

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université 20 Août 1955 Skikda
Faculté : science et technologie
Département : Génie des procédés
Réf : D012124015D

جامعة سكيكدة 20 أوت 1955
كلية : علوم وتكنولوجيا
قسم : هندسة الطرائق
المرجع: D012124015D



Thèse présentée en vue de l'obtention Du diplôme de

Doctorat LMD en

Filière : Hygiène et Sécurité Industrielle

Spécialité: Sécurité des procédés industrielles et maitrise des risques

Titre :

**Etude par modélisation moléculaire de la stabilité d'un polluant organique
par les cyclodextrines**

Présentée par :

AHLEM BENMERABET

Soutenue Le 25/06/ 2024

Devant le jury

*Président :	M ^f Youcef Zennir	Pr	Université 20 Août 1955 Skikda
*Directeur de thèse :	M ^f Abdelaziz Bouhadiba	Pr	Université 20 Août 1955 Skikda
*Examinatrices :	M ^d M. Khelfaoui	MCA	Université 20 Août 1955 Skikda
	M ^d L. Nouar	Pr	Université 08 Mai 1945-Guelma
	M ^d F. Madi	Pr	Université 08 Mai 1945-Guelma

Dédicace

Je dédie ce travail, résultat de plusieurs années d'efforts et d'études, accompagné d'un profond amour :

A mes chers parents ; Pour leur amour...pour tous leurs sacrifices... Pour tout encouragement qu'il me transmet...
J'espère que je réalise aujourd'hui l'un de leurs vœux les plus

Chers

A mon cher frère unique

A ma chère sœur et toute sa petite famille

A mon cher époux, dont la gentillesse, la compréhension et la largesse d'esprit, m'ont été le meilleur appui et m'ont permis de continuer mon parcours

A mon petit-fils Anes, ma joie ; ma lumière, mon piston
d'aller à fond vers le succès

J'adresse aussi ma belle-famille par mes chaleureux remerciements

Un très grand merci à toutes les personnes que j'aime et qui m'aiment.

Remerciement

Cette thèse est le fruit d'un long travail qui a été réalisé sous la direction du Mr Bouhadiba Abdelaziz professeur à l'université du 20 Août 1955 Skikda. Je lui suis très reconnaissante pour sa disponibilité, ses précieux conseils et toutes les discussions fertiles. J'atteste que sa compétence, son goût de la rigueur ainsi que sa persévérance m'ont guidée vers la perfection de ce travail.

J'adresse mes plus vifs remerciements à monsieur Professeur Zennir Youcef, directeur de l'institut des sciences et techniques appliquées (ISTA) et responsable de la formation doctorale en Hygiène et Sécurité Industrielle à l'université du 20 Août 1955 Skikda pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.


Je remercie également Madame Nouar Leila et madame Madi Fatiha nos respectueuses professeures à l'université du 08 Mai 1945 Guelma d'avoir acceptées d'évaluer et d'examiner cette thèse.

Je tiens aussi à exprimer mes sincères remerciements à madame Khelfaoui Malika MCA à l'université du 20 Août 1955 Skikda pour l'honneur qu'elle me fait d'accepter d'être examinatrice scientifique de cette thèse.

Un vif remerciement est adressé aux personnes qui m'ont encouragée et m'aidée à finaliser ce modeste travail.

TABLE DES MATIETRES

LISTE DES FIGURES	I
LISTE DES TABLEAUX	II
Liste des abréviations	III
Abstract	V
Résumé	VI
ملخص	VII
Préambule	VIII
Introduction générale	1
Chapitre I : Démarche d'évaluation du risque chimique	8
I.Introduction	8
II.Concepts du risque chimique	8
II.1. Définition du risque chimique	8
II.2. Modalités d'exposition aux risques chimiques	8
II.3. Impact du risque chimique	9
II.4. Classification du risque chimique	9
II.4.1. Réglementation visant le risque chimique	9
II.4.2. Les classes du risques chimiques	10
III. Démarche d'évaluation du risque chimique	12
III.1. Qu'est-ce qu'une démarche d'évaluation de risque chimique ?	12
III.2. Les étapes de l'évaluation du risque chimique	12
III.3. Méthodes d'analyse du risque chimique	13
III.4. Le déroulement de la démarche d'évaluation du risque chimique	14
IV. Précautions et recommandations vis-à-vis le risque chimique	14
V.Conclusion	16
Chapitre II. Représentation de la Molécule Trichloroéthylène	19
I. Représentation de la Molécule Trichloroéthylène	19
I.1.Description et propriétés	19
I.1.1.Propriétés physiques	19
I.1.2.Propriétés chimiques	21
I.2.Utilisation du TCE	21
II. Etude de Trichloroéthylène en point de vue HSE	22
II.1.Les Risques présentés par le Trichloroéthylène	23
II.2. Recommandations	24

Chapitre III. Les Cyclodextrines et Le Complexe D'inclusion	35
I. Les cyclodextrines	35
I.1. Généralité	35
I.2. L'histoire des Cyclodextrines (CDs)	36
I.3. Structure et propriétés physico-chimiques des cyclodextrines	36
I.3.1. Structure des CDs	36
I.3.2. Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines	37
I.4. Les CDs natives et les CDs modifiées	39
I.4.1. Les CDs natives	39
I.4.1.1. Toxicité des Cyclodextrines	39
I.4.1.2. Le choix de la β -CD	39
I.4.2. Les CDs modifiées	40
I.5. Utilisations des CDs	42
II. La Complexation et les types de complexes d'inclusion	45
II.1. La complexation	45
II.2. Les types de complexes d'inclusion	45
II.3. Les étapes d'inclusion	46
II.4. Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires	47
II.5. Conséquences de la complexation	48
Chapitre IV. Modélisation Moléculaire et les Méthodes de Calcul	57
I. Introduction	57
II. Objectifs de la modélisation moléculaire	58
III. Les méthodes de Calcul	59
III.1. La mécanique Quantique	61
III.1.1. Méthodes ab-initio	62
III.1.2. Méthodes semi-empiriques	64
III.1.3. Théorie de la fonctionnelle de la densité DFT	66
III.1.3.1. Les classes des approximations de la DFT	67
III.1.3.2. Les bases d'orbitales	69
III.2. Mécanique Moléculaire	71
III.2.1. La forme de la Fonctionnelle	73
III.2.2. Le champ de force	73
III.3. La Dynamique Moléculaire	75
 La méthode Monte Carlo	76
Chapitre V: Résultats et Discussion	86
I. Introduction	86
II. Méthodes de calcul	89

III.Résultats et discussion	91
III.1.Calculs des énergies de complexation	91
III.2.Propriétés thermodynamiques des procédés d'inclusion	93
III.3.Calculs DFT des écarts d'énergie HOMO, LUMO, HOMO–LUMO et le Moment Dipolaire	94
III.4.Caractérisation des interactions intermoléculaires non Covalentes	97
III.5.Analyse de Décomposition de Charge	98
III.6.Simulations d'amarrage à Monte-Carlo	98
IV.Récapitulatif	102
Conclusion Générale	111

LISTE DES FIGURES

Figure II.1: Formule chimique du Trichloroéthylène (TCE)	19
Figure II.2: Etiquette de danger de trichloroéthylène TCE.....	24
Figure III.1: représentation de la composition chimique et les structures des CDs (α -CD, β -CD, γ - CD).....	35
Figure III.2 : Illustration de la structure géométrique tronconique des CDs	37
Figure III.3 : La Structure de l'Hydroxypropyl- β -Cyclodextrine (HP- β -CD).....	41
Figure III.4 : Position des groupements hydroxyles dans une unité glucose	42
Figure III.5 : Illustration schématique de la formation du complexe d'inclusion entre CD comme hôte et un substrat comme invité (complexe : Hôte- Invitée)	45
Figure III.6 : Illustration des complexes d'inclusion selon les différentes stœchiométries existantes 1:1 / 2:1/ 1:2 / 2:2	46
Figure IV.1: Schémas représentant la classification des méthodes de la modélisation moléculaire	60
Figure V.1: Systèmes de coordonnées décrivant le processus de complexation entre HP- β -CD et TCE pour les modes A et B	90
Figure V.2: Vues face (a) et profil (b) de l'inclusion complète du TCE à l'intérieur du HP- β -CD de la configuration la plus stable du complexe formé (TCE/HP- β -CD)	92
Figure V.3: Orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO du complexe TCE/HP- β - CD.....	96
Figure V.4 : L'isosurface IGM (isovaleur 0,002 a.u.) du complexe TCE/HP- β - CD.	97
Figure V.5 : Courbes d'énergie potentielle calculées dans des simulations MC du TCE dans le β -CD en présence d'eau.....	100
Figure V.6 : Courbes d'énergie potentielle calculées dans les simulations MC du TCE dans l'HP- β -CD dans l'eau	100

LISTE DES TABLEAUX

Tableau II.1: Propriétés physiques du Trichloroéthylène.....	20
Tableau.II.2 : valeurs d'exposition professionnelle au TCE dans différents pays	22
Tableau III.1 : propriétés physicochimiques des CDs (α , β , γ -CD)	46
Tableau V.1 : Les énergies de complexation entre le TCE et les cyclodextrines (β -CD et HP- β -CD) calculé au niveau BLYP-D4/def2-SVP-gCP (kcal/mol) dans la phase gazeuse	91
Tableau V.2 : Les paramètres énergétiques pour TCE/HP- β -CD (-4A) et TCE/ β -CD (-4B) calculés avec BLYP-D4/def2-SVP-gCP dans la phase gazeuse	93
Tableau V.3 : Orbitales frontières, écarts HOMO-LUMO et moments dipolaires pour les systèmes β -CD, HP- β -CD, TCE, TCE/ β -CD et TCE/HP- β -CD calculés à la PBEh-3c (valeurs comprises entre parenthèses) et les niveaux théoriques de BLYP-D4/def2-SVP-gCP dans les phases de solvant gazeux et aqueux.....	95
Tableau V.4 : Analyse de décomposition de charge (CDA) et analyse de décomposition de charge étendue (ECDA) pour les complexes TCE/ β -CD et TCE/HP- β -CD.....	98
Tableau V.5 : Valeurs énergétiques calculées à partir de la simulation MC des Complexes TCE/ β -CD et TCE/HP- β -CD dans l'eau	101

Liste des abréviations

α -CD : Alpha-cyclodextrine.

β -CD : Beta-Cyclodextrine.

γ - CD: Gamma-Cyclodextrine.

AM1: Austin Model 1.

AIM: Atome In Molecul.

AMBER: Assisted Method Building and Energy Refinement.

B3LYP : Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr.

C: Carbone.

CC: coupledCluster.

CD : Cyclodextrine.

CGTase: Cyclodextrine Glyco-Transferase

CHARMM : Chemistry at HARvard using Molecular Mechanics

CI: Configuration Interaction

CNDO: Complete Neglect of Differential Overlap

CSD: Cambridge Structural Data

DFT: Density fonctional Theory (Théorie de la Fonctionnelle de la densité)

DM: Dynamique Moléculaire.

EA: Electroaffinité.

ES: Equation de Schrödinger

GGA: Generalized Gradient Approximation.

GTO: Gaussian Type Orbital.**H**: Hydrogène.

HF: Hartree Fock.

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital.

HSE: Hygiène, Sécurité et Environnement.

INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap.

IR: Infra-Rouge

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

LDA : Local Density Approximation.
LYP : Lee, Yang et Parr.
MM : Molecular Mechanics.
MP: Moller Plesset.
MQ: Mécanique Quantique.
NBO : Natural bond orbitals.
NDDO : Neglect of Diatomic Differential Overlap.
MNDO : Modified Neglect of Diatomic Overlap.
OM: Orbital Moléculaire.
PBD: brokhaven Protein Data.
PM3 : Parameterized Model number 3.
PM6 : Parameterized Model number 6.
STO: Slater Type Orbital.
TCE:Trichloroéthylène
TIP3P: Transferable Intermolecular Potential 3 Point
UV: Ultra Violet
Z : Electrogravité

Abstract:

This thesis aims to study the complexation of two host molecules, which are β -CD and HP- β -CD with the organic pollutant trichloroethylene (TCE).

The inclusion process is evaluated in an in-depth way, by the calculation of the different complexation energies as well as the calculation of the thermodynamic parameters using various methods, speaking of the DFT/BLYP-D4 and PBEh-3c methods in addition to the HOMO, LUMO and HOMO-LUMO gap calculations which give a good overview of the encapsulation performed, on the other hand a selection of the most stable conformations was made by looking for non-covalent intermolecular interactions: the weak Van der Waals bonds and the hydrogen bonds, which play a driving and conductive role and even stabilize the complexes formed, a series of methods were used citing the IGM method, the charge decomposition method and its extended version (CDA and ECDA) for the evaluation of charge transfer.

The interpretation of the results suggests that the complexation process is thermodynamically favorable and ensures good stability of the TCE/ β -CD and TCE/HP- β -CD complexes.

To strengthen the reliability of the results, Monte Carlo simulations, the aim of which is to achieve an optimal understanding of complexation, carried out an additional study.

Finally, this work has proven the benefits of the complexation technique in the preservation of health, safety and the environment.

Keywords: β -cyclodextrin; hydroxypropyl- β -cyclodextrin; Trichloroethylene; complexation, non-covalent interactions; functional density theory; HOMO-LUMO; Monte Carlo simulations

Résumé:

Cette thèse vise à étudier la complexation de deux molécules hôtes qui sont la β -CD et HP- β -CD avec le polluant organique trichloroéthylène (TCE).

Le processus d'inclusion est évalué d'une façon approfondie, par le calcul des différentes énergies de complexation ainsi que le calcul des paramètres thermodynamiques en utilisant diverses méthodes, parlant des méthodes DFT/BLYP-D4 et PBEh-3c outre que les calculs HOMO, LUMO et HOMO-LUMO gap qui donnent un bon aperçu sur l'encapsulation réalisée, d'autre part une sélection des conformations les plus stables été faite en recherchant les interactions intermoléculaires non-covalentes : les faibles liaisons Van der Waals et les liaisons d'hydrogène, qui jouent un rôle motrice et conducteur et même stabilisant des complexes formés, une série de méthodes été employée citant la méthodes IGM, la méthode de décomposition de charge et sa version étendue (CDA et ECDA) pour l'évaluation du transfert de charge.

L'interprétation des résultats évoque que le processus de complexation est thermodynamiquement favorable et assurant une bonne stabilité des complexes TCE/ β -CD et TCE/HP- β -CD.

Pour renforcer la fiabilité des résultats aboutis, une étude complémentaire a été faite par les simulations Monte Carlo, dont le but est d'atteindre une compréhension optimale de la complexation.

Enfin, ce travail a prouvé les bénéfices de la technique de la complexation dans la préservation de la santé, de la sécurité et de l'environnement.

Mots-clés : β -cyclodextrine; hydroxypropyl- β -cyclodextrine; trichloroéthylène; complexation, interactions non-covalentes; théorie fonctionnelle de la densité; HOMO-LUMO ; simulations de Monte Carlo

ملخص :

تهدف هذه الأطروحة إلى دراسة تعقيد جزئيين مضيفين هما β -CD و HP- β -CD مع الملوث العضوية ثلاثي كلورو الإيثيلين (TCE). تم تقييم عملية التضمين بطريقة متعمقة ، من خلال حساب طاقات التعقيد المختلفة وكذلك حساب المعطيات الديناميكية الحرارية باستخدام طرق مختلفة ، بواسطة الطرق DFT / BLYP-D4 و PBEh-3c بالإضافة إلى حسابات فجوة HOMO و LUMO و HOMO-LUMO التي تعطي نظرة عامة جيدة على التغليف الذي تم إجراؤه ، من ناحية أخرى ، تم تحديد مجموعة مختارة من المركبات الأكثر استقرارا لدراستها أكثر حيث تم البحث عن الروابط غير التساهمية بين الجزئيات : "روابط فان دير فال الضعيفة والروابط الهيدروجينية" ، والتي تلعب دورا دافعا ومساهما في استقرار المعقدات المتكونة ، لذلك تم استخدام طريقة IGM لدراسة طبيعة هذه الروابط ، إضافة إلى ذلك تم تقييم إنتقال الشحنات بتوظيف طريقة تحليل الشحنة ونسختها الموسعة (ECDA،CDA).

يشير تفسير النتائج إلى أن عملية التعقيد موالية ديناميكا حرارية وتضمن استقرارا جيدا لمجمعات TCE/ β -CD و TCE/HP- β -CD.

تعزيز موثوقية النتائج ، أجريت دراسة إضافية بواسطة محاكاة مونت كارلو Monte Carlo ، والهدف منها تحقيق الفهم الأمثل للتعقيد والتضمين بين المركبات TCE/ β -CD و TCE/HP- β -CD .

أخيرا ، أثبت هذا العمل فوائد تقنية التعقيد في الحفاظ على الصحة والسلامة والبيئة.

الكلمات المفتاحية: β -سيكلوديكسترين. هيدروكسي بروبيل β سيكلودكسترين ؛ ثلاثي كلورو إيثيلين TCE. التعقيد ، الروابط غير التساهمية ؛ نظرية الكثافة الوظيفية DFT، هومو لومو (HOMO-LUMO) , محاكاة مونت كارلو

Préambule :

Cette thèse est une étude de post graduation qui vise à obtenir le titre de Docteur en HSE à l'université de 20 Août SKIKDA, subséquente à l'article publié sous le titre de :

- DFT Investigation on the Complexation of β -Cyclodextrin and Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin as recognition Hosts with Trichloroethylene*

Ref: A. Benmerabet, A. Bouhadiba, Y. Belhocine, S. Rahali, N. Sebei, M. Seydou, I. Boucheriha, I. Omeiri and I. M. Assaba . **Atoms** **2023**, **11**, **153**. <https://doi.org/10.3390/atoms11120153>



Introduction Générale

Introduction générale

Par une étude pluridisciplinaire qui regroupe l'aspect de la : sécurité, santé et environnement dans différents secteurs soit industriel ou autre avec le domaine de la chimie ; proprement dit la chimie supramoléculaire, la volonté d'une collaboration entre ces deux concepts est mise en place visant à bénéficier des avantages de la chimie supramoléculaire dans le contexte de réduire les risques et les conséquences indésirables venant des diverses matières et polluants.

Safety first, un principe qui a devenu souvent entendu et en vue d'application d'une façon sérieuse et nécessaire, tout à fait et la planète est en souffrance par les milliers polluants et impacts néfastes de l'industrie quel que soit le domaine, outre que la santé humaine est en menace ; d'où la majorité des pathologies principalement les cancers sont provoquées par la pollution et les produits toxiques industriellement fabriqués ou émis, qu'en l'industrie la responsabilité de près ou de loin ,d'une façon directe ou indirecte des atteintes sanitaire de différents échelles de gravité variable , ainsi la sécurité des êtres humains en exerçant leurs tâches est exposé au danger au fur et à mesure des développement, des inventions et des nouvelles techniques mise en place au poste de travail mettant le salarié en exposition prolongée avec des risques chimiques et des polluants organiques.

Des statistiques effrayantes sont enregistrées par les caisses d'assurance concernant le nombre étroitement élevé des maladies professionnelles et des accidents de travail.

À leur tour, les associations environnementales lancent l'alerte devant la situation indésirable que l'écosystème et ces continents (air, sol, mer, flore et faune) vont arriver.

La science et les chercheurs veulent sauver la situation en prenant en compte toute bonne pratique, technologie, procédure et investissement pouvant aider à minimiser les risques chimiques ou diminuer le maximum les effets secondaires et les impacts des dangers discutés, aussi prendre en charge la sécurité et la sûreté humaine par l'assurance de la préservation de l'environnement et de la protection de la santé humaine.

Parmi les techniques qui font partie des solutions existantes à l'heure actuelle, le domaine de la chimie supramoléculaire qui est défini comme étant la complexation d'une molécule hôte avec une autre molécule invitée pour obtenir un complexe d'inclusion.

Introduction générale

L'association des molécules est assurée par des liaisons dites non-covalentes. Exemple : interactions d'hydrogène, Van der Waals... [1-5].

Donc, la chimie supramoléculaire appelée aussi « chimie hôtes/invités » est un domaine scientifique interdisciplinaire regroupant les critères et les propriétés physicochimiques et biologiques des espèces [6-8], cette branche de chimie permet la modification, la création de nouvelles expressions, la modélisation, la compréhension des transformations, la mise en œuvre et le contrôle des liaisons intermoléculaires non-covalentes [9,10].

Un développement significatif et une évolution précieuse des méthodes informatisées, des logiciels de modélisation, des moyens de calcul des molécules ouvrent la chance d'avoir une chimie supramoléculaire théorique complémentaire d'une façon efficace à celle de la chimie expérimentale [11,12].

Les complexes d'inclusion sont formés par une molécule invitée qui est en général un polluant, un médicament, un colorant, un toxine...et une molécule hôte qui est le plus souvent de forme cavitaire (trouée) pour recevoir l'invitée. Les plus largement employées sont les cyclodextrines possédant une importante taille, une architecture spéciale, des propriétés structurales, conformationnelles, thermodynamiques, cinétiques et dynamiques clairement et précisément déterminées [13].

Le cas pris en charge par ce modeste travail est de caractériser la stabilité d'un polluant organique nommé Trichloroéthylène (TCE) lors de sa complexation avec deux types de molécules hôtes, la β -CD et HP- β -CD.

Un ensemble de méthodes est employé pour mettre en évidence le changement énergétique, la stabilité, la structure et les interactions du complexe formé. La méthode DFT a été le piston de cette étude en utilisant les fonctions : BLYP-D4 et PBEh-3c. D'ailleurs, l'interprétation des résultats obtenus par la méthode NBO, NCI, AIM et HOMO-LUMO gap donne un bon aperçu sur la nature des interactions formées, leur robustesse, la compréhension des transferts énergétiques et les variations achevées à la formation de complexe.

Une analyse complémentaire par la méthode Monte Carlo est faite pour confirmer les résultats extraits.

L'objectif de cette thèse est :

L'étude de l'impact de la complexation sur l'ensemble des propriétés du polluant Trichloroéthylène, spécifiquement la stabilité, ainsi que les variations énergétiques et les différentes interactions formées qui contribuent à la stabilisation géométrique du complexe d'inclusion dans l'intérêt de minimiser le danger du TCE et maîtriser leurs risques et leurs effets redoutables lors l'exploitation et l'utilisation de ce dernier. Pour ces raisons, les concepts adoptés dans ce travail sont répartis comme suit :

- **Chapitre I : Démarche d'évaluation du risque chimique**

Dans ce chapitre, une mise en évidence des étapes et le déroulement de la démarche d'analyse et d'évaluation du risque chimique été faite pour bien comprendre comment identifier et prendre en charge le risque chimique.

- **Chapitre II : Représentation de la Molécule Trichloroéthylène**

Une représentation du polluant Trichloroéthylène, ses propriétés et son utilisation, ainsi qu'une étude du TCE en point de vue HSE, sont incluses dans ce chapitre.

- **Chapitre III : Les Cyclodextrines et Le Complexe d'inclusion**

Ce chapitre traite les cyclodextrines comme molécules hôtes, à la fois natives ou dérivées, avec une description de leur fonction et de leur utilisation. Ce chapitre montre également le complexe d'inclusion, ses forces, ses avantages, etc.

- **Chapitre IV : Modélisation Moléculaire et les Méthodes de Calcul**

Le 3^{ème} chapitre, récapitule les différentes techniques de calcul utilisées dans le domaine de la modélisation moléculaires sont présentées en citant les équations utilisées dans le calcul.

Les quatre premiers chapitres constituent l'état d'art de notre étude bibliographique

- **Chapitre V : Résultats et discussions**

Les différents résultats ainsi les interprétations sont rédigées dans ce chapitre.

* L'étude est terminée par une **conclusion générale** qui résume le travail et les résultats obtenus.

➤ Les Références Bibliographiques :

- [1] B. Dietrich, J. M. Lehn, and J. P. Sauvage, “Cryptates—XI: Complexes macrobicycliques, formation, structure, propriétés,” *Tetrahedron*, vol. 29, no. 11, pp. 1647–1658, 1973, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)83410-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)83410-4).
- [2] L. Jean-Marie, P. André, J.-M. Lehn, and P. André, *La chimie supramoléculaire : concepts et perspectives / Jean-Marie Lehn ; traduit de l'anglais par André Pousse*. Bruxelles Paris: De Boeck Université, 1997.
- [3] H.-J. Buschmann and E. Schollmeyer, “Applications of cyclodextrins in cosmetic products: A review,” *J. Cosmet. Sci.*, vol. 53, no. 3, pp. 185–192, 2002.
- [4] H. Elphie, G. Raquel, D. David, and P. Serge, “Detecting immigrants in a highly genetically homogeneous spiny lobster population (*P. alinurus elephas*) in the northwest Mediterranean Sea,” *Ecol. Evol.*, vol. 2, no. 10, pp. 2387–2396, 2012.
- [5] J.-M. Lehn, “Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture),” *Angew. Chemie Int. Ed. English*, vol. 27, no. 1, pp. 89–112, Jan. 1988, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.198800891>.
- [6] A. M. Martre, G. Mousset, and P. Pouillen, “Cyclodextrin host-guest inclusion complexes: Electrochemical characterization of a specific interaction with α -CD,” *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.*, vol. 281, no. 1, pp. 279–282, 1990, doi: [https://doi.org/10.1016/0022-0728\(90\)87046-M](https://doi.org/10.1016/0022-0728(90)87046-M).
- [7] F. J. Otero-Espinar, S. Anguiano-Igea, N. García-González, J. L. Vila-Jato, and J. Blanco-Méndez, “Interaction of naproxen with β -cyclodextrin in solution and in the solid state,” *Int. J. Pharm.*, vol. 79, no. 1, pp. 79–149, 1992, doi: [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(92\)90106-C](https://doi.org/10.1016/0378-5173(92)90106-C).
- [8] Z. Kríž, J. Koča, A. Imberty, A. Charlot, and R. Auzély-Velty, “Investigation of the complexation of (+)-catechin by β -cyclodextrin by a combination of NMR, microcalorimetry and molecular modeling techniques,” *Org. Biomol. Chem.*, vol. 1, no. 14, p. 2590, 2003, doi: <https://doi.org/10.1039/B302935M>.
- [9] J. L. Rivail, *Éléments de chimie quantique à l'usage des chimistes (2e édition)*. in SAVOIRS ACTUELS. EDP Sciences, 2012. [Online]. Available: https://books.google.dz/books?id=5_lw6SrbNmcC
- [10] J. Doucet, J.P.; Weber, *Computer-aided molecular design: Theory and applications*. London: Academic Press, 1996.
- [11] T. Vandamme and D. Poncelet, “Subra-Paternault "Microencapsulation ",” *Lavoisier, Ed. Tec Doc., Paris*, vol. 188, no. 280, 2007.

