

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ 20 AOÛT 1955 SKIKDA

FACULTE DE TECHNOLOGIE

DÉPARTEMENT DE GÉNIE DES PROCÉDÉS



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Ingénierie & Gestion de l'Eau

*ÉTUDE PAR MODÉLISATION MOLÉCULAIRE DU
COMPLEXE D'INCLUSION
MONURON AVEC LA β -CYCLODEXTRINE*

Soutenu le 25/06/2023

Réalisé par : Maatalah Marwa

Bounouara Sarra

Messaoud Laouar Samia

Encadré par : Dr Bouhadiba

Abdelaziz

Année Universitaire 2022- 2023

Remerciement

On remercie le dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mr Bouhadiba Abdelaziz, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Notre sincère remerciement s'adresse tous les membres de notre famille, surtout nos parents qu'ils nous ont toujours encouragé moralement et matériellement et à qui on tient à les remercier.

Enfin, on tient à exprimer vivement nos remerciements avec une profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à sa réalisation, car un projet ne peut pas être le fruit d'une seule personne.

Dédicace

Je dédie ce mémoire

A mes chers parents ma mère Hassiba et mon père Fouad

Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements.

A ma chère tante Hayat que je considère comme une seconde mère.

A ma sœur Rayan et mon frère Ilyes.

A ma défunte précieuse grand-mère Djamila qui a toujours souhaité me voir réussir.

A mon chère grand-père Hamid.

Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de
l'enseignement supérieure.

Maatalah Marwa

Dédicace

Je dédie ce mémoire

A ma très chère mère Rachida et mon très chère père Rabah

Pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse leur soutien et leurs prières tout au long de mes études. Tous les mots ne leur exprimeront pas mon amour et ma gratitude.

A ma très chère grande mère que dieu la protège.

A mon oncle Aziz qui nous a quittés, qui a donné un bon exemple à la famille dans l'humanité, la science et le savoir.

A mon frère hamza.

A toutes ma famille.

A mes amis.

Bounouara Sarra

Dédicace

Je dédie ce travail

A ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne,

Son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui

Particulièrement à mon père feu Ahmed, j'aurais souhaité votre présence en ce moment pour partager ma joie. Vous m'avez toujours fait preuve d'amour et d'affection, toujours présentes dans mon esprit et dans mon cœur.

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail, à ma très chère mère Zaghda, qui me donne toujours l'espoir de vivre.

A mon chère frère Radoune.

A mes chères sœurs Amira et Nour.

A tous mes amis surtout Zineb et Amira.

Messaoud laouar samia

Table des matières

Liste des figures.....	I
Liste des tableaux.....	II
Liste des abréviations	III
Résumé.....	IV
Introduction générale	1

Chapitre I : Généralité sur les pesticides

I.1. Historique.....	3
I.2. Définition.....	5
I.3. Classification	6
I.3.1. Les herbicides.....	8
I.3.1.1. Monuron.....	9
I.3.1.1.1. Définition.....	9
I.3.1.1.2. Propriétés physicochimiques.....	9
I.3.1.1.3. Occurrence.....	10
I.3.1.1.4. Utilisation	10
I.4. L'impact des pesticides	11
I.4.1. Risques pour la santé	11
I.4.2. Risques pour l'environnement.....	11
I.5. Facteurs affectant la pollution pesticide de l'eau.....	12
I.5.1. Drainage.....	12
I.5.3. Mobilité dans le sol.....	12

I.5.4. Solubilité dans l'eau.....	13
I.5.5. Activité microbienne.....	13
I.5.6. Température du sol.....	13
I.5.7. Le taux d'application.....	13
I.5.8. Gestion de l'irrigation.....	13
I.5.9. La chute de pluie	14
Références bibliographiques.....	15

Chapitre II : Cyclodextrine

II.1. Historique.....	16
II.1.1. La découverte.....	17
II.1.2 L'exploration.....	18
II.1.3. Utilisation et application.....	18
II.2. Définitions.....	19
II.3. Structure des cyclodextrines.....	19
II.4. Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrine.....	20
II.5. Production des cyclodextrines.....	22
II.6. Dérivés des cyclodextrines.....	23
II.6.1. Les dérivés méthyles.....	23
II.6.1. Les dérivés hydroxypropylés.....	24
II.6.1. Les dérivés sulfobutylés.....	24
II.7. Propriétés complexantes des cyclodextrines.....	24
II.7.1. Formation des complexes d'inclusion.....	24
II.7.2. Les techniques de préparation des complexes d'inclusion CD/invité.....	25

II.7.2.1. L'inclusion par cristallisation de la solution (co-précipitation).....	25
II.7.2.2. L'inclusion par co-mélange (co-grinding)	26
II.7.2.3. L'inclusion en suspension (slurry).....	26
II.7.2.4. L'inclusion par pétrissage (paste/kneading).....	26
II.7.2.5. L'inclusion en méthode humide (damp).....	26
II.7.2.6. L'inclusion par extrusion.....	26
II.7.2.7. L'inclusion à sec.....	27
II.7.2.8. L'inclusion par neutralisation.....	27
II.7.2.9. L'inclusion par co-évaporation.....	27
II.7.2.10. Séchage par atomisation/ pulvérisation (spray drying).....	27
II.7.2.11. L'inclusion au CO ₂ supercritique.....	27
II.7.2.12. L'inclusion par microondes.....	28
II.8. Applications des cyclodextrines.....	28
II.8.1. Applications alimentaires.....	28
II.8.2. Applications agrochimiques.....	29
II.8.3. Applications cosmétiques.....	30
II.8.4. Application pharmaceutique.....	30
Références bibliographiques.....	32

Chapitre III : Modélisation moléculaire

III.1. Définition.....	33
III.2. Les méthodes quantiques.....	33
III.2.1. Méthodes ab-initio (Hartree- Fock- Roothann).....	34

II.2.2. Méthodes sur la fonctionnelle de la densité DFT	35
III.2.3. Les méthodes semi-empiriques	36
III.3. La mécanique moléculaire	37
III.3.1. Les interactions intramoléculaires liantes	38
III.3.2. Les interactions intermoléculaires non liantes à longue portée.....	39
III.3.2.1. Interaction électrostatique	39
III.3.2.2. Interaction de polarisation	40
III.3.3. Interactions intermoléculaires non liantes à courte portée.....	40
III.3.3.1. Interaction de Van der Waals	40
III.3.3.2. La liaison d'hydrogène	40
III.3.4. Minimisation de l'énergie	41
III.4. La dynamique moléculaire.....	41
Références bibliographiques.....	43

Chapitre IV : Résultats et analyse

IV.1. Introduction.....	44
IV.2. Méthodologie de calcul.....	45
IV.3. Analyse des résultats.....	48
IV.3.1. Recherche du minimum.....	48
IV.3.2. Les paramètres géométriques.....	52
Références bibliographiques.....	54
Conclusion générale.....	55

Listes des figures :

N°	Intitulé de la figure	Page
Figure I.01	Les pesticides.	5
Figure I.02	La formule moléculaire du monuron.	9
Figure I.03	L'impact des pesticides sur l'environnement.	12
Figure I.04	Le risque de migration des pesticides vers les eaux souterraines et les eaux de surface par l'irrigation.	14
Figure II.01	Structure cyclique des trois principales CDs.	19
Figure II.02	Représentation schématique des CDs.	20
Figure II.03	La structure et les dimensions des CDs naturels.	21
Figure II.04	Dérivés de la β -cyclodextrine.	23
Figure II.05	La formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte de cyclodextrine et une molécule invitée.	24
Figure III.01	Les interactions intramoléculaires liantes.	38
Figure IV.01	Structure moléculaire de la β -CD, (A) ; Vue horizontale et (B) ; Vue latérale.	45
Figure IV.02	Les structures géométriques de la β -CD (a) et le monuron (b) optimisées par PM6-D3.	46
Figure IV.03	Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion (a) le modèle A et (b) le modèle B.	48
Figure IV.04	La structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM6 pour les deux modèles.	50

Liste des tableaux

N°	Intitulé du tableau	Page
Tableau I.01	Produits chimiques agricoles y compris les pesticides et leur activité.	6
Tableau I.02	Les propriétés physicochimiques du monuron.	9
Tableau II.01	Quelques étapes de l'historique des cyclodextrines.	16
Tableau II.02	Propriétés physicochimiques des cyclodextrines natives.	21
Tableau II.03	Applications potentielles des cyclodextrines.	28
Tableau II.04	Des propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications alimentaires.	29
Tableau II.05	Des propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications agrochimiques.	30
Tableau II.06	Des propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications cosmétologiques.	30
Tableau II.07	Des propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications pharmaceutiques.	31
Tableau IV.01	Energies de complexation en kcal mol du complexe d'inclusion : monuron /β-CD à différentes positions (Z) pour les deux modèles, calculées avec la méthode PM6-D3.	49
Tableau IV.02	Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes monuron/ β -CD, dans le vide.	51
Tableau IV.03	Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes monuron/ β -CD, dans l'eau.	51
Tableau IV.04	Paramètres géométriques de monuron avant et après l'inclusion dans la β -CD, Longueurs de liaison (Å), et Angles dièdres (°) calculés par la méthode PM6-D3.	53

Listes des abréviations

DDT	Direction départementale des territoires.
VHR	Les variétés à haut rendement.
FAO	L'organisation pour l'alimentation et l'agriculture.
Ppm	Partie par million (unité de mesure).
DL₅₀	Dose létale (ne façon de mesurer le potentiel toxique à court terme).
OMS	Organisation mondiale de la santé.
CDs	Cyclodextrines.
α-CD	Alpha-cyclodextrine.
β-CD	Beta-cyclodextrine.
γ-CD	Gamma-cyclodextrine.
H₃, H₅	Des protons.
Pka	L'indication de la constante d'acidité K_a d'un équilibre acido-basique.
C₁	La forme chaise.
CD-LC	Cyclodextrine à large cycle.
CGTase	Cyclodextrine glycosyl transférase.
ASP	Asparagine.
Glu	Glutamate.
SBE-β-CD	Sulfobutylether- β -cyclodextrin
HEs	Huiles essentielles.
NVE	Number constant volume and constant energy.
NVT	Number constant volume and constant temperature.
NPT	National Pipe Thread.
HOMO	Highest occupied molecular orbital.
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital.
Å	Ångström (une unité de longueur valant 0,1 nanomètre).
°C	Degré Celsius.
W	Watt.

Résumé

En nous basant sur des résultats expérimentaux qui montrent une inclusion de stoechiométrie 1:1, nous avons fait l'étude computationnelle du processus d'inclusion du monuron dans la β -cyclodextrine en utilisant la méthode semi-empirique PM6-D3. Dans le but de déterminer les énergies de complexation et les énergies HOMO et LUMO.

Selon les résultats obtenus à partir de la méthode PM6-D3 dans le vide et dans l'eau, le complexe d'inclusion en modèle A est plus favorable que modèle B.

Mots clés : cyclodextrine, monuron, PM6-D3.

Abstract

Based on the experimental results that demonstrate the inclusion of stoichiometry 1:1, we have made a computational study of inclusion process of the monuron in β -cyclodextrin, using the semi-empirical method PM6-D3. With the aim of determining complexation energies and HOMO, LUMO energies.

According to the results obtained from the PM6-D3 method in both vacuum and water, the inclusion complex in model A is more favourable than model B.

Key words: β -cyclodextrin, monuron, PM6-D3.

ملخص

استنادا الى النتائج التجريبية التي تظهر مركب الاحتواء الستوكيومتري 1:1 أجرينا دراسة حسابية لعملية ادراج جزيء المونيرون في بيتا سيكلوديسترين باستعمال الطريقة الشبه تجريبية PM6-D3. من اجل تحديد طاقات التعقيد وطاقات HUMO و LUMO.

وفقا للنتائج التي تم الحصول عليها من طريقة PM6-D في الفراغ وفي الماء فان مركب الاحتواء في النموذج A اكثر ملائمة من النموذج B.

الكلمات المفتاحية: بيتا سيكلوديسترين , مونيرون , PM6-D3.

Introduction générale

Les pesticides sont des produits dont les propriétés chimiques contribuent à la protection des végétaux. Ils sont destinés à lutter contre les organismes nuisibles, en particulier les mauvaises herbes (herbicides), les animaux (insecticides, acaricides...) ou les maladies (fongicides, bactéricides...). Les pesticides jouent un rôle important dans plusieurs domaines, mais malgré cela, ils ont un impact négatif sur les eaux souterraines et les eaux superficielles.

Les cyclodextrines (CD) naturelles ou chimiquement modifiées font partie de la famille des « molécules - cages ». Elles sont connues pour leur aptitude à modifier les propriétés physico-chimiques (solubilité, stabilité...) de nombreuses molécules organiques par formation des composés ou complexes d'inclusion. Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules dont l'une où la molécule invitée est encapsulée de façon totale ou partielle par l'autre. Il est l'une des méthodes les plus largement utilisées pour prévenir les effets indésirables des pesticides à l'aide des cyclodextrines.

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions. Elle se base sur des modèles moléculaires théoriques et offre des possibilités d'études extrêmement variées, allant de l'interaction d'une petite molécule avec son récepteur, à la réaction chimique de fixation d'un ligand sur sa cible, ou l'analyse de la flexibilité d'un système biologique. La modélisation moléculaire permet aux chimistes d'étudier des phénomènes chimiques en faisant des calculs sur des ordinateurs plutôt qu'en examinant des réactions et des composés expérimentalement. Quelques méthodes peuvent être employées pour modéliser non seulement les molécules stables, mais également les intermédiaires instables les états de transition. De cette façon, ils peuvent fournir des informations sur les molécules et les réactions, qui sont impossibles à obtenir par les observations.

Les méthodes de la modélisation moléculaires sont des outils puissants pour la compréhension de la géométrie et de l'énergie d'interaction dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines.

Dans notre travail nous nous sommes intéressés à l'étude par modélisation moléculaire de l'inclusion de monuron (herbicide) dans la bêta cyclodextrine, ainsi que les changements géométriques de la molécule invitée au sein du complexe. Ce mémoire s'articule sur deux parties,

1. partie théorique qui comporte trois chapitres :

- Le premier chapitre donne une généralité sur les pesticides
- Le deuxième chapitre concerne les cyclodextrines
- Le troisième chapitre présente la modélisation moléculaire.

2. partie computationnelle qui comporte un seul chapitre :

- Le quatrième chapitre sera consacré à des calculs effectués et les résultats obtenus discutés.

Enfin, on termine notre travail par une conclusion générale.

Chapitre I :

Généralité sur les pesticides

I.1. Historique

Au cours des siècles, les connaissances et les compétences nécessaires pour protéger les cultures contre les ravageurs et les maladies ont grandement évolué. Les personnes ont toujours utilisé des produits chimiques botaniques et inorganiques dans leurs efforts de réduire les dommages produits par les ravageurs et les maladies au niveau de leurs cultures et de leurs animaux.

Une percée spectaculaire dans le domaine des traitements phytosanitaires fut obtenue en 1939 avec la découverte des propriétés de destruction des insectes de la DDT (direction départementale des territoires), qui a conduit au développement des pesticides à base d'hydrocarbures chlorés et à base d'organon-phosphates pendant la Seconde Guerre Mondiale (1940-45). Leur efficacité remarquable dans la réduction des pertes de vies humaines et animales ainsi que l'augmentation des rendements ont conduit à des succès commerciaux immédiats aux Etats Unis et en Europe. Lorsque la main d'œuvre était rare ou onéreuse, les herbicides ont permis aux agriculteurs/agricultrices de gagner du temps sur le désherbage qui demandait beaucoup de travail. Depuis, les pesticides ont été généralement acceptées en tant qu'élément essentiel dans la production des aliments pour une population mondiale croissante.

