Terp l'orientation 'B' est celle préférentielle, alors que pour β - et γ -Terp c'est l'orientation 'A' qui l'emporte. La particularité des structures géométriques optimales obtenues pour tous ces isomères est la pénétration de l'invité via son groupement hydroxyle du côté large de la β -CD menant à une inclusion totale, dans laquelle le groupement cyclique hydrophobe est, dans chaque cas, profondément centré dans la cavité de la molécule hôte. Les groupements polaires des Terpinéols (contenant OH) sont situés du côté des hydroxyles primaires.

Cette disposition des différents groupements du Terpinéol est conforme aux exigences d'une bonne adaptation à la cavité du macrocycle, favorisant la discrimination chirale discutée au chapitre II. En fait les complexes qui se forment avec les énantiomères R et S de α -Terpinéol sont des diastéréoisomères avec des constantes de complexation et des propriétés différentes, donc seront facilement séparables. Ajoutons aussi que, les interactions mutuelles différentes entre chacun des isomères et la molécule hôte, mises en évidence par les déformations structurales spécifiques à chaque cas et la différence de transfert de charge viennent aussi confirmer les capacités de discrimination entre les différents isomères du Terpinéol par la β -CD. L'ordre de stabilité décroissant est :



L'ordre d'élution pour une séparation chromatographique peut ainsi être prédit, deux cas peuvent se présenter:

- ✓ En présence d'une phase stationnaire chirale à base de CD, β -Terp sortira en premier et l'énantiomère α S-Terp en dernier, les temps de rétention seront classés comme suit :

$$t_r \beta\text{-Terp} < t_r \gamma\text{-Terp} < t_r \alpha\text{R-Terp} < t_r \alpha\text{S-Terp}$$

- ✓ Si la β -CD est utilisée en tant qu'additif chiral pour phase mobile, les t_r seront inversés et c'est l'énantiomère α S-Terp qui sera élué en premier.

Les calculs thermodynamique statique à 1 atm et 298,15K ont démontré que la formation des complexes d'inclusion Terp: β -CD est exothermique, enthalpiquement conduite dans le vide et que les forces motrices qui régissent le processus de complexation est principalement des interactions de VdW. Les investigations sur les orbitales frontières HOMO et LUMO du Terpinéol libre et complexé ont permis de caractériser le spectre électronique du Terp, nous concluons suite à la quasi égalité du gap HOMO-LUMO qu'aucun changement significatif ne sera observé suite à la complexation.

Enfin, les essais préliminaires de solvation implicite, ont montré que la complexation dans l'eau est aussi thermodynamiquement favorable, privilégiant les mêmes orientations que celles dans le vide, mais avec une légère déstabilisation sauf pour l'isomère β -Terp qui lui, est plus stable en milieux aqueux.

- [17]. A. Douhal, Cyclodextrine Matériaux Photochimie, volume 1 (2006).
- [18]. <http://www.fsr.ac.ma/cours/chimie/Bougrin/Cours SMP SMC Chapitre IV.pdf>.
- [19]. http://www.fsr.ac.ma/cours/chimie/Bougrin/ChimieOrg_SMP_SMC2.pdf.
- [20]. http://chimie-psi-jds.net/polycopies/2_orga.pdf.
- [21]. [http://www.masterchimie1.u-psud.fr/Cours en ligne/Chim430_Modelisation-moleculaire.pdf](http://www.masterchimie1.u-psud.fr/Cours_en_ligne/Chim430_Modelisation-moleculaire.pdf).
- [22]. S. Weisse, « Complexe cyclodextrines/ester de vitamine A », Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Paris XI, 2002, 29, 30-32.
- [23]. <dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/.../chapitre2-Mostffaoui-Larbi.pdf>.
- [24]. http://www.unilim.fr/pages_perso/jean.debord/model/model.pdf.
- [25]. <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3114/pb02de10.pdf>.
- [26]. H. Claude, « Contribution de la modélisation moléculaire à l'étude de pathologies humaines », Thèse de doctorat en Biologie cellulaire-Biochimie, Université de Paris V, 2012.
- [27]. <http://gerald.monard.free.fr/Divers/Formation-CNRS/mm-papicr.pdf>.
- [28]. http://mms2.enscm.fr/mat_paris/elaboration/polycop/Ch_28_Dyn_Molec.pdf.
- [29]. http://www.ressources-pedagogiques.ups-tlse.fr/cpm/MODMOL/slide_mod_mol-C.pdf.
- [30]. http://www.wabi.snv.jussieu.fr/~jompo/Public/BMBE/Cours_Modelisation.pdf.
- [31]. <http://blake.ism.u-bordeaux1.fr/~castet/doc3/D1CH6003-2012.pdf>.
- [32]. <http://pro.chemist.online.fr/lehavre%202000-2005.pdf>.
- [33]. <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/987/6/chapitre3-Mostffaoui-Larbi.pdf>.
- [34]. M. F. Mazzobre, C. I. dos Santos, M. del Pilar Buera, Food Biophysics, 6 (2011) 274-280.
- [35]. Cao Y, Xiao X, Lu R., Guo Q, J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., 2003, 46, 195-200.
- [36]. Yang E.C, Zhao X.J, Hua J.K., J. Mol. Struct. (Theochem), 2004, 712, 75-79.
- [37]. Morpurgo S, Bossa M, Morpurgo G.O, J. Mol. Struct. (Theochem), 1998, 71, 429.
- [38]. C. N. Leila, « Etude des processus associatifs des complexes d'inclusion de la β -Cyclodextrine par des méthodes Quantochimiques et de spectroscopie Raman », Thèse de doctorat en chimie physique, Université d'Oran, 2012, 15-17.