Introduction générale

[12] J. Szejtli, “Past, present and future of cyclodextrin research,” *Pure Appl. Chem*, vol. 76, no. 10, p. 1825, 2004, doi: doi:10.1351/pac200476101825.

[13] L. Wang *et al.*, “The influence of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on the solubility, dissolution, cytotoxicity, and binding of riluzole with human serum albumin,” *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 117, pp. 453–463, 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.09.033>.

The page features two vertical blue lines on the left side. The outer line is taller, extending from the top of the 'Partie' text down to the bottom of the page. The inner line is shorter, starting at the top of the 'Partie' text and ending at the top of the 'Bibliographique' text. Both lines have a slight shadow effect.

Partie

A light blue horizontal bar with a slight gradient, positioned behind the 'Bibliographique' text.

Bibliographique



Chapitre I

Démarche d'Evaluation du
risque chimique

I. Introduction

Avec le développement mondial dans le domaine de la fabrication industrielle, le taux de l'utilisation des produits chimiques est en croissance continue, soit dans l'exploitation dans les processus de réalisation, soit comme étant des substances émises. Par conséquent, l'augmentation du danger chimique, le risque et l'occurrence des impacts indésirables aura lieu.

À ce stade, l'étude des risques chimiques par l'analyse, l'évaluation et la mise en place des mesures de sécurité adéquates est une étape primordiale qui permet d'atteindre la prévention, la sécurité et le bon management des organismes.

II. Le concept du risque chimique

II.1. Définition du risque chimique

Le risque chimique représente le résultat d'une exposition à un agent chimique possédant un potentiel dangereux.

Il est défini selon la directive française 98/24 comme suite : « C'est la probabilité que le potentiel de nuisance soit atteint dans les conditions d'utilisation et/ou d'exposition » [1].

– Danger : le **danger** est la propriété intrinsèque d'un produit, d'un équipement, d'une situation susceptible de causer un dommage. Le risque, c'est l'éventualité de la rencontre d'un **danger** et d'une personne (agent ou salarié), d'un bien et/ou d'un environnement susceptibles de faire subir des dommages et des préjudices à la personne exposée.

– Nuisance : tout facteur qui constitue un préjudice, une gêne pour la santé, le bien-être, l'environnement.

– Scénario d'accident : enchaînement d'événements conduisant un événement initiateur à un accident majeur, dont la séquence et les liens logiques découlent de l'analyse de risques. En général, plusieurs scénarios peuvent mener à un même phénomène dangereux pouvant conduire à un accident majeur.

II.2. Modalités d'exposition aux risques chimiques

Plusieurs voies de contamination existent-elles lors du contact avec un produit chimique dangereux. Ces voies sont [2]:

- Voie respiratoire : inhalation des gaz, poussières, fumées... etc.
- Voie cutanée : un contact direct entre la substance chimique et la peau des individus.
- Voie digestive : la pénétration du produit chimique au tube digestif aura lieu par avaler accidentellement ces produits.

II.3. Impact du risque chimique

- 1/ Les intoxications : vomissement, perte de connaissance, irritations,
- 2/ Les incendies et explosions : boilover, BLEVE, incendie et explosion
- 3/ Maladie professionnelle : cancers, insuffisance rénale, asthme, stérilité, baisse d'acuité visuelle [3] ...

II.4. Classification des produits chimiques [4]

II.4.1. Réglementation visant le risque chimique :

Le Code du travail appréhende le risque chimique dans son ensemble, depuis la fabrication des produits chimiques et leur mise sur le marché jusqu'à leur utilisation professionnelle. Les règles de prévention du risque chimique (articles L. 4412-1 et R. 4412-1 à R. 4412-160) se répartissent en plusieurs sections regroupant :

- Les **règles générales de prévention** des risques dus aux **agents chimiques dangereux (ACD)** (articles R. 4412-1 à R. 4412-57) ;
- Les règles particulières applicables aux **agents chimiques dangereux** définies réglementairement comme **cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR)** (articles R. 4412-59 à R. 4412-93) ;
- Les règles spécifiques applicables aux **activités pouvant exposer à l'amiante** (articles R. 4412-97 à R. 4412-148) ;
- Les **valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP)** et les **valeurs limites biologiques (VLB)** pour certains agents chimiques (articles R. 4412-149 à R. 4412-152) ;
- Les règles visant la **silice cristalline** et le **plomb** et ses composés (articles R. 4412-154 à R. 4412-160).

Ces règles prennent en compte la **nature** des agents chimiques et leur **dangerosité**, d'où découlent les risques pour la santé ou la sécurité des travailleurs, ainsi que les situations de travail. Ces règles s'appliquent dès lors qu'un agent chimique présente un danger et qu'un travailleur est exposé ou susceptible d'être exposé à cet agent.

Le présent dossier détaille les mesures réglementaires applicables aux agents chimiques dangereux. Pour connaître les autres dispositions réglementaires, il est possible de se reporter notamment aux dossiers thématiques suivants : Agents chimiques CMR, amiante, silice, plomb... En fonction des mesures techniques envisagées, il peut être également utile de se reporter aux dossiers Classification et étiquetage des produits chimiques, Mesures des expositions aux agents chimiques et biologiques, incendie, explosion...

II.4.2. Les classes des produits chimiques :

L'acronyme CLP qui signifie en anglais « **Classification, Labelling, Packaging** », c'est-à-dire « **classification, étiquetage, emballage** ».

Il s'agit du texte officiel de référence en Europe qui permet de mettre en application, au sein de l'Union européenne, dans les secteurs du travail et de la consommation, le **Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques** (SGH) élaboré au niveau international.

Attention, les dispositions de cette réglementation ne s'appliquent pas au **transport des produits chimiques**. Dans ce domaine, la réglementation en vigueur découle de textes déjà élaborés dans un cadre international. Concernant le transport par route, voie d'eau, rail et mer,

Une **classe de danger** définit la nature du danger, qu'il s'agisse d'un danger physique, d'un danger pour la santé ou d'un danger pour l'environnement (exemples : liquides inflammables, cancérogénicité, dangers pour le milieu aquatique...).

Une classe de danger peut être divisée en catégories de danger. Les catégories de danger permettent une gradation du degré de danger de cette classe.

Le Règlement CLP définit 33 classes de danger :

- 17 classes de **danger physique** ;
- 11 classes de **danger pour la santé** ;
- 4 classes de **danger pour l'environnement**.

Il définit également une classe de « danger supplémentaire », à savoir la classe de danger « dangereux pour la couche d'ozone ».

❖ Classes de danger physique

- Explosibles
- Gaz inflammables
- Aérosols
- Gaz comburants
- Gaz sous pression
- Liquides inflammables
- Matières solides inflammables
- Substances et mélanges auto-réactifs
- Liquides pyrophoriques

- Matières solides pyrophoriques
- Substances et mélanges auto-échauffants
- Substances et mélanges qui, au contact de l'eau, dégagent des gaz inflammables
- Liquides comburants
- Matières solides comburantes
- Peroxydes organiques
- Substances ou mélanges corrosifs pour les métaux
- Explosibles désensibilisés

❖ **Classes de danger pour la santé :**

- Toxicité aiguë
- Corrosion cutanée / irritation cutanée
- Lésions oculaires graves / irritation oculaire
- Sensibilisation respiratoire ou cutanée
- Mutagénicité sur les cellules germinales
- Cancérogénicité
- Toxicité pour la reproduction
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles-exposition unique
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles-exposition répétée
- Danger par aspiration
- Perturbation endocrinienne pour la santé humaine

❖ **Classes de danger pour l'environnement**

- Dangers pour le milieu aquatique
- Perturbation endocrinienne pour l'environnement
- Propriétés persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou très persistantes et très bioaccumulables (vPvB)

- Propriétés persistantes, mobiles et toxiques (PMT) ou très persistantes et très mobiles (vPvM)

Classe de danger supplémentaire

- Dangereux pour la couche d'ozone

III. Démarche d'évaluation du risque chimique

III.1. Qu'est-ce qu'une démarche d'évaluation du risque chimique ?

Une démarche d'évaluation des risques est un processus constitué de plusieurs étapes qui permet l'identification des dangers, l'analyse et l'estimation des risques, puis fait une classification des risques dans le but d'élaborer les mesures de sécurité adéquates dans le volet de prévention ainsi que de protection.

III.2. Les étapes de l'évaluation du risque chimique

L'évaluation du risque chimique passe comme l'évaluation de n'importe quel type de risque par 04 étapes, qui sont :

- * Repérer les produits et répertorier leurs dangers dans un inventaire.
- * Analyser la mise en œuvre par évaluer les conditions d'exploitation.
- * Hiérarchiser les risques par priorités d'action.
- * Élaborer un plan d'action.

Il est nécessaire de signaler qu'une évaluation des risques chimiques puissante nécessite une base de données riche et des sources d'information justes (FDS, Fiche de danger...). Elle est dépendante de facteurs multiples (gravité, probabilité, détection).

La démarche d'analyse peut choisir l'indice de l'évaluation, d'où on parle de l'évaluation quantitative et qualitative :

- L'évaluation quantitative comprend la mesure des niveaux d'exposition aux agents chimiques dans différents milieux (atmosphère, milieu biologique...).
- L'évaluation qualitative permet l'estimation des niveaux de risque selon les conditions d'exposition [5].

En général, l'évaluation est liée aux :

Quantité de substances chimiques présentes dans l'environnement, un aliment ou un produit.

- Le degré de contact (exposition) d'une personne avec un polluant.
- Le degré de toxicité de la substance chimique.

III.3. Méthodes d'analyse du risque chimique

Il existe un ensemble de méthodes d'analyse permettant l'étude et l'évaluation du risque en général et du risque chimique comme cas particulier. On peut citer les méthodes suivantes :

1/L'analyse préliminaire des risques (APR) :

Consiste l'étude préalable des dangers dès la conception, elle est utile et recommandée par l'union des industries chimiques depuis 1980, cette méthode est globale vise à identifier les risques lors la réalisation des projets et installation [6].

2/ La méthode Analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leurs criticités (AMDEC) :

Cette méthode occupe l'analyse des erreurs et des modes de défaillances possibles en évaluant leurs effets à fin d'identifier les causes.

3/ La méthode Hazop :

Elle est spécifiquement employée lorsqu'il y a un désir d'améliorer les processus de la sécurité des procédés. Elle se base sur l'étude des variations des paramètres : pression, température, débit...[7].

4/ Les méthodes d'arbre de défaillance (AdD) :

Cette méthode permet d'établir les combinaisons d'évènements conduisant vers l'évènement redoutable [8].

5/ La méthode Arbre des évènements (AdE) :

L'AdE est un outil d'illustration graphique des conséquences d'un accident survenant d'un évènement initiateur [9].

6/ Les méthodes nœud de papillon

Cette méthode permet de mettre en évidence à la fois les causes, les conséquences et les barrières de sécurité mises en place.

❖ La démarche d'évaluation des risques peut encore utiliser les méthodes et des logiciels suivants : Ichikawa, PDCA, HIRA, INRS, ECR, le logiciel SEIRICH... etc.

III.4. Le Déroulement de la démarche de l'évaluation du risque chimique

La démarche d'analyse des risques est identique quel que soit le type du risque : chimique, physique, chute, biologique... Dans cette session, on va se baser sur le risque chimique, parce qu'il est le volet étudié par cette thèse.

A/ L'identification des risques chimiques :

Cette étape comporte la soustraction et la sélection des risques en se référant à des sources de données telles que : les bases de données, les fiches de sécurité, les cahiers de charge, les rapports des fabricants et fournisseurs, les étiquettes de danger, le retour d'expérience...

Elle se termine par déterminer les risques proprement dits des scénarios d'accidents, suivis par le classement dans la grille d'évaluation.

B/ La hiérarchisation des risques chimiques :

Après l'identification des risques chimiques, il aura une hiérarchisation de ces risques dans une grille d'évaluation et des matrices des risques pour établir les priorités d'action.


La hiérarchisation ou le classement des risques consiste à juger ce dernier comme étant tolérable (acceptable) ou non après le jugement des degrés des indicateurs du risque.

La fréquence (ou disant la probabilité : peu probable, probable, très probable) et la gravité des conséquences (négligeable, grave, très grave).

C/ Les barrières de sécurité :

Selon les résultats d'analyse aboutis d'après les étapes précédentes, l'évaluation des barrières de sécurités existantes (soit préventives ou de protection) ou même de mettre en place des barrières de sécurités sera faire dans cette étape, avec une possibilité d'intégrer des modifications permettant l'amélioration de la prévention et la protection ce qui consiste de mettre en place de nouveaux mesures de sécurités, équipement de sécurités, plan d'action, changement de processus de fabrication, intervenir à l'ergonomie des installations, l'éclairage et la ventilation, le stockage des produits chimiques, implantation des EPI spécifiques...

IV. Précautions et recommandations vis-à-vis du risque chimique :

 L'application des neuf principes de sécurité qui sont :

- **Éviter les risques**, c'est supprimer le danger ou l'exposition au danger.
- **Évaluer les risques**, c'est apprécier l'exposition au danger et l'importance du risque afin de prioriser les actions de prévention à mener.

Chapitre I : Démarche d'évaluation du risque chimique

- **Combattre les risques à la source**, c'est intégrer la prévention le plus en amont possible, notamment dès la conception des lieux de travail, des équipements ou des modes opératoires.

- **Adapter le travail à l'Homme**, en tenant compte des différences interindividuelles, dans le but de réduire les effets du travail sur la santé.

- **Tenir compte de l'évolution de la technique**, c'est adapter la prévention aux évolutions techniques et organisationnelles.

- **Remplacer ce qui est dangereux par ce qui l'est moins**, c'est éviter l'utilisation de procédés ou de produits dangereux lorsqu'un même résultat peut être obtenu avec une méthode présentant des dangers moindres.

- **Planifier la prévention en** intégrant technique, organisation et conditions de travail, relations sociales et environnement.

- **Donner la priorité aux mesures de protection collective** et n'utiliser les équipements de protection individuelle qu'en complément des protections collectives si elles se révèlent insuffisantes.

- **Donner les instructions appropriées aux salariés**, c'est former et informer les salariés afin qu'ils connaissent les risques et les mesures de prévention.

- ✚Préconiser le management des risques dès la conception

- ✚Programmer les audits internes et externes

- ✚L'entretien périodique des installations, équipement, laboratoires, EPI...

- ✚Améliorer les locaux et les conditions de stockage

- ✚Anticiper à la protection environnementale

- ✚Suivre la méthode PDCA pour aboutir à l'amélioration continue et au développement durable.

- ✚Appliquer toute bonne pratique (étiquetage des produits, fiche de données de sécurité, notice de poste).

- ✚Améliorer les compétences (main d'œuvre, maintenance, HSE, chimie, automatisation)

- ✚Se certifier par différentes normes : ISO 9001 dans le domaine de la qualité, ISO 14001 dans le domaine de l'environnement, ISO 45001 dans la santé et la sécurité au travail.

V. Conclusion

Selon les points adoptés dans ce chapitre, on peut conclure par :

✓ Il est primordial de prendre en compte le risque chimique d'une façon sérieuse, quel que soit leur degré de dangerosité, voyant les effets néfastes qui peuvent s'étendre sur la santé, la sécurité et l'environnement en provoquant des dommages, des aléas et des impacts environnementaux.

✓ La prévention du risque chimique commence par suivre toute une démarche d'évaluation du risque qui occupe l'étude approfondie des scénarios de danger, débutant par l'identification et terminant par la mise en place des mesures préventives et protectrices adéquates.

✓ L'assurance des biens et des propriétés, la prévention de la santé, la sécurité des salariés dans leurs postes de travail, la protection de l'environnement contre la pollution et les dégâts environnementaux sont la responsabilité de tout le monde (entreprise, organisme, individu) quelle que soit la place, le grade et la spécialité.

✓ La culture HSE est un volet qui doit être impliqué et intégré dans tous les domaines de la vie afin d'améliorer le mode de vie, préserver la sécurité humaine et atteindre le développement durable.

➤ Les Références Bibliographiques :

[1] Guide de prévention du risque chimique. L'assurance maladies sécurité sociale.

[2] <https://www.cdg62.fr>

[3] Organisation mondiale de la santé, Boite d'évaluation des risques pour la santé humaine : dangers chimiques,2007.

[4] ww.inrs.fr/Classification-etiquetage-produits-chimiques

[5] C.Genoble,Evaluation des Risques Chimiques en établissement de santé,Grenoble,2007.

[6] B.Debray, S. Chaumettes, S.Descourière, V.Tometter, Méthode d'analyse des risques générés par une installation industrielle.

[7] Formation SF6 la méthode Hazop.

[8] D.Jean-pierre, F.François, G.Didier, G.Jean-Louis, L.André, M.Yves, P.Jean-Paul méthode d'analyse des risque.Décembre 2017.

[9] <https://gpp.oiq.qc.ca/analysepar arbre d'évenements.htm>. Ade.



Chapitre II

Représentation de la Molécule Trichloroéthylène

I. Représentation de la Molécule Trichloroéthylène

I.1. Description et propriétés

Le trichloroéthylène (1,1,2-trichloroéthène, TCE) est un composé aliphatique chloré non saturé, de formule chimique C_2HCl_3 ; il fait partie de la famille :

Hydrocarbure aliphatique halogéné Hydrocarbure aliphatique insaturé

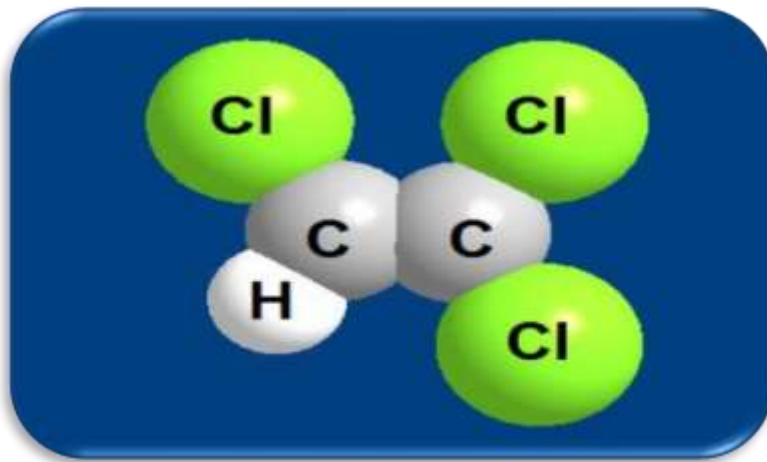


Figure II.1: Formule chimique du Trichloroéthylène (TCE)

I.1.1. Propriétés physiques

Le TCE possède un faible poids moléculaire de 131,4 g/mol. À la température de la pièce, c'est un liquide volatil non visqueux (point d'ébullition = 86,7 °C), dont la densité est supérieure (1,46 g/ml [20 °C/4 °C]) et la tension de surface inférieure (0,029 N/m) à celle de l'eau. Dans les conditions d'utilisation normales, le trichloroéthylène est considéré comme ininflammable et modérément stable, mais il nécessite l'ajout des stabilisants tels que des amines, des alcools ou des époxydes (ex: thymol, triéthylamine, triméthylloxirane, époxybutane, etc.) en faible concentration (<1%) (jusqu'à 2%v/v) de qualité commerciale. Le trichloroéthylène est modérément soluble dans l'eau (1,1 à 1,4 g/L), sa tension de vapeur est élevée (8,0 à 9,9 kPa à 20 °C-25 °C) [1-5].

Chapitre II. Représentation de la molécule Trichloroéthylène (TCE)

Toutefois à température ambiante, le trichloroéthylène (ou TCE) est un liquide incolore, d'odeur douce semblable à celle du chloroforme et détectable dès 50 à 100 ppm de substance dans l'air (avec risque de fatigue olfactive rapide).

L'ensemble des propriétés physiques est organisé dans le tableau suivant [6-18]

Tableau II.1: Propriétés physiques du Trichloroéthylène

Nom Substance	Détails	
Trichloroéthylène	Formule	C ₂ HCl ₃
	N° CAS	79-01-6
	Etat Physique	Liquide
	Solubilité	0,1 g/100 ml eau à 20 °C
	Masse molaire	131,4
	Point de fusion	De - 87°C à - 84,7°C selon les sources
	Point d'ébullition	De 86°C à 87°C selon les sources
	Densité	1,46
	Densité gaz / vapeur	4,53
	Pression de vapeur	8,6 kPa à 20°C, 9,08 kPa à 25°C, 59 kPa à 70°C
	Indice d'évaporation	6,2 (acétate de n-butyle)
	Température d'auto- Inflammation	De 410°C à 420°C selon les sources
	Limites d'explosivité où D'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 8% à 25°C, Limite supérieure : 10,5% à 25°C,
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	De 2,29 à 2,98 selon les sources

À 25 °C et 101,3 kPa, 1 mg/m³ = 0,18 ppm

Chapitre II. Représentation de la molécule Trichloroéthylène (TCE)

I.1.2. Propriétés Chimiques

Dans les conditions normales d'utilisation, le trichloroéthylène est un produit stable. Toutefois, il se décompose lentement lorsqu'il est exposé dans un état non stabilisé (et en présence d'humidité) à l'air, à la lumière ou à la chaleur en donnant naissance à des produits acides et corrosifs (acide chlorhydrique par exemple). Par contact avec des bases fortes (soude, potasse), le trichloroéthylène libère du dichloroacétylène, ce dernier est un composé nocif et explosif. Il réagit violemment avec les poudres métalliques (telles que l'aluminium, le magnésium, le titane, le baryum).

Le dégraissage des pièces en alliages ou en métaux légers (en présence de copeaux ou de poussières) ne pourra donc se faire qu'avec du trichloroéthylène spécialement stabilisé. Il se décompose dès 110 °C au contact de surfaces chaudes ou de flammes en donnant naissance à du phosgène très toxique et de l'acide chlorhydrique corrosif.

Attention à ne pas utiliser le trichloroéthylène à proximité des postes de soudage à l'arc, par exemple. La réaction avec des oxydants forts (tels que l'acide perchlorique, l'acide nitrique chaud et le tétraoxyde de diazote) est également violente [9,11,14-20].

I.2. Utilisation du TCE

Plusieurs utilisations de TCE sont appliquées actuellement, à titre d'exemple en citant ci-dessous [6-11] :

- Dégraissage (en phase vapeur) et nettoyage à froid des métaux et des pièces métalliques ouvrées destinées à l'industrie d'automobile
- Solvant pour l'extraction des graisses, huiles, matières grasses, cires, goudrons...
- Intermédiaire de synthèse tel que la synthèse d'hydrofluorocarbures (exp: le réfrigérant HFC 134a)
- Production d'adhésifs et de copolymères
- Nettoyage à sec des articles à usage domestique et industriel
- Utilisation dans la fabrication de textile, en nettoyage du coton et de la laine
- Nettoyage des composants électroniques
- Application dans les laboratoires comme étant réactif/solvant
- Participation dans les procédés pétroliers requérant des catalyseurs de raffinage
- Décapage des peintures et des vernis.

II. Etude de Trichloroéthylène en point de vue HSE

L'étude des produits chimiques, les groupes de produits chimiques, les effluents et les déchets, qui peuvent se révéler nocifs pour l'environnement ou constituer un danger pour la santé humaine, est l'intérêt parmi d'autres du domaine Hygiène, sécurité et environnement (HSE).

Ce dernier occupe l'analyse des risques ainsi que la mise en place des précautions et des conduites à tenir vis-à-vis des polluants et des molécules dangereuses ; en évaluant des substances et en déterminant si elles sont « toxiques », d'ailleurs ; une substance est dite toxique si elle contient les critères cités dans la définition qui convient : « Une molécule toxique est toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou même dans des conditions de nature à :

- a) Avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement
- b) Mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie humaine
- c) Constituer un danger pour la vie ou la santé humaine.

Le concept d'une limitation d'exposition est primordial en raison du danger que présente le TCE. Les bases de données toxicologiques indiquent que la fixation des valeurs d'exposition professionnelle (VLEP) est mise en œuvre dans certains cas. Ces valeurs sont représentées dans le tableau suivant [21-23].

Tableau II.2 : valeurs d'exposition professionnelle au TCE dans différents pays.

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m ³)	VLEP Description
Trichloroethylene	France VLEP (contraignantes-2021)	10	54.7	30	164.1	Mention peau
Trichloroethylene	Etata-Unis (ACGIH-2007)	10	54	25	135	/
Trichloroethylene	Union européenne(2019)	10	54.7	30	164.1	/

II.1. Les Risques présentés par le Trichloroéthylène

A/ Risque Incendie- Explosion

Dans des conditions normales d'utilisation, le trichloroéthylène ne présente aucun risque d'incendie ou d'explosion. Cependant, il demeure un liquide combustible, qui est halogéné et difficilement inflammable. Par conséquent, sous certaines circonstances (en particulier avec un apport d'énergie significatif), ces vapeurs peuvent encore se combiner avec l'air pour former des mélanges explosifs.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont l'eau avec additif ou sous forme de mousse (adjonction d'un émulseur), les poudres chimiques, voire le dioxyde de carbone. L'eau pulvérisée peut être utilisée pour refroidir les récipients exposés au feu. En raison de la toxicité des produits émis (en particulier le phosgène et l'acide chlorhydrique) lors de la combustion du trichloroéthylène, les intervenants qualifiés seront équipés d'appareils de protection respiratoire [14, 15, 17, 24-26]

B/ Risque Toxicologique-pathologique

Quelle que soit la voie d'exposition, le trichloroéthylène est absorbé rapidement. Il se diffuse rapidement dans tout l'organisme, en particulier dans les tissus adipeux, après l'absorption. Il est éliminé de manière similaire dans toutes les espèces, soit sous forme inchangée dans l'air expiré, soit sous forme métabolisée dans les urines ou dans la bile. En pouvant différencier deux types de toxicité du TCE : la toxicité aiguë et la toxicité chronique.