Les entreprises chimiques ont poursuivi la synthèse de quantité de nouveaux composés en faisant des analyses pour connaître leurs propriétés applicables dans l'utilisation des pesticides. Elles ont lourdement investi dans le marketing. A partir de début 1960, l'utilisation des pesticides est montée en flèche en Asie et en Amérique du Sud, une fois que des instituts de recherche internationaux ont introduits des variétés de blé, de maïs et de riz à haut rendement en vue de lutter contre les carences alimentaires ayant lieu dans certaines régions. Les variétés à haut rendement (VHR) furent distribuées aux agriculteurs/agricultrices sur une grande échelle en tant qu'élément contenu dans des paquets d'intrants de la révolution verte qui contenaient des graines de VHR, des fertilisants, des crédits et également des pesticides. Mais l'application des fertilisants azotés, qui ont conduit à des cultures avec des feuillages plus denses, a eu comme résultat des attaques d'insectes et de moisissures plus graves et plus difficiles à traiter. Par ailleurs, certaines variétés à haut rendement étaient atteintes gravement par les virus, par les moisissures et champignons et par les insectes, parce que ces variétés n'avaient pas gardé suffisamment les qualités de résistance naturelle aux fléaux trouvées dans les variétés à l'origine. L'utilisation généralisée des pesticides a conduit à la décimation des ennemis naturels, et comme les autres mesures phytosanitaires furent négligées, les fléaux étaient de plus en plus fréquents.

Ainsi un cercle vicieux s'est mis en place, au cours duquel des applications de plus en plus fréquentes et des doses de plus en plus élevées étaient considérées comme étant la réplique incontournable quant à l'apparition des fléaux « l'engrenage des pesticides ».

Pendant les années 1950, certains scientifiques se sont rendus compte des conséquences dangereuses et inattendues d'une utilisation effrénée de pesticides. En 1962, Rachel Carlson a soulevé l'opinion publique avec son livre « le printemps silencieux » qui dénonçait les impacts nocifs des pesticides modernes sur la santé humaine et animale, sur les organismes bénéfiques et sur l'environnement. Son avertissement a déclenché une série d'actions orientées sur les consommateurs et a conduit à de nouvelles recherches sur la prévention des risques. Les autorités et l'industrie ont également commencé alors à reconnaître que les pesticides devaient être mieux ciblés et leur utilisation plus restreinte. Des valeurs seuil d'infestation de ravageurs furent introduites, notamment dans les systèmes et programmes de Lutte Intégrée contre les ravageurs.

Les mesures comprenaient une réduction du nombre d'applications, le développement de pesticides moins toxiques et plus sélectifs, l'amélioration des formulations et des techniques d'application ainsi que des équipements, et l'utilisation de pathogènes d'insectes, de phéromones et d'inhibiteurs de croissance. Pendant les années 1990, les gouvernements et les agences internationales ont introduit des directives pour les politiques de réduction des pesticides et ont intensifié les exigences d'enregistrement et d'admission soit de l'homologation de produits. Par conséquent, le domaine des pesticides chimiques est soumis à une réglementation beaucoup plus stricte. Du point de vue des tendances actuelles de mondialisation et des accords d'échanges internationaux, ces évolutions ont eu des conséquences pour tous les pays, y compris les moins développés.

Des nouveaux pesticides sont développés continuellement. Avant d'être admis sur le marché, des tests rigoureux sont effectués et il faut finaliser un processus d'enregistrement. L'homologation des pesticides varie selon les différents pays, mais il existe quelques directives internationales auxquelles les pays individuels doivent adhérer.

En bref, les problèmes de santé et d'environnement provoqués par une utilisation et un entreposage irresponsable dans les pays en voie de développement demandent encore une attention continue. A la nuisibilité directe que les pesticides peuvent présenter pour la santé humaine et pour l'environnement s'ajoute qu'ils ont des effets sur les économies locales et sur la main d'œuvre : des frais médicaux sont encourus pour les traitements et un nombre croissant de personnes se trouve dans l'incapacité de vivre, de travailler, de soigner et d'obtenir des revenus de manière durable. Il est à espérer que les conséquences négatives de l'utilisation des pesticides seront plus

faciles à gérer à l'avenir avec le développement de pesticides plus sûrs, la promotion des alternatives et enfin, avec des formations, des informations adéquates et de la vulgarisation pour les utilisateurs de pesticides. [1]

I.2. Définition

Pour la plupart, les pesticides sont des produits chimiques utilisés en agriculture pour détruire les ravageurs, les plantes adventices et les agents phytopathogènes. Ces produits peuvent être extraits de végétaux ou obtenus par synthèse. Dans le présent rapport, on s'intéresse aux pesticides de synthèse qui présentent un risque pour la santé publique. Selon la FAO (l'organisation pour l'alimentation et l'agriculture), un pesticide est une substance ou un mélange de substances, utilisé pour empêcher d'agir, détruire ou neutraliser un ravageur, un vecteur de maladie humaine ou animale, une espèce végétale ou animale nocives ou gênantes au cours de la production, de la transformation, de l'entreposage, du transport ou de la commercialisation de denrées alimentaires, de produits agricoles, de bois et de dérivés du bois, ou d'aliments pour animaux, ou encore susceptible d'être administré à des animaux pour détruire les insectes, arachnides ou autres parasites à la surface de leur corps ou à l'intérieur de leur organisme. Le terme de pesticide désigne des produits utilisables comme régulateurs de la croissance végétale, défoliants, dessiccants, agents d'éclaircissage contre la chute prématurée des fruits ou encore des produits appliqués avant la récolte pour empêcher la détérioration des denrées en cours d'entreposage ou de transport. [2]



Figure I.01: Les pesticides.

Certains pesticides sont utilisés pour tuer des insectes qui nuisent aux humains, par exemple des moustiques, ou sont administrés aux animaux pour lutter contre les parasites externes (les ectoparasitiques), par exemple les tiques. Ceux-ci ne seront pas traités dans ce livret. Exclusion est également faite des produits chimiques agricoles qui agissent sur les processus de vie des

plantes tels que les régulateurs de croissance, les défoliants, les dessiccants, les agents qui réduisent la mise à fruits, les inhibiteurs de pousses ou les préservateurs de bois. Les biopesticides peuvent jouer un rôle important dans le contrôle phytosanitaire. Ils consistent en des micro-organismes favorables, qui peuvent être des bactéries, des virus, des moisissures et des protozoaires, des nématodes favorables ou d'autres agents actifs sûrs à base organique. Les avantages des biopesticides incluent la lutte effective contre les insectes, les maladies de plantes et les mauvaises herbes, aussi bien que la sécurité au niveau de l'homme et de son environnement. Dans certaines régions, la résistance aux pesticides et les préoccupations au niveau de l'environnement limitent l'utilisation des pesticides d'origine chimique. [1]

I.3. Classification

Les centaines de pesticides agricoles chimiques peuvent être classés selon le type de ravageur ou de maladie qu'ils combattent.

Tableau I.01: Produits chimiques agricoles y compris les pesticides et leur activité.

Catégorie	Activité	Exemple
Algicide	Tue les algues, sur le bois par exemple.	Le chlore, le brome, l'oxygène actif, les ultra-violets ou le cuivre.
Anorexigène	Prévient que les animaux se nourrissent de la culture ou du produit stocké	L'amphétamine, les sels du diéthylpropoin, la fenfluramine, la sibutramine, les opiacés
Appât	Attire les animaux provoquant des fléaux	Les vers, les moucheron
Bactéricide	Tue ou inhibe la croissance des bactéries	Beta-lactames, aminoglycosides, métronidazoles, vancomycines
Fongicide	Désinfectant pour moisissures et champignons	Bénomyl, carbendazime, fuberidazole, thiabendazole
Fumigant	Gaz ou fumée contre les ravageurs ou les moisissures dans les produits stockés	Le bromure de méthyle

Herbicide	Tue ou inhibe la croissance des mauvaises herbes	Monuron , éthidimuron, fénuuron, isoproturon, linuron
Acaricide	Tue ou nuit aux acariens	Le dichlorodiphényltrichloroéthane, Le diazinon, la perméthrine, le carbaryl
Régulateur de croissance d'insectes	Modifie les phases de développement ou de croissance des insectes	Diflubenzuron, azadirachtine, triflumuron, lufénurone
Insecticide	Tue ou nuit aux insectes	Bifenthrine, bioresméthrine, deltaméthrine, éthofenprox
Molluscicide	Tue les escargots et les limaces	Les sels métalliques, métaldéhyde, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
Nématicide	Tue les nématodes	Isocyanate de méthyle, chloropicrine, bromure de méthyle, aldicarbe
Repousseur d'indésirables	Eloigne les animaux causant des fléaux	
Rodenticide	Tue les rats, les souris, les rongeurs	Chlorophacinone, diphacinone, warfarine, brodifacoum
Stérilisant	Stérilise les insectes par voie chimique	
Termiticide	Tue ou nuit aux termites	Bifenthrine, chlorfenapyr, fipronil

Certains pesticides ne sont efficaces que contre une seule espèce de ravageur ou de maladie : il s'agit là de la spécificité d'un pesticide. Beaucoup de pesticides sont moins spécifiques ou moins sélectifs, ou même non-spécifiques. Ces derniers peuvent donc nuire ou même tuer une gamme d'insectes, de micro-organismes, d'espèces animales ou végétales. Les insecticides plus spécifiques sont effectifs contre certains ordres d'insectes par exemple les coléoptères, et moins effectifs contre d'autres, tels que les abeilles et les guêpes. Ceci a de l'importance par exemple

dans les cas de lutte biologique contre les chenilles à l'aide de guêpes parasites. Certains produits sont effectifs contre plusieurs classes biologiques :

- Certains insecticides tuent également les acariens ou les nématodes ;
- Certains fongicides sont également efficaces contre les maladies bactériennes ;
- Certains pesticides tuent les nématodes, les insectes, les moisissures et les graines de mauvaises herbes. [1]

I.3.1. Les herbicides

Les herbicides sont appelés parfois désherbants, notamment en horticulture. Ce sont des matières actives ou des produits formulés ayant la propriété de tuer les végétaux.

Ce sont des produits aux structures chimiques complexes. Chaque herbicide possède des caractéristiques propres selon sa composition, son mode d'absorption, son effet sur la mauvaise herbe et son élimination progressive. Cependant, bien que chaque produit ait ses propriétés particulières, les herbicides d'une même famille présente des structures chimiques semblables et de nombreuses caractéristiques communes.

Ils permettent de supprimer ou de limiter le développement de plantes non désirées et des mauvaises herbes. Ils agissent sur les « mauvaises herbes » soit par contact en détruisant les parties de plante sur lesquelles ils sont déposés, soit par pénétration et diffusion lorsqu'ils sont absorbés par les feuilles ou les racines et exercent leur effet toxique sur l'ensemble du végétal. [3]

La classification des herbicides ne repose généralement pas sur leur nature chimique, trop diversifiée, ni sur leur spécificité, qui dépend souvent de la dose d'emploi et du type d'application. Parmi les herbicides les plus utilisés on peut citer les suivants : **Monuron**, éthidimuron, fénuuron, isoproturon, linuron.

I.3.1.1. Monuron

I.3.1.1.1. Définition

Monuron est un herbicide d'origine américaine, appartenant au groupe des urées substituées. Il agit par pénétration dans le système racinaire, est peu soluble dans l'eau (230ppm) et possède une grande persistance d'action dans le sol (5 à 10 mois). Lentement décomposé dans les sols humides [4] et absorbé par les racines, le monuron est très persistant et présente une faible toxicité (sa DL₅₀ pour le rat par ingestion est de 3000 mg/kg). Le premier nom de marque commercialisé est Telvar®. [5] la formule générale du monuron est C₉H₁₁CLN₂O.

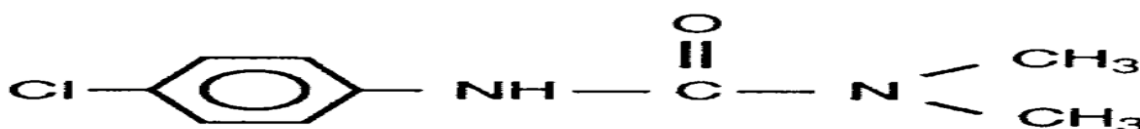


Figure I.02: La formule moléculaire du monuron.

I.3.1.1.2. Propriétés physicochimiques

Tableau I.02 : les propriétés physicochimiques du monuron.

Description	Cristaux incolores avec une légère odeur
Point de fusion	174-175°C
Données de spectroscopie	Infrarouge (prisme (10667) ; grille (28355)), ultraviolet (20884) et Résonance magnétique nucléaire.
Solubilité	Légèrement soluble dans l'eau (230 mg/l à 25°C) et dans le benzène (3 g/kg à 27°C) ; modérément soluble dans le méthanol (177 g/kg à 25°C), éthanol, acétone (52 g/kg à 27°C); pratiquement insoluble dans les solvants hydrocarbonés.
Facteur de conversion pour la concentration dans l'air	Mg/m ³ = 8.12 x ppm
Stabilité	Stable à l'oxygène et à l'humidité dans des conditions ordinaires à un ph neutre, des températures élevées et des conditions plus

	acides ou alcalines augmentent le taux d'hydrolyse.
Tension de vapeur	5×10^{-7} mm Hg (0.7×10^{-7} kPa) à 25°C.

I.3.1.1.3. Occurrence

- **Air**

Dans l'air de la zone de travail d'un semeur, les concentrations les plus élevées de monuron variaient de 8,6 à 11 mg/m³ ; Les vapeurs de Monuron n'étaient pas détectables dans la zone respiratoire d'un conducteur de tracteur.

- **Eau**

Dans une étude sur la persistance du monuron dans l'eau de la rivière, des solutions d'acétone de monuron ont été injectés dans des échantillons d'eau, qui ont été exposés à des lumières naturels et artificiels à température ambiante. Au bout d'une semaine, il restait 40 % du monuron ; à deux semaines, 30% ; à quatre semaines, 20% ; et à huit semaines, aucun n'a été détecté.

- **Sol**

Les concentrations phytotoxiques de monuron ont disparu du sol en un an. Lorsqu'il était appliqué à des taux non sélectifs pour le contrôle total de la végétation, par exemple sur les emprises, il a conservé son activité phytotoxique pendant plusieurs saisons.

Monuron se déplace rapidement dans les sols légers (loam sableux). À fortes doses et sur des sols à forte teneur en humidité (jusqu'à 75%), il peut pénétrer jusqu'à 40 cm de profondeur. Monuron appliqué à des doses de 20-60 kg/ha persiste dans le sol pendant 17 ans ou plus.

- **Plants**

Lorsque les plants d'agrumes ont été traités avec du monuron à un taux de 10-16 kg/ha, on a constaté qu'il était se sont accumulés à 0,21-0,41 mg/kg dans les feuilles deux mois plus tard, en mai ; en septembre, l'accumulation variait de 0,12 à 0,2 mg/kg.

I.3.1.1.4. Utilisation :

Monuron est un herbicide systémique non sélectif qui inhibe la photosynthèse et qui est appliqué avant ou après la levée. Il a été utilisé pour le contrôle de nombreuses graminées et les mauvaises herbes dans les zones non cultivées, comme les emprises, les sites industriels et les

berges de fossés de drainage. Monuron a également été utilisé dans combinaison avec d'autres herbicides, tels que le chlorprophame et la simazine, pour lutter contre les mauvaises herbes résistantes. [6]

I.4. L'impact des pesticides

La contamination des milieux (eau, sol, air) par les pesticides est une problématique majeure qui interpelle la population et qui n'est pas sans faire écho aux inquiétudes que peuvent susciter l'usage de certaines substances et leurs conséquences pour la santé.

I.4.1. Risques pour la santé

Certains effets des substances phytopharmaceutiques sur la santé humaine ont été mis en évidence par des effets aigus (immédiats). Des études épidémiologiques ont ensuite évoqué des liens entre l'exposition aux pesticides, en particulier en milieu professionnel, et le risque d'apparition de pathologies cancéreuses, neurologiques ou encore de troubles de la reproduction. Ceci a conduit à renforcer les exigences européennes et nationales en matière d'autorisation des pesticides et à interdire les substances les plus dangereuses.

Alors que les sources d'exposition professionnelle aux pesticides découlent directement de l'emploi qui en est fait (production, traitement des cultures ou des animaux, etc.), la population générale est essentiellement exposée au travers des contaminations de son alimentation et de son environnement. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'alimentation et l'eau potable sont les principales sources d'exposition aux pesticides, sachant que la contribution moyenne de l'eau à l'exposition alimentaire totale est inférieure à 5%.

Toutefois, la population générale est également exposée à d'autres sources d'exposition. Ainsi, la contamination de l'air extérieur et intérieur, des sols ou des poussières intérieures par l'utilisation de pesticides dans les jardins ou par des médicaments vétérinaires destinés aux animaux domestiques constitue également une source potentielle d'exposition. La part de ces différentes sources et modalités dans l'exposition globale reste cependant à déterminer. En effet, les données produites sont très hétérogènes (contextes d'étude et objectifs très divers, populations et/ou zones géographiques d'étude particulières) et ne sont pas suffisantes pour caractériser avec robustesse les sources d'exposition réelles de la population générale aux pesticides.

I.4.2. Risques pour l'environnement

Les différents compartiments de l'environnement sont impactés par l'utilisation des pesticides.

Les eaux continentales de surface et souterraines font l'objet d'une contamination quasi-généralisée par ces substances.

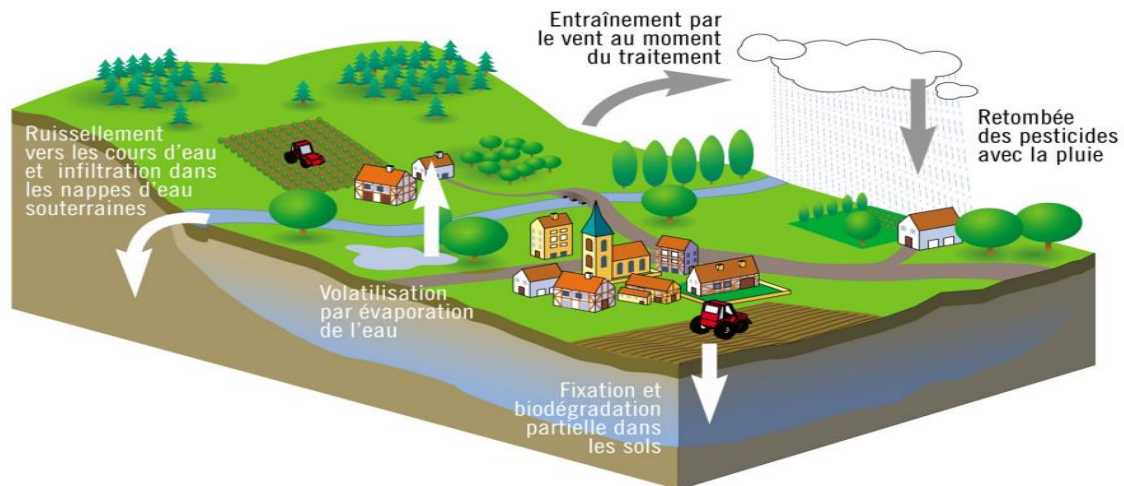


Figure I.03: L'impact des pesticides sur l'environnement.

Les données relatives à la contamination de l'air et du sol demeurent fragmentaires. Toutefois, les données collectées mettent en évidence la présence de pesticides dans toutes les matrices atmosphériques et des exemples de contamination particulière des sols sont bien connus et documentés (cuivre, chlordécone...).

L'utilisation de produits phytopharmaceutiques constitue également une menace pour la biodiversité. La plupart des pesticides ne sont pas sélectifs et peuvent porter atteinte à des espèces qui ne sont pas menaçantes pour la récolte. Leur usage peut ainsi nuire au bon fonctionnement des écosystèmes en place, par exemple en éliminant des insectes utiles pour la pollinisation des fleurs, des plantes ou des insectes auxiliaires naturels de culture, ou en dégradant la qualité des sols.[7]

I.5. Facteurs affectant la pollution pesticide de l'eau

I.5.1. Drainage

Les terres agricoles sont souvent bien drainées et le drainage naturel est souvent renforcé par les drains terrestres. L'eau provenant des pluies excessives et de l'irrigation ne peut pas toujours être maintenue dans la structure du sol. Par conséquent, les pesticides et les résidus (également les nitrates et les phosphates) peuvent être rapidement transportés pour contaminer les réserves d'eau souterraine et d'eau douce sur une vaste zone géographique.

I.5.2. Mobilité dans le sol

Tous les pesticides ont des propriétés de mobilité unique, à la fois verticalement et horizontalement, dans la structure du sol.

Les herbicides résiduels appliqués directement sur le sol sont conçus pour se lier à la structure du sol.

I.5.3. Solubilité dans l'eau

De nombreux pesticides sont solubles dans l'eau par nécessité, de sorte qu'ils peuvent être appliqués avec de l'eau et être absorbés par la cible. Plus la solubilité du pesticide est élevée, plus le risque de lessivage est élevé. Les herbicides résiduels ont généralement une solubilité moindre pour faciliter la liaison du sol, mais leur persistance dans le sol peut causer d'autres problèmes.

I.5.4. Activité microbienne

Les pesticides présents dans le sol sont principalement dégradés par l'activité microbienne. Plus l'activité microbienne, plus la dégradation est rapide. La perte de résidus de pesticides peut également se produire par évaporation et photo décomposition.

I.5.5. Température du sol

L'activité microbienne du sol et la dégradation des pesticides sont largement liées à la température du sol.

I.5.6. Le taux d'application

Plus le montant de pesticides appliqués, le plus longue les concentrations significatives restent.

I.1.2. Gestion de l'irrigation

L'irrigation augmente le risque de migration des pesticides vers les eaux souterraines et les eaux de surface. L'irrigation des sols saturés ou l'irrigation à un taux supérieur au taux d'infiltration du sol favorise le ruissellement qui peut transporter les pesticides. L'irrigation qui favorise le mouvement fréquent vers le bas de l'eau au-delà de la zone racinaire des plantes favorise également le lessivage des substances, y compris les pesticides, dans les eaux souterraines. Cela est particulièrement préoccupant dans les zones où une irrigation fréquente est nécessaire en raison des sols à texture grossière. Une bonne gestion de l'irrigation est essentielle pour minimiser le risque d'infiltration de pesticides dans les eaux souterraines.

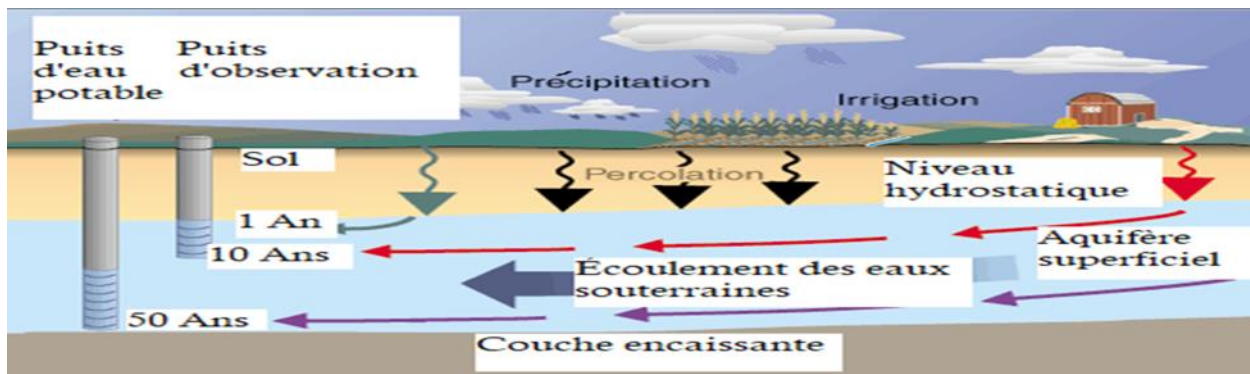


Figure I.04: Le risque de migration des pesticides vers les eaux par l'irrigation.

I.5.8. La chute de pluie

Un autre facteur qui affecte la pollution des eaux par les pesticides est la chute de pluie, car des niveaux élevés de pluie augmentent le risque de contamination des eaux par les pesticides. Le mouvement dans les masses d'eau se produit lorsque les eaux de ruissellement, après une pluie, traversent des zones traitées avec des pesticides. Elle peut également se produire dans la structure du sol en déplaçant les pesticides des sites d'absorption près de l'eau et à travers le sol traité qui s'est introduit dans l'eau par l'érosion du sol. [8]

Références bibliographiques

- [1] **Jeroen, B ; Irene, K ; Joep van, L ; Jan, O.** Agrodok 29 Les pesticides composition, utilisation et risques. 2004.
- [2] **Organisation mondiale de la santé.** L'utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences pour la santé publique. Genève 1991.
- [3] **Amirat, Amel ; Meniker Soumia.** Isolement et caractérisation morphologique de souches d'actinomycètes capables de tolérer et utiliser l'herbicide Apyros comme seule source de carbone et d'énergie. Mémoire master. Université Constantine 1. 2013-2014.
- [4] **Bailly, r ; Dubois, g.** index phytosanitaire. Acta.1979.
- [5] Larousse agricole.1981.
- [6] **World health organization. international agency for research on cancer.** Iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. Volume 53. 19-23 October 1990.
- [7] **Ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires ; Ministère de la transition énergétique.** Pesticides, pollutions diffuses. Journal officiel du gouvernement français 11.04 (2015). <https://www.ecologie.gouv.fr/pesticides-pollutions-diffuses>
- [8] **Dr. Hans Peterson ; Dr. David Schindler.** Fiche d'information : les pesticides et la pollution de l'eau. Safe drinking water foundation. <https://www.safewater.org>

Chapitre II :

Cyclodextrine

II.1. Historique

Dans une revue récente, Crini (2014) a divisé l'histoire des CDs en cinq périodes : la découverte, la période de doute, la période de maturation, l'exploration et l'utilisation. Comme la période de doute et la période de maturation sont marquées néanmoins par plusieurs résultats contradictoires nous décrivons dans ce mémoire l'historique des CDs suivant trois grandes périodes : la découverte, l'exploration et la période d'utilisation et d'application. Quelques étapes clés sont résumées dans le **Tableau II.01**.

Tableau II.01 : Quelques étapes de l'historique des cyclodextrines.

Années	Evènements
1891	Découverte des celluloses par Villiers
1903	Première publication sur les α - et β -dextrines par Sharding
1911	Publication du dernier article de Sharding sur les dextrines
1924-1938	Description et préparation des CDs méthylées
1935	Découverte de la γ -CD
1938-1952	Elucidation de la structure de l' α -, β - et γ -CDs
1953	Premier brevet sur les CDs pour Frauenberg, Cramer et Plieninger en Allemagne
1954	Premier livre sur les CDs et leur capacité de complexation
1965	Découverte de CDs renfermant jusqu'à 12 unités de glucose Premières études de toxicité des CDs i Classification des complexes d'inclusion selon leurs profils de diagrammes de solubilité
1965-1968	Monographies sur les CDs
1976	α - et β -CDs sont approuvées au Japon comme additifs alimentaires. La prostaglandine E2/ β -cyclodextrine

	(Prostarmon ETM) est commercialisée au Japon par Ono Pharmaceutal Co.
1981	Organisation du premier symposium international sur les CDs à Budapest par Szejtli
1981-1986	Recrudescence dans la synthèse des dérivés de CDs et des brevets en Europe et aux Etats Unis
1988	Commercialisation des tablettes de Piroxicam/ β -cyclodextrin (Brexin) en Europe par Chiesi Farmaceutici (Italie)
1990	Un brevet sur la sulfobutyl-éther- β -cyclodextrine par Stella et Rajewski
1997	Commercialisation de la solution pharmaceutique à administration orale Itraconazole/HP- β -CD (Sporanox) aux Etats Unis
2003	26000 publications sur les CDs
2008	Commercialisation du BRIDION® : γ -CD modifiée utilisée comme antidote de certains anesthésiques
2008-2014	Applications des CDs dans les domaines : pharmaceutique, cosmétique, catalyse, dépollution, chromatographie, textile, etc.

II.1.1. La découverte

En 1891, Villiers rapporte l'obtention, à partir de la digestion d'1 kg d'amidon par les bactéries *Bacillus amylobacter*, de 3g d'une substance cristalline qu'il nomme « cellulose » vu sa forte similarité physicochimique avec la cellulose, notamment la stabilité envers l'hydrolyse acide et l'absence de propriétés réductrices. Vingt ans plus tard, Schardinger isole la souche bactérienne *Bacillus macerans* responsable de la production de la CD Glucosyltransférase (CGTase), enzyme qui a la propriété de transformer l'amidon en CD. De nos jours, *Bacillus macerans* reste la source d'enzyme la plus utilisée. Schardinger décrit le mode d'obtention et de

purification de l' α - et β -dextrine qu'il baptise « dextrines de Schardinger ». Il les différencie par leur capacité à former des complexes de couleurs différentes avec l'iode, gris-vert et rouge-pourpre, respectivement.

Durant les années 1930, Freudenberg et son équipe élucident la structure de l' α - et la β -dextrine. Ils ont montré, en se basant sur des données de pouvoir rotatoire, que les CDs ont une structure cyclique composée d'unités maltose reliées par des liaisons glycosidiques α -(1-4). À la fin des années 1930, il évoque le caractère hydrophobe de la cavité des dextrines et leur capacité à former des complexes.

II.1.2. L'exploration

Les groupes de French et Cramer étudient la production des CDs. Le premier groupe postule la présence de CDs ayant un nombre plus important d'unités de glucose alors que le second a été attiré par leur capacité à former des complexes d'inclusion. Freudenberg et Cramer ont suggéré la présence de forces hydrophobes impliquées dans la formation des complexes. La révolution dans le monde des CDs reste toujours le brevet de Freudenberg, Cramer, et Plieninger. Ils démontrent la capacité des CDs à protéger les substances oxydables, augmenter la solubilité et réduire la perte des substances volatiles par la formation de complexes d'inclusion. Les travaux sur les CDs ont été ensuite révisés par French. En 1956, Cramer introduit le concept de complexation comme étant un équilibre association-dissociation et aucune liaison covalente existe entre la CD et l'invité. Au fur et à mesure, les publications et les monographies sur les CDs augmentent. Pourtant, à cette époque l'utilisation des CDs présentait un risque à cause des études de toxicité erronées menées par French.