La narcose à forte dose du trichloroéthylène entraîne une dépression du système nerveux central, qui est son principal effet toxique aigu. C'est un sensibilisant cutané et un irritant pour la peau et les yeux. [12,15].

La toxicité chronique par TCE survient après l'exposition répétée par inhalation ou par voie orale. Les principaux effets toxiques (hors neurotoxicité) sont marqués dans différents organes : au niveau du foie, des reins et du système immunitaire. Des effets pulmonaires et auditifs ont aussi été rapportés. Le TCE peut aussi engendrer des effets sur la reproduction. En outre, des effets cancérogènes du TCE peuvent survenir en milieu professionnel. De nombreuses études épidémiologiques ont été consacrées au potentiel cancérogène du trichloroéthylène [6,13 ,15].

La figure ci-jointe tirée du site de l'INRS représente une étiquette de danger du Trichloroéthylène qui est classé comme une substance toxique N°22.



Figure II.2 : Etiquette de danger du trichloroéthylène (TCE)

II.2. Recommandations

En raison de la toxicité du trichloroéthylène, des mesures strictes de prévention s'imposent et des exigences particulières sont à respecter (notamment, les règles particulières de prévention des risques cancérogènes) lors de son stockage et de sa manipulation [27].

A/ Au point de vue technique

➤ Information et formation des travailleurs

- Instruire le personnel des risques présentés par la substance, des précautions à appliquées, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident

- Former les travailleurs à l'utilisation des outils d'extinction (extincteurs, robinets d'incendie armés...)

- Sensibiliser les employés au risque d'atmosphères explosives (ATEX) [28]

Chapitre II. Représentation de la molécule Trichloroéthylène (TCE)

- Maintenir une hygiène corporelle et vestimentaire extrêmement rigoureuse :
Lavage soigneux des mains (savon et eau) après chaque manipulation et changement de vêtements de travail. Les vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés par l'entreprise si nécessaire. Les vêtements de ville sont rangés séparément. Les employés ne doivent jamais quitter l'entreprise sans leurs vêtements et chaussures de travail

- Il est interdit de fumer, de tapoter, de boire ou de manger sur le lieu de travail

➤ Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que des quantités limitées de substances et ne dépassant pas les quantités nécessaires pour une journée de travail

- Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux

- Éviter l'inhalation de vapeurs, aérosols. Effectuer en système clos toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une ventilation des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur

- Réduire le nombre de personnes exposées au trichloroéthylène

- Éviter le rejet de trichloroéthylène dans l'atmosphère

- Faire une évaluation annuelle par un organisme accrédité de l'exposition des employés au trichloroéthylène présent dans l'air afin de s'assurer que la ou les valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaires sont respectées

- Afin d'éviter toute accumulation de charges électrostatiques pouvant provoquer des étincelles, les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité du trichloroéthylène doivent être mis à la terre avec des liaisons équipotentielles

- Les opérations qui peuvent provoquer des sources d'inflammation, telles que les travaux par point chaud comme le soudage, le découpage ou le moulage, doivent être autorisées par un permis de feu.

- Les espaces où la substance est stockée et/ou manipulée doivent également être signalés

Chapitre II. Représentation de la molécule Trichloroéthylène (TCE)

- Ne jamais travailler sur ou dans des réservoirs ou des cuves contenant du trichloroéthylène sans prendre les précautions d'usage.

- Nettoyez régulièrement les locaux et les postes de travail pour éliminer toute autre source d'exposition par contamination accidentelle (suspension dans l'air, transfert vers l'extérieur ou contact cutané).

➤ **Équipements de Protection Individuelle (EPI)**

- Les EPI doivent être choisis en fonction des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels. Ils ne doivent pas servir de source d'électricité statique. Afin d'éviter toute contamination involontaire, une attention particulière sera apportée lors du retrait des équipements. Ces équipements seront considérés comme des déchets dangereux et seront éliminés

- Appareils de protection respiratoire : si un appareil filtrant peut-être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A lors de la manipulation de la substance

- Gants : les matériaux fluor élastomères sont recommandés pour un contact prolongé. Pour les contacts intermittents ou les éclaboussures, d'autres matériaux peuvent également être utiles. Le PVC, le caoutchouc butyle et le caoutchouc naturel ne doivent pas être utilisés

- Les vêtements de protection doivent être choisis en fonction des conditions d'utilisation du TCE s'ils doivent être utilisés en plus du vêtement de travail. Seul le fabricant peut garantir que le vêtement est efficacement protégé contre la substance. La notice du fabricant doit être respectée lorsqu'il s'agit de vêtements réutilisables ;

- Lunettes de protection : La nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance peut être renseignée dans la rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS.

➤ **Stockage**

- Conserver le trichloroéthylène dans des endroits frais et avec une ventilation mécanique permanente. Évitez la chaleur, les surfaces chaudes et les sources d'inflammation

Chapitre II. Représentation de la molécule Trichloroéthylène (TCE)

telles que les étincelles, les flammes nues et les rayons solaires. La plupart du temps, le trichloroéthylène est stocké dans des récipients en acier ou en acier inoxydable. Il est déconseillé d'utiliser l'aluminium et ses alliages ainsi que certaines matières plastiques (sauf les polymères fluorés). Dans tous les cas, il convient de s'assurer auprès du fournisseur de la substance ou du matériel de stockage que la substance envisagée et la substance stockée sont correctement compatibles

- Fermer soigneusement les récipients contenant du trichloroéthylène et les étiqueter conformément aux exigences. En cas de fractionnement, reproduire l'étiquetage
- Le sol de l'endroit sera imperméable et formera une cuvette de rétention pour éviter que la substance ne se disperse à l'extérieur en cas de déversement.
- Conformément à la réglementation sur les atmosphères explosives, installer le matériel électrique et non électrique, y compris l'éclairage et la ventilation
- Mettre à disposition des moyens d'extinction adaptés à tous les produits stockés dans ou à proximité immédiate du lieu de stockage
- Éliminer le trichloroéthylène des substances combustibles. Si possible, la conserver éloignée d'autres produits chimiques dangereux.

➤ Déchets

- Il est nécessaire que le stockage des déchets soit régi par les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée
- Ne pas rejeter les eaux polluées par du trichloroéthylène dans l'égout ou dans le milieu naturel
- Conservez les déchets et les produits souillés dans des récipients clos et étanches spécialement conçus à cet effet. Ils doivent être éliminés conformément aux exigences de la réglementation en vigueur
- Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur.

❖ Conduite à tenir en cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de liquide, épongez le produit avec un matériau absorbant inerte (terre, sable, autre matière inerte...). La surface qui a été souillée doit être nettoyée à grande eau. Si un déversement est important, aérer la zone et évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés et munis d'un équipement de protection approprié

- Évitez toute source d'inflammation

- Pour les interventions d'urgence, des appareils de protection respiratoire isolants autonomes doivent être prévus à proximité et à l'extérieur des locaux.

- Prévoir l'installation de douches de sécurité et de fontaines oculaires.

- Contactez les équipes de secours internes ou externes du site si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur accident ou si elles ne sont pas suffisantes.

B/ Au point de vue médical :

Les sujets atteints d'affections cutanées chroniques ou récidivantes, les pathologies rénales ou hépatiques chroniques, les troubles cardiovasculaires ou neurologiques graves, ainsi que les sujets atteints d'éthylisme chronique doivent éviter d'être exposés à des postes comportant un risque d'exposition importante et répétée. Lors des examens d'embauche et des examens réguliers :

- **Examen clinique :** rechercher plus particulièrement des signes d'atteintes neurologiques (centrale et périphérique, y compris les paires crâniennes) et psychiques des signes d'atteinte cutanée ; des troubles du rythme cardiaque ; une altération des fonctions rénale et hépatique ; ainsi que des signes de maladie auto-immune.

- **Examens complémentaires :** la périodicité des examens médicaux et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.

Chapitre II. Représentation de la molécule Trichloroéthylène (TCE)

- Fertilité : Il est recommandé de ne pas commencer une grossesse dans les trois mois suivant une exposition accidentelle, maternelle ou paternelle. À l'interrogatoire, des problèmes de conception chez l'homme et/ou la femme seront systématiquement recherchés. Si de telles difficultés existent, il est nécessaire d'évaluer le rôle de l'exposition professionnelle. En fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée si nécessaire. Les salariés exposés doivent être informés des risques de cette substance pour la fertilité et de l'importance de respecter les mesures de prévention. Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer leur grossesse à l'employeur le plus tôt possible et d'avertir le médecin du travail

- Les femmes enceintes et/ou allaitantes doivent éviter toute exposition à cette substance pendant la grossesse et l'allaitement en raison de sa génotoxicité sur les cellules germinales et de l'effet famille des solvants organiques. Si une exposition pendant la grossesse se produit, il est important de fournir à la personne responsable du suivi de la grossesse toutes les informations concernant les conditions d'exposition ainsi que les informations toxicologiques. Les travailleurs exposés doivent être informés des dangers de cette substance pour la grossesse et de l'importance de respecter les mesures de prévention

- Autres : Déconseiller le port de lentilles de contact souples hydrophiles lors de travaux pouvant potentiellement exposer à des vapeurs ou aérosols de cette substance

- Surveillance biologique : Pour la surveillance biologique de l'exposition au trichloroéthylène, des dosages urinaires de trichloroéthylène à la fin du poste, d'acide trichloroacétique et de trichloroéthanol à la fin de la semaine de travail peuvent être recommandés.

❖ Conduites à tenir en cas d'urgence

- Lorsqu'il y a un contact cutané, retirez les vêtements souillés (avec des gants appropriés) et lavez immédiatement et abondamment la peau à grande eau pendant au moins quinze minutes. Consultez un médecin si une irritation survient ou si la contamination persiste ou persiste

Chapitre II. Représentation de la molécule Trichloroéthylène (TCE)

- En cas de projection oculaire, rincez immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées

- En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire apparaît, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant lui signaler le port de lentilles ;

- En cas d'ingestion : appeler immédiatement le SAMU, faire transférer la victime par ambulance médicalisée en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Si la victime est consciente, la maintenir au repos, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, ne pas tenter de provoquer des vomissements. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation

- En cas d'inhalation importante : appeler immédiatement le SAMU, faire transférer la victime par ambulance médicalisée en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes)

- Autres : la surveillance des patients atteints d'intoxications par ingestion ou par inhalation doit être prolongée en milieu hospitalier en raison du risque de survenue d'effets retardés. Les fonctions cardiaques, neurologiques, pulmonaires et hépatorénales doivent recevoir une attention particulière. Il est préférable d'éviter l'utilisation de médicaments adrénergiques en raison du risque d'arythmies cardiaques.

➤ Les Références Bibliographiques :

[1] W. McNeill, "Trichloroe," in Encyclopedia of Chemical Technology, 5th ed., É. I. Kirk et D.F. Othmer, Ed., New York: John Wiley and Sons, 1979, pp. 745–753.

[2] S. J. Eisenreich, B. B. Looney, and J. D. Thornton, "Airborne organic contaminants in the Great Lakes ecosystem," American Chemical Society, Jan. 1981. doi: 10.1021/es00083a002.

[3] A. (Agency for T. S. and D. A.-88/24 Registry), "Toxicological Profile for Trichloroethylene," Atlanta, Georgia, 1989.

[4] M. et al Bohnet, "Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry," Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH (John Wiley & Sons), 2003.

[5] B. européen des substances Chimiques, "European Union Risk Assessment Report," Luxembourg, 2004. [Online]. Available: <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>

[6] (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), "Toxicological Profiles," United States, 2019. [Online]. Available: <https://www.atsdr.cdc.gov/>

[7] Trichloroéthylène, "Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Trichloroéthylène," Verneuil-en-Halatte, 2017. [Online]. Available: <https://www.ineris.fr/fr>

[8] E. Bingham and B. Cohrssen, Patty's Toxicology, 6 Volume Set. Wiley & Sons, 2012. [Online]. Available: <https://books.google.dz/books?id=nx88tAEACAAJ>

[9] E. C. Agency, "Trichloroethylene Registration Dossier," 2019. [Online]. Available: <https://echa.europa.eu/fr/home>

[10] ANSES, "Proposal for a workplace exposure limit (VTR) for trichloroethylene by the inhalation route - Collective expert report," 2018. [Online]. Available <https://www.anses.fr/>

[11] Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 5th ed. New York: John

Wiley & Sons, 2004.

[12] E. (European C. Agency), “Trichloroethylene. European Union Risk Assessment Report,” 2004. [Online]. Available: <https://echa.europa.eu/fr/home>

[13] I. (International A. for R. on Cancer), “IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans,” in Trichloroethylene. In: Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, and Some Other Chlorinated Agents, 106th ed., IARC, Ed., Lyon: IARC, 2014. [Online]. Available: <https://monographs.iarc.who.int/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ-2/>

[14] IPCS, “Trichloroethylene. Fiche IPCS ICSC 0081,” NIOSH. Accessed: Jun. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/niosh/>

[15] U. S. N. L. of Medicine, “Trichloroethylene,” HSDB. Accessed: Jan. 01, 2024. [Online]. Available: <https://pubche.ncbi.nlm.nih.gov/>

[16] IFA, “Trichloroethylene,” GESTIS Substance Database on Hazardous Substances. Accessed: Sep. 13, 2024. [Online]. Available: <https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp>

[17] IFA, “Trichloroethylene,” Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance. Accessed: Sep. 01, 2024. [Online]. Available: <https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp>

[18] CNESST, “Trichloroethylene. In: Toxicological Repository,” 2019. [Online]. Available: <https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/pages/repertoire-toxicologique.aspx>

[19] P. Urben, Bretherick’s handbook of reactive chemical hazards, 8th ed. Elsevier, 2017.

[20] R. P. Pohanish and S. A. Greene, Wiley guide to chemical incompatibilities, 3rd ed. John Wiley & Sons, 2009. doi: [https://dx.doi.org/10.1016/s0304-3894\(03\)00136-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0304-3894(03)00136-5).

[21] C. B. et Al, “Les valeurs limites d’exposition professionnelle. Brochure ED 6443.” [Online]. Available: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil65>

[22] ANSES, “Valeurs limites d’exposition en milieu professionnel. Le trichloroéthylène,” 2017. [Online]. Available: <https://www.anses.fr/fr>

[23] A. C. of G. I. Hygienists, “Trichloroethylene,” in Guide to Occupational Exposure Values, Cincinnati, Ohio: ACGIH, 2019.

[24] A. Janes, J. Chaineaux, P. Lesne, G. Mauguen, and J.-M. Petit, “Mise en oeuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX): guide méthodologique.” INRS. Paris, 2011.

[25] A. Janes, J. Chaineaux, P. Lesne, and G. Mauguen, “Evaluation du risque incendie dans l’entreprise,” Guid. Méthodologique. 2ème édition. Édition ED, vol. 970, [Online]. Available: <https://www.inrs.fr/>

[26] F. Marc and B. Sallé, “Les extincteurs d’incendie portatifs, mobiles et fixes. 2ème édition,” Édition ED, vol. 6054, [Online]. Available: <https://www.inrs.fr/>

[27] INRS, “Trichloroéthylène (FT 22). Recommendations,” 2021. [Online]. Available: <https://www.inrs.fr/>

[28] B. Sallé and F. Marc, “Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX),” Guid. Méthodologique. 2ème édition. Édition ED, vol. 945.



Chapitre III

Les Cyclodextrines et Le Complexe D'inclusion

I. Les cyclodextrines

I.1. Généralité

Les cyclodextrines (CDs) sont le résultat d'une biotransformation enzymatique de l'amidon plus précisément l'amylose qui est la forme linéaire de l'amidon par une enzyme bactérienne appelée cyclodextrine-glycosyltransférase, (CGTASE), cette dernière est produite par le *Bacillus Macérans* et autre [1].

Ces CDs sont des oligosaccharides de forme cyclique contenant un nombre de D-glucopyranosiques ; les plus largement rencontrées sont α , β , et γ -CDs contenant successivement 6, 7 et 8 unités de glucopyranose en interactions entre elles par des liaisons glycosidiques [2,3] ; ces molécules sont connues par une structure piège «cage », possédant une surface extérieure hydrophile et une cavité centrale hydrophobe, d'ailleurs la particularité de leurs forme permet d'améliorer significativement les propriétés des molécules invitées à titre d'exemple : la solubilité, la stabilité, la réactivité chimique, la biodisponibilité et les propriétés spectrales[2,4].

Beaucoup de secteurs sont intéressés et comptent sur les CDs ; allant du domaine alimentaire jusqu'au domaine pharmaceutique en passant par le secteur de la science de l'environnement, cosmétique, agriculture, synthèse organique, textile et autre... [5,6], la Figure (1) représente la composition chimique des CDs (α -CD, β -CD, γ -CD) [7].

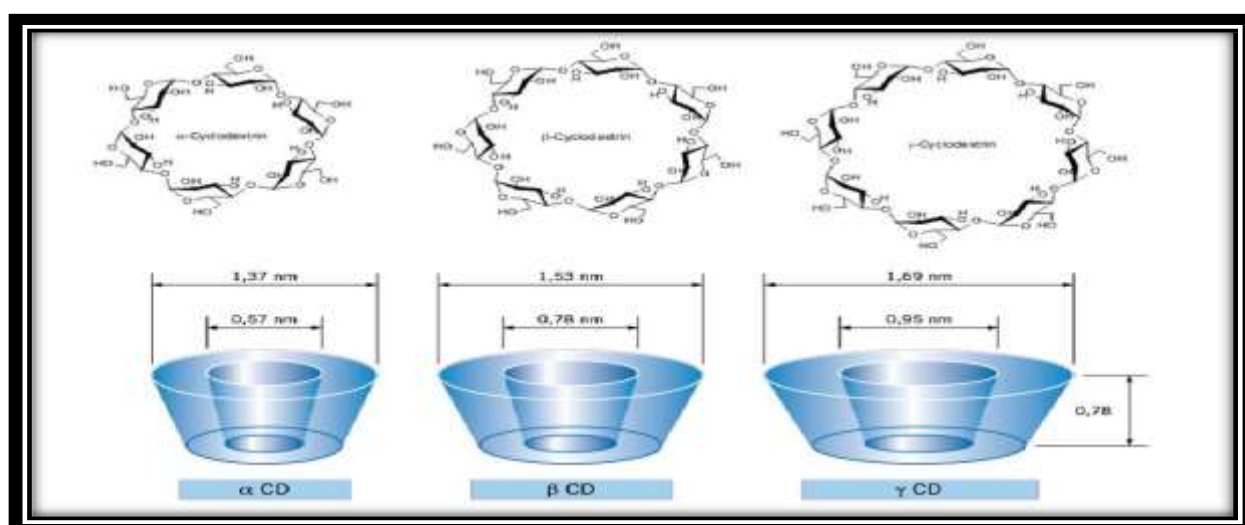


Figure III.1 : représentation de la composition chimique et les structures des CDs (α -CD, β -CD, γ -CD)

I.2. L'histoire des Cyclodextrines (CDs)

Selon les recherches, la découverte des cyclodextrines était soudaine en 1891 par le chercheur Villiers qui a voulu à obtenir des dextrines par l'utilisation de *Bacillus Amylobacter*, des cristaux ont été formés par l'association de multi-unités $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$, Villiers a donné la nomination de « cellulose » du composé résultant [8].

De son tour Schardinger arrive à isoler le 1^{er} germe *Bacillus marceran* en 1903 apte de construire la cyclodextrine glycosyltransférase (CGTase) qui est l'enzyme responsable de la biodégradation de l'amidon en donnant des CDs, Schardinger vient de mettre en évidence le processus d'obtention et de purification de l' α et β -CDs par les distinctes grâce à leur réaction en couleur avec l'iode [9,10].

Après cette étape, Frenenberg vient à décrire la structure cyclique des CDs (α et β) en 1936, alors que γ -CDs ont été décrites jusqu'au 1948, en outre dans cette période ont été la découverte du critère hydrophobe de la cavité des CDs [11].

Par la suite les progrès et les recherches de French permettent de mettre en évidence la structure exacte et précisée, les masses moléculaires, les dimensions, les natures de liaisons et interactions entre les unités des CDs [12].

Enfin Cramer a découvert la capacité des CDs d'accepter et d'accueillir d'autres molécules grâce à la forme toroïdale en possédant une cavité interne hydrophobe [13].

I.3. Structure et propriétés physico-chimiques des cyclodextrines

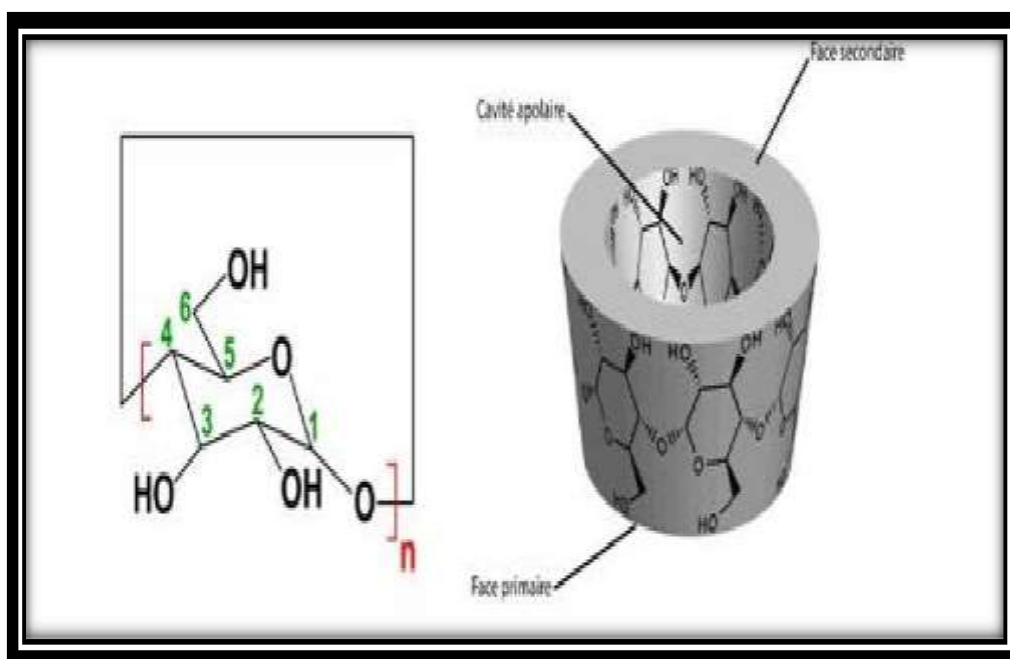
I.3.1. Structure des CDs

Grâce à la conformation chaise de l'unité glycopyranose, les CDs possèdent une structure spécifique « La forme d'un cône tronqué » [14], cette structure de dimensions triplées est constituée d'une zone extérieure et une cavité centrale, d'où la zone extérieure est tapissée par des groupements hydroxyles, plus précisément : il y a un type des groupes hydroxyles dit hydroxyles primaires liés au carbone N°6 (OH-6) occupant la face étroite, l'autre type des groupes hydroxyles sont nommés hydroxyles secondaires liés aux Carbone N°2 et Carbone N°3 (OH-2, OH-3) occupant la vaste face du tronc conique, ces deux modèles d'hydroxyles

Chapitre III. Les Cyclodextrines et Le Complexe d'inclusion

(primaires et secondaires) donnent à la zone externe des CDs le critère hydrophile ; la cavité centrale des CDs apparaitre avec une forme toroïdale cerclée par des atomes d'hydrogènes et d'oxygènes interglucosidiques en donnant le critère hydrophobe ; une raye de liaisons d'hydrogènes entre chaque deux unités de glucose est la responsable de la stabilité structurale des CDs [15].

La Figure ci-après représente la structure chimique ainsi géométrique des CDs



I.3.2. Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines

Un ensemble de paramètres précisant les caractéristiques et les propriétés des CDs sur le plan physique et chimique sont regroupées dans le tableau (II.2) ci-joint [17,18] :

Chapitre III. Les Cyclodextrines et Le Complexe d'inclusion

Tableau III.1: Les propriétés physicochimiques des CDs (α , β , γ -CD)

	α - cyclodextrine	β -cyclodextrine	γ -cyclodextrine
Nombre d'unités glucoses	6	7	8
Formule Brute	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	145	18,5	232
Ø cavité (Å) (petite face-grande face)	4,3-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Hauteur du cône (Å)	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1
Volume approx. de la cavité (Å ³)	174	262	427
Nombre moyen de molécules d'eau	6 – 8	12	13
pKa ,25°C	12.332	12.202	12.081
ΔH° (ionisation), Kcal.mol ⁻¹	8.36	9.98	11.22
ΔS° (ionisation), cal.mol ⁻¹	-28.3	-22.4	-17.6
ΔH° (solution), Kcal.mol ⁻¹	7.67	8.31	7.73
ΔS° (solution), cal.mol ⁻¹	13.8 ^a	11.7 ^a	14.7 ^a
[α]D 25°C	150 ± 0,5	162,5 ± 0,5	177,4 ± 0,5

^a : Etat standard de fraction molaire

I.4. Les CDs natives et les CDs modifiées

I.4.1. Les CDs natives

Au cours de la digestion bactérienne de cellulose, les CDs se produisent d'une façon naturelle, appelées les CDs natives qui désigne qu'aucune modification est apportées aux celles-ci. Autre les CDs les plus connues : α -CD, β -CD, γ -CD ; il existe un très grand nombre de CDs natives rarement utilisée en parle des CDs constituées de 9,10, 11... d'unités [19].