II.1.3. Utilisation et application

Des études de toxicité ont démontré que les CDs étaient exempts de tout risque intrinsèque alors que la toxicité démontrée par French était due aux impuretés, résidus de solvants organiques et/ou mode d'administration des CDs. Ces études ont accru énormément le nombre de publications sur les CDs pour atteindre 26000 publications en 2003. Depuis 1980, les études montrent que la formation des complexes d'inclusion peut se faire aussi bien à l'état solide qu'en solution. Différentes méthodes de préparation des complexes ont été ainsi proposées. Durant la fin des années 1990 jusqu'à début des années 2000, des études proposent des mécanismes d'inclusion pour expliquer la formation des complexes (Liu & Guo, 2002). Szejtli a résumé les données de la littérature sur les facteurs influençant la formation des complexes d'inclusion. Outre les complexes d'inclusion, de nombreux dérivés de CDs ont été également décrits à partir des années 1990. À

partir des années 2000 et jusqu'à nos jours, de nombreuses équipes se sont intéressées au développement de matériaux et polymères de CDs surtout pour l'application dans la remédiation et la décontamination de l'air, des eaux et des sols. Ils démontrent la capacité des CDs à protéger les substances oxydables, augmenter la solubilité et réduire la perte des substances volatiles par la formation de complexes d'inclusion. Les travaux sur les CDs ont été ensuite révisés par French. En 1956, Cramer introduit le concept de complexation comme étant un équilibre association-dissociation et aucune liaison covalente existe entre la CD et l'invité. Au fur et à mesure, les publications et les monographies sur les CDs augmentent. Pourtant, à cette époque l'utilisation des CDs présentait un risque à cause des études de toxicité erronées menées par French. [1]

II.2. Définition

Les cyclodextrines sont des molécules cycliques naturelles constituées de sous-unités glucopyranose liées en α -(1,4) (des oligosaccharides cycliques). Ces produits naturels provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon par la bactérie *Bacillus macerans*, ont été découverts en 1891 par Villiers. Les trois cyclodextrines naturelles les plus courantes se composent de 6, 7 ou 8 unités α -D-glucopyranose en configuration chaise reliées entre elles par des liaisons α -1,4. Elles sont dénommées respectivement α -, β - et γ -cyclodextrine. Des familles de plusieurs dizaines de sous-unités ont été synthétisées dans des buts de recherche. [2]

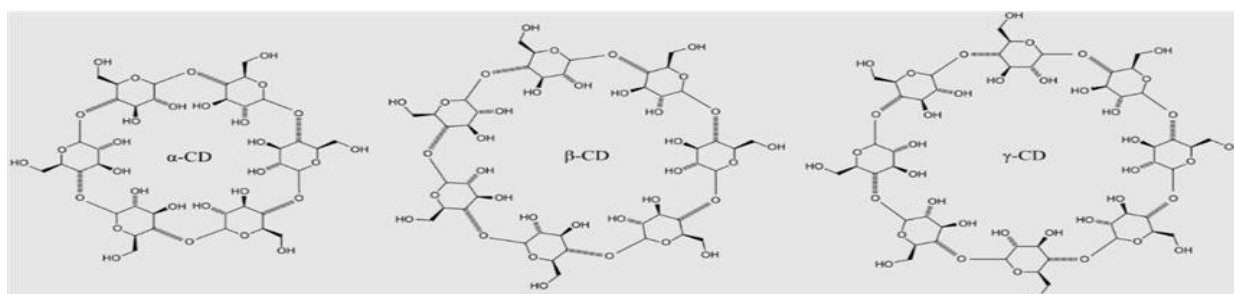


Figure II.01 : Structure cyclique des trois principales CDs.

II.3. Structure des cyclodextrines

Les cyclodextrines (CDs) sont des oligosaccharides cycliques, issues de la dégradation enzymatique de l'amidon, constitués par l'assemblage de 6 à 12 motifs de glucose reliés par des liaisons α -1,4. ces molécules ont une forme torique tronconique. De façon très schématique, on peut représenter ces composés sous forme de godet, d'abat-jour (figure II.02).

Grace à la conformation c_1 de l'unité glucopyranose, tous les groupes hydroxyles secondaires sont situés sur un des deux bords du godet, tandis que tous les hydroxyles primaires sont sur l'autre bord. En réalité, le godet est un cylindre ou plus exactement un cylindre conique.

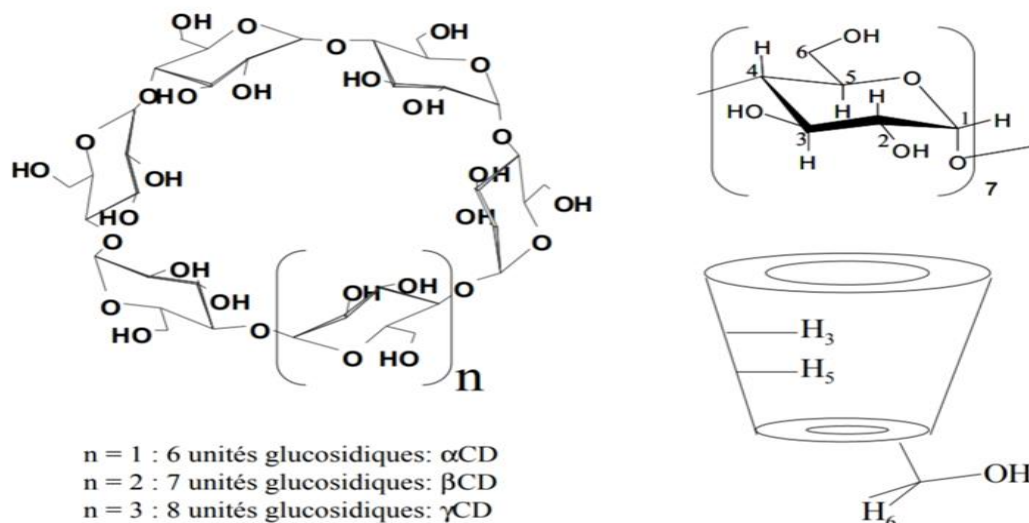


Figure II.02 : représentation schématique des CDs.

Les paires d'électrons non liés des ponts glycosidiques de l'oxygène sont orientées sur l'intérieur de la cavité produisant une densité électronique élevée ce qui permet aux cyclodextrines d'avoir des propriétés basiques (selon Lewis). Dans la molécule cyclodextrine, une ceinture secondaire complète est constituée par ces liaisons d'hydrogène, de sorte que la β -CD aura une structure plutôt rigide et ceci explique probablement que la β -CD a la plus basse solubilité de toutes les CDs.

Les protons H_3 et H_5 sont situés à l'intérieur du cône, alors que les protons, et sont dirigés vers l'extérieur. Grâce à cette structure amphiphile, la cyclodextrine est soluble dans l'eau et possède une cavité interne hydrophobe. [3]

II.4. Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines

Les CDs naturelles les plus rencontrées renferment 6, 7 et 8 unités glucosidiques et sont désignées α -, β - et γ -CD, respectivement. Les principales caractéristiques physicochimiques de ces trois CDs sont regroupées dans le **Tableau II.02**.

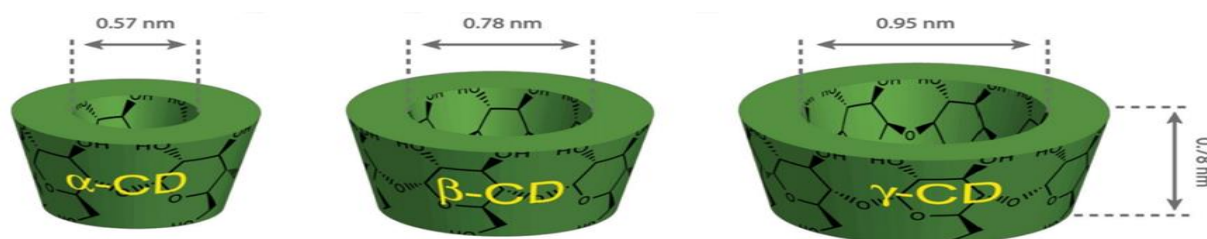


Figure II.03 : La structure et les dimensions des CDs naturels.

Tableau II.02 : Propriétés physicochimiques des cyclodextrines natives.

Propriétés	α -CD	β -CD	γ -CD
Unités de glucose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Carbones asymétriques	30	35	40
Masse moléculaire	972	1135	1297
pKa à 25°C	12.3	12.2	12.1
Diamètre de la cavité (Å)	5.7	7.8	9.5
Diamètre de la périphérie (Å)	14.6-15	15.4-15.8	17.5-17.9
Volume de la cavité (Å ³)	173	262	427
Solubilité dans l'eau à 25°C (g/100 mL)	14.5	1.85	23.2
Hauteur du cône (Å)	7.8	7.8	7.8
Molécules d'eau retenues dans la cavité	6-8	11-12	13-17
Température de fusion (°C)	275	280	275
LogP à 25°C	-13	-14	-17
Pouvoir rotatoire à 25°C	+150.5	+162.5	+177.4
Constante de diffusion à 40 °C	3.4	3.2	3
H donneur	18	21	24
H accepteur	30	35	40
Hydrolyse par les amylases digestives	Négligeable	Lente	Rapide

La structure des CDs, allée à l'orientation particulière des diverses fonctions hydroxyles des unités glucopyranose, leur confère un caractère amphiphile caractéristique ; une cavité centrale relativement hydrophobe tapissée par des atomes de carbone et d'hydrogène (surface de contact avec la molécule invitée) et un extérieur relativement hydrophile (surface de contact avec le solvant) garni par des groupements hydroxyles primaires (portés par les carbones C6 autour de l'entrée étroite du cône) et secondaires (portés par les carbones C2 et C3 autour de l'entrée large du cône). C'est grâce à ce caractère amphiphile que les CDs, en jouant le rôle d'une molécule hôte, sont capables d'inclure dans leur cavité des invités hydrophobes pour former des complexes d'inclusion.

Les CDs natives sont des composés cristallins, homogènes et non hygroscopiques. Le diamètre de la cavité varie avec le nombre d'unités glucopyranose alors que la hauteur est la même pour les trois CDs. Ainsi, le diamètre externe et le volume de la cavité augmentent en allant de l' α -CD à la γ -CD. La solubilité aqueuse varie d'une façon moins régulière, la β -CD possédant la plus faible solubilité. Ceci peut s'expliquer par le fait que la proximité des hydroxyles secondaires de la β -CD favorise la formation d'une ceinture complète de liaisons hydrogène qui lui confère une forte stabilisation. Toutefois, la β -CD est la plus intéressante du point de vue complexation et représente au moins 95% de la production de CDs. Plusieurs méthodes ont été développées pour améliorer sa solubilité tels que des modifications chimiques ou enzymatiques et la synthèse de polymères. [1]

II.5. Production des cyclodextrines

La production de CD-LC en quantité appréciable est une étape cruciale nécessaire au développement de ces composés. La première étape du procédé de synthèse des CD est la liquéfaction de l'amidon par élévation de la température ou par utilisation d'enzyme hydrolytique. L'enzyme CGTase est ensuite ajoutée à la solution obtenue. Cette enzyme, par l'intermédiaire de deux groupements catalytiques (un groupement acido-basique Glu 257 et un autre nucléophile Asp 229), engendre la réaction de transglycosylation intramoléculaire responsable de la formation des CD. En réalité quatre différentes réactions de transglycosylation peuvent avoir lieu :

- La réaction de cyclisation ;
- La réaction d'allongement de chaîne par couplage ;
- La réaction de dismutation par transglycosylation intermoléculaire ;
- Un transfert de site actif par hydrolyse à l'eau.

Toutes ces réactions influent sur la quantité et la distribution de taille finale des CD produites.

[4]

II.6. Dérivés des cyclodextrines

Les objectifs principaux de ces modifications sont :

- Augmenter la solubilité aqueuse des CDs ;
- Augmenter leur capacité de complexation ;
- Accroître leur affinité pour une molécule donnée ;
- Introduire des groupements spécifiques facilitant la complexation ;
- Synthétiser des polymères ;
- Diminuer les dégâts provoqués au niveau des membranes cellulaires.

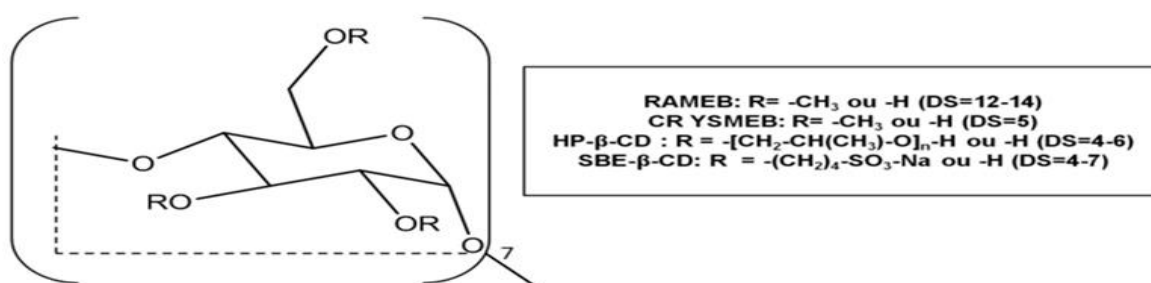


Figure II.04: Dérivés de la β-cyclodextrine.

Les dérivés hémi-synthétiques obtenus par substitution des hydroxyles des CDs natives sont les plus utilisés. Nous rencontrons surtout des dérivés de type hydroxypropylée (HP), sulfobutyle (SBE) et méthyle (ME).

II.6.1. Les dérivés méthylés

Le greffage de groupements méthyles améliore notablement la solubilité des CDs dans l'eau (>500 mg/ml). Les formes commerciales les plus intéressantes sont la RAMEB[®] (β-CD méthylée, de manière aléatoire, sur l'intégralité des hydroxyles primaires ainsi que sur 7 à 9 hydroxyles secondaires) et la CRYSMEB[®] (méthylée en position 2 de la β-CD). Ces dérivés présentent une meilleure solubilité que la CD native et une bonne capacité d'inclusion pour les produits faiblement solubles dans l'eau. Néanmoins, la RAMEB[®] reste plus attractive pour le domaine pharmaceutique car elle présente une capacité de complexation importante.

II.6.2. Les dérivés hydroxypropylés

Ces dérivés sont produits par la réaction de la β -CD avec l'oxyde de propylène en milieu alcalin. Le HP- β -CD se caractérise par une très grande solubilité dans l'eau (> 600 mg/ml) à cause de son fort caractère hydrophile. Par conséquent, le HP- β -CD présente un large intérêt dans le domaine pharmaceutique.

II.6.3. Les dérivés sulfobutylés

Les sulfobutyléther- β -CDs (SBE- β -CD) ont de fortes solubilités aqueuses et un pouvoir de solubilisation important. Ce dérivé est produit à l'échelle industrielle sous le nom de Captisol®. Ce dernier présente un degré de substitution entre 6 et 7 et porte une charge négative dans les conditions physiologiques. Cela est dû aux groupements d'acide sulfonique qui lui confèrent un pKa très faible. Les chaînes butyles et la répulsion des charges négatives permettent d'allonger la cavité. Par conséquent, cette CD présente une meilleure affinité pour accueillir les invités. La charge négative lui permet aussi de complexer les invités ayant une charge positive. Comme le HP- β -CD, le captisol® est intéressant pour l'utilisation pharmaceutique vu sa faible toxicité et sa solubilité élevée (> 500 mg/ml).