I.4.1.1. Toxicité des cyclodextrines

Les cyclodextrines naturelles, sont exactement comme l'amidon, connues par une hydrolyse lente en unités glucoses dans le gros intestin. D'ailleurs, la structure cyclique et l'absence d'extrémité réductrice donnent à ces dérivés une résistance supérieure à celle des amidons natifs vis-vis aux enzymes amylolytiques (amylases salivaire et pancréatique). Elles sont inoffensives lorsqu'elles sont administrées par voie orale parce qu'elles ne diffusent presque pas au travers des membranes biologiques et ne sont pas absorbées lors du transit intestinal. Mais, elles se deviennent toxiques (α -CD, β -CD) par voie parentérale (injections intraveineuses ou intramusculaires). Pratiquement, l'administration parentérale de ces CDs présente des effets secondaires hémolytiques liés à la chélation du cholestérol et des acides biliaires [20] et sans oublier la néphrotoxicité [21].

I.4.1.2 Le choix de la β -CD

Le choix de la β -CD dans la majorité absolue des recherches et des exploitations est fait voyant des avantages précieux que cette dernière donne en comparant aux autre CDs ; on peut citer [22]:

- La taille de la β -CD est plus ajusté et adéquate avec la majorité des molécules (α -CD possède une taille petite en complexant avec les molécules alors que la γ -CD est de taille trop grande pour les molécules ce qu'engendre un problème de liaisons lors l'inclusion) ; sachant que l'Alpha-CD complexe plus facilement des petites molécules comme des chaînes aliphatiques, la Beta-CD peut complexer les composés aromatiques ou les hétérocycles et la Gamma-CD s'accommode de grandes molécules comme les macrocycles et les stéroïdes
- La peu solubilité dans l'eau ; disant la faible solubilité dans l'eau de la

β -cyclodextrine en comparaison des deux autres. Ceci est causé par la rigidité de la structure due à la présence d'une ceinture complète de sept liaisons hydrogènes au niveau de la couronne secondaire. Ces liaisons hydrogènes mettent en jeu un groupe hydroxyle d'une unité glucose (OH-2) avec un autre groupe hydroxyle (OH-3) de l'unité adjacente. Dans le cas de l' α -cyclodextrine cette ceinture de liaison hydrogène est incomplète car une unité glucose se trouve en position distordue par rapport aux autres unités glucoses. Moins rigide que la β -cyclodextrine, l' α -cyclodextrine possède ainsi une plus grande solubilité dans l'eau. De la même façon, la très grande solubilité de la γ -cyclodextrine est due à sa très grande flexibilité [23].

- La disponibilité, la facilité d'obtention et sûrement le coût diminué d'où la β -CD est la moins coûteuse par rapport aux deux autres CDs
- L'importante stabilité du macrocycle par le biais des liaisons d'hydrogène
- La sécurité lors l'utilisation, elles sont considérées comme molécules non toxiques.

I.4.2. Les CDs modifiés

La littérature arrive à identifier plus de 1500 dérivés de CDs dont la plupart ne sont pas utilisables à grande échelle en raison des difficultés liées à leur synthèse et du coût élevé qui en résulte [24].

La solubilité dans l'eau est le critère le plus important sélectif des dérivés des CDs en termes de la large utilisation, on mentionne [25] :

- Les β -CDs méthylées
- Les β et γ -CDs hydroxypropylées
- Les β -CDs sulfobutylées ;
- Les CDs branchées (glucosylées, maltosylées)
- Les CDs sulfatées.

Parmi les objectifs visés lors de ces modifications, on peut citer :

- L'amélioration de la solubilité de la CD (en particulier celle de la β -CD)
- L'amélioration de la capacité de complexation

Chapitre III. Les Cyclodextrines et Le Complexe d'inclusion

- La fixation d'un groupe spécifique (pour la modélisation enzymatique)
- La formation de polymères de CDs...

Dans le paragraphe suivant, nous nous intéressons plus particulièrement par l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine.

* L'Hydroxypropyl β -Cyclodextrine (le cas étudiant des CDs modifiées)

L'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD) est le type des CDs modifiées choisies comme hôte (Figure III.3), il est connu comme étant une dérivée hydroxyalkylé synthétique, avec une meilleure solubilité dans l'eau en raison de la présence de groupements alcools hydrophiles [26]. Le HP- β -CD est la plus CDs tolérable chez l'organisme humain, connue comme étant la non toxique, absence d'effets défavorables sur les organes sauf une diarrhée en cas de forte dose (> 16 g/jour) [27].

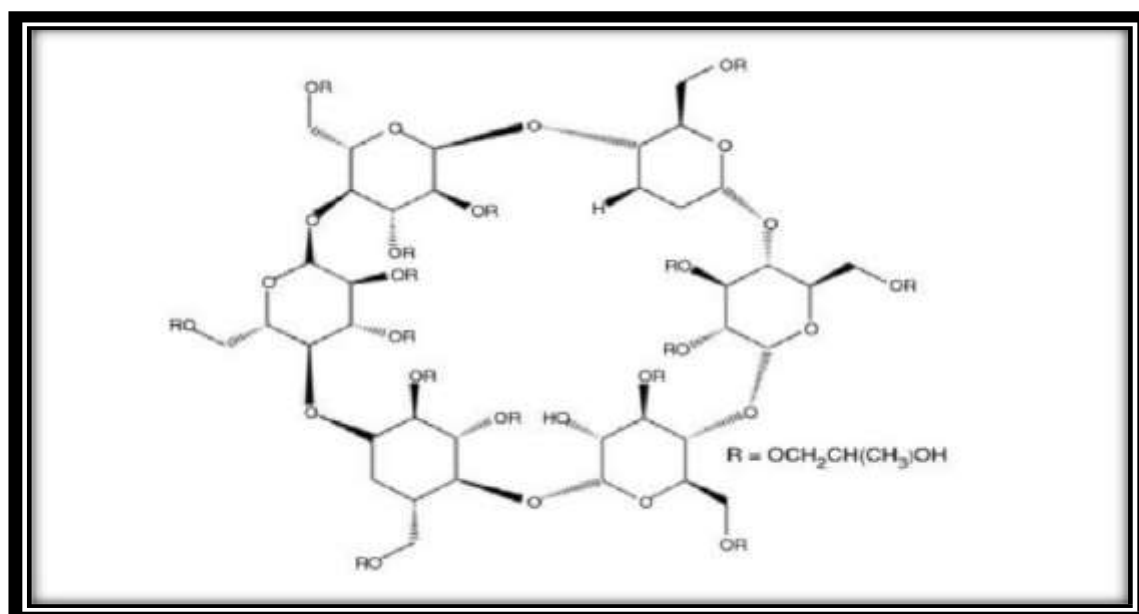


Figure III.3 : La Structure de l'Hydroxypropyl- β -Cyclodextrine (HP- β -CD)

La présence de nombreux groupes hydroxyle ainsi la forme de la cavité permettent la modification des β -CD. D'où, les groupes hydroxyles présents aux positions 2, 3 et 6 de chaque unité glucose (**Figure III.3**) entrent en compétition vis-à-vis du réactif et rendent les modifications sélectives difficiles [28]. D'ailleurs, la cavité peut interférer en complexant le réactif et piloter son activité à une place fortuite.

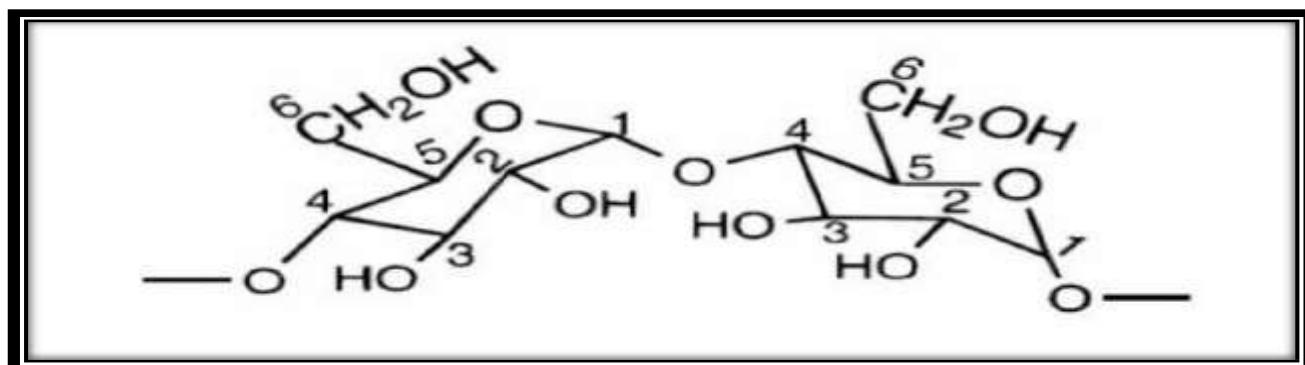


Figure III.4 : Position des groupements hydroxyles dans une unité glucose.

Dans l'intérêt de conduire de façon spécifique ces réactions de modification, on peut manipuler la situation en se basant sur le caractère nucléophile de ces hydroxyles [29]:

- Ceux en position 6 sont les plus basiques
- Ceux en position 2 sont les plus acides
- Ceux en position 3 sont les moins accessibles.

Sachant que la fonction hydroxyle portée sur le carbone 6 réagit préférentiellement sur les électrophiles dans des conditions classiques d'utilisation, On peut influencer cette réactivité en se plaçant dans des conditions basiques. Les hydroxyles en position 2 se déportent les premiers pour former des oxyanions encore plus nucléophiles que les hydroxyles en position 6 [30].

Notons que les CDs modifiées sont largement utilisées dans le transport médicamenteux en 1^{er} degré ainsi que l'hydroxypropyl- β -CD (HP- β -CD), la sulfobutyl- β -CD et la γ -CD seules peuvent être administrer par voie parentérale car elles ne présentent pas une toxicité sur la santé.

I.5. Utilisations des CDs

Une vaste utilisation des CDs est marquée progressivement ; l'augmentation de la valeur des CDs est due à : la disponibilité, la faisabilité ; la facilité d'obtention et de production, le prix doux et les propriétés physicochimiques spécifiques de ces molécules [31].

Chapitre III. Les Cyclodextrines et Le Complexe d'inclusion

Parmi les rôles que les CDs peuvent jouer :

- * Catalyseur chimique
- * Stabilisateur d'arômes dans les industries agroalimentaires
- * Stabilisateur de substance Volatils
- *Enzyme artificiel
- * Excipient et vecteurs dans l'industrie (solubilisation, stabilisation, masquage d'effets secondaire,)
- *Séparateur.

Le classement de l'utilisation des Cyclodextrines CDs selon les secteurs est organisé comme ci-dessous :

1/ Secteur pharmaceutique

L'utilisation des CDs est déployée dans la fabrication médicamenteuse, en jouant le rôle des excipients, permettant l'amélioration de la solubilité des principes actifs par, augmenter la stabilité, masquer les arrière goûts indésirable et diminuer les effets secondaires de certains principes actifs [32].

2/ Secteur environnemental

Une protection environnementale proprement dite peuvent les CDs engendrer vis-à-vis l'écosystème en termes de stabilisation et solubilisation des contaminants organique et molécules toxiques, élimination et diminution ainsi que dans les traitements de polluants (eau, sol) [33].

3/ Secteur alimentaire

La possibilité de limité la dégradation et la perte des arômes est ouverte grâce à la l'encapsulation de ces derniers par les CDs durant la phase de fabrication et de stockage contre les phénomènes d'oxydation, les facteurs de la lumière et de la chaleur Ainsi, que les CDs permettent d'économiser la quantité d'arômes utilisées donc gagnerdes frais et des dépenses dans les processus industriels

Chapitre III. Les Cyclodextrines et Le Complexe d'inclusion

En outre, l'exploitation des CDs dans ce domaine permet le masquage des odeurs et des arrière goûts indésirable, sachant que les CDs sont capables d'éliminer le cholestérol d'origine animale.

La fabrication des produits laitiers bénéficie convenablement des propriétés physicochimiques des cyclodextrine, qui sert à l'amélioration de cette industrie (mayonnaise, yaourt, crème liquide ...etc.) [34].

4/ Secteur cosmétique

De nombreuses applications des CDs existent elles dans la fabrication des produits cosmétique et parfums.

Elles sont employées pour minimiser la volatilité des parfums et des relargeurs instantanément en se basant sur le processus de relargage maîtrisé, gros aux modaux les CDs dans cette fabrication jouent sur les volets de stabilisation, relargage, la protection et la distribution des arômes [35].

On peut citer aussi que les CDs représentent :

- Des effets sur la stabilité des écrans solaire
- Des améliorations de la solubilité et la stabilité des matières odorantes dans l'eau, conduisant à la libération douce et progressive de ces agents et éviter leur vaporisation.

5/ Secteur fabrication de textile

La greffe de textile par les CDs permet de cacher les mauvaises odeurs tel que : les fumés de cigarette, la sueur...

Les CDs sont utilisés aussi pour améliorer la fixation des couleurs sur les tissus et limiter la perte de ces colorant au futur après le lavage [36].

6/ Secteur d'analyse chimique et organique

Les CDs sont utilisés dans ce secteur dans la séparation ; grâce à leurs aptitudes de différencier entre les isomères de position, les groupes fonctionnels, les homologues et des agents les plus utilisable pour une grande section des séparations, notamment les CDs peuvent être utilisés comme des ligands chimiquement collés ou absorbés dans l'état mobile [37].

II. La Complexation et les types de complexes d'inclusion

II.1. La complexation

Le phénomène de la complexation désigne l'association de deux molécules ou plus ; une réceptrice dite hôte et l'autre dite invité. Donc la complexation est un processus d'intégration d'un substrat dans la cavité d'une CD, le résultat est le **Complexe d'inclusion**, il se caractérise qu'il est thermodynamiquement favorable et plus stable en raison des interactions non covalentes formés entre hôte-invité.

L'encapsulation aura lieu dans un milieu aqueux où la cavité de la CD est remplie par des molécules d'eau dans un état énergétique défavorable par l'existence des interactions polaire-apolaire, ce que conduise à substituer d'emblée des molécules d'eau par d'autre molécules de critère moins polaire que l'eau, ces molécules dissoutes dans l'eau possède une préférence au milieu hydrophobe conduisant à la pénétration de ces dernières dans la cavité de CD en formant un complexe d'inclusion (hôte –invité) qui donne un gain énergétique [38,39].

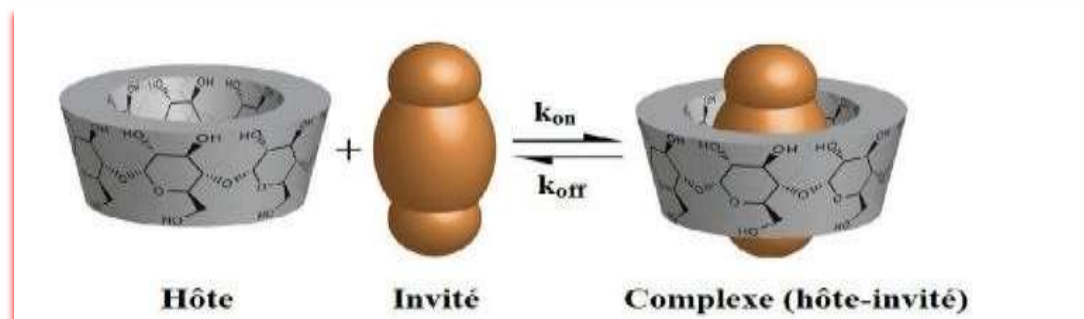


Figure III.5 : Illustration schématique de la formation du complexe d'inclusion entre une CD comme hôte et un substrat comme invité (complexe : Hôte-Invitée)

II.2. Les types de complexes d'inclusion

Le cas le plus rencontré et le plus simple est l'obtention d'un complexe hôte-invité de stœchiométrie 1:1. Des situations particulières peuvent être survenir, on parle de celles des complexes de structure et stœchiométrie plus compliqués indiquées par les stœchiométries : (2:1,1:2,2:2) [40]. La figure ci-joint représente les schémas des complexes selon les stœchiométries citées

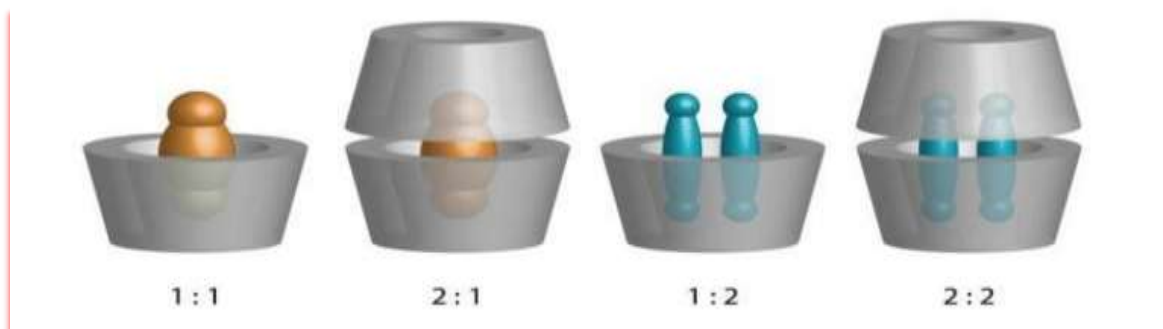


Figure III.6 : Illustration des complexes d'inclusion selon les différentes stœchiométries existantes 1:1 / 2:1/ 1:2 / 2:2 [40].

Comme il est indiqué au préalable, la complexation ramène un gain d'enthalpie et une perte d'entropie que les proportions sont liées au degré de pénétration à l'intérieur de la cavité de la CD en influençant la stabilité et par conséquent les variations d'enthalpie ; Ce phénomène est d'autant plus vrai que l'invité est apolaire. On peut expliquer le gain d'enthalpie selon les raisons suivantes :

1. La formation de liaisons faibles de type Van der Waals entre l'hôte et l'invité
2. La formation de liaisons hydrogène entre l'invité encapsulé et la CD
3. La contribution d'interactions stériques formées entre la CD et l'invité jouant un rôle majeur dans la stabilité
4. La libération des molécules d'eau ayant une énergie élevée lors de la complexation
5. La libération de l'énergie de tension du macrocycle de la CD lors de la formation du complexe.

II.3. Les étapes d'inclusion

Le processus de complexation est décrit par l'enchaînement des étapes comme suite [41-43] :

- 1/ Amorçage de la molécule invitée vers la cavité de la CD

2/ Suite à l'amorçage, les molécules d'eau existante dans la cavité de la CD se libère en fonction de des ruptures des liaisons d'hydrogène, cette diminution des interactions influence sur la quantité de libération hydrique, ainsi la libération des molécules invités de la couche d'eau enveloppante

3/ Association des substituants de l'invités avec les groupements fonctionnels de la CD en extrémité et inter-cavitaire

4/ Formation des liaisons de type Van der Waals et d'hydrogène assurant l'arrangement de l'invité avec la cavité hydrophobe de la CD

5/ Restauration de l'eau autour des molécules d'invités qui n'ont pas participer à la complexation (molécules libres).

II.4. Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires

L'ensemble des réactions entre la molécule hôte, la molécule invitée et le solvant produise un groupe d'interactions de complexation permettant d'atteindre l'état thermodynamique le plus stable, en effet, le terme « driving forces » désigne les différents types de forces et interactions responsables à la formation et la stabilité des complexes hôte - invitée.

Il est connu que ces forces sont faibles dites non-covalentes en les citant par la suite: Interactions de Van der Waals (VdW): Ces interactions regroupent trois types distincts de forces: les interactions entre deux dipôles permanents (forces de Keesom), les interactions entre un dipôle permanent et un dipôle induit (forces de Debye) et les forces de dispersion entre dipôle induit-dipôle induit (forces de London). Ce sont des forces faibles ($< 8\text{kJ/mol}$) et généralement non directionnelles [44].

Liaisons hydrogènes : sont le résultat d'une interaction électrostatique entre un élément électronégatif (oxygène, azote, fluor...) possédant un doublet non liant et un atome d'hydrogène lié à un Hétéroatome. L'élément possédant un doublet non liant vient céder une partie de ses électrons de façon réversible à l'hydrogène. La liaison hydrogène est plus forte que les liaisons de type Van der Waals et peut atteindre 40 KJ.mol^{-1} [45].

Chapitre III. Les Cyclodextrines et Le Complexe d'inclusion

Interactions électrostatiques : (ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle), Le noyau et le nuage des électrons sont comptés comme une charge atomique centrée, représentant ainsi une distribution de charge dans la molécule. L'intensité et la direction de l'interaction électrostatique entre 2 molécules A et B (ou 2 parties d'une même molécule) peuvent être représentées par le moment dipolaire [46].

Effets hydrophobes : L'effet hydrophobe provient de l'auto-association de composés non-polaires dans un milieu aqueux. Lorsqu'un composé hydrophobe se retrouve en phase aqueuse, il brouille le réseau de liaisons hydrogènes entre les molécules d'eau à sa périphérie. Par conséquent, les molécules d'eau s'organisent autour de lui pour former une cage d'hydratation. Ce phénomène permet d'identifier la localisation de l'ordre dans le milieu et diminuer donc l'entropie du solvant. Les molécules apolaires vont alors s'associer pour réduire leur surface d'exposition avec l'eau. Elles se maintiennent ensemble par le biais des forces de Van Der Waals.

Relâchement des tensions du macrocycle : En fait, la modification des contraintes conformationnelles de la CD ne semble pas être déterminante alors qu'elle permet d'optimiser les différentes interactions entre le soluté et la CD.

Relargage des molécules d'eau à "haute enthalpie", initialement présentes dans la cavité, favorisé par un gain entropique.

Interactions de transfert de charge : Lorsque deux molécules interagissent, une petite quantité d'électrons se déplace de l'une vers l'autre. A titre d'exemple, dans l'équilibre géométrique d'un dimère linéaire de molécules d'eau HO-H...OH₂, la molécule d'eau acceptrice de protons transfère environ 0.05e à la molécule d'eau donneuse de protons. L'énergie attractive associée à ce transfert de charge est appelée énergie de transfert de charge.

Energie de polarisation : c'est celle produite lorsque deux molécules se rapprochent l'une de l'autre, la redistribution de charge existante dans chaque molécule sera modifiée. L'énergie d'interaction associée à cette redistribution de charge est attractive et est appelée énergie de polarisation

II.5. Conséquences de la complexation

Le changement significatif passant suite à la complexation les propriétés physico-chimiques ainsi biologiques et structurales seront être modifiés, on va citer ci-après les

avantages apportés par la complexation [47-50] :

- Amélioration de la dissolution
- Augmentation de la solubilité de l'invité
- Amélioration de la biodisponibilité
- Changement des caractéristiques spectrales
- Modification et augmentation de la réactivité
- Augmentation de la stabilité
- Assurance contre la dégradation chimique et la perte thermique
- Limitation de la diffusion, la sublimation et la volatilité
- Modification des propriétés chirale

➤ Les Références Bibliographiques :

- [1] M. Regiert, “Light-Stable Vitamin E by Inclusion in γ -Cyclodextrin,” *Sun Screens UV Prot. Cosmet. Sci. Technol.*, p. 95, 2006.
- [2] T. Loftsson and D. Duchêne, “Cyclodextrins and their pharmaceutical applications,” *Int. J. Pharm.*, vol. 329, no. 1, pp. 1–11, 2007, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.10.044>.
- [3] K.-H. Frömring and J. Szejtli, *Cyclodextrins in pharmacy*, vol. 5. Springer Science & Business Media, 1993.
- [4] Y. MEZARI, “Étude théorique du complexe d’inclusion de 2-méthyl mercapto phénothiazine avec l’hydroxy propyl β -cyclodextrine par la méthode DFT.” 2022.
- [5] M. Abdelaali *et al.*, “Computational approach in the study of the inclusion processes of Thymol with β -cyclodextrin,” *J. Mol. Liq.*, vol. 242, pp. 714–721, 2017.
- [6] D. Castagne, “ETUDE DES INTERACTIONS ENTRE LES CYCLODEXTRINES ET LES MEMBRANES LIPOSOMALES OU BIOLOGIQUES,” Université de Liège - ULiège > MEPH - Médecine - Département de pharmacie.
- [7] A. R. Hedges, “Industrial Applications of Cyclodextrins,” *Chem. Rev.*, vol. 98, no. 5, pp. 2035–2044, Jul. 1998, doi: [10.1021/cr970014w](https://doi.org/10.1021/cr970014w).
- [8] A. P. Croft and R. A. Bartsch, “Synthesis of chemically modified cyclodextrins,” *Tetrahedron*, vol. 39, no. 9, pp. 1417–1474, 1983, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)88551-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)88551-3).
- [9] D. Y. Pharr, Z. S. Fu, T. K. Smith, and W. L. Hinze, “Solubilization of cyclodextrins for analytical applications,” *Anal. Chem.*, vol. 61, no. 3, pp. 275–279, Feb. 1989, doi: [10.1021/ac00178a018](https://doi.org/10.1021/ac00178a018).
- [10] I. Tabushi, Y. Kuroda, and T. Mizutani, “Artificial receptors for amino acids in water. Local environmental effect on polar recognition by 6A-amino-6B-carboxy- and 6B-amino-6A-carboxy-.beta.-cyclodextrins,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 108, no. 15, pp. 4514–4518, Jul. 1986, doi: [10.1021/ja00275a043](https://doi.org/10.1021/ja00275a043).

[11] S. Moutard, *Relation between structure and organisation properties of new amphiphilic cyclodextrins*. Université de Picardie Jules Verne, 2003.

[12] P. Liu, D. Zhang, and J. Zhan, “Investigation on the Inclusions of PCB52 with Cyclodextrins by Performing DFT Calculations and Molecular Dynamics Simulations,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 114, no. 50, pp. 13122–13128, Dec. 2010, doi: 10.1021/jp109306v.

[13] J. Szejtli, *Cyclodextrins and their inclusion complexes*. Budapest: Akadémiai Kiado, 1982.

[14] A.-E. Radi and S. Eissa, “Electrochemistry of Cyclodextrin Inclusion Complexes of Pharmaceutical Compounds,” *Open Chem. Biomed. Methods J.*, vol. 3, pp. 74–85, 2010, doi: <http://dx.doi.org/10.2174/1875038901003010074>.

[15] Z. Li, E. P. A. Couzijn, and X. Zhang, “Intrinsic Properties of α -Cyclodextrin Complexes with Benzoate Derivatives in the Gas Phase: An Experimental and Theoretical Study,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 116, no. 3, pp. 943–950, Jan. 2012, doi: 10.1021/jp210329a.