II.7. Propriétés complexantes des cyclodextrines

II.7.1. Formation des complexes d'inclusion

La formation des complexes d'inclusion peut se produire aussi bien en solution qu'à l'état solide. Un complexe d'inclusion est la résultante d'une multitude d'interactions mettant en jeu la CD, l'invité et le solvant visant à acquérir l'état thermodynamique le plus stable.

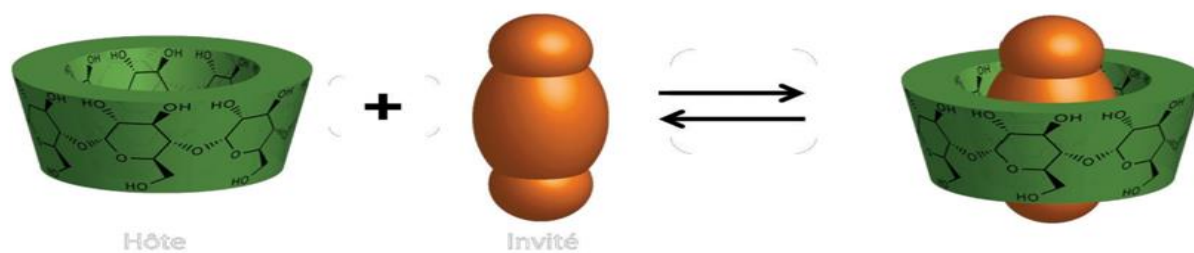


Figure II.05: La formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte de cyclodextrine et une molécule invitée.

En solution, la cavité de CD est occupée par des molécules d'eau. Cela crée un état énergétique défavorable du fait des interactions polaire-apolaire. Les molécules d'eau sont donc facilement remplacées par des molécules moins polaires. De plus, l'invité hydrophobe dissout au

préalable dans l'eau a une préférence la cavité des CDs. La formation d'un complexe d'inclusion CD/invité peut être décrit en 5 étapes.

- Les molécules d'eau sont libérées de la cavité de la CD suite au rapprochement de l'invité de la CD. En conséquence, le degré de liberté des molécules d'eau expulsées augmente du fait de la diminution des interactions et du nombre de liaisons hydrogène avec la cavité ;
- L'invité hydrophobe se débarrasse de la couche d'hydratation qui l'enveloppe ;
- L'invité pénètre et occupe la cavité de CD formant ainsi un complexe d'inclusion stabilisé par des interactions de Van der Waals, interactions hydrophobes et/ou par des liaisons hydrogène ;
- Les molécules d'eau libres se réarrangent et forment des liaisons hydrogène entre elles ;
- La structure de l'eau est restaurée autour de l'invité non complexé.

II.7.2. Les techniques de préparation des complexes d'inclusion CD/invité

Il existe diverses techniques de préparation des complexes d'inclusion. La méthode de préparation doit être choisie selon les applications envisagées car elle influence sur les caractéristiques physicochimiques et la dissolution du complexe. La préparation peut s'effectuer en milieu liquide ou solide en allant de simples méthodes de laboratoire jusqu'à l'échelle industrielle. Elle consiste généralement à dissoudre la CD en présence de l'invité puis laisser un équilibre s'établir. Le complexe sera par la suite récupéré sous forme solide. Les méthodes souvent utilisées sont les suivantes :

II.7.2.1. L'inclusion par cristallisation de la solution (co-précipitation)

Cette méthode est une des plus anciennes mais reste souvent utilisée. Elle consiste à agiter à une température entre 40 et 60°C une solution ou suspension de CD à laquelle l'invité (dissout dans l'eau ou un autre solvant) sera ajouté. Un chauffage peut s'installer, si l'invité le tolère. Ensuite, le refroidissement lent permet la co-précipitation du complexe formé. Le précipité est collecté par décantation, centrifugation ou filtration puis lavé dans le but d'éliminer l'excès d'invité non encapsulé. Les principaux inconvénients de cette technique sont liés surtout au lavage, la large quantité d'eau utilisée (vu la faible solubilité de la β -CD par exemple), le cout élevé des plusieurs étapes de préparation, ainsi que le faible rendement. Un additif (solvant organique, sel, polymère hydrosoluble) peut être ajouté au milieu de préparation pour optimiser le rendement de préparation.

II.7.2.2. L'inclusion par co-mélange (co-grinding)

Cette méthode présente plusieurs variantes (damp/slurry/kneading/paste) selon la quantité d'eau ou de solvants utilisée durant la préparation. Elle consiste à mélanger les molécules hôte et invité à des températures et temps différents suivant les caractéristiques de l'invité utilisé.

II.7.2.3. L'inclusion en suspension (slurry)

Une solution aqueuse sursaturée en CD est préparée. La quantité de CD non dissoute peut arriver jusqu'à 50 à 60 %. A cette suspension et sous agitation est ajouté l'invité. Ce dernier va former avec la CD en solution des complexes d'inclusion. Comme la solution est saturée en CD, les complexes vont précipiter au fur et à mesure de leur formation, et les cristaux de CD vont se dissoudre et complexer davantage de molécules invitées. Le précipité (complexe d'inclusion) peut être collecté par précipitation, décantation ou filtration. L'optimisation du taux de complexation est possible par chauffage mais cela peut déstabiliser le complexe. La quantité d'eau et le temps indispensables à la complexation doivent être optimisés pour chaque invité.

II.7.2.4. L'inclusion par pétrissage (paste/kneading)

L'invité est ajouté à une pâte préparée en mélangeant, à l'aide d'un mortier, la CD avec de l'eau. Un pétrisseur est utilisé à l'échelle industrielle. Le temps nécessaire pour la complexation varie selon l'invité. La consistance de la pâte dépend de la quantité d'eau et de la nature de l'invité. Une fois récupéré et séché le complexe doit passer par une étape de broyage supplémentaire.

II.7.2.5. L'inclusion en méthode humide (damp)

La CD est mélangée avec l'invité en présence d'une faible quantité d'eau. Le mélange est ensuite placé dans un récipient hermétiquement scellé et chauffé jusqu'à 100°C. L'humidité provenant de l'eau d'hydratation de la CD et de l'invité peut arriver jusqu'à 20 à 25 % de la masse de la matière sèche. Selon la nature de l'invité et la quantité d'eau, la durée du mélange et du chauffage doivent être optimisées. Cette méthode nécessite un apport très important d'énergie et n'est conseillé qu'avec les invités stables à température élevée.

II.7.2.6. L'inclusion par extrusion

C'est une variante de l'inclusion par pétrissage du fait qu'elle se fait en mode continu. La CD, l'invité et l'eau sont mélangés et placés dans un extrudeur sous chauffage. Le degré de mélange, la température et le temps de chauffage sont contrôlés dans la cuve de l'extrudeur. Le complexe peut être séché par chauffage ou simple refroidissement. Du fait de la température générée, certains invités thermolabiles sont dégradés durant ce processus. L'intérêt de cette

technique réside dans le fait que c'est un processus continu qui n'utilise qu'une faible quantité d'eau.

II.7.2.7. L'inclusion à sec

La complexation peut être envisagée par simple mélange des deux composés du complexe. Le temps nécessaire à la complexation varie selon l'invité qui est généralement une huile ou autre liquide. Cette méthode est généralement réalisée à température ambiante. Le principal avantage est que l'eau n'est utilisée que si un rinçage est nécessaire. Toutefois, des phénomènes non désirés peuvent se présenter tels que la formation de croûtes sur les poudres et la complexation partielle si le degré du mélange n'est pas suffisant.

II.7.2.8. L'inclusion par neutralisation

Cette technique est souvent utilisée dans le cas d'invités ionisables. Un invité acide est ainsi dissout dans un milieu aqueux alcalin contenant la CD et vice versa. Le changement de pH induit la diminution de la solubilité de l'invité et la formation de complexes solides.

II.7.2.9. L'inclusion par co-évaporation

Elle consiste à mélanger la CD et l'invité pendant un certain temps nécessaire pour avoir une complexation en présence d'un autre solvant à la même température. Puis le complexe solide est récupéré par co-évaporation des solvants présents.

II.7.2.10. Séchage par atomisation / pulvérisation (spray drying)

Les différents composants (CD, invité et solvant) sont mélangés puis les complexes sont pulvérisés. Une précipitation peut être provoquée et contrôlée pour éviter que de grandes particules bloquent la buse du pulvérisateur. Ce processus n'est pas conseillé pour les invités volatils et thermolabiles du fait que la température peut atteindre 50-70°C durant le séchage.

II.7.2.11. L'inclusion au CO₂ supercritique

Au-delà de 31,4°C et 73,8 bars, le CO₂ entre dans un état de matière appelé supercritique. Le CO₂ supercritique présente un pouvoir solvant et a été proposé pour la préparation des complexes l'inclusion de CDs avec des molécules aromatiques en 1990. Cette technique reste cependant peu utilisée pour les composés volatils tels que les HEs et leurs constituants bien que les complexes obtenus présentent une bonne dissolution et une meilleure disponibilité que le mélange physique. Cette technique présente les avantages d'être simple, reproductible et

économique (aucun solvant n'est utilisé). L'application de cette technique reste pour l'instant limitée à l'échelle expérimentale et cela est principalement dû au prix élevé de l'appareil.

II.7.2.12. L'inclusion par microondes

Cette méthode permet d'atteindre rapidement la température nécessaire pour la formation du complexe d'inclusion tout en gardant une bonne uniformité des propriétés du complexe. Le temps de réaction ne dépasse généralement pas 90 seconde et une température de 60°C (à 150 W). Des valeurs plus importantes peuvent être utilisées pour des invités moins labiles. [1]

II.8. Applications des cyclodextrines

Onéreuses, ces molécules furent longtemps considérées comme des curiosités de laboratoire. Trois facteurs ont longtemps empêché leur développement industriel : d'abord, le coût élevé de leur production ; ensuite, des études toxicologiques incomplètes ; et enfin, le manque de connaissances suffisantes sur le plan pharmaceutique. Mais, depuis une vingtaine d'années, les progrès réalisés sur leur toxicité et la meilleure connaissance de l'encapsulation moléculaire ont permis de mettre sur le marché de nombreux composés d'inclusion. Par exemple, dans l'industrie pharmaceutique, les complexes β CD-piroxicam (qui sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens) connus sous le nom de Cycladol ou Brexin, ou encore le complexe β CD-prostaglandine connu sous le nom de Prostarmon, sont commercialisés. Cette propriété d'inclusion a été largement mise à profit, puisque les CD ont pris une place importante dans différents secteurs industriels comme le montre **Tableau II.03**.

Tableau II.03 : Applications potentielles des cyclodextrines.

Industrie	Exemples d'applications
Alimentaire	Huiles, arômes, graisses, vitamines, colorants.
Cosmétologie	Parfums, shampooings, crèmes, lotions.
Pharmaceutique	Stéroïdes, barbituriques, anti-inflammatoires.
Chimique	Catalyseurs, synthèse, chromatographie.
Agrochimique	Tabac, pesticides, fongicides, herbicides.

II.8.1. Applications alimentaires

Les CD sont utilisées dans l'industrie alimentaire principalement dans le but de préserver les arômes lors du stockage ou de leur manipulation (**Tableau II.04**). Les produits alimentaires sont également protégés contre l'oxydation et la décomposition à la chaleur. Les CD peuvent aussi

permettre d'envisager l'élimination ou la réduction des odeurs, des goûts indésirables et de la contamination bactériologique. L'emploi de CD peut aider à la stabilisation et à l'amélioration du goût des plats déshydratés. La CD permet de prolonger la durée gustative des chewing-gums.

Tableau II.04: Des propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications alimentaires.

Exemples de propriétés	Substances concernées
Stabilité de produits volatils.	Menthol, moutarde, confiseries.
Résistance à l'oxydation.	Framboise, miel.
Résistance à la chaleur.	Produits diététiques.
Résistance à l'hydrolyse.	Aspartame.
Masquage d'odeurs indésirables.	Café, thé, limonène.
Extraction de composants indésirables.	Cholestérol (beurre, lait œufs).
Prolongation des arômes.	Bonbons, chewing-gum, épices.

Les produits alimentaires sont également protégés contre l'oxydation et la décomposition à la chaleur. Les CD peuvent aussi permettre d'envisager l'élimination ou la réduction des odeurs, des goûts indésirables et de la contamination bactériologique. L'emploi de CD peut aider à la stabilisation et à l'amélioration du goût des plats déshydratés. La CD permet de prolonger la durée gustative des chewing-gums.

II.8.2. Applications agrochimiques

Le **Tableau II.05** présente quelques exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de CD dans des applications agrochimiques. Dans l'industrie des tabacs, des additifs sont souvent utilisés afin de parfaire les goûts. Ces arômes artificiels, souvent volatils, sont piégés par la cyclodextrine et ne sont libérés que lors de la combustion du tabac. La CD peut aussi complexer la nicotine et les goudrons, et donc augmenter notablement l'efficacité des filtres. L'industrie des produits destinés à l'agriculture utilise la CD dans les herbicides, fongicides et hormones afin d'améliorer leur temps d'action. L'inclusion facilite la manipulation de substances volatiles. Par exemple, le complexe éthylène-CD est une poudre facile à manier et à doser, qui est utilisée pour le contrôle de la croissance des plantes. Un exemple précis démontre de façon tout à fait explicite l'intérêt des propriétés complexantes de la CD. A l'automne 1992, en Grèce, une variété de mouches avait pris l'habitude d'envahir et de détruire la récolte d'olives juste avant leur maturité. On savait qu'une phéromone sexuelle attirait irrésistiblement les représentants de l'autre sexe à un

degré tel qu'une seule molécule suffisait à déclencher la chasse au partenaire. Cependant, la volatilité extrême de cette molécule faisait que cet appât ne pouvait être utilisé en milieu naturel. Ce problème a alors été résolu par l'encapsulation de la phéromone dans la CD, qui la libère progressivement en empêchant sa dilution immédiate.

Tableau II.05: Des propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications agrochimiques.

Exemples de propriétés	Produits concernés
Amélioration de la stabilité.	Insecticides.
Augmentation de la solubilité.	1,3-dichloropropène.
Diminution de la toxicité.	Herbicides, fongicides.

II.8.3. Applications cosmétiques

Dans l'industrie des cosmétiques (**Tableau II.06**), la CD améliore la solubilité dans l'eau de certaines substances qui peuvent alors être plus facilement émulsionnées. Elle permet la stabilisation du goût et de la couleur des dentifrices, la réduction de l'irritation des yeux due aux shampooings. Il existe des lotions et des shampooings contenant des vitamines stabilisées par des CD.

Tableau II.06: Des propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications cosmétologiques.

Exemples de propriétés	Substances concernées
Diminution de l'effet irritant.	Acide rétinoïque.
Masquage d'odeurs désagréables.	Mercaptans.
Amélioration du pouvoir moussant.	Savons, mousses.
Désodorisation dans les produits d'hygiène.	Menthol, chlorophylle.
Augmentation de la solubilité.	Vitamines A, E.
Stabilité des parfums.	Essence de citron.

II.8.4. Application pharmaceutique

Les CD sont susceptibles d'héberger ou d'encapsuler dans leur cavité une autre molécule. Celle-ci peut être facilement « relâchée ». Autrement dit, voilà un véhicule capable de transporter dans un organisme vivant une molécule donnée. L'introduction des CD dans la chimie

pharmaceutique a permis de spectaculaires progrès, à tel point que l'industrie pharmaceutique est devenue la première industrie utilisatrice de CD. Cet essor considérable est dû, d'une part à leur non-toxicité, et d'autre part, aux progrès réalisés dans la production et la fabrication industrielle de CD et de leurs dérivés, qui ont permis d'abaisser considérablement les prix. L'intérêt des CD dans le domaine de la pharmacie (**Tableau II.07**) est d'améliorer la dissolution et la solubilité des principes actifs, d'en augmenter la biodisponibilité, d'en diminuer les effets secondaires, et éventuellement d'en améliorer la stabilité. Certains composés liquides peuvent être transformés, grâce aux complexes d'inclusion, en produits cristallisés plus pratiques pour l'élaboration de comprimés. La stabilité des inclusions obtenues permet de diminuer la sensibilité de certains médicaments à la lumière, à la chaleur, à l'acidité gastrique et à l'oxydation. Comment acheminer une molécule de spironolactone (diurétique et antihypertenseur) au plus près de sa cible ? Tout simplement par encapsulation moléculaire grâce à la β CD. La complexation augmente la solubilité des médicaments dans l'eau, ce qui aboutit à un meilleur taux de passage dans le sang. La carbamazépine est un antiépileptique efficace, qui présente l'inconvénient d'avoir une solubilité insuffisante interdisant l'utilisation sous forme injectable en cas d'urgence. [5]

Tableau II.07: Des propriétés améliorées par l'utilisation de cyclodextrines dans des applications pharmaceutiques.

Exemples de propriétés	Produits concernés
Amélioration de la biodisponibilité.	Indométacine.
Diminution des effets secondaires.	Phénylbutazone.
Augmentation de la solubilité.	Prostaglandines, vitamines A, D, E, K.
Stabilité de molécules volatiles.	Menthol, camphre.
Stabilité de molécules oxydables.	Vitamines A, E.
Stabilité de molécules hydrolysables.	Acide acétylsalicylique.

Les références bibliographiques

- [1] **Miriana, kfoury**. Thèse de doctorat. Préparation caractérisation physicochimique et évaluation de propriétés biologique de complexes d'inclusion à base de cyclodextrine : application a des principes actifs de type phénylpropanoïdes. L'université du littoral côte d'opale l'université libanaise. 6 novembre 2015
- [2] **Mr, Benslama a**. cyclodextrine. Université Mohamed khaidar-Biskra. 2015/2016.
- [3] **Youssef, Bakkour**. Thèse pour l'obtention du grade de docteur en chimie spécialité chimie organique et macromoléculaire. Étude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées ,11juillet 2005.
- [4] **Fatma, Ellouze ; Nihel, Ben Amar ; André, Deratani**. Comptes Rendus Chimie. Les cyclodextrines à large cycle : synthèse, purification et applications. Le 21 mars 2011.
- [5] **Grégorio Crini, Michel Morcellet, Nadia Morin**. Recherche. Quelques applications des complexes d'inclusion cyclodextrine/substrat. L'actualité chimique. 25 novembre 2001.

Chapitre III :
Modélisation moléculaire

III.1. Définition

La modélisation moléculaire est basée sur l'application des lois fondamentales de la physique et de la chimie à l'étude des molécules. Son but final est de créer des modèles et des simulations, qui peuvent aider par prédiction, rationalisation, et estimation des propriétés des molécules et de leurs interactions. [1]

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

Le comportement des molécules peut être simulé de façon statique ou dynamique. Cette simulation inclut notamment le comportement et la flexibilité des molécules en solution, les mécanismes réactionnels et interactions mises en jeu dans la catalyse enzymatique, la reconnaissance ou la complexation, la prédiction de propriétés et de fonctionnalités à partir d'analogies de structure. La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories : [2]

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

III.2. Les 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 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.

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

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

Où :

Ψ : Fonction d'onde de la molécule.

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

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

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Pour les systèmes poly-électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de SCHRÖDINGER. [3]

III.2.1. Méthodes ab-initio (Hartree- Fock- Roothann)

Les méthodes ab initio sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont calculées rigoureusement et il n'y a pas d'approximations à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation CLOA. Dans les méthodes ab-initio, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie. L'hamiltonien d'un système à n électrons et N noyaux est donné par :

$$\mathbf{H}_{\text{tot}} = \mathbf{T}_E + \mathbf{T}_N + \mathbf{V}_{EN} + \mathbf{V}_{EE} + \mathbf{V}_{NN} \quad (\text{III.2})$$

Avec :

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

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

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

V_{EE} : l'énergie de répulsion électron- électron.

V_{NN} : l'énergie de répulsion noyau- noyau.

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

$$\mathbf{H}_{\text{tot}} = \mathbf{T}_E + \mathbf{V}_{EN} + \mathbf{V}_{EE} + \mathbf{V}_{NNH} \quad (\text{III.3})$$

$$\mathbf{H}_{\text{tot}} = \mathbf{H}_{\text{électronique}} + \mathbf{H}_{\text{nucléaire}} \quad (\text{III.4})$$

Avec :

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

$$\mathbf{H}_{\text{nucléaire}} = \mathbf{V}_{NN} \quad (\text{III.6})$$

Et d'après le théorème des électrons indépendants l'énergie totale sera égale à :

$$\mathbf{E}_{\text{tot}} = \mathbf{E}_{\text{électronique}} + \mathbf{E}_{\text{nucléaire}} \quad (\text{III.7})$$

Donc le problème réside dans le calcul de l'énergie électronique et l'équation à résoudre est de la forme : [4]

$$\mathbf{H}_{\text{élec}} \Psi_{\text{élec}} = \mathbf{E}_{\text{élec}} \Psi_{\text{élec}} \quad (\text{III.8})$$

III.2.2. Méthodes sur la fonctionnelle de la densité DFT (détermination de la densité électronique)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn qui établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système, $\rho(\mathbf{r})$, et que toute densité, $\rho'(\mathbf{r})$, autre que la densité réelle conduit nécessairement à une énergie supérieure. Ainsi contrairement aux méthodes précédentes, la théorie de la fonctionnelle de la densité ne consiste pas à chercher une fonction d'onde complexe, Ψ , à 3N-dimensions décrivant le système à étudier, mais plutôt une simple fonction à trois dimensions : la densité électronique totale ρ .

Il existe trois types de fonctionnelles énergies d'échange-corrélation : les fonctionnelles locales, les fonctionnelles à correction du gradient et les fonctionnelles hybrides. [1]

III.2.3. Les méthodes semi-empiriques

Une méthode semi empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétré par comparaison avec des composés référence). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits donnés voisines de celles utilisées pour la paramétrisation. Les méthodes semi empiriques ne considèrent que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire.

- **INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap):** Proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange. [4]
- **CNDO (Complete Neglecting of Differential Overlap):** 1ère méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres.
- **MINDO/3 (Modified INDO, version 3):** Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Elle est paramétrée pour reproduire les données expérimentales et elle utilise un algorithme Davidon-Fletcher qui est plus sophistiqué.
- **MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap):** Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- **AM 1 (Austin Model 1) :** Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- **PM 3 (Parametric Method 3) :** Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.
- **SAM 1 (Semi-ab-intio Model 1) :** La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique. [1]
- **PM6 (Parametric Method 6) :** C'est la méthode la plus récente proposée par James J. P. Stewart en 2007, utilisée en chimie quantique réécrite à partir de la base avec un nouveau paramétrage plus précis pour tous les principaux éléments et les métaux de la transition. De plus de 9000 composés ont été utilisés pour développer la nouvelle méthode PM6 à partir de

PM3 et PM5. Cela se compare à seulement 39 composés utilisés à MNDO, environ 200 composés utilisés à AM1, et d'environ 500 composés utilisés en PM3. Cette méthode est la plus utilisée pour les complexes d'inclusion. [5]

- **PM6-D3 (PM6 method with Grimme's D3 correction)** : La méthode PM6 avec la correction D3 de Grimme est utilisée pour la corrélation. Une paramétrisation ab initio cohérente et précise de la correction de dispersion fonctionnelle de densité (DFT-D) pour les 94 éléments H-Pu, plus une fonction simple pour les liaisons hydrogène. [6]

III.3. La mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est apparue en 1930, mais s'est développée à partir des années 1960, avec les progrès d'accessibilité et de performance des ordinateurs. Elle permet de déterminer l'énergie d'une molécule en fonction de ses coordonnées atomiques et de chercher des minima de l'énergie correspondant à des conformées stables.

Les méthodes de la mécanique moléculaire permettent le calcul de propriétés structurales et thermodynamiques de systèmes moléculaires comportant jusqu'à plusieurs milliers d'atomes. Les électrons n'y sont pas traités explicitement comme dans un calcul de mécanique quantique, mais les atomes y sont représentés par des masses ponctuelles chargées reliées les unes aux autres par des ressorts. Contrairement à la mécanique quantique, l'énergie des systèmes moléculaires ne provient pas de la résolution de l'équation de Schrödinger, mais elle est basée sur les lois de la mécanique classique (newtonienne) et l'utilisation d'un champ de force empirique dont les constantes décrivent les interactions entre atomes liés et non liés, obtenues par étalonnage de résultats expérimentaux.

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 :

$$E = E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dièdre}} + E_{\text{vander Waals}} + E_{\text{électrostatique}} \quad (\text{III.9})$$

Les variables du calcul sont les coordonnées internes du système : longueurs de liaisons, angles de valence, angles dièdres, ainsi que les distances entre atomes non liés dont les interactions sont représentées par un potentiel de van der Waals et un potentiel électrostatique le plus souvent de type Coulombien.

Habituellement, on distingue dans l'équation de l'énergie du champ de force les termes intramoléculaires concernant les atomes liés chimiquement (liaisons, angle, dièdres, etc.) des

termes intermoléculaires concernant les interactions entre les atomes non-liés chimiquement (électrostatiques, van der Waals, etc.).

Depuis les années 1970, de nombreux champs de force ont été développés et commercialisés, certains sont calibrés pour reproduire les propriétés de systèmes biologiques (CHARMM, AMBER, CVFF, ...), d'autres sont adaptés à de petites molécules organiques en phase condensée (OPLS, MM+, MM2, MM3, MM4...). Les champs de force diffèrent notamment par la fonction mathématique et les paramètres.

III.3.1. Les interactions intramoléculaires liantes

Les interactions entre atomes liés correspondent à des énergies de déformation des liaisons, des angles de valence et aux énergies de torsion :

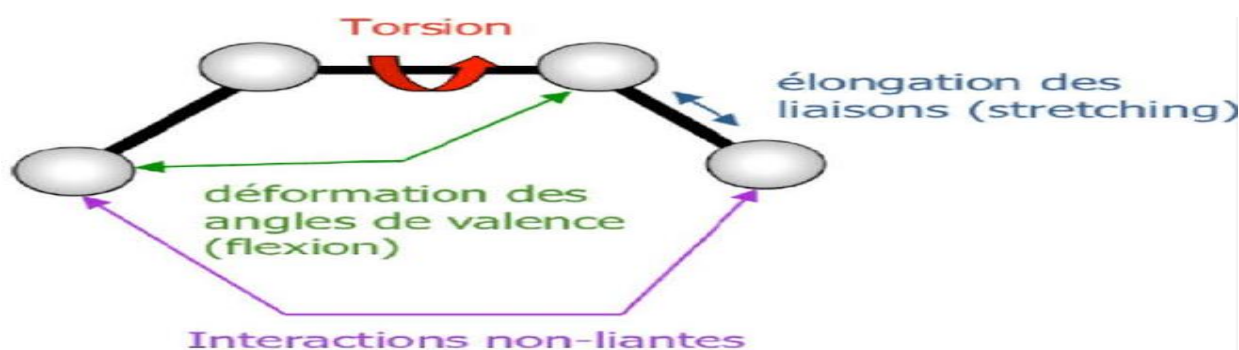


Figure III.01 : Les interactions intramoléculaires liantes.

$$E_{\text{intramoléculaire}} = E_{\text{élongation}} + E_{\text{flexion}} + E_{\text{torsion}} + E_{1-4} \quad (\text{III.10})$$

Avec :

$E_{\text{élongation}}$: l'énergie de déformation des longueurs de liaison.

E_{flexion} : l'énergie de déformation des angles de valence.

E_{torsion} : l'énergie de déformation des angles dièdres.

E_{1-4} : permet de tenir compte des interactions entre atomes séparés par plus de trois liaisons consécutives.

L'énergie d'élongation est calculée en considérant l'ensemble des liaisons de la structure moléculaire selon la formule :

$$E_{\text{élongation}} = \frac{1}{2} \sum_{\text{liaison}} K_{\text{élongation}} (l - l_0)^2 \quad (\text{III.11})$$

Avec :

K_{élongation} : la constante d'élongation pour la liaison considérée ; *l* la longueur réelle de la liaison considérée et *l*₀ la longueur de référence pour la liaison considérée.

L'énergie de pliage (flexion) est calculée en considérant l'ensemble des angles de valences de la structure moléculaire selon la formule :

$$E_{\text{pliage}} = \frac{1}{2} \sum_{\text{angles}} K_{\text{pliage}} (\theta - \theta_0)^2 \quad (\text{III.12})$$

Avec :

K_{pliage} : la constante de pliage pour la liaison considérée ; θ la valeur réelle de l'angle de valence considéré et θ_0 la valeur de référence pour l'angle de valence considéré.

Le potentiel de torsion permet de rendre compte de la déformation due aux variations de l'angle dièdre entre deux liaisons séparées par une troisième. Il est généralement exprimé par un développement en série de la fonction cosinus selon les deux formes suivantes :

$$E_{\text{Torsion}} = \sum_{n=0}^N \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma)) \quad (\text{III.13})$$

$$E_{\text{Torsion}} = \sum_{n=0}^N C_n \cos(\omega)^n \quad (\text{III.14})$$

Dans ces expressions, V_n et C_n sont des constantes paramétriques, ω représente l'angle de torsion, γ est le facteur de phase qui représente l'angle où l'énergie de torsion passe par un minimum et n la multiplicité qui représente le nombre de points minimum de la fonction lorsque la liaison est tournée de 360°.

III.3.2. Les interactions intermoléculaires non liantes à longue portée

III.3.2.1. Interaction électrostatique

L'interaction électrostatique entre différents centres de force d'une même molécule ou de deux molécules, peut être calculée par la loi de Coulomb comme une somme d'interactions entre des paires de charges ponctuelles q_i habituellement localisées sur les atomes :

$$E_{\text{Coulomb}} = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (\text{III.15})$$

Où : ϵ_0 représente la permittivité du vide, et N_A , N_B le nombre de charges ponctuelles dans les deux molécules.

III.3.2.2. Interaction de polarisation

Le phénomène de polarisation apparaît lorsque les molécules du système sont soumises à un champ électrique extérieur. Dans ce cas, les nuages électroniques des molécules se déforment. Cette déformation du nuage électronique se traduit par l'apparition de moments induits. L'énergie de polarisation peut se décomposer en deux contributions : la première, positive, représente l'énergie qu'il faut fournir au système pour qu'il se polarise (car le nuage électronique déformé ne correspond pas à une situation d'équilibre de la molécule isolée) ; la deuxième, négative, traduit la stabilisation due à l'interaction des moments induits avec les autres charges et moments multipolaires présents dans le milieu. Le système se polarise de telle sorte que la somme des deux (soit l'énergie de polarisation) est minimale.

III.3.3. Interactions intermoléculaires non liantes à courte portée

III.3.3.1. Interaction de Van der Waals

Les interactions de Van der Waals sont la combinaison de deux termes : un terme répulsif traduisant le recouvrement des nuages électroniques de même polarité à courtes distances et un terme attractif dû aux forces dispersives qui apparaissent instantanément durant les fluctuations des nuages électroniques.