[16] Y. Wan, X. Wang, and N. Liu, “The reactivity of phenacyl bromide under β -cyclodextrin as supramolecular catalyst: a computational survey,” *J. Mol. Model.*, vol. 21, no. 5, p. 131, 2015, doi: 10.1007/s00894-015-2680-7.

[17] D. Armspach and D. Matt, “Metal-Capped α -Cyclodextrins: Squaring the Circle,” *Inorg. Chem.*, vol. 40, no. 14, pp. 3505–3509, Jul. 2001, doi: 10.1021/ic001414w.

[18] A. Villiers, “Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences/publiés... par MM. les secrétaires perpétuels,” *CR Hebd. Seances Acad. Sci*, vol. 112, pp. 536–538, 1891.

[19] F. Schardinger, “Bildung kristallisierter polysaccharide (dextrine) aus stärkekleister durch microben,” *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk. Abt. II*, vol. 29, pp. 188–197, 1911.

[20] K. Freudenberg, E. Schaaf, G. Dumpert, and T. Ploetz, “Neue ansichten über die stärke,” *Naturwissenschaften*, vol. 27, no. 51, pp. 850–853, 1939.

[21] D. French, A. O. Pulley, J. A. Effenberger, M. A. Rougvie, and M. Abdullah, “Studies on the Schardinger dextrins: XII. The molecular size and structure of the δ -, ϵ -, ζ -, and η -dextrins,” *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 111, no. 1, pp. 153–160, 1965.

- [22] F. Cramer, *Einschlussverbindungen*. Verlag, Berlin: Springer, 1954.
- [23] W. Saenger *et al.*, “Structures of the Common Cyclodextrins and Their Larger Analogues Beyond the Doughnut,” *Chem. Rev.*, vol. 98, no. 5, pp. 1787–1802, Jul. 1998, doi: 10.1021/cr9700181.
- [24] D. French, “The Schardinger Dextrins,” vol. 12, M. L. Wolfrom and R. S. B. T.-A. in C. C. Tipson, Eds., Academic Press, 1957, pp. 189–260. doi: [https://doi.org/10.1016/S0096-5332\(08\)60209-X](https://doi.org/10.1016/S0096-5332(08)60209-X).
- [25] J. Szejtli, “Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry,” *Chem. Rev.*, vol. 98, no. 5, pp. 1743–1754, 1998.
- [26] S. D. Eastburn and B. Y. Tao, “Applications of modified cyclodextrins,” *Biotechnol. Adv.*, vol. 12, no. 2, pp. 325–339, 1994, doi: [https://doi.org/10.1016/0734-9750\(94\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0734-9750(94)90015-9).
- [27] M. Zheng, T. Endo, and W. Zimmermann, “Enzymatic Synthesis and Analysis of Large-Ring Cyclodextrins,” *Aust. J. Chem.*, vol. 55, no. 2, pp. 39–48, 2002, [Online]. Available: <https://doi.org/10.1071/CH01189>
- [28] M.-Q. Zhang and D. C. Rees, “A review of recent applications of cyclodextrins for drug discovery,” *Expert Opin. Ther. Pat.*, vol. 9, no. 12, pp. 1697–1717, Dec. 1999, doi: 10.1517/13543776.9.12.1697.
- [29] T. Irie and K. Uekama, “Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. III. Toxicological Issues and Safety Evaluation,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 86, no. 2, pp. 147–162, 1997, doi: <https://doi.org/10.1021/js960213f>.
- [30] R. Breslow and P. Campbell, “Selective aromatic substitution within a cyclodextrin mixed complex,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 91, no. 11, p. 3085, May 1969, doi: 10.1021/ja01039a044.
- [31] K. B. Lipkowitz, “Symmetry breaking in cyclodextrins: a molecular mechanics investigation,” *J. Org. Chem.*, vol. 56, no. 22, pp. 6357–6367, Oct. 1991, doi: 10.1021/jo00022a027.

[32] J. Szejtli, "Past, present and future of cyclodextrin research," *Pure Appl. Chem*, vol. 76, no. 10, p. 1825, 2004, doi: doi:10.1351/pac200476101825.

[33] L. Szente and J. Szejtli, "Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 36, no. 1, pp. 17–28, 1999, doi: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(98\)00092-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00092-1).

[34] S. S. Jambhekar and P. Breen, "Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex.," *Drug Discov. Today*, vol. 21, no. 2, pp. 356–362, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.drudis.2015.11.017.

[35] S. Gould and R. C. Scott, "2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): A toxicology review," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 43, no. 10, pp. 1451–1459, 2005, doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.03.007>.

[36] A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, and V. T. D'Souza, "Methods for selective modifications of cyclodextrins," *Chem. Rev.*, vol. 98, no. 5, pp. 1977–1996, 1998.

[37] A. Cid-Samamed, J. Rakmai, J. C. Mejuto, J. Simal-Gandara, and G. Astray, "Cyclodextrins inclusion complex: Preparation methods, analytical techniques and food industry applications," *Food Chem.*, vol. 384, p. 132467, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132467>.

[38] M. L. Bender and M. Komiyama, "Reactivity and structure concepts in organic chemistry," in *Cyclodextrin chemistry*, vol. 6, Springer-Verlag New York, 1978.

[39] R. L. VanEtten, G. A. Clowes, J. F. Sebastian, and M. L. Bender, "The mechanism of the cycloamylose-accelerated cleavage of phenyl esters," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 89, no. 13, pp. 3253–3262, Jun. 1967, doi: 10.1021/ja00989a028.

[40] R. L. VanEtten, J. F. Sebastian, G. A. Clowes, and M. L. Bender, "Acceleration of phenyl ester cleavage by cycloamyloses. A model for enzymic specificity," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 89, no. 13, pp. 3242–3253, Jun. 1967, doi: 10.1021/ja00989a027.

[41] D. Landy, F. Tetart, E. Truant, P. Blach, S. Fourmentin, and G. Surpateanu, "Development of a competitive continuous variation plot for the determination of inclusion compounds stoichiometry," *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 57, no. 1, pp. 409–413, 2007, doi: 10.1007/s10847-006-9226-7.

[42] F. Cramer, W. Saenger, and H.-C. Spatz, "Inclusion Compounds. XIX.1a The Formation of Inclusion Compounds of α -Cyclodextrin in Aqueous Solutions. Thermodynamics and Kinetics," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 89, no. 1, pp. 14–20, Jan. 1967, doi: 10.1021/ja00977a003.

[43] S. D. DJHAICHIA Souhaib, "Contribution à l'étude du complexe d'inclusion de la 3-AC@ β -Cyclodextrine par les méthodes quantiques," 2023.

[44] L. Liu and Q.-X. Guo, "The Driving Forces in the Inclusion Complexation of Cyclodextrins," *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 42, no. 1, pp. 1–14, 2002, doi: 10.1023/A:1014520830813.

[45] A. Karlsson and C. Charron, "Reversed-phase chiral ion-pair chromatography at a column temperature below 0°C using three generations of Hypercarb as solid-phase," *J. Chromatogr. A*, vol. 732, no. 2, pp. 245–253, 1996, doi: [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(95\)01291-5](https://doi.org/10.1016/0021-9673(95)01291-5).

[46] M. Kitagawa, H. Hoshi, M. Sakurai, Y. Inoue, and R. Chûjô, "A molecular orbital study of cyclodextrin inclusion complexes. I. The calculation of the dipole moments of ALPHA.-cyclodextrin-aromatic guest complexes.," *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, vol. 61, no. 12, pp. 4225–4229, 1988.

[47] J. Szejtli and M. KAJTAR, "The beta-cyclodextrin inclusion complex of menadione (vitamin K3)," 1982.

[48] C. Elfakir and M. Dreux, "Simultaneous analysis of intact and desulfated glucosinolates with a porous graphitized carbon column," *J. Chromatogr. A*, vol. 727, no. 1, pp. 71–82, 1996, doi: [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(95\)01116-1](https://doi.org/10.1016/0021-9673(95)01116-1).

[49] K. A. Thomsson, N. G. Karlsson, and G. C. Hansson, “Liquid chromatography–electrospray mass spectrometry as a tool for the analysis of sulfated oligosaccharides from mucin glycoproteins,” *J. Chromatogr. A*, vol. 854, no. 1, pp. 131–139, 1999, doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(99\)00625-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(99)00625-1).

[50] A. Antonopoulos, B. Herbreteau, M. Lafosse, and W. Helbert, “Comparative analysis of enzymatically digested κ -carrageenans, using liquid chromatography on ion-exchange and porous graphitic carbon columns coupled to an evaporative light scattering detector,” *J. Chromatogr. A*, vol. 1023, no. 2, pp. 231–238, 2004, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2003.10.011>.



Chapitre IV

Modélisation Moléculaire et les Méthodes de Calcul

I. Introduction

Le concept de la modélisation moléculaire désigne : une discipline permet de simuler des molécules ainsi les interactions entre un groupe de substance [1] ; elle consiste à construire des modèles moléculaires dans l'objectif de bien comprendre la structure et les propriétés physicochimiques [2] ; cette discipline s'appuie sur les lois fondamentales de la chimie quantique ou de la mécanique statistique, mais dans le cadre de décrire le comportement et les propriétés d'un système en représentant explicitement la géométrie et la configuration moléculaire ou atomique [3,4].

Par le biais des méthodes de calculs théoriques impliquées dans des outils informatique puissants et développés ; la modélisation moléculaire devienne indispensable et en complémentarité avec l'approche expérimentale dans les industries surtout médicinale et biologique en donnant un point de force et de fiabilité par faciliter : le dessin, l'affichage, la simulation, l'analyse, le calcul, le stockage d'information et de données, ainsi la prédiction de la structure et la réactivité des molécules [5].

Toutefois les opérations de la modélisation moléculaire comportent la manipulation, la modification, la construction, l'analyse, le calcul des structures, la visualisation nécessitent des sources de données qui sont fournis généralement par :

- Les données expérimentales par exemple celles obtenues par les résultats des spectroscopies (IR, RMN, UV...etc.) ;
- Les bases et banques de données en citant : Brookhaven Protein Data (PDB), Cambridge Structural Data (CSD).

Sachant que l'approche de modélisation moléculaire offre seulement des résultats numériques et graphiques (schématiques), l'interprétation fiable des résultats issus sont liées aux compétences des scientifiques manipulateurs dans cette branche [6].

Une large liste de paramètres peut être employés dans le calcul théorique de la modélisation moléculaire, en citant [7]:

- Les paramètres structuraux tel que : longueurs de liaison, angle de torsion, angle de valence, liaison d'hydrogène

- Les paramètres énergétiques : Enthalpie de formation, Energie de liaisons
- Les paramètres électroniques : charge, densité de spin, énergie de délocalisation des orbitales (HOMO, LUMO), électrogravité (Z), électroaffinité (EA)
- Les paramètres stériques : volume et surface moléculaire
- Les paramètres hydrophobiques : Log P.

II. Objectifs de la modélisation moléculaire

Dans ce concept, plusieurs objectifs sont probable d'être l'intérêt de l'étude par modélisation moléculaire, en soulignant [8,9] :

- *Obtention des informations liées aux mouvements dynamiques des molécules
- *Détection des variations énergétiques
- *Le calcul du champ de force empirique à titre de déterminer les propriétés moléculaires ainsi les distances entre les atomes
- *Visualisation géométrique et dessin des molécules sur la base des banques de données structurales
- *Prédiction des propriétés physico-chimiques des molécules et même des macromolécules
- *Comparaison entre les structures moléculaires données et les propriétés
- *Représentation infographique des travaux faites en chimie organique, bio-organique et dans le domaine de la science des matériaux
- *Evaluation de la validité d'une structure et configuration moléculaire.

III. Les méthodes de Calcul

Une molécule est convenablement décrite par ses propriétés thermodynamiques et sa géométrie pour la rendre visualiser et représenter sur l'écran de façon le plus proche de la réalité, une élaboration d'un modèle mathématique doit être mise en place, l'application de ce modèle dit le calcul permet la précision de la position des atomes constituant la molécule ainsi le calcul de l'énergie de la structure. D'ailleurs, un très grand nombre de méthode de calcul existe dans le cadre de modélisation moléculaire qu'on peut les classer dans 03 catégories [10,11] :

1/ Les méthodes de la Mécanique Quantique (ab-initio et semi-empirique)

2/Les méthodes de la Mécanique Moléculaire

3/Les méthodes de la Dynamique Moléculaire

Le schéma ajouté ci-après représente un autre classement des méthodes de modélisation moléculaire [12] :

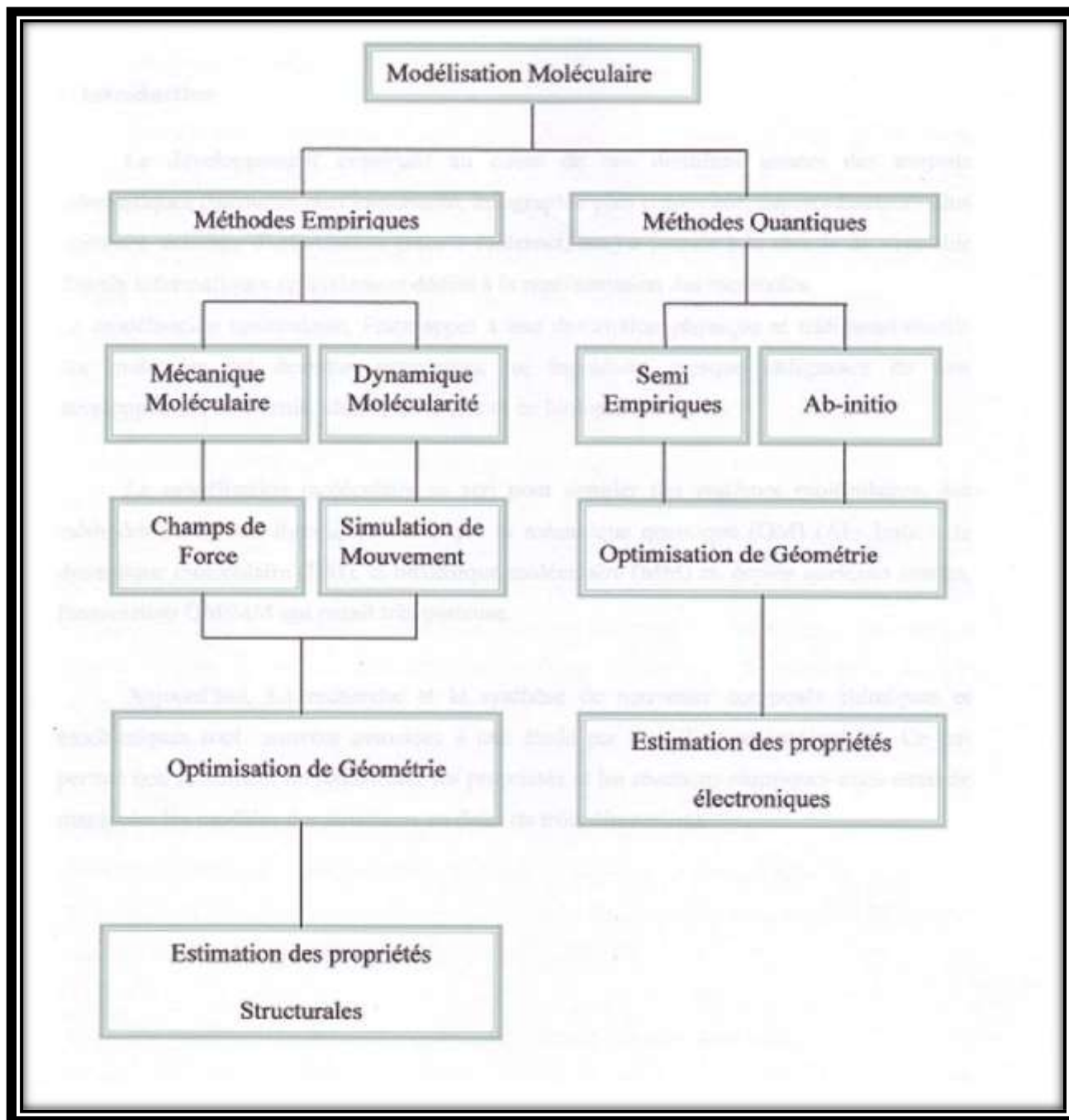


Figure IV. 1 : Schémas représentant la classification des méthodes de la modélisation moléculaire

III.1. La mécanique Quantique

La distribution des électrons (Orbitales) dans l'espace est l'occupation de la mécanique quantique, on utilisant l'avantage des programmes destinés à l'identification et l'optimisation de l'état électronique de système d'atomes et ses propriétés observables (**structurales** : géométrie ; angles ; longueurs..., **énergétique** : énergie de liaison ; d'excitation ,**spectroscopiques** : fréquence de vibration ;spectres UV-Visible ;IR et micro- onde ; **électronique, magnétiques et réactionnelles** : barrière d'activation ...)[13].

La mécanique Quantique (MQ) consiste à déterminer et quantifier l'énergie de la distribution électronique ; même les énergies moléculaires qui sont calculées on se basant sur la résolution de l'équation de Schrödinger avec ou sans approximation

Sachant que l'équation de Schrödinger finalisée en 1926 été initié par Heisenberg Born et Jordan en 1925 [14].

Par la description de mouvement des électrons et des noyaux d'un système moléculaire, l'équation de Schrödinger s'écrit dans un état stationnaire non dépendant au temps :

$$\hat{H}.\Psi (\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n) = E.\Psi (\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n) \dots\dots (1)$$

\hat{H} : c'est l'opérateur hamiltonien

E : c'est l'énergie électronique totale du système

Ψ : c'est la fonction d'onde associée

Cette équation est efficace avec les systèmes mono-électroniques, dans le cas de systèmes complexés l'intervention par des approximations est nécessaire [15].

Une variété de méthodes ouvre le choix aux scientifiques l'utilisation de la plus compatible méthode de calcul par rapport aux objectifs d'étude et de données disponibles, les plus couramment utilisées sont classées comme suite :

III.1.1. Méthodes ab-initio

Sur la base de la résolution de l'équation de Schrödinger s'appuie les méthodes ab- initio en utilisant l'Hamiltonien (\hat{H}), cinq paramètres seront employés : l'énergie cinétique des électrons, l'énergie cinétique des noyaux, l'énergie potentielle de répulsion entre électrons, l'énergie potentielle de répulsion entre noyaux, et en fin, l'énergie potentielle d'attraction entre noyaux et électrons [16].

Les avantages et les inconvénients de ces méthodes sont :

*Ab-initio avantages et inconvénients

- Plus adéquate que l'additivité de groupements
- Prise en considération de tous les constituants des atomes de la première, deuxième et troisième période du tableau périodique
- Extraction et prédiction des données thermodynamiques des radicaux, ions et espèces excitées
- Méthodes connues qu'elle est compliquée
- Nécessité d'un long temps de calcul
- Utilisation de cycles thermodynamiques en se référant à un certain nombre d'espèces de référence.

Parmi les méthodes Ab-initio, on prend à titre d'exemple :

A/ Méthode Hartree-Fock

Hartree a proposé sa méthode en 1927 dont le but de calculer la fonction d'onde polyélectroniques approchées et les établir comme étant des produits d'ondes mono électroniques [17], alors qu'en 1930, Fock a démontré que la méthode de Hartree néglige le concept d'antisymétrie de la fonction d'onde [18], l'ajustement puis l'association des deux travaux donne naissance à la méthode Hartree Fock [19], cette dernière ne présente pas des complications, c'est la plus simple méthode du genre ab-initio.

HF implique le concept d'échange électronique pour sert à calculer la structure électronique sans prendre officiellement la répulsion électron-électron, Just l'effet moyen qui est considéré, ce qui conduit à la négligence de la corrélation entre leurs mouvements des électrons exprimer par l'approximation du champ moyen [20].

Une liste de variantes méthodes est achevée à la HF on peut citer [21]:

- **Hartree Fock restreint (RHF)**

A ce stade la HF pris en charge la contrainte de spin, elle est employée avec les systèmes constitués de couches électroniques complètes d'où les orbitales moléculaires sont occupées d'une façon doublée avec un spin up (électron α) et spin down (électron β) formant un couple

- **Hartree Fock sans contrainte de spin**

Orienté à être utiliser n'importe quel système contenant des couches électroniques incomplètes, à ce niveau on distingue :

- Restricted Open-Shell HF (ROHF) : constituant les systèmes qui ont la même composition OA pour des spins non similaires, d'ailleurs certain des spins sont cachés.
- Unrestricted HF (UHF) : cette méthode fait des calculs des orbitales α et β d'une manière distinguée.

B/ Méthode Post Hartree-Fock

Au contraire à la méthode **HF** ou il n'y a pas la prise en compte des corrélations électroniques entre électrons de spin différents, la méthode Post Hartree Fock donne la possibilité de calculer les contributions énergétiques dues aux diverses interactions entre électrons en utilisant des fonctions d'onde qui se réfère à la fonction d'onde **HF** mais avec une configuration électronique autre que la configuration initiale, sachant qu'elles réagissent mal devant des molécules à gros caractère d'où elles emploient que un système moléculaire constitué de centaines d'atomes.

Les méthodes Post Hartree Fock sont couteuses par rapport aux autres méthodes ainsi qu'elles prennent plus de temps de calcul avec un besoin plus grand de ressources

informatiques [22]. L'ensemble des méthodes **Post HF** comporte :

- Les méthodes de perturbation **Moller-Plesset** aux différents ordres (**MP2, MP3, MP4, MP6**) [23]

- Les méthodes d'interactions de configuration (**CI**) [24]

La méthode Couples-Cluster (**CC**) [25]

III.1.2. Méthodes Semi-empiriques

Un gain significatif de temps aura lieu lors l'utilisation des méthodes semi-empiriques, cet avantage qui n'est pas abouti par les méthodes ab-initio, révèle une exploitation étendue des méthodes semi-empiriques par réalisation de calculs dépassant le problème du nombre très élevé des intégrales bi-électroniques par les compenser et les remplacer avec des données extraites de l'expérience ; donc la résolution de l'équation de Schrödinger est simplifiée par la considération qu'une partie des intégrales[26,27] .

Seuls les électrons de valence qui sont pris en compte en appliquant d'emblée la base STG -3G, la précision et la fiabilité des résultats est indiscutable et significative ainsi la faisabilité de ces méthodes sur les systèmes de grosses molécules [28].

Les méthodes semi-empiriques se diffèrent aux niveaux des approximations employées lors du traitement des interactions électron- électron, outre dans les étapes de paramétrisation de chaque méthode.

Les points cités par la suite sont les points communs entre toutes les méthodes semi-empiriques [29, 30]:

- 1) La négligence d'un grand nombre d'intégrales bi-électroniques (en parle des systèmes de 03 à 04 centres dont la valeur est généralement proche de zéro)

- 2) Le traitement considère les électrons de valence d'une façon explicite dans les calculs

- 3) Le remplacement de l'intégrale comptée par des paramètres empiriques ajustés avec des résultats expérimentaux

- 4) La considération des termes non-diagonaux de l'Hamiltonien de cœur comme étant proportionnelles à l'intégrale de recouvrement des orbitales atomiques pris.

Parmi les méthodes semi-empiriques en soulignant celles-ci

***CNDO : (acronyme de Complete Neglect of Differential Overlap)**, c'est la 1^{ère} méthode semi-empirique proposée en 1965. Elle est la plus facile et la plus efficace dans le cadre d'étude de la structure électronique des molécules surtout les molécules qui sont complexes, la défaillance de cette méthode est implicitement la non conservation des énergies des OM et de l'énergie électronique totale dans le cas d'attribuer une transformation unitaire sur la base des OA [31,32].

Le bon choix préalable de la géométrie moléculaire influence la qualité de la précision du calcul, avec une détermination précoce de l'énergie totale l'obtention des valeurs numériques sera possible, celles concernant les caractéristiques géométriques des molécules telles que : L'angle de torsion, la longueur de liaison... [33]

***INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap)**: proposée dans l'année 1967, elle s'intéresse qu'aux systèmes monoélectroniques à un centre d'où elle néglige les intégrales de répulsion pluri-centriques [34]

***MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap)**: rapportée en 1977 par Dewar et Thiel [35], l'idée c'est paramétrer des intégrales biélectroniques constitués d'un centre en employant des informations spectroscopiques d'atomes éloignés et continuer l'évaluation du reste des intégrales biélectroniques sur la base que les interactions multipolaires de type électrostatique classique [36,37,38].

***AM1 (Austin Model 1)**: se ressemble avec le principe de la méthode MNDO concernant les intégrales biélectroniques sauf qu'elle exploite une formule de répulsion noyau-noyau modifiée ce qui conduit à un changement dans la paramétrisation du modèle [37].

***PM3 (Parametric Model number 3)**: elle a des points pareils avec la AM1 ceux liés à l'Hamiltonien, en paramétrant différemment le modèle en employant un nombre de données significatifs pour venir à déterminer plus de paramètres moléculaires.

La PM3 est capable de donner des résultats précises et meilleurs, elle est développée pour le traitement des métaux de transition [38,39].

***PM6** : en 2007 Stewart et al ont développés la méthode **PM6** sur la base de la **PM3** [40] en introduisant le nouveau concept de paramétrage cœur-cœur par modifier l'interaction cœur-cœur par une fonction de Voitynk [41] qui intervienne à prendre en considération de la répulsion de deux atomes non chargées grâce au terme diatomique.

Malgré l'extension de paramétrisation de la **PM6** ainsi les avantages apportés, la méthode n'a pas succéder à décrire les interactions non-covalentes soit dans la dispersion ou la représentation des liaisons d'hydrogènes [42,43].

Afin de compenser ces contraintes les méthodes PM6-DH, PM6 DH+ et PM6-DH2 apparaîtraient dès l'année 2009, d'où elles comportent des corrections à la dispersion des liaisons d'hydrogènes.

***PM7** : c'est la récente version des PM toujours sert à corriger les problèmes de dispersion des liaisons d'hydrogènes voire l'estimation et la description de l'énergie [44].

La PM7 permet d'obtenir des résultats plus précis grâce à l'introduction de nouveaux termes de liaisons d'H et nouvelles fonctions de dispersion.