En effet, les forces répulsives sont les plus locales et les plus intenses, leur portée est très courte et elles délimitent une sphère quasi impénétrable autour du noyau des atomes. L'énergie de répulsion est une fonction rapidement croissante lorsque la distance r , séparant les deux atomes, diminue. Elle est assez bien représentée par une fonction exponentielle :

$$E_{rep}^{vdW}(r) = \exp(-\alpha r) \quad (\text{III.16})$$

Ou par une loi en $(1/r)$ du type :

$$E_{rep}^{vdW}(r) = \left(\frac{\sigma}{r}\right)^n \quad (\text{III.17})$$

Avec une valeur de n pouvant aller de 9 à 16.

III.3.3.2. La liaison d'hydrogène

La liaison hydrogène est une interaction entre un hydrogène globalement déficient en électron et un atome de forte densité électronique portant un doublet d'électrons libres (O, N, F, Cl). Dernièrement, des études approfondies sur l'absorption de la lumière et les propriétés magnétiques des solutions et les arrangements des molécules dans les solides ont conduit à la conclusion que le même genre d'attraction se produit (bien que plus faible) lorsque l'Hydrogène

est lié au carbone. Dans certains cas, des liaisons hydrogène $\text{CH}\cdots\text{O}$ très faible existent. Des observations similaires suggèrent l'existence de liaisons hydrogènes faibles avec les atomes de chlore, tels que $\text{OH}\cdots\text{Cl}$.

Le modèle électrostatique, appliqué lorsque la distance intermoléculaire est grande, n'est pas suffisant pour décrire ces interactions particulières. A plus courte distance, les phénomènes de répulsion et de délocalisation électronique interviennent.

Le pont hydrogène (ou la liaison hydrogène) peut être très faible ($1\text{-}2\text{ kJ mol}^{-1}$) ou très forte (40 kJ mol^{-1} pour l'ion HF_2^-).

Plusieurs champs de force tiennent compte explicitement de la liaison d'hydrogène en ajoutant au terme de Lennard-Jones 12-6 un nouveau terme souvent décrit par une expression de la forme Lennard-Jones 12-10 entre l'atome d'hydrogène donneur et l'hétéroatome accepteur.

$$E(r) = \frac{A}{r^{12}} - \frac{C}{r^{10}} \quad (\text{III.18})$$

III.3.4. Minimisation de l'énergie

La mécanique moléculaire nous permet de minimiser l'énergie calculée. Le rôle de la minimisation est essentiellement de relaxer la structure initiale et d'éliminer les mauvais contacts inter atomiques.

Les structures « minimisées » correspondent généralement au minimum local le plus proche de la structure de départ plutôt qu'au minimum global d'énergie.

La minimisation permet aussi de trouver le minimum d'énergie potentielle dans le champ de force étudié et sous les contraintes imposées. Ces méthodes autorisent généralement des changements de conformation plus importants grâce à la réduction du nombre et de la nature des variables ou la simplification du champ de force.

Les méthodes de minimisation sont basées sur le calcul des dérivées de la fonction d'énergie et utilisent des processus itératifs : à partir de l'énergie potentielle et du gradient, calculés pour un jeu de coordonnées, ces algorithmes génèrent un nouveau jeu de coordonnées correspondant à une énergie potentielle plus basse.

III.4. La dynamique moléculaire

Les premières simulations de dynamique moléculaire remontent à la fin des années 1950 et au début des années 1960 pour des systèmes plus importants.

Cette technique a pour but de simuler le mouvement des atomes au cours du temps pour une température supérieure à 0°K à partir de l'intégration des équations de Newton ou de Hamilton. Ce mouvement correspond à des vibrations autour d'un minimum d'énergie ou au passage d'un minimum à un autre : la dynamique moléculaire permet donc de s'extraire d'un minimum local.

$$\mathbf{F}_i = m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i(t)}{dt^2} \quad (\text{III.19})$$

Cette équation décrit le mouvement d'une particule de masse m_i de coordonnées $\mathbf{r}_i(t)$ qui subit une force \mathbf{F}_i . Les ensembles thermodynamiques générés sont le plus souvent de type NVE (ensemble microcanonique), NVT (ensemble canonique) ou NPT (ensemble isobare isotherme).

Chacune de ces trois lettres caractérise une grandeur conservée au cours de la simulation ; N désigne le nombre de particules, E l'énergie du système, T sa température et P sa pression.

Lors d'un pas d'intégration (Δt) de dynamique moléculaire, la force agissant sur chaque atome i au temps t est évaluée par dérivation de l'énergie potentielle par rapport aux coordonnées atomiques \mathbf{r}_i , puis les coordonnées et les vitesses des atomes au temps $t + \Delta t$ sont calculées par intégration numérique sur l'intervalle Δt de l'équation (20). Ces étapes sont répétées à chaque pas d'intégration. [1]

Les références bibliographiques

- [1] **Djebnoue Fateh**, mémoire magister. Étude théorique des complexes d'inclusion edaravone/ β -cyclodextrine par la mécanique quantique basée sur les méthodes PM3 et ONIOM. Université 08 mai 1945 Guelma, 2012.
- [2] **J. Debord**, Introduction à la modélisation moléculaire, 2004, pp.37-41.
- [3] **E. Schrödinger**, Ann.Phys. Leipzig, 79, pp.361, 489, 734, 1926.
- [4] **Andrews, D. H.** Phys. Rev, 36, pp.544. 1930.
- [5] **Hezil, Fouzia ; Louar, wissam.** Mémoire de mastère en chimie. Etude théorique pour évaluer la toxicité des composés organiques aromatiques. Université Larbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi, 2022.
- [6] **S.Grimme, J.Antony, S.Ehrlich, H.Krieg**, the journal of chemical physics 132, 15410, 2010.
<http://openmopac.net>

Chapitre IV :
Résultats et analyse

IV.1. Introduction

Les cyclodextrines sont des macromolécules qui constituent une famille d'oligosaccharides cycliques. Elles sont actuellement au centre de recherches scientifiques récentes car elles conviennent à de multiples applications en agroalimentaire, en écologie, en cosmétologie et notamment en industrie pharmaceutique. Les cyclodextrines possèdent une structure torique en forme de cage (Figure ci-dessous), dans laquelle les groupes hydroxyles (OH) polaires sont localisés à l'extérieur lui conférant un caractère hydrophile, tandis que la cavité centrale est apolaire et relativement hydrophobe. L'amphiphilité des cyclodextrines leur permettent ainsi d'encapsuler dans leur cavité des molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau. Ce comportement nous a poussés à étudier cette remarquable propriété pour cerner les mécanismes qui régissent les complexes d'inclusion dans le but de proposer éventuellement des molécules à visée pharmacologique pouvant donner lieu à des substances médicamenteuses.

Les pesticides sont utilisés pour lutter contre les mauvaises herbes, les insectes et les maladies des plantes, mais la majorité n'est plus utilisée à cause de leur : dégradation, photolyse, évaporation et ruissellement de surface. Le complexe d'inclusion est l'une des nombreuses stratégies de prévention de la dégradation des pesticides à l'aide de cyclodextrines. La formulation des complexes de pesticides avec β -CD peut augmenter considérablement leur solubilité dans l'eau, leur stabilité, leur biodisponibilité et leur bioactivité [1-3].

Récemment, Martina Dragone et al. [4] ont étudié expérimentalement l'encapsulation pesticide (Monuron) avec la β -CD pour tester son affinité pour les CD. À notre connaissance, la complexation de β -CD avec monuron n'a pas encore été étudiée théoriquement. Cependant, leurs résultats ne peuvent pas élucider clairement la géométrie exacte du complexe et expliquer la nature des liaisons intermoléculaires impliquées dans la formation de ce dernier.

Ces travaux ont attiré notre attention et nous nous sommes proposés donc d'élaborer une étude théorique du complexe monuron/ β -CD, afin d'apporter notre contribution conjointement avec l'expérience en adoptant une méthodologie de travail qui consiste à utiliser plusieurs méthodes de calcul de la chimie quantique, pour déterminer la structure géométrique optimale du complexe et caractériser la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôte et invitée.

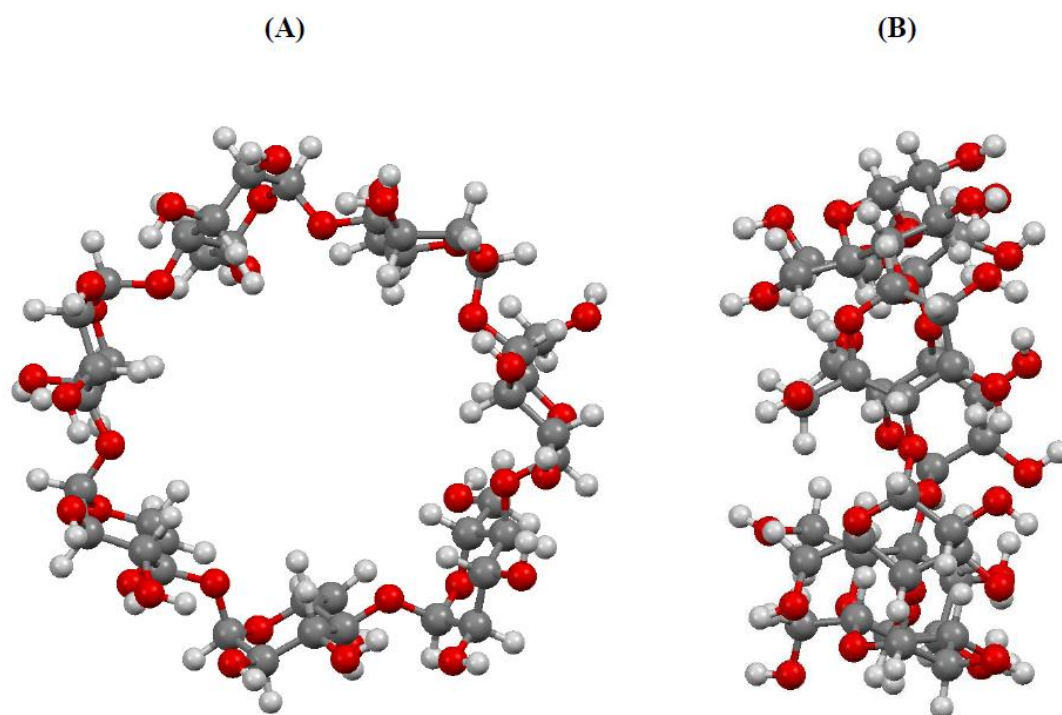


Figure IV.01 : Structure moléculaire de la β -CD, (A) ; Vue horizontale et (B) ; Vue latérale.

IV.2 Méthodologie de calcul

Tous les calculs ont été effectués en utilisant les logiciels Gaussien 09 [5] et MOPAC 2016 package [6]. La structure initiale de β -CD est construite avec CS Chem3D Ultra (version 10, logiciel Cambridge) de la structure cristalline [7] et entièrement optimisée par la méthode semi empirique PM6-D3, tandis que la structure initiale de chlorophane a été construite par le constructeur du module Hyperchem [8]. (Figure IV.2) ensuite optimisée avec la méthode PM6-D3.

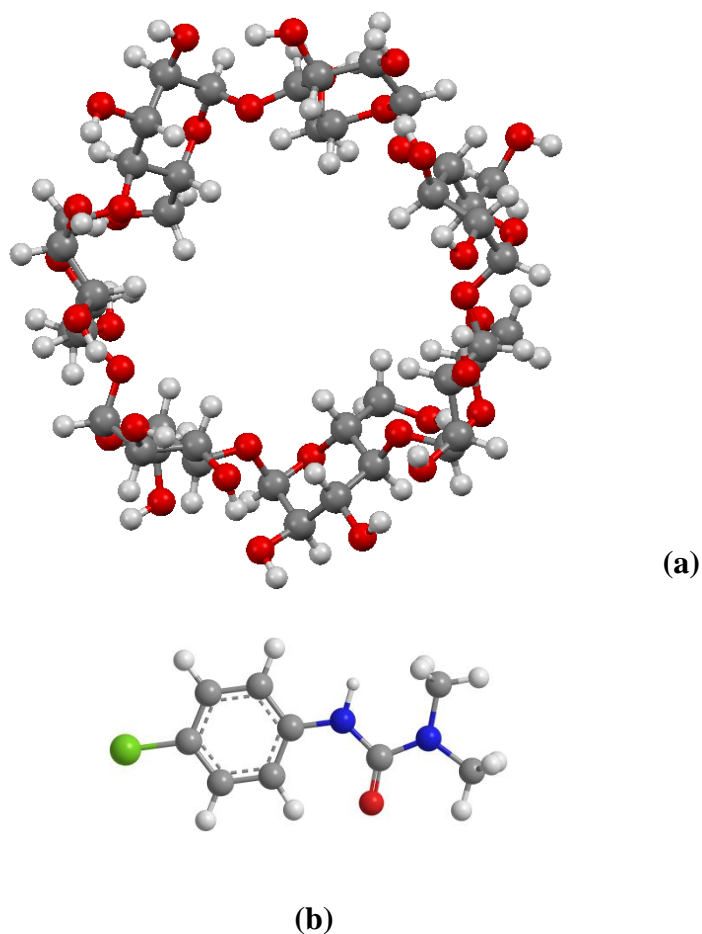


Figure. IV.02: Les structures géométriques de la β -CD (a) et le monuron (b) optimisées par PM6-D3.

Le processus d'inclusion suivi dans notre travail a été décrit par Liu et col [9] dont lequel les oxygènes glycosidiques de la molécule hôte (β -CD) sont placés dans le plan XY, leur centre est défini comme le centre d'origine des coordonnées du système total.

Le procédé d'inclusion est exécuté en maintenant fixe les coordonnées de la β -CD et en déplaçant la molécule invitée, placée sur l'axe OZ, par translation. Les différentes positions relatives entre le monuron et la β -CD sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de référence (N^*) dans la molécule invitée et l'origine des coordonnées (du plan équatorial du β -CD).

Nous avons envisagé deux modèles d'inclusion pour s'introduire dans la cavité de la β -CD (Figure IV.3)

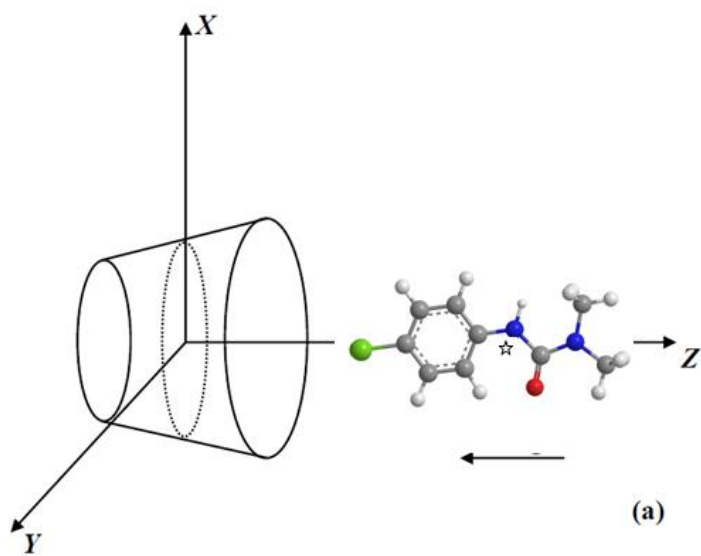
* **Le modèle A** suivant la figure IV.3.a

* **Le modèle B** suivant la figure IV.3.b

Le monuron située à une distance de 8 \AA de l'origine des coordonnées cartésiennes, est rapprochée manuellement de la cavité de la β -CD tout au long de l'axe OZ, par pas de 1 \AA jusqu' au point -8 \AA .