III.1.3. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité DFT

La théorie de la fonctionnelle de la densité DFT acronyme de (Density Functionnel Theory), est un modèle de la chimie quantique développé en 1927 par Thomas et Ferni, la DFT indique que la densité électronique permet le calcul de n'importe quelle propriété électronique, alors que l'application des formules adéquates à un système est nécessaire [45].

La théorie été employée dans la description des atomes ; les contraintes de diminution de la précision ainsi la simplicité du modèle proposé qui n'a pas été capable de traiter les systèmes ont empêchées le succès du modèle.

Par la suite Hohenberg et Kohn ont relancés la théorie en 1964 [46] ; en démontrant l'existence d'une fonctionnelle de l'énergie $E[\rho(r)]$ de caractère variable peut être déterminé par l'identification de la densité électronique $\rho(r)$, de son tour $\rho(r)$ détermine toutes les propriétés de l'état fondamental d'un système par le biais de l'utilisation d'un ensemble d'équations monoélectroniques pareille à celles de Hartree Fock.

Sachant que la densité électronique est une fonction de trois variables (x, y, z), contribuant à la réduction de temps de calcul et l'adoption des systèmes de grande taille,

contrairement aux autres méthodes ab-initio qui utilise la fonction d'onde multiélectronique Ψ à $3N$ (N : est le nombre des particules du système) [47].

Kohn et Sham ont développés en 1965 des équations auto-cohérentes qui formalisme la théorie de la DFT en présence de la fonction de densité et par l'introduction d'un potentiel externe ; l'équation ci-après exprime le formalisme de la DFT [48].

$$E[\rho(\mathbf{r})] = V[\rho(\mathbf{r})] + T[\rho(\mathbf{r})] + Exc[\rho(\mathbf{r})] \dots\dots (2)$$

Où :

$V[\rho(\mathbf{r})]$: regroupe les interactions entre les électrons et les noyaux et des électrons entre eux.

$T[\rho(\mathbf{r})]$: est un terme d'énergie cinétique d'un système d'électrons sans interaction.

$Exc[\rho(\mathbf{r})]$: regroupe enfin l'énergie d'échange-corrélation ainsi qu'un terme lié à l'énergie cinétique : $(T[\rho(\mathbf{r})] - Ts[\rho(\mathbf{r})])$ correspondant à la différence entre l'énergie cinétique du système réel en interaction et celle du système référence sans interaction [49].

La principale difficulté de la DFT est d'estimer l'énergie d'échange-corrélation $Exc[\rho]$ qui n'est pas connu dans sa forme exacte, ce qui nécessite une approximation de façon raisonnable la fonctionnelle $Exc[\rho]$. Pour cela, trois classes de fonctionnelles sont disponibles.

III.1.3.1. Les classes des approximations de la DFT

Plusieurs méthodes existent t'elles pour exécuter les calculs de la DFT, on peut les classer comme suite :

Classe A : Approximation de la Densité Locale (LDA)

L'approximation de la densité locale est une méthode où la densité électronique est effectuée pour chaque point, elle consiste à désigner la fonctionnelle d'échange-corrélation en fonction de la valeur locale $\rho(\mathbf{r})$.

L'approximation LDA ne tolère pas les l'inhomogénéité des molécules, pour cette raison elle compte la densité électronique équivalente à celle d'un gaz uniforme d'électrons, autrement

dit que la LDA n'est pas efficace dans le cas des systèmes moléculaires où il y a une forte variation d'homogénéité. En principe, elle donne de bons résultats vis-à-vis des paramètres de géométrie d'équilibre, moment multipolaire..., parmi ses fonctions : la VWN qui indique les premières lettres de ses auteurs (Volkow-Wilkens-Nusair) [50].

Classe B : Approximation du gradient généralisée (GGA)

La nécessité de dépasser le problème de l'inhomogénéité à donner naissance à la fonctionnelle du gradient généralisée (GGA) appelée aussi fonctionnelle non locale,

Les GGA se basent sur l'amélioration des méthodes de types LDA par l'introduction des corrections de type gradient généralisé de la densité. Ce genre de fonctionnelle prend en compte les variations de la densité d'une manière efficace avec les systèmes moléculaires.

Toutefois, la fonctionnelle d'échange la plus connue est celle développée par Becke en 1988[51] désignée par la lettre B, cette fonctionnelle contient un paramètre empirique ajuste les énergies d'échange des gaz rares, par contre, les fonctionnelles de corrélation les plus étendues sont la P86 de Perdew (1986)[52], la PW91 de Perdew et Wang(1991)[53] et sa forme plus simple par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE96) [54] la fonctionnelle de corrélation qui contient les termes locaux et non locaux LYP (Lee, Yang, Parr)(1988)[55].

Beaucoup d'amélioration est apportée aux fonctionnelles GGA et nous donne les fonctionnelles méta-GGA.

Classe C : Approximation Hybrides

Le concept des fonctionnelles hybrides traduit l'ensemble des combinaisons entre deux méthodes, dont le but est d'améliorer les fonctionnelles d'échange-corrélation. Son principe consiste à intégrer un pourcentage de la méthode Hartree Fock dans la fonctionnelle d'échange où en utilisant l'énergie d'échange exacte de HF avec l'énergie d'échange –corrélation de la DFT [56], (en utilisant la fonctionnelle GGA nous donne par exemple la B3LYP et l'utilisation de la fonctionnelle méta-GGA nous donne par exemple M06-2X [57]). Cette hybridation a marqué un succès significatif dans ce sens surtout en terme d'amélioration de la précision [58].

La fonctionnelle B3LYP qui signifie Becke-3 paramètres-Lee, Yang, Parr. Elle combine entre la fonctionnelle d'échange B88 proposée par Becke en 1988 et la fonctionnelle de

corrélation LYP développée par Lee, Yang et Parr, cette fonctionnelle représente la fonctionnelle la plus employée d'ailleurs c'est la méthode appliquée dans ce travail avec la dispersion D4, sachant que la B3LYP utilisé actuellement est celle proposée par Stephens et coll [55] incluant 20% d'échange Hartree-Fock dans la fonctionnelle d'échange.

Il faut signaler que cette méthode possède des limitations ce qui concerne la sous-estimation des hauteurs de barrière énergétique [59], ainsi la sous-estimation des énergies correspondantes aux interactions à long terme telles que les interactions van der Waals.

III.1.3.2. Les bases d'orbitales

Un emploi de la fonction de base (basis set) est nécessaire dans les méthodes ab-initio incluant la DFT. Néanmoins, ces bases permettent l'identification des orbitales moléculaires du système étudié, les principaux bénéfices sont le gain de temps de calcul ainsi la performance assurée.

On peut distinguer deux catégories de bases d'orbitale qui sont :

❖ **Les orbitales de type Slater (STO)** : elles réagissent avec l'augmentation de la distance par une diminution d'une façon exponentielle lors des calculs des noyaux où elles nécessitent un temps plus long avec un degré de précision souhaitable [60].

Les bases Slater comptés comme des combinaisons linéaires d'orbitales, parmi eux : on a la STO-3G ; La base 3-21G dite Split Valence-Double Zeta (SV-DZ) ... ,

Les bases STO sont peu utilisées par conséquent de la complexité de calcul de l'intégrale moléculaire en s'orientant vers l'adoption d'un autre type de bases (GTO)

❖ **Les orbitales de type Gaussienne (GTO)** : il est mis en évidence que le produit de deux orbitales de type gaussien (GTO) centrées sur deux atomes différents A et B, est équivalent à une gaussienne unique centrée sur un point du segment [AB]. Le calcul des intégrales multicentriques se réfère alors à une intégrale monocentrique aisément calculable. La précision des résultats dépend aussi du nombre de gaussiennes utilisées dans le développement d'une orbitale atomique. par ailleurs un bon nombre de bases gaussiennes est mise en œuvre. Les plus couramment utilisées sont celles qui ont été développées par Pople et collaborateurs [61].

III.1.3.3. Méthodes de calculs de la densité

1/ Orbitales frontières HOMO-LUMO :

Les orbitales frontières sont l'ensemble de deux orbitales moléculaires, contribuant par:

➤ HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) exprime le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. D'où plus l'énergie de cette OM est augmentée plus la molécule abandonnera facilement des électrons.

➤ LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) exprime le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. On a l'énergie de cette OM est minimale, conduisant à une acceptation facile de la molécule des électrons. Dans le cas de réactivité entre 02 molécules, A et B, en donnant un composé C [62].

Plusieurs types d'interactions peuvent avoir lieu entre les différentes Orbitales Moléculaires de A et de B. en supposant que chaque Orbitale Moléculaire occupée participe par une paire d'électrons, 3 types d'interactions peuvent être extraites:

- Interaction entre deux orbitales occupées (donc interaction à 4 électrons. Ces interactions sont de natures déstabilisantes.

- Interaction entre une orbitale occupée et une orbitale vacante (donc interaction à 2 électrons). Ces interactions sont de natures stabilisantes.

- Interaction entre deux orbitales vacantes (donc interaction à 0 électron).

❖ Approximation des orbitales frontières : *théorème de Fukui*

Cette approximation prend en compte les interactions stabilisantes (en parle de celle formées entre une orbitale occupée et une orbitale vacante) des orbitales frontières, autrement dit les interactions entre LUMO et HOMO.

Toutefois, le Théorème des orbitales frontières de Fukui Soient 2 molécules, A et B, dont les orbitales moléculaires peuvent être en interaction. Les interactions les plus importantes à considérer en priorité sont celles qui se développent entre l'orbitale la plus haute occupée (HOMO) de A, et l'orbitale la plus basse vacante (LUMO) de B, et vice versa ça, entre la HOMO de B et la LUMO de A.

L'utilisation du concept des orbitales frontières HOMO et LUMO essentiellement les énergies des orbitales frontières EHOMO (comme l'énergie d'ionisation) et ELUMO (comme l'affinité électronique) permettent le calcul des descripteurs globaux : qui sont ; l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η) et l'indice de l'électrophilie (ω). Ces descripteurs sont indépendants de l'espace, possédant la même valeur au niveau de tous les points du système où elles correspondent. Alors ils permettent donc de décrire la stabilité ou la réactivité globale d'une molécule. La dureté globale (η), exprime la résistance de la molécule au transfert de charge qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte, elle mesure donc la stabilité de la molécule. La stabilisation dépend de l'écart énergétique HOMO-LUMO et du recouvrement entre les orbitales en interaction.

$$\eta = \frac{1}{2} [\text{ELUMO} - \text{EHOMO}] \dots (3)$$

2/ Analyse NBO (Natural bond orbital)

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur–accepteur (liant–antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupés (donneurs) type de Lewis et les NBOs inoccupés (accepteurs) non-Lewis et l'estimation de leurs énergies par la théorie de la perturbation de deuxième ordre. Pour chaque NBO (i) donneur et NBO (j) accepteur, l'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j, est explicitement estimée par l'équation suivante [63] :

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i, j)^2}{E_i - E_j} \dots (4)$$

Où : q_i est l'occupation de l'orbitale donneur, $F(i, j)$ est l'opérateur de Fock et E_i, E_j sont les énergies des orbitales NBOs.

III.2. Mécanique Moléculaire

Au bout de 1930 ; le concept de la mécanique moléculaire connue sa naissance, alors que son développement n'été qu'en 1960.

La mécanique classique dite Newtonienne est la référence d'où la mécanique

moléculaire(MM) prend ses bases [64] ; l'objectif de la MM est d'étudier les conformations molaires ainsi la détermination de l'état le plus stable des moléculaire avec l'établissement des prédictions structurales et leurs propriétés [65].

Le principe de la mécanique molaire consiste à la considération des atomes comme étant des entités matérielles placées les unes à côté des autres par le biais de plusieurs forces qui exprime les liaisons et les interactions inter et intramoléculaires entre les atomes liés ou non [66], l'ensemble de ces forces est nommer « Champ de Force » d'où les résultats de calculs ab-initio, RMN, RX ... sont les bases de données expérimentales de ses paramètres nécessaires.

La MM ne prend pas en compte les mouvements des électrons, seuls les mouvements des noyaux sont pris en considération.

L'ensemble des réactions de masses ponctuelles représente les énergies potentielles qui sont capables d'entamer un grand nombre de grandeurs grâce aux relations thermodynamique [67].

Les différentes coordonnées de l'expression du potentiel d'interaction énergétique citer par la suite sont les seuls coordonnées internes de la structure, elles sont : la position de noyaux, la longueur de liaison entre deux atomes, les distances entre deux atomes non liés, les angles de valence ...

On peut différencier l'utilisation de la MM en :

*L'identification de la conformation stable d'un système en s'appuyant sur les techniques de minimisation de l'énergie, ainsi le calcul des changements énergétiques causés par la perturbation de la structure durant la modification de conformation/ configuration et même dans le cas d'introduction d'une nouvelle fonction ;

* L'identification de propriété thermodynamiques du système à l'aide de l'application des principes thermodynamiques statistique et des méthodes d'échantillonnage à titre d'exemple : Monte Carlo et Dynamique Moléculaire.

La Mécanique Moléculaire (MM) comporte trois (03) volets primordiaux qu'ont signalant ci- après :

III.2.1. La forme de la Fonctionnelle

Il est agréé que la forme de la fonctionnelle est particulière pour chaque modèle tout dépend le terme analytique désigné construira l'énergie potentielle globale ; sachant qu'on peut établir la forme de la fonctionnelle en révélant à la notion de champ de force qui est exprimé par l'expression :

$$E_{Totale} = \underbrace{E_{liaison} + E_{flexion} + E_{torsion}}_{E_{liés}} + \underbrace{E_{electrostatique} + E_{VanderWaals} + E_{liaison H}}_{E_{non-liés}} \dots\dots (5)$$

Avec :

$E_{liés}$ = Energie des interactions entre atomes liés par covalence.

$E_{non-liés}$ = Energie des interactions entre atomes non liés par liaisons covalentes

III.2.2. Les Champs de Force

Comme été désigné au précédent le champ de force est représenté par la fonction d'énergie impliquant les différentes interactions inter et intramoléculaires entre les atomes soit dans le cas de liaison ou non, disant qu'elle n'a aucun sens physique absolue mais juste des comparatives structurales.

Le champ de force est une formule de la mécanique moléculaire correspond à la spectroscopie, en changeant à peine sa signification [68].

Les champs de force sont un des composants des logiciels de modélisation moléculaire les plus délicats à mettre en œuvre [69], En effet, ils regroupent tous les paramètres qui entrent dans la simulation (minimisation d'énergie ou dynamique). Celle-ci utilise ces paramètres pour calculer l'énergie moléculaire et les forces qui s'exercent sur chacun des atomes.

Les champs de force contiennent les valeurs d'équilibre pour les longueurs de liaisons atomiques, les angles de liaison, les angles dièdres, les torsions hors du plan (impropres torsions) pour des atomes liés à un cycle aromatique.

L'optimisation d'un champ de force peut être accomplis en ajustant les paramètres du potentiel de telle sorte que les fréquences de vibrations, la conformation et les données thermodynamiques (enthalpie) calculées soient en cohérence avec celles expérimentalement obtenues (optimisation par la méthode des moindres carrés) [70] ; Lors de cette optimisation, les paramètres superflus ou redondants sont éliminés ou confondus.

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

- Des bases de données cristallographiques [71], et d'énergie d'empilement dans les cristaux [72]
- Des calculs de chimie théorique [73] : rayons de van der Waals, paramètres de barrières de rotation [74], stabilité des nucléotides cycliques [75], calculs ab initio ou empiriques pour les charges [71] ou pour les champs de forces de valence [76]
- De la comparaison énergétique des différentes conformations d'une petite molécule (énergie de transition chaise-bateau du méthyl cyclohexane, n alcanes...)[73].
- De thermodynamique : chaleurs de sublimation, chaleurs de formation [73], chaleurs d'hydrogénation [77]
- De données spectroscopiques [77] : vibrations dans l'infrarouge, vibrations Raman...

Les forces de Van der Waals sont de quantité significative ce qu'influence sur des simulations moléculaires correctes, l'énergie potentielle E_{tot} est calculée avec un modèle empirique (le champ de forces AMBER) [78] où le système est constitué d'un ensemble de "boules" (atomes) et de "bâtonnets" (liaisons).

Les interactions entre les atomes se décomposent en : une composante intramoléculaire (énergies de déformation harmoniques des liaisons, des angles et dièdres) et une composante "intermoléculaire" décrivant les interactions entre atomes "non liés" (c'est à dire séparés par plus de deux liaisons).

Parmi les champs de forces les plus employés on a :

***AMBER: (Assisted Model Building with Energy Refinement)**

Occupe principalement les études des protéines et des acides nucléiques, c'est Peter Kollman et al [79] qui a construit le logiciel de AMBER servant la MM en se basant sur une bibliothèque regroupe des paramètres issus des calculs ab-initio sur des molécules échantillon [80], par la suite le terme explicite caractéristique des liaisons hydrogène dans l'expression du potentiel a été enlevé et puis l'intégrer dans celui de VdW [81].

* **CHARMM (Chemistry at Harvard Molecular Mechanics):** C'est un fruit des progrès de Karplus, le programme considère les macromolécules ainsi les protéines (le secteur biologique et pharmaceutique), il ressemble à la forme d'AMBER [82].

***CVEF (Consistent Valence Force Field) :** mis en place par Halgler, son but c'est l'identification des fréquences de vibration.

***MM2, MM3, MM4 :** développés par N.Allinger, la réputation et l'utilisation vaste reviennent aux manipulations des chimistes organiciens dans les petites molécules ainsi les hydrocarbures [83-85].

III.3. La Dynamique Moléculaire

La dynamique moléculaire sert à simuler des mouvements des atomes durant un intervalle de temps dans des conditions fixées (pression, volume, température) d'où elle entame un calcul de l'énergie cinétique du système en se basant sur l'énergies potentielle obtenue par la mécanique molaire.

Parmi les avantages de la dynamique moléculaire (DM), qu'elle rendre possible d'établir une description temporelle du comportement d'un système en donnant des informations sur les différentes conformations possibles, ainsi qu'elle permet de déterminer les propriétés thermodynamiques et le comportement dynamique des molécules [86].

L'application de la loi de Newton offrir la détermination de la trajectoire en termes de position et vitesse des atomes dans le temps selon l'expression :

$$F_i = m_i \cdot a_i = d^2 r_i / dt^2 \quad \dots (6)$$

Chaque atome i , de vecteur position X_i et de masse m_i soumis une accélération a_i ; Où r_i sont les coordonnées cartésiennes de l'atome i .



La méthode Monte Carlo

Par une simulation aléatoire la méthode Monte Carlo intervient pour étudier et expérimenter un système, dont les interactions complexes sont en ambiguïtés ; surtout en termes d'effet et de conséquence de tout changement des interactions sur le comportement du système, la MC permet d'examiner des nouvelles situations et même d'établir un rapprochement numérique des calculs [87].

Le fondement de la méthode consiste d'engager par un nombre aléatoire une série d'équations probabilistes décrivant un système, la valeur du nombre aléatoire décide la fiabilité des résultats obtenus.

Une répétition avec une fréquence dite grande aura lieu pour permettre d'avoir des réponses rapprochées, d'où la quantité du nombre aléatoire employé dans l'expérience influence la précision des résultats de cette méthode [88].

L'utilité le Monte Carlo est signalée par les points suivants :

- * Résoudre les contraintes liées aux interactions en termes de diffusion et de transport

- * Permet de calculer des intégrales multiples

- * Résoudre des équations différentielles celles correspondantes aux systèmes de n - corps en MM.

Le déroulement de la méthode nécessite une configuration moléculaire de référence et une configuration obtenue suite aux déplacements aléatoires des atomes, une comparaison aura lieu des conformations par le biais de l'algorithme de Métropolis [89]. L'acceptation de la nouvelle conformation est liée à la variation d'énergie ΔE :

Si la différence entre les énergies de deux (02) conformations est inférieure à zéro

$\Delta E < 0$ une acceptation aura lieu

Sinon : si l'énergie de la nouvelle conformation est supérieure à celle de la conformation précédente $\Delta E > 1$, l'algorithme Métropolis décide l'acceptation ou le refus de la nouvelle conformation.

D'où l'algorithme Métropolis est considéré comme étant une méthode de Monte Carlo par résolution introduisant les Chaines de Markov, son but est d'avoir un échantillonnage aléatoire d'une distribution de probabilité lorsque l'échantillonnage directe est difficile [90].

La logique de résolution d'algorithme Métropolis, comme elle est dédiée ci-dessus : qu'après les essais, le plan probabiliste de l'acceptation ou le rejet de la conformation du passage d'un état m à un état n suit les étapes:

* Proposition de passage de m à n (a_{mn}).

* $U_{n=m+1} > U_i$ la tentative doit être acceptée avec une probabilité :

* $P_{mn} = \exp [-\beta (U_n - U_m)]$

Pour décider, il faut utiliser un nombre aléatoire ξ dans l'intervalle [0-1] dans une distribution unique.

Si la probabilité est $\xi \leq P_{mn}$; l'algorithme accepte la nouvelle conformation si $\xi \geq P_{mn}$; l'algorithme refuse la conformation.

* $U_{n=m+1} \leq U_m$ on accepte d'emblée car la probabilité dans ce cas $P_{mn}=1$.

Les désignations suivantes récapitulent que l'algorithme Métropolis suit :

- Un choix aléatoire d'un atome ainsi un déplacement au Hazard sur l'axe cartésien
- Toute modification ΔE_{pot} sera rechercher après chaque déplacement de l'atome
- Dans le cas ou $\Delta E < 0$ la conformation nouvelle sera acceptée
- Dans le cas contraire $\Delta E > 0$ on fait un choix d'un nombre (a) aléatoirement dans l'intervalle [0-1]

deux situations susceptibles :

- ✓ Si $\exp(\Delta E / kT) < 1$: conservation de la nouvelle conformation.
- ✓ Si $\exp(\Delta E / kT) > 1$: on se réfère à la conformation initiale puis en répète la tentation aléatoire.

NB : la simulation par Monte Carlo peut-elle utiliser la technique de « solvation » qui consiste à résoudre les problèmes rencontrés, elle consiste à introduire les molécules dans un solvant, d'ailleurs il y'a deux modèles en vigueur [modèle implicite (modèle d'agrégat simple dit Cluster), et modèle explicite (modèle périodique)].

❖ Avantages et inconvénients de Monte Carlo :

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• Une utilisation rapide et précise des états complexe, aide à prendre des décisions• Polyvalents= possibilité d'utilisation dans plusieurs secteurs industriels• Fournit la compréhension des résultats• Représentation visuelle des résultats	<ul style="list-style-type: none">• La précision du modèle est moins à certitude des hypothèses• Nécessite la puissance pour le calcul• Lent et couteux si le système est compliqué• L'erreur et l'incertitude surement aura lieu s'il y a un manque de données

➤ **Les Références Bibliographiques :**

- [1] K.Hamouche mémoire de magister, Université de Guelma, Juin 2008.
- [2] Modélisation moléculaire. <http://www.arronax.nantes.fr/chimie-et-radiopharmacie>.
- [3] Korchagina.k.(2016) Etude par dynamique moléculaire des propriétés structurales, dynamiques et thermodynamiques d'agrégats moléculaire. Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier-Toulouse III.
- [4] M.Digne, P.Sauter, P. Raybaud,H.Tiouhhat,E.Artach,J,Phys.Chem. B 2002,106,20,5155-5162.Structure and stability of Aluminium Hydroxydes
- [5] X. Jin, X.Wang, C. Ren, Y. Miao, L.Yi, J. Mol Model, springer-verlag 2010
- [6] P.Kollman, Acc,Chem.Res., 1996, 29, 462.
- [7] C. Corminboeuf, F.Tran, J.Weber, : Theochem,762,(2006).
- [8] Carlo.O.(2010), Approche moléculaire de l'astringence par l'étude des interactions entre les tanins et les protéines de la salive. Thèse de Doctorat, Université Bordeaux I.
- [9] Crouzy S (2005) Dynamique moléculaire et canaux ioniques. J.Phys IV 130 :179-191.doi :10 1051/jp4 : 200530012
- [10] J. Debord Introduction à la modélisation moléculaire, 2004, PP. 37.41
- [11]D. Liotta,1, Ed. JAI Press, (1988).
- [12] A. Bouhadiba. mémoire magister; Université de Guelma, Juin 2008
- [13] W. Heisenberg, Z. Phys., 43,172, (1927).
- [14] Mag.Walter Snor, Molecular Modelling on cyclodextrin inclusion complexes, univ wien,2009
- [15] E. Schrödinger, Ann. Phys., 79, 361(1926).

- [16] M. Born, R. Oppenheimer, *Ann. Physik*, 84, 457(1927).
- [17] D. R. Hartree, *Proc. Camb. Phil. Soc.*, 1928, 24, 89 ; *ibid* 1928, 24, 111.
- [18] V., Fock, *Zeitschrift für Physik*, 1930, 61, 126-148.
- [19] Rivail J.-L., *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, 2ième éd., CNRSEdition 1999.
- [20] V. Minkine, B. Simkine, R. Minaev, "Théorie de la structure moléculaire ", Edition Mir, Moscou (1982).
- [21] P. Chaquin, "Pratique de la Chimie Théorique" (LCT-UPMC).
- [22] J.L. Rivail, "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes", 2ème édition, EDPScience, Paris (1998)
- [23] C. Møller, M.S. Plesset, *Phys. Rev*, 46 (1934) 618-622.
- [24] W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J.A. Pople, "Ab Initio Molecular Orbital Theory", New York (1986). [30] J. Cizek, *Journal of Chemical Physics*, 45 (1966) 4256-4268.
- [25] H. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B*, 136 (1964) 864-871.
- [26] Stewart, J.J.P., in *Reviews in Computational Chemistry*, 1990, Vol. 1, Chap. 2, K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd eds., VCH, New York
- [27] Huckel, E., *Z. Phys.*, 1931, 70, 204.
- [28] A. Bouzitouna mémoire de magistère, université de de Badji Mokhtar Annaba 2009
- [29] Rivail J.L., « Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes », 2ème édition 1998 [30] E. Fermi. *Z. Physik*, 48, 73-79 (1928).
- [31] J.A. Pople, D.P. Santry, G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43 (1965) S129 -S135.
- [32] J. A Pople, G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43 (1965) S136-S149
- [33] J. A. Pople, G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 44, 3289(1966).
- [34] J.A. Pople, D.L. Beveridge, P.A. Dobosh, *J. Chem. Phys.*, 47 (18) (1967) 2026-2033.

- [35] Dewar, M. J. S.; Thiel, W. J. *Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 4899–4907.
- [36] 19. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 107(1985) 3902-3909.
- [37] M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 4907-4917.
- [38] SPARTAN 4.0 (1995), Wavefunction Inc., 18401 Von Karman Avenue, Irvine.
- [39] A. Douhal, *Cyclodextrin Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology*, volume 1, 2006 Elsevier B.V; p 29-30, 83-84
- [40] J. J. P. J. Stewart, *Mol. Model.* 2007, 13, 1173–1213.
- [41] A. A. Voityuk, Rösch, N. *J. Phys. Chem. A* 2000, 104, 4089–4094.
- [42] J. J. P. Stewart, *J. Mol. Modeling*, 10 (2004) 6-12.
- [43] J. J. P. Stewart, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 33(3) (2004) 713-724.
- [44] J. J. P. Stewart, *J. Mol. Modeling.*, 2013.19 1-32
- [45] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B*, 1964, 136, 864.
- [46] Thomas, L.H. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 1927, 23, 452. (b) Fermi, E. *Rend. Accad.* 1927, 6, 602. (c) Fermi, E. *Z. Phys.* 1928, 48, 73. (d) Fermi, E. *Rend. Accad.* 1928, 7, 342.
- [47] C. C. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, (1951) 23- 69.
- [48] I. Shavitt, “*Methods of Electronic Structure Theory*” H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York, p189 (1977).
- [49] R. Peverati, D. G. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2012, 14(38), page 13171,
- [50] A. Jugl, “*Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique*”,(1978).
- [51] Becke, A.D. *Phys. Rev. A* 1988, 38, 3098.
- [52] Perdew, J.D.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* 1986, 33, 8800.

- [53] Perdew, J.D. ; Wang, Y. Phys. Rev. B 1992, 45, 13244.
- [54] J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerof, Phys Rev. Lett., 77 (1996) 3865-3868.
- [55] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, Phys. Rev. B, 37 (1988) 785-789. [56] Becke, A. D. J. Chem. Phys., 1993, vol. 98, no. 7, pages 5648-5652.
- [57] Zhao, Y., Truhlar, D. G. Theor. Chem. Acc., 2008, 120, 215.
- [58] Harris J. Jones R. O. J. Phys. F. Met. Phys. 1974, 4, 1170.
- [59] Stephens, P. J., Frank, J., Cary, F., Frisch, M. J., J. Phys. Chem., 1994, 98, 11623.
- [60] J. C. Slater, J. Chem. Phys. (1930) 36-57.
- [61] Frisch, M. J., Pople, J. A., Binkley, J. S., J. Chem. Phys, 1984, 80, 3265–3269.
- [62] R.G. Pearson, J. Chem. Educ., 64, 561(1987).
- [63] I. Djilan, Thèse de Doctorat soutenue le 22/05/2014 à l'université de Guelma.
- [64] D. H. Andrews, Phys. Rev. 1930, 36, 544.
- [65] Abdel Malek. Omer, Thèse doctorat, université de Batna, 2007
- [66] M. Baaden, Thèse de doctorat, université Strasbourg. Luis Pasteur, novembre 2000
- [67] A. R. Leach, Molecular Modelling Principles and Applications. Pearson Education Limited, Harlow, England, deuxième édition, 2001.
- [68] J.S. Lomas, L'actualité chimique, la mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaire, PP.7, (1986).
- [69] D.A. Pearlman, P. A. Kollman, Evaluating the assumptions underlying force field development and application using free energy conformational maps for nucleosides. J. Amer. Chem. Soc, 113, 7167-7177, (1991).
- [70] J.L.M. Dillen, PEF: A program for the development of empirical force field. J. Comp. Chem., 13 (3), 257-267, (1992).

- [71] F.A. Momany, R. F., McGuire, A. W., Burgess, H. A. Sheraga, (1975). Energy parameters in polypeptides. VII. Geometric parameters, partial atomic charges, nonbonded interactions, hydrogen bond interactions, and intrinsic torsional potentials for the naturally occurring amino acids. *J. Phys. Chem.*, 79 (22), 2361-2381
- [72] M.J. Sippl, G. Némethy, H.A. Sheraga, (1984). Intermolecular potentials from crystal data. 6. Determination of empirical potentials for O-H...O=C hydrogen bonds from packing configurations. *J. Phys. Chem.*, 88, 6231-6233.
- [73] A. D. Jr. MacKerell., D. Bashford, M. Bellott, R.L. Dunbrack, J.D. Evanseck, M.J. Field, S. Fischer, J. Gao, H. Guo, S. Ha, L. Kuchnir, K. Kuczera, C. Mattos, S. Michnick, T. Ngo, D.T. Nguyen, B. Prodhom, M. Schlenkrich, J.C. Smith, R. Stote, J. Straub, M. Watanabe, J. Wiorcikiewicz-Kuczera, D. Yin, M. Karplus, *J. Phys. Chem. B*, 102 (1998) 3586-3616.
- [74] A. Hocquet, M. Langgard, *J. Mol. Model.*, 4 (1998) 94-112.
- [75] F.J. Marsh, P. Weiner, J.E. Douglas, P.A. Kollman, G. L., Kenyon, J. A. Gerlt, (1980). Theoretical calculations on the geometric destabilization of 3', 5'- and 2', 3' cyclic nucleotides. *J. Amer. Chem. Soc.*, 102 (5), 1660-1665.
- [76] K. Palmö, L.O. Pietilä, S. Krimm, (1991). Construction of molecular mechanics energy functions by mathematical transformation of Ab Initio forces fields and structures. *J. Comp. Chem.*, 12 (3), 385-390.
- [77] O. Ermer, S. Lifson, (1973). Consistent force field calculations. III. Vibrations, conformations, and heats of hydrogenation of nonconjugated olefins. *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 4121-4132.
- [78] W.F. van Gunsteren, H.J. Berendsen, *Computer Simulation of Molecular Dynamics: Methodology, Application, and Perspectives in Chemistry*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, v.29, p. 992-1023, (1990)
- [79] G. Boucekkine, *Méthodes de la chimie quantique. Techn. Ing.*, AF6050, (2007).
- [80] S.J. Weiner, P.A. Kollman, D.A. Case; U.C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Jr. Profeta; P. Weiner, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 765-784.
- [81] S.J. Weiner, P.A. Kollman, D.A. Case; U.C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S.

Jr. Profeta; P. Weiner, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 765–784.

[82] A. D. Jr. MacKerell., D. Bashford, M. Bellott, R.L. Dunbrack, J.D. Evanseck, M.J. Field, S.Fischer, J. Gao, H. Guo, S. Ha, L. Kuchnir, K. Kuczera, C. Mattos, S. Michnick, T. Ngo, D.T. Nguyen, B. Prodhom, M. Schlenkrich, J.C. Smith, R. Stote, J. Straub, M. Watanabe, J. Wiorkiewicz-Kuczera, D. Yin, M. Karplus, *J. Phys. Chem. B*, 102 (1998) 3586–3616.

[83] A. Hocquet, M. Langgard, *J. Mol. Model.*, 4 (1998) 94-112.

[84] J-H. Lii, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989) 8566-8575.

[85] K. B. Lipkowitz, *QCPE Bulletin, Indiana University*, 12 (1992) 1.

[86] H. C. Andersen. *J. Chem. Phys.* 72, 2384–2393 (1980)
[/https://doi.org/10.1063/1.439486](https://doi.org/10.1063/1.439486)

[87] Céline Baranger et Julien MATHIAUD, *Méthode de Monte-Carlo*, 2012/2013
Lien: www.dfr.ensta.fr/Cours/docs/D11-2/coursMonteCarloENSTA

[88] *Méthodes de Monte Carlo*, Lien: ljk.imag.fr/membres/Laurent.Zwald/L3IUPMAI2011/TP6/TP62011.pdf

[89] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N Rosenbluth, A. H. Teller, E. J. Teller, *J. Chem. Phys.*, 21 (6) (1953) 1087-1092.



Chapitre V :

Résultats et Discussion

I. Introduction

La chimie supramoléculaire est une branche relativement récente de la chimie [1]. Elle a été introduite en 1967 par Pedersen, Lehn et Cram lors de leur découverte des éthers de la couronne, une réalisation qui leur a valu le prix Nobel de chimie en 1987 [2]. Ce domaine, également connu comme la chimie de la matière complexe [3], se concentre principalement sur les phénomènes d'inclusion et de capture de molécules, permettant la construction de nouvelles structures par l'assemblage moléculaire d'entités chimiques via de faibles, réversibles et non covalentes interactions intermoléculaires [4]. Au cours des dernières années, les complexes d'inclusion ont suscité un intérêt significatif, en particulier ceux formés avec des systèmes hôtes macrocycliques tels que les éthers couronnes [5], les cucurbitacées [n] uriles [6], les cyclodextrines [7], et les arènes calix [8]. L'étude de la complexation d'inclusion impliquant des cyclodextrines et leurs dérivés a attiré particulièrement une attention croissante en raison de leurs propriétés polyvalentes, ce qui les rend adaptées à diverses applications dans la protection de l'environnement, l'alimentation, la fabrication pharmaceutique et le domaine cosmétique [9-13].

Les cyclodextrines (CD) sont une classe d'oligosaccharides cycliques naturels qui sont largement reconnus comme molécules hôtes [14-16], composés de 6-12 unités de glucopyranose liées par α -(1,4) interactions. Les trois cyclodextrines les plus populaires sont la α -cyclodextrine (α -CD), la β -cyclodextrine (β -CD) et la γ -cyclodextrine (γ -CD), composées de six, sept et huit unités de glucopyranose, respectivement [17]. Les CD ont des structures coniques tronquées avec une cavité intérieure hydrophobe et une surface extérieure hydrophile [18,19].

L'Hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD) est un dérivé chimiquement modifié du β -CD de taille similaire et une solubilité aqueuse accrue en raison de sa forte hydrophilie, permettant ainsi la formation de complexes d'inclusion solubles [20]. Les solvants d'hydrocarbures chlorés, y compris le trichloroéthylène, le tétrachloroéthylène, le 1,1,1-trichloroéthane, le 1,2-dichloroéthane et le tétrachlorure de carbone, sont souvent détectés dans les surfaces aquatiques en raison de leur volatilité.

Parmi eux, le trichloroéthylène (TCE) distingue un composé organique volatil ininflammable largement utilisé connu pour sa mauvaise solubilité dans l'eau.

Il est employé dans un éventail d'industries, de ménages et d'utilités domestiques, et même dans le traitement des eaux d'agriculture et de plantes.

Le TCE est devenu une préoccupation mondiale importante en matière de santé publique et d'environnement. Il est classé comme étant un polluant environnemental affectant les eaux souterraines, le sol et l'air, en particulier dans les régions fortement industrialisées en raison des processus tels que les rejets et les évacuations spontanées des eaux usées, la volatilisation, la combustion et l'utilisation de pesticides. L'exposition humaine prolongée au TCE augmente le risque de cancer [21-23] et constitue une menace grave pour les systèmes biologiques et les organismes vivants.

Le TCE est classé le 16^{ème} dans la liste des substances dangereuses prioritaires de l'Agence de protection de l'environnement aux États-Unis et le 3^{ème} selon le ministère de l'écologie et de l'environnement de la République populaire de la Chine [24].

Plusieurs méthodes ont été élaborées pour assainir les eaux souterraines contaminées au TCE, en utilisant l'adsorption de carbone qui est une technique courante pour l'élimination du TCE.

Au cours des dernières décennies, les efforts d'assainissement des solvants d'hydrocarbures chlorés comme le trichloroéthylène (TCE) ont évolué. De nombreuses méthodes, dont l'aération, l'adsorption et l'eau bouillante contenant des solvants organiques volatils, ont été exploitées [25].

L'hydrodéchloration catalytique, en particulier celle qui utilise le palladium (Pd), a gagné la popularité en concept de dégradation efficace d'un large palier de composés chlorés, soit à l'état gazeux ou à l'état aqueux. La catalyse Pd est connue par sa capacité à cliver les liaisons C-Cl et à produire de l'hydrogène atomique réactif à sa surface. L'approche bio-Pd a été développée pour produire des catalyseurs nanopalladium en précipitant le palladium sur des surfaces bactériales pour la déchloration du trichloroéthylène [26]. Par la suite, nanoscale zero-valent iron (NZVI) est également apparu comme un catalyseur de réduction efficace pour l'élimination du TCE des eaux souterraines en raison de la dégradation rapide des solvants chlorés.

Récemment, il y a eu un intérêt croissant pour les systèmes supramoléculaires hôtes, en particulier ceux impliquant la cyclodextrine et ses polymères, pour la rémédiation de contaminants environnementaux. À cet égard, Xie et al. [27] ont déclaré l'utilisation avantageuse du polymère β -cyclodextrine poreux pour la purification de l'eau. Cette approche vise à éliminer les micropolluants organiques et les substances organiques naturelles de l'eau tout en éliminant simultanément les micro-organismes pathogènes.

Les évaporateurs fonctionnels à base d'hydrogel incorporant des cyclodextrines ont démontré la performance dans la purification de l'eau à l'énergie solaire. À titre d'illustration, Lin et son groupe de recherche ont incorporé la β -cyclodextrine (β -CD) dans des hydrogels à base d'alcool polyvinylique (PVA) [28]. L'hydrogel a présenté une capacité d'adsorption impressionnante pour le Pb (II) et le Ni (II), atteignant 505,9 mg/g et 286,7 mg/g, respectivement, avec une efficacité de traitement de l'eau dépassant 99 % pour les ions de métaux lourds à faible concentration. De plus, Miao et al. [29] ont développé un hydrogel hybride en incorporant le β -CD au polyacrylamide (PAM). De même, Crini et al. [30] ont rapporté la fonctionnalisation et la modification des nanotubes de carbone (CNT) avec de la β -cyclodextrine (β -CD), ce qui améliore la sensibilité de détection des produits pharmaceutiques et les micropolluants organiques comme la rutine et le bisphénol A.

Ces rapports d'aspect élevés des CNTs (>3000) fournissent une surface efficace substantielle et une forte capacité redox, tandis que la β -CD facilite et améliore les capacités d'interaction hôte-invité.

La chimie computationnelle a été reconnue comme une approche réussie pour étudier et prédire un large éventail de propriétés physico-chimiques telles que la simulation des propriétés spectroscopiques [31], l'exploration de la réactivité chimique [32] et la rationalisation des interactions hôte-invité des assemblages supramoléculaires [33,34]. Les complexes hôte-invité ont un grand intérêt pour la chimie supramoléculaire en raison de la capacité de l'hôte à induire les changements physico-chimiques dans les propriétés des molécules invitées en améliorant leur solubilité, biodisponibilité et stabilité [20]. Les méthodes expérimentales et théoriques sont utilisées de façon complémentaire pour étudier la structure, les changements électroniques et dynamiques qui se produisent pendant le processus d'inclusion.

De nombreuses études dans la littérature, y compris celles menées par Shirin et al. [35], Kashiyaama et al. [36], Liang et al. [37], et Khan et al. [38] ont signalé la formation des complexes d'inclusion entre les cyclodextrines (et leurs dérivés) et les chlorés hydrocarbures.

La présente étude visait à examiner, en utilisant une approche théorique basée sur la méthode de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT), la capacité de β -cyclodextrine (β -CD) et d'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD) de former des complexes d'inclusion avec trichloroéthylène (TCE). Les propriétés énergétiques et électroniques, ainsi que la nature des interactions non-covalentes jouant un rôle primordial dans le processus d'inclusion ont été examinées.

II. Méthodes de calcul

Les calculs de la théorie fonctionnelle de la densité ont été effectués à l'aide du programme ORCA (version 5.0.0) [39,40]. La structure de départ de β -CD a été récupérée de sa cristal structure [41], alors que la structure de la HP- β -CD a été obtenue en ajoutant des groupes hydroxypropyle à la β -CD. L'optimisation géométrique complète des complexes formés entre le trichloroéthylène (TCE) et les CDs (β -CD et HP- β -CD) ont été réalisés dans la phase gazeuse en employant la fonctionnelle BLYP-D4 [42–45], ainsi qu'avec la fonctionnelle de base def2-SVP ; Pour tenir compte des erreurs de superposition de jeu de base (BSSE), un schéma de correction géométrique du contreponds (gCP) a été établi. L'approche suggérée par Liu et Guo a été employée [46] pour créer des complexes initiaux. Le centre du système de coordonnées a été fixé à 0 Å pour les deux systèmes : TCE/ β -CD et TCE/HP- β -CD. Par la suite, la molécule TCE a été systématiquement déplacée le long de l'axe Z de -8 à +8 Å avec un pas de 2 Å sachant que le pt fixé été le carbone, deux possibles modes d'inclusion sont obtenus : le mode A, où le TCE est approché du bord large des cavités du β -CD et du HP- β -CD par son groupe ClCH, et le mode B, où il est approché à travers le groupe dichlorocarbène (CCl₂). Ces modes sont représentés sur la figure (1) à l'aide du logiciel Jmol [47].

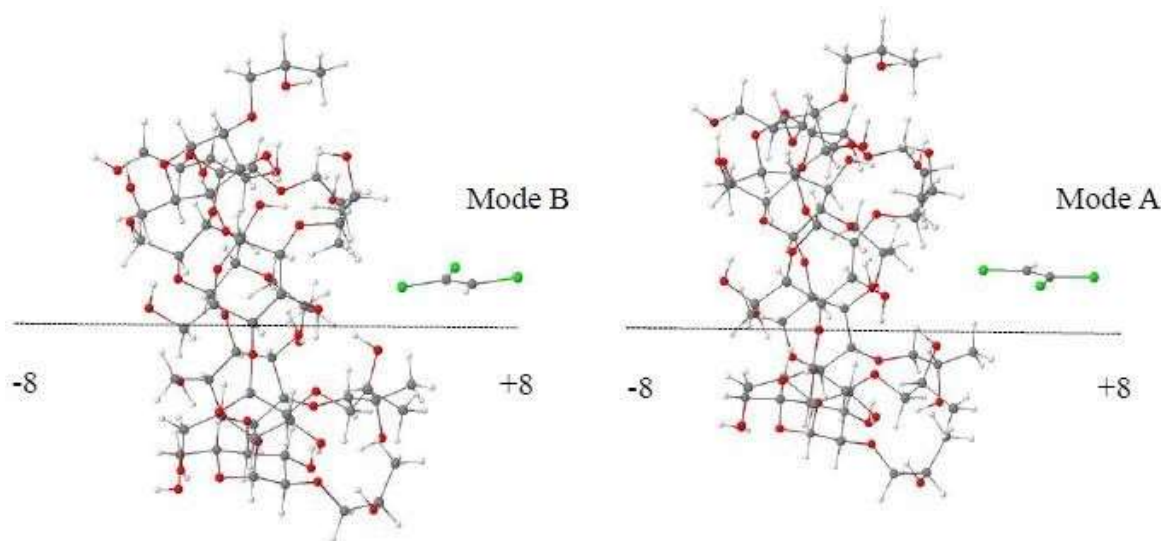


Figure V.1. Systèmes de coordonnées décrivant le processus de complexation entre HP-β-CD et TCE pour les modes A et B.

Les énergies de complexation ont été calculées à l'aide de l'équation (1) :

$$\Delta E_{\text{Complexation}} = E_{\text{Complexe (TCE@CD)}} - (E_{\text{TCE}} + E_{\text{CD}}) \quad (1)$$

Où :

$\Delta E_{\text{complexation}}$: représente l'énergie de complexation

Tandis que : $E_{\text{complexe (TCE@ HP-β-CD)}}$, E_{TCE} , et E_{CD} représentent, respectivement, les énergies du complexe, du TCE libre et du β-CD ou HP-β-CD libre du système.

N.B : Les configurations les plus stables correspondantes aux structures possèdent les plus basses énergies de complexation.

Les structures les plus stables ont été ultérieurement soumises à une analyse plus approfondie, y compris l'analyse de décomposition de charge (CDA) et sa version étendue ECDA [48-50], ainsi que l'analyse des interactions non-covalentes (NCI) basée sur le modèle de gradient (IGM) [51]. Ces analyses ont été effectuées à l'aide de la fonction d'onde du code Multiwfn [52] et du programme de visualisation VMD [53].

III. Résultats et discussion

III.1. Calculs des énergies de complexation

Les valeurs d'énergie de complexation calculées pour l'inclusion de TCE dans β -CD et dans HP- β -CD en modes A et B sont présentes dans le tableau (1).

Pour tous les complexes TCE/ β -CD optimisés, l'énergie de complexation se situe dans l'intervalle de -14,20 kcal/mol à -18,44 kcal/mol, alors que pour les complexes TCE/HP- β -CD, les valeurs des énergies de complexation varient entre -12,50 et -21,21 kcal/mol. Les valeurs négatives des énergies de complexation pour toutes les configurations étudiées indiquent que le processus d'inclusion est thermodynamiquement favorable. Les configurations les plus stables, correspondant à l'énergie la plus faible, se trouvent à $Z = -4 \text{ \AA}$ en mode A concernant le complexe TCE/HP- β -CD et à $Z = -4 \text{ \AA}$ en mode B pour TCE/ β -CD, avec des valeurs d'énergie de complexation de -21,21 et -18,44 kcal/mol, respectivement. Cela suggère que le processus d'inclusion est plus favorable à la formation du complexe TCE@HP- β -CD dans la phase gazeuse. On peut dire que l'ajout des substituants non polaires dans l'hôte CD peut renforcer les liaisons grâce à la formation des interactions hydrophobes avec des molécules invitées non polaires. Cependant, l'affinité de liaison entre HP- β -CD et TCE semble être légèrement plus forte que celle entre β -CD et TCE, la raison est possible de l'entrave stérique introduite par les groupes hydroxypropyles du HP- β -CD [35].

Tableau V.1 : Les énergies de complexation entre le TCE et les cyclodextrines (β -CD et HP- β -CD) calculé au niveau BLYP-D4/def2-SVP-gCP (kcal/mol) dans la phase gazeuse.

Configurations d'inclusion	TCE@ β -CD Mode A	TCE@ β -CD Mode B	TCE@HP- β -CD Mode A	TCE@HP- β -CD Mode B
-8	-12.21	-16.42	-12.51	-14.04
-6	-16.73	-16.49	-12.50	-13.55
-4	-16.73	-18.44	-21.20	-15.78
-2	-16.73	-16.80	-16.53	-15.78
0	-17.77	-16.78	-16.54	-16.28
2	-14.42	-17.30	-16.43	-17.12
4	-14.44	-14.20	-16.63	-14.87
6	-12.38	-15.72	-16.72	-12.77
8	-12.82	-15.49	-12.95	-14.71

En outre, les structures obtenues ont été ré-optimisées en utilisant la méthode composite PBEh-3c [54] pour améliorer la précision des résultats dans la phase gazeuse.

Les énergies de complexation ont été déterminées à -20,34 et -13,09 kcal/mol pour TCE/HP- β -CD et TCE/ β -CD respectivement.

Dans la phase aqueuse, les énergies de complexation utilisant le modèle de solvation (SMD) [55] se sont avérées être -14,97 et -15,02 kcal/mol, respectivement. Les énergies de complexation calculées avec PBEh-3c présentent une tendance similaire à celles obtenues au niveau BLYP-D4/def2-SVP-Gcp. Par conséquent, le processus de solvation a conduit à une augmentation de l'énergie de complexation entre TCE et β -CD tout en provoquant une diminution de l'énergie de complexation entre le TCE et l'hôte HP- β -CD. La figure (2) montre l'analyse structurale de la plus stable configuration du complexe TCE/HP- β -CD dans la phase gazeuse, révélant l'inclusion complète de TCE dans la cavité de HP- β -CD, ce qui contribue à la stabilisation du complexe.

Il faut signaler qu'un test de fréquence a été réalisé pour chaque point considéré dans le but de tester la réalité des résultats obtenus.

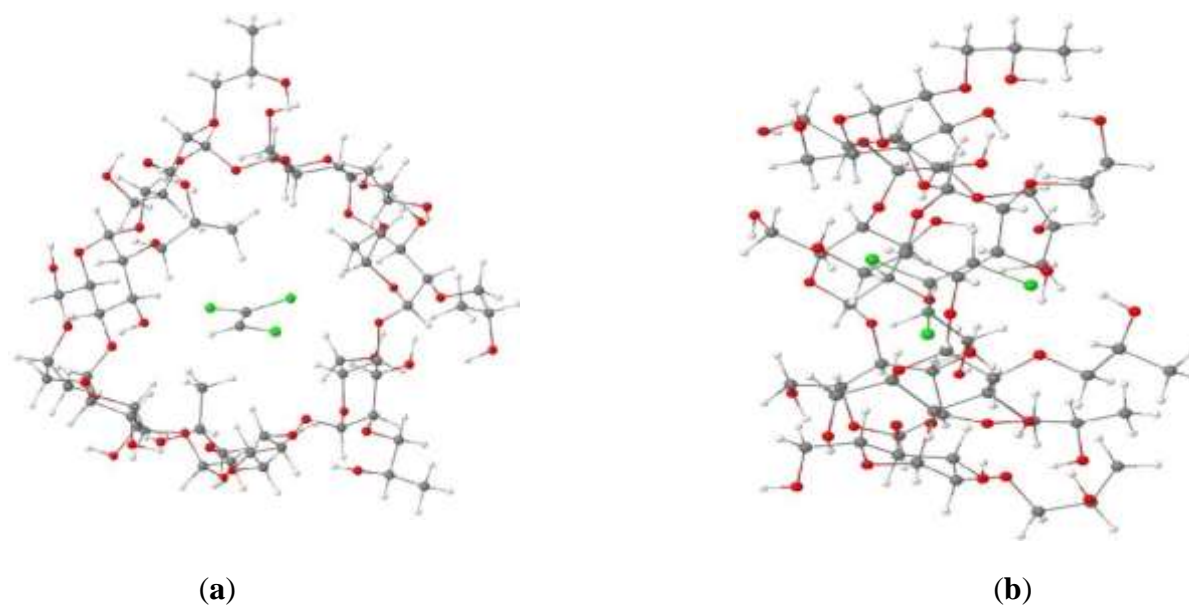


Figure V.2. Vues face (a) et profil (b) de l'inclusion complète du TCE à l'intérieur du HP- β -CD de la configuration la plus stable du complexe formé (TCE/HP- β -CD).