Après la localisation du minimum dans la translation, la molécule (monuron) a subi des rotations autour de l'axe OZ par angle de 30° de 0° à 360° afin d'explorer plus d'espace conformationnel. A chaque position le système est optimisé sans restriction en utilisant la méthode semi empirique PM6-D3. Ainsi il est possible de localiser le minimum absolu.

On note que l'utilisation de ces minimums locaux permet à la fois de tracer les courbes de l'énergie de complexation en fonction de la distance entre l'atome de référence et le centre de la β -CD selon l'axe OZ.



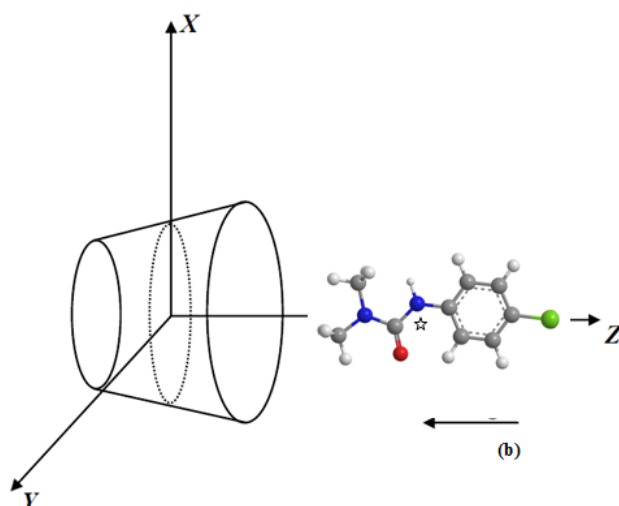


Figure IV.03 : Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion **(a)** le modèle A et **(b)** le modèle B.

IV.3 Analyse des résultats

On rappelle que l'énergie de complexation est obtenue à partir de l'équation (IV.1) [10]

:

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\beta\text{-CD}} + E_{\text{invitée}}) \quad (\text{IV.1})$$

$E_{\beta\text{-CD}}$: L'énergie de la β -CD avant la complexation.

$E_{\text{invitée}}$: L'énergie de la molécule invitée avant la complexation.

E_{complexe} : L'énergie du complexe.

IV.3.1 Recherche du minimum

La recherche préliminaire du minimum global a été réalisée par la méthode semi empirique PM6-D3 car un grand nombre d'études théoriques sur les complexes d'inclusions ont été réalisés avec cette approche qui s'est avérée adéquate pour le traitement des macromolécules.

Le processus d'inclusion est illustré sur le tableau IV.1. Pour le modèle A le minimum est localisé au point $Z = 6\text{\AA}$, ($E = -51,77231$ kcal/mol).

Pour le modèle B, le minimum est localisé à la distance $Z = -7\text{\AA}$, l'énergie de complexation est de -43,63675 kcal/mol.

On note que dans le processus d'inclusion, l'énergie de complexation est négative, ce qui nous permet d'affirmer que la complexation de monuron dans la β -CD est thermodynamiquement favorable.

Tableau IV.01 : Energies de complexation en kcal mol du complexe d'inclusion : **monuron** / **β -CD** à différentes positions (Z) pour les deux modèles, calculées avec la méthode PM6-D3.

Configurations de l'inclusion	Modèle A		Modèle B	
	E complexe	E complexation	E complexe	E complexation
-8	-1446,04087	-33,00974	-1733,97576	-20,94463
-7	-1746,00711	-32,97598	-1756,66788	-43,63675
-6	-1746,27283	-33,2417	1749,55349	-36,52236
-5	-1745,76932	-32,73819	-1747,89364	-34,86251
-4	1748,3269	-35,29577	-1743,38876	-30,35763
-3	-1750,27637	-37,24524	-1743,26878	-30,23765
-2	-1746,65712	-33,62599	-1747,93933	-34,9082
-1	-1747,22426	-34,19313	-1747,53975	-34,50862
0	-1748,66092	-35,62986	-1745,30875	-32,27762
1	-1756,53016	-43,49903	-1746,34292	-33,31179
2	-1754,64125	-41,61012	-1748,45862	-35,42749
3	-1746,65712	-33,62599	-1734,68633	-21,6552
4	-1463,97817	-50,94704	-1748,37824	-35,34711
5	-1748,3269	-35,29577	-1749,15933	-36,1282
6	-1764,80344	-51,77231	-1743,66971	-30,63858
7	-1764,68425	-51,65312	-1744,62993	-31,5988
8	-1764,36281	-48,33168	-1752,53657	-39,50544

Les structures qui correspondent au minimum d'énergie dans les deux modèles A et B obtenues avec PM6-D3 sont présentées sur la (**Figure.IV.4**). Pour le modèle A, la molécule invitée est encapsulée totalement dans la cavité de la β -CD.

Dans le cas du modèle B la molécule invitée est encapsulée partiellement dans la cavité de la β -CD, ce qui explique pourquoi l'énergie de complexation dans le modèle A est inférieure à celle du modèle B.

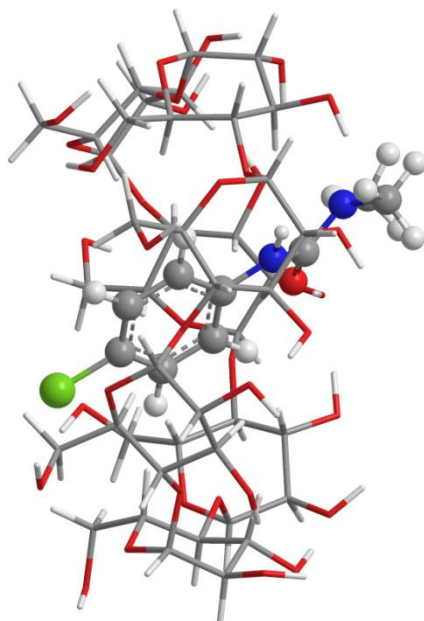
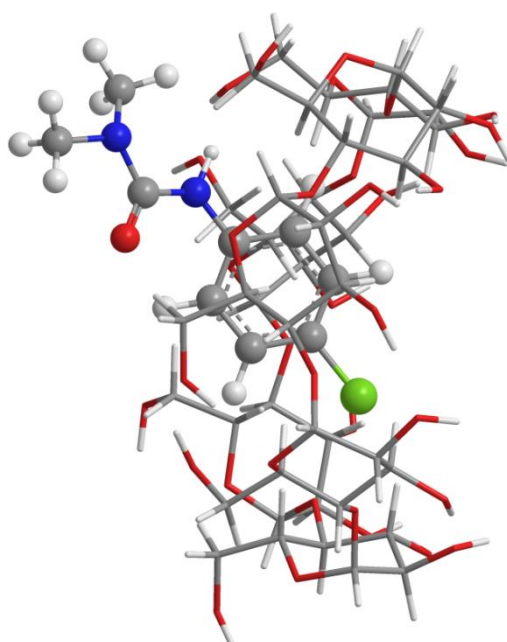
**Modèle A****Modèle B**

Figure IV.4: La structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM6-D3 pour les deux modèles.

Tableau IV.02 : Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes monuron/ β -CD, dans le vide.

PM6-D3	Monuron	β -CD	Modèle A	Modèle B
E	-36.80845	-1676.22268	-1764.80344	-1756.66788
ΔE			-51.77231	-43.63675
E _{HOMO} (eV)	-8.772	-10.588	-9.234	-9.003
E _{LUMO} (eV)	-0.15	0.181	-0.539	-0.353
(E _{HOMO} -E _{LUMO}) (eV)	-8.622	-10.769	-8.695	-8.65
μ	-4.461	-5.2035	-4.8865	-4.678
η	-4.311	-5.3845	-4.3475	-4.325
S	-0.417683006	-0.185718265	-0.230017251	-0.231213872
Ω	-2.308109603	-2.514292158	-2.746162421	-2.529905665

Tableau IV.03 : Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes monuron/ β -CD, dans l'eau.

PM6-D3	Monuron	β -CD	Modèle A	Modèle B
E	-49.31455	-1755.09871	-1824.12011	-1812.88237
ΔE			-19.70685	-8.46911
E _{HOMO} (eV)	-9.027	-10.675	-9.212	-9.225
E _{LUMO} (eV)	-0.439	0.04	-0.689	-0.686
(E _{HOMO} -E _{LUMO}) (eV)	-8.588	-10.715	-8.523	-8.539
μ	-4.733	-5.3175	-9.901	-4.9555
η	-4.294	-5.3575	-4.2615	-4.2695
S	-0.2328	0.1866	-0.2346	-0.2342
Ω	-2.6084	-2.6388	-11.5017	-2.8758

Les énergies de complexation sont égales à -51.77231kcal/mol pour le modèle A et -43.63675 kcal/mol pour le modèle B. On constate une différence d'énergie de 8,13 kcal/mol entre les deux modèles. En général, le complexe ayant la valeur d'énergie la plus négative est considérée comme le plus favorisé (modèle A).

Les énergies de l'HOMO et LUMO sont des paramètres importants dans les calculs de la chimie quantique. L'HOMO représente la capacité pour donner un électron et LUMO représente la capacité pour gagner un électron. Le gap énergétique entre l'HOMO et LUMO (E_{HOMO}-LUMO) est un des facteurs de stabilité les plus importants des espèces chimiques [11].

La stabilité des produits chimiques est directement liée au gap énergétique $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ et de plus, les grandes valeurs du gap énergétique tendent à avoir de forte stabilité. Les résultats calculés sont rapportés dans les **Tableau IV.02** et **IV.03**. Le gap énergétique $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ pour le modèle A ' a été obtenu plus grand par rapport aux autres complexes, cela suggère que ce complexe est plus stable.

Pour les complexes les plus stables, les paramètres physiques tels que le potentiel chimique électronique (μ), hardness (η) et la stabilité (S), sont déterminées selon les formules si dessous

$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2 \text{ (IV.2)}$$

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

$$S = 1/\eta \text{ (IV.4)}$$

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

Les valeurs de μ des complexes monuron / β -CD, diffèrent des molécules invitées isolé et 'hôte comme indiqué dans **les tableaux IV.02** et **IV.03**.

La molécule de monuron à une valeur de $\mu = -4.461 \text{ eV}$ supérieure à celles de la β -CD ($\mu = -5.2035 \text{ eV}$), le monuron agit comme donneurs d'électrons dans les complexes d'inclusion.

L'électrophilicité des composants a été calculé en utilisant l'équation (IV.2)

La polarité de la cavité des CDs est également prise en considération avant et après la formation des complexes d'inclusion les plus stables. La polarité de la cavité des CDs a changé après l'inclusion de l'invité dans la cavité.

IV.3.2 Les paramètres géométriques

Dans le **tableau IV.04**, nous présentons les paramètres géométriques (Longueurs de liaison, et angles dièdres) de la molécule (monuron) avant et après complexation, calculés par la méthode PM6-D3 pour les structures les plus stables dans les modèles A et B. À partir des résultats de monuron complexée, il est clair que la structure géométrique est complètement altérée. Cette altération est très signifiante à travers la grande variation des angles dièdres de

monuron qui a subi une grande distorsion pour adopter une conformation spécifique menant à la formation du complexe le plus stable. Ces changements conformationnels de la molécule invitée sont dictés par l'adaptation stérique.

Tableau IV.04: Paramètres géométriques de monuron avant et après l'inclusion dans la β -CD, Longueurs de liaison (Å), et Angles dièdres ($^{\circ}$) calculés par la méthode PM6-D3.

	Monuron libre	Modèle A	Modèle B
Longueurs de liaison(Å)			
O(149)-C(153)	1.2423	1.2315	1.2367
N(151)-C(153)	1.4061	1.4900	1.4645
H(170)-C(158)	1.0927	1.0811	1.0798
C(152)-N(151)	1.4374	1.4471	1.4221
N(150)-C(156)	1.4913	1.5034	1.5132
Cl(148)-C(160)	1.7309	1.7256	1.7473
Angles dièdres ($^{\circ}$)			
C(152)-N(151)-C(153)- O(149)	-19.7547	12.7547	23.7547
C(152)-N(151)-C(153)- N(150)	159.9080	120.4356	140.5644
Cl(148)-C(160)-C(158)- C(154)	179.5485	111.5467	127.4352
Cl(148)-C(160)-C(158)- H(170)	11.3456	-0.7441	15.5678
C(158)-C(160)-C(159)- C(155)	45.5678	0.7655	54.7689
C(158)-C(160)-C(159)- H(171)	13.8906	-178.9446	34.5643
Cl(148)-C(160)-C(159)- C(155)	-0.4532	-178.9019	-14.6987

Références bibliographiques

- [1] Koner, A.L., Ghosh, I., Saleh, N., Nau, W.M., Supramolecular encapsulation of benzimidazole-derived drugs by cucurbituril, *Can. J. Chem.* 89 (2011) 139–147.
- [2] Ghosh, I., Nau, W.M., The strategic use of supramolecular pKa shifts to enhance the bioavailability of drugs. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 64 (2012) 764–783.
- [3] Liu, Q., Tang, Q., Xi, Y.Y., Huang, Y., Xiao, X., Tao, Z. G., Wei, Host-guest interactions of thiabendazole with normal and modified cucurbituril: ¹H NMR, phase solubility and antifungal activity studies. *Supramol. Chem.* 27 (2015) 386–392.
- [4] Martina Dragone 1, Getasew Shitaye 1,2, Gianluca D’Abrosca 1, Luigi Russo 1, Roberto Fattorusso 1, Carla Isernia 1, Gaetano Malgieri 1 and Rosa Iacovino 1 Inclusions of Pesticides by Cyclodextrin in Solution and Solid State: Chlorpropham, Monuron, and Propanil, *Molecules* 2023, 28, 1331.
- [5] Gaussian, Inc., Wallingford CT, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D.J. Fox (2009).
- [6] MOPAC James J.P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, 2016 <http://OpenMOPAC.net2016>.
- [7] Chem 3D Version 6.0, Cambridge software.
- [8] Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc
- [9] Chem 3D Version 6.0, Cambridge software.
- [10] Liu, L., Guo, Q.-X.: Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 50, 95–103 (2004).
- [11] Karelson, M., Lobanov, V.S., Katritzky, R. *Chem Rev* 96 (1996) 1027–1043.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude théorique au niveau moléculaire du processus d'inclusion du monuron dans la β -cyclodextrine, en basant sur des résultats expérimentaux qui montrent une inclusion de stœchiométrie 1:1.

Notre première démarche a consisté en une recherche préliminaire du minimum global par la méthode PM6-D3 pour trouver la structure la plus stable des deux modèles et nous avons trouvé que l'énergie de complexation dans le modèle A est inférieure à celle du modèle B parce que le monuron est encapsulé totalement dans la β -CD dans le cas du modèle A c'est-à-dire le modèle A est le plus favorisé.

Pour confirmer les résultats des énergies de complexation nous avons calculé le gap énergétique $\Delta(E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}})$, et nous avons atteint que le modèle A est le plus favorable énergiquement que le modèle B.

L'analyse de la géométrie, montre que la structure du monuron complexée est complètement altérée. Cette altération est très significative à travers la grande variation des angles dièdres du monuron qui a subi une grande distorsion pour adopter une conformation spécifique menant à la formation du complexe le plus stable.