III.2. Propriétés thermodynamiques du procédé d'inclusion

Les propriétés thermodynamiques des processus d'inclusion des plus stables structures pour TCE/HP- β -CD (-4A) et TCE/ β -CD (-4B) ont été calculées dans l'état gazeux en utilisant le niveau de théorie BLYP-D4/def2-SVP-gCP, y compris la correction ZPE. Les valeurs énergétiques de l'énergie de Gibbs libre (ΔG°), de l'enthalpie (ΔH°) et de l'entropie T (ΔS°) sont répertoriées dans le tableau (2).

Les valeurs négatives de ΔG° pour TCE/HP- β -CD (-4A) et TCE/ β -CD (-4B) suggèrent que la complexation d'inclusion se produit de manière spontanée, avec une plus grande spontanéité avec TCE/HP- β -CD (-5,02 kcal/mol). De plus, les valeurs négatives de l'enthalpie et de l'entropie sont de -19,34 et -14,31 kcal/mol pour TCE/HP- β -CD (-4A) et de -16,08 et -14,29 kcal/mol pour TCE/ β -CD (-4B), ce qui suggère que le processus d'inclusion est exothermique.

Tableau V.2. Les paramètres énergétiques pour TCE/HP- β -CD (-4A) et TCE/ β -CD (-4B) calculés avec BLYP-D4/def2-SVP-gCP dans la phase gazeuse.

Paramètres Energétiques	TCE@HP- β -CD (-4A)	TCE@ β -CD (-4B)
$E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol)	-21.20	-18.44
ΔH° (kcal/mol)	-19.34	-16.08
ΔG° (kcal/mol)	-5.02	-1.79
$T^\circ(\Delta S)$ (kcal/mol)	-14.31	-14.29

III.3. Calculs DFT des écarts énergétiques HOMO, LUMO, HOMO-LUMO et Moment Dipolaire

La théorie PBEh-3c et BLYP-D4/def2-SVP-gCP ont calculé les paramètres physico-chimiques quantiques, tels que les énergies de l'orbitale moléculaire la plus occupée (HOMO) et de l'orbitale moléculaire la plus inoccupée (LUMO), l'écart HOMO-LUMO et le moment dipolaire de l'inclusion des complexes, les résultats sont présentés dans le tableau (3).

Les écarts HOMO-LUMO (eV) pour les différentes configurations des modes A et B sont fournis dans le tableau S1 comme des données supplémentaires.

Dans la phase gazeuse et dans un solvant aqueux, les calculs PBEh-3c et BLYP-D4/def2-SVP-gCP révèlent des déficits énergétiques HOMO-LUMO de TCE/HP- β -CD et TCE/ β -CD, comparés au HP- β -CD et au β -CD isolés. Il est possible que cette diminution indique une hausse de la réactivité et de la conductivité électronique. Ainsi, HP- β -CD et β -CD peuvent jouer un rôle essentiel dans la création de produits chimiques capteurs efficaces pour détecter le trichloroéthylène (TCE).

Les résultats du tableau (3) indiquent également une corrélation entre l'écart HOMO-LUMO et la stabilité cinétique, par conséquent, les énergies de complexation. Les deux calculs BLYP-D4-gCP et PBEh-3c montrent que, dans la phase gazeuse, le complexe TCE/HP- β -CD présente un large écart HOMO-LUMO par rapport à celui de TCE/ β -CD, alors que, dans un solvant aqueux, la tendance est inversée, avec le complexe TCE/ β -CD ayant un écart HOMO-LUMO plus faible que TCE/HP- β -CD.

Tableau V.3. Orbitales frontières, écarts HOMO-LUMO et moments dipolaires pour les systèmes β -CD, HP- β -CD, TCE, TCE/ β -CD et TCE/HP- β -CD calculés à la PBEh-3c (valeurs comprises entre parenthèses) et les niveaux théoriques de BLYP-D4/def2-SVP-gCP dans les phases de solvant gazeux et aqueux.

Paramètres	HP- β -CD	β -CD	TCE	TCE/HP- β -CD	TCE/ β -CD
E_{HOMO} (eV)(gaz)	-5.18 (-7.88)	-5.24 (-8.06)	-5.78 (-8.15)	-5.37 (-8.07)	-5.32 (-8.18)
E_{HOMO} (eV)(eau)	-5.27 (-8.07)	-5.55 (-8.34)	-5.72 (-8.09)	-5.26 (-8.07)	-5.57 (-8.21)
E_{LUMO} (eV)(gaz)	-0.22 (2.24)	-0.59 (1.94)	-1.39 (-0.02)	-1.58 (-0.14)	-2.07 (-0.63)
E_{LUMO} (eV)(eau)	0.43 (2.44)	0.5 (2.75)	-1.27 (0.10)	-1.48 (-0.02)	-1.49 (-0.07)
ΔE_{GAP} (eV)(gaz)	4.96 (10.12)	4.65 (10.00)	4.39 (8.13)	3.79 (7.93)	3.25 (7.55)
ΔE_{GAP} (eV) (eau)	5.70 (10.51)	6.05 (11.09)	4.45 (8.19)	3.78 (8.05)	4.08 (8.14)
μ (Debye) (gaz)	6.61 (6.48)	9.39 (9.86)	0.71 (0.93)	7.30 (7.57)	10.54 (10.79)
μ (Debye) (eau)	8.63 (9.95)	10.84 (8.88)	1.13 (1.39)	10.71 (11.80)	13.35 (13.26)

Les différentes orbitales frontières HOMO et LUMO calculées du complexe TCE/HP- β -CD ont été tracés et visualisés à l'aide du programme AVOGADRO [56] sont affichés sur la Figure (3).

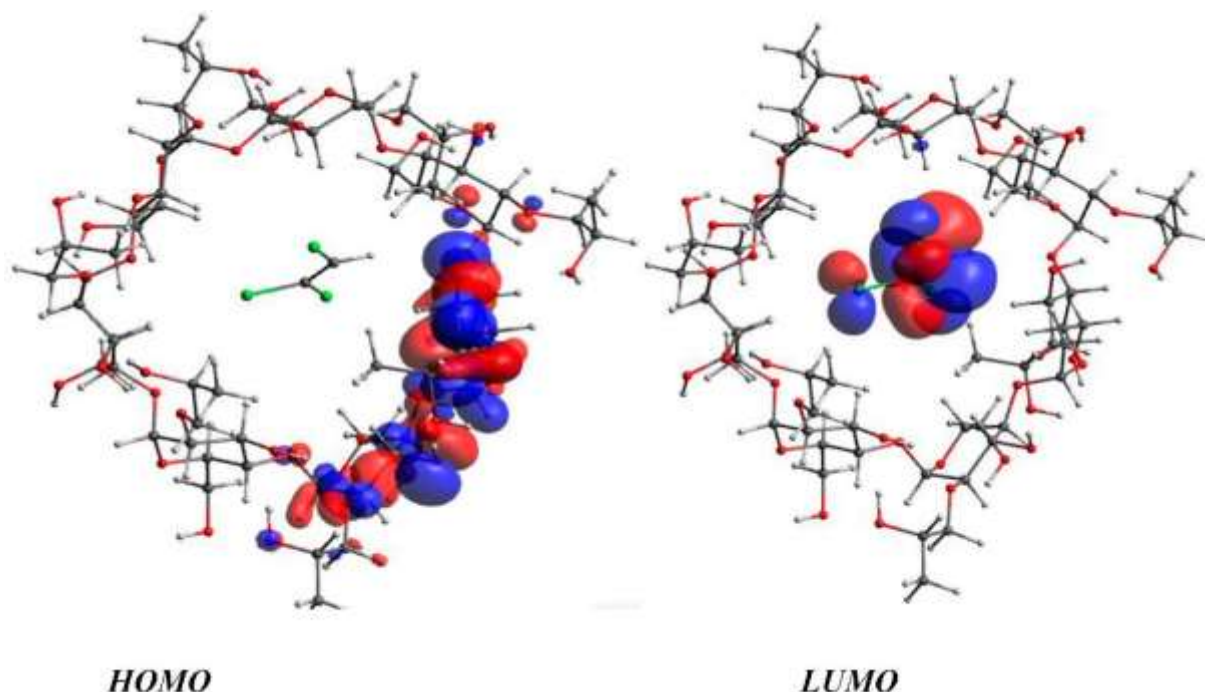


Figure V.3. Orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO du complexe TCE/HP- β -CD.

Les couleurs bleue et rouge existantes sur la figure ci-dessus désignent que :

La couleur bleue indique les orbitales inactives, alors que la couleur rouge indique les orbitales actives.

D'après la même figure, on peut observer que l'orbitale moléculaire la plus occupée (HOMO) est localisée dans une partie de l'hôte HP- β -CD, alors que l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) est presque entièrement délocalisée sur la molécule de TCE.

III.4. Caractérisation des interactions intermoléculaires non Covalentes

Pour caractériser le rôle et la nature des interactions intermoléculaires non covalentes impliquées dans la stabilisation du complexe TCE/HP- β -CD, la méthodologie IGM [57] basée sur la partition de Hirschfeld de la densité moléculaire (IGMH) a été employée, permettant une séparation des interactions intra et intermoléculaires. Les graphiques IGM sont codés par couleur pour illustrer les différentes interactions intermoléculaires. Les couleurs rouge, verte et bleue correspondent aux interactions : répulsions stériques, faibles Van der Waals et interactions de liaison hydrogène, respectivement. La figure (4) représente le tracé de l'isosurface IGM (0,002 a.u.) du complexe TCE/HP- β -CD en utilisant le VMD. L'analyse topologique révèle que les zones vertes prédominent sur les isosurfaces calculées [58-60], indiquant la présence des interactions faibles Van der Waals, qui agissent comme des forces attractantes entre le TCE et HP- β -CD, confirmant leur rôle dans la stabilisation du complexe formé.

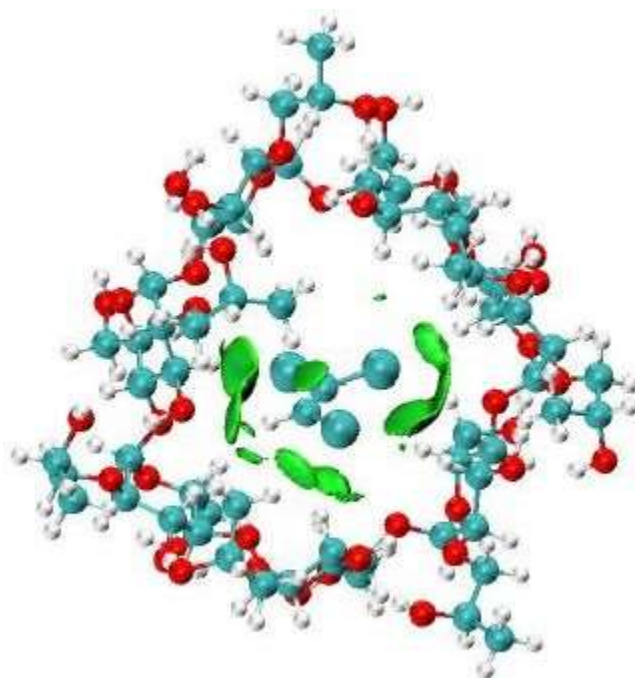


Figure V.4. L'isosurface IGM (isovaleur 0,002 a.u.) du complexe TCE@HP- β -CD.

III.5. Analyse de Décomposition de Charge

L'analyse de décomposition de charge (CDA) et l'analyse de décomposition de charge étendue (ECDA) sont deux méthodes qui peuvent être utilisées pour estimer le transfert de charge entre les fragments dans les complexes hôte-invité. Le code Multiwfn a été utilisé pour effectuer l'analyse par CDA et ECDA selon la population de charge Mulliken.

Les données d'analyse CDA présentées dans le tableau (4) révèlent que le don d'électrons du TCE à β -CD et à HP- β -CD (0,124 et 0,117e) est plus significatif que la récupération de TCE d'électrons de β -CD et de HP- β -CD au (0,010 et 0,031). L'analyse

ECDA indique que les charges nettes transférées du TCE au β -CD et au HP- β -CD pendant la formation des complexes TCE/ β -CD et TCE/HP- β -CD sont de 0,146 et 0,111, respectivement. Ceci suggère que le transfert de charges contribue à l'amélioration de la stabilité des deux complexes [61,62].

Tableau V.4. Analyse de décomposition de charge (CDA) et analyse de décomposition de charge étendue (ECDA) pour les complexes TCE/ β -CD et TCE/HP- β -CD.

Complexe	CDA				ECDA
	d	b	d-b	r	Electrons Nets obtenus par les Hôtes
TCE/ β -CD	0.124	0.010	0.114	-0.045	0.146
TCE/HP- β -CD	0.117	0.031	0.085	-0.050	0.111

d : le nombre d'électrons donnés par le TCE à β -CD ou à HP- β -CD.

b : le nombre d'électrons rétro-donnés par β -CD ou HP- β -CD à TCE.

r : le nombre d'électrons impliqués dans la polarisation répulsive

III.6. Simulations Monte-Carlo

Les simulations Monte Carlo (MC) ont démontré leur efficacité dans divers problèmes de reconnaissance moléculaire [63-65]. Dans notre travail la MC est utilisée dans l'objectif de

simuler l'encapsulation du TCE dans le β -CD et le HP- β -CD.

L'approche MC permet d'explorer les propriétés d'équilibre structural des systèmes complexés en interaction. D'où il repose sur l'échantillonnage stochastique d'un ensemble de configurations de la distribution de Boltzmann, qui conduit à obtenir des valeurs moyennes concernées les propriétés thermodynamiques observables.

Une simulation comprenant environ 500 000 structures a été réalisée en utilisant le champ de force Amber 99, qui est une version développée du champ Amber (Assisted Model Building and Energy Refinement) [63,64], distribué à l'origine par le groupe Kollman.

Initialement conçu pour les protéines et les acides nucléiques, il est actuellement applicable dans l'étude de macromolécules, incluant les saccharides [65]. Un de ses avantages est le regroupement du gain, du temps de calcul et de la fiabilité des résultats, en particulier pour les grands systèmes complexes, tels que le complexe d'inclusion γ -cyclodextrine : C₆₀ [66].

La solvation explicite a été prise en considération ainsi que les conditions aux limites périodiques. Le modèle de solvation appliqué est le TIP3P (« Transferable Intermolecular Potential 3 Points »), qui est un solvant modèle [67] comprenant l'incorporation de molécules d'eau pré-optimisées avec un champ de force adapté à l'étude d'eau en phase liquide, équilibrée à 300 K et 1 atm [68]. Les complexes ont été introduits dans les boîtes de dimensions minimales avec une distance entre les atomes de solvant et de soluté de 2,3 Å.

Pour gagner du temps, des schémas de coupure pour les interactions non conductrices (électrostatiques, Van der Waals, etc.) ont été utilisés. Nous avons choisi un potentiel activé (coupure commutée), assurant la continuité pour l'énergie et les forces. Pour le complexe TCE/ β -CD, la boîte périodique contient 199 eaux : les molécules et leurs dimensions correspondent à 20 Å x 15 Å x 20 Å. Pour le complexe TCE/HP- β -CD, les dimensions de boîte correspondent à 21 Å x 15 Å x 21 Å.

Les figures (V.5) et (V.6) représentent les profils énergétiques lors de la simulation du TCE dans β -CD et HP- β -CD dans l'eau, respectivement, en utilisant la méthode MC. Ces profils révèlent une diminution de l'énergie potentielle due à une aptitude générale de la molécule invitée à se former le complexe d'inclusion.

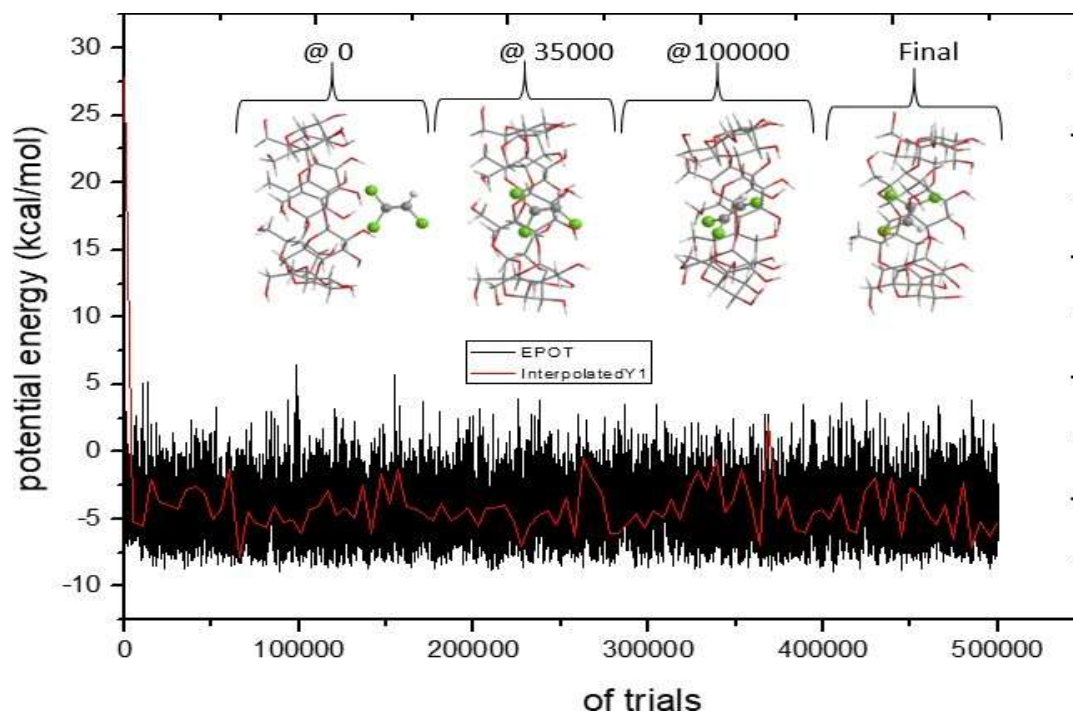


Figure V.5. Courbes d'énergie potentielle calculées dans des simulations MC du TCE dans le β -CD en présence d'eau.

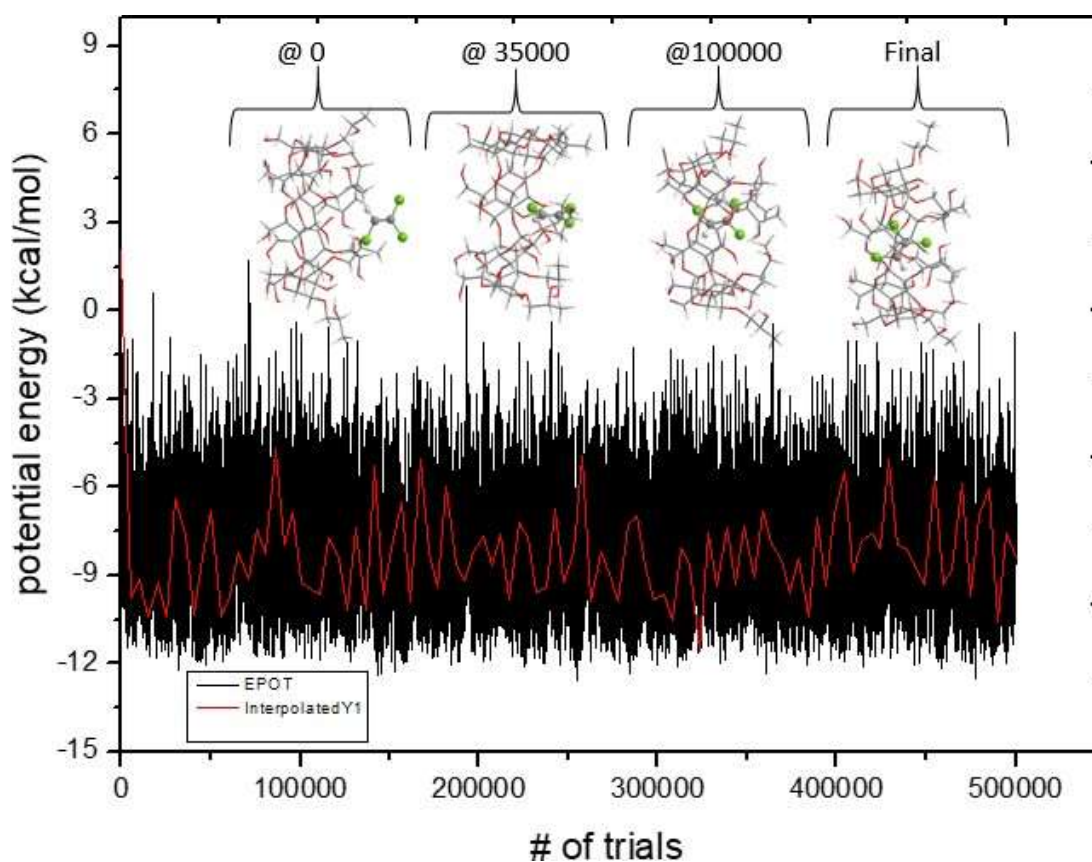


Figure V.6. Courbes d'énergie potentielle calculées dans les simulations MC du TCE dans le HP- β -CD dans l'eau.

Le processus de MC peut être divisé en trois phases. Dans la phase initiale (de l'essai 1 à 35 000), nous avons observé une diminution rapide de l'énergie lorsque la molécule invitée est approchée à la cavité de CD. La deuxième phase, qui s'étend de 35 000 à 100 000 pas, a montré que l'énergie potentielle moyenne la plus faible de la complexation et l'énergie d'interaction ont été obtenues pour TCE/HP- β -CD. Ces résultats indiquent une ouverture de la cavité du CD en tant qu'invité, la molécule a tenté une insertion plus profonde à la recherche d'une conformation énergétique plus stable, les valeurs de celle-ci diminuent faiblement et lentement au cours de cette phase. De l'essai 100 000 à la fin, l'énergie potentielle a atteint une valeur d'équilibre et a fluctué autour de l'état stable.

Par conséquent, nous avons considéré ces états (à partir de 100 000) comme un état d'équilibre et on a calculé l'énergie potentielle moyenne dans cette phase.

Les valeurs d'énergie calculées pour les configurations des complexes d'inclusion de TCE/ β -CD et TCE/HP- β -CD dans la phase aqueuse sont résumées dans le tableau (5). Notamment, le complexe TCE/HP- β -CD affichait les valeurs les plus faibles pour son énergie potentielle moyenne de la complexation, les énergies d'interactions. Les différences des énergies entre TCE/ β -CD et TCE/HP- β -CD étaient de -3,73 kcal/mol, -2,87 kcal/mol et - 3,73 kcal/mol, respectivement. De plus, nous avons observé que l'énergie de déformation de la molécule hôte était constamment supérieure à celle de la molécule invitée dans toutes les conformations étudiées. Cette indication traduit que la flexibilité de structure de β -CD et HP- β -CD est cruciale pendant la formation des complexes d'inclusion [69].

Tableau V.5. Valeurs énergétiques calculées à partir de la simulation d'amarrage MC de TCE/ β -CD et TCE/HP- β Complexes de CD dans l'eau.

	$\langle E_p \rangle$	ΔE_C	E_{int}	$E_{def} (TCE)$	$E_{def} (\beta\text{-CD})$	$E_{def} (HP\text{-}\beta\text{-CD})$
TCE/ β -CD	-4.79	-26.33	-25.20	0.08	0.49	-
TCE/HP- β -CD	-8.52	-29.20	-28.93	0.13	-	0.89
ΔE^b	-3.73	-2.87	-3.73	-	-	-

Toutes les valeurs énergétiques sont exprimées en kcal mol⁻¹.^a

« E_p » est l'énergie potentielle moyenne,

ΔE^b est la différence d'énergie relative des complexes TCE/ β -CD et TCE/HP- β -CD.

IV. Récapitulatif

L'étude computationnelle du processus d'inclusion hôte-invité de trichloroéthylène dans les cavités β -CD et HP- β -CD a été effectuée en utilisant les deux méthodes suivantes : théorie fonctionnelle de la densité (DFT) et approches de simulation de Monte Carlo.

L'approche de simulation et l'analyse énergétique des propriétés ont révélé des énergies de complexation négatives pour TCE/HP- β -CD et TCE/ β -CD, reflétant la préférence thermodynamique du procédé. Les résultats du calcul de la DFT utilisant à la fois BLYP-D4/def2-SVP-gCP et PBEh-3c ont montré que le processus de complexation est plus favorable à TCE/HP- β -CD en phase gazeuse, alors que TCE/ β -CD présente plus de facilité pour la complexation dans un solvant d'eau.

L'analyse thermodynamique a indiqué que les deux processus d'inclusion étaient spontanés, exothermiques et enthalpiques. L'analyse IGM a mis en évidence la prévalence des interactions de Van der Waals en tant que principaux moteurs responsables de former et stabiliser le complexe TCE/HP- β -CD. En outre, les simulations par Monte Carlo ont montré une préférence énergétique pour le complexe TCE/HP- β -CD. L'analyse de la densité de charge électronique a révélé un processus de transfert de charge de trichloroéthylène à l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD) et à la β -cyclodextrine (β -CD).

Les résultats de cette étude démontrent l'utilité potentielle de HP- β -CD et β -CD comme des systèmes hôtes dans les concepts électroniques, en particulier dans les biocapteurs conçus pour la détection de TCE.

➤ Les Références Bibliographiques :

[1] R. Antoine, “Supramolecular gold chemistry: From atomically precisethiolate-protected gold nanoclusters to gold-thiolate nanostructures,” *Nanomaterials*, vol. 10, no. 2, pp. 15–17, 2020, doi: 10.3390/nano10020377.

[2] G. Fukuhara, “Analytical supramolecular chemistry: Colorimetric and fluorimetric chemosensors,” *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.*, vol. 42, p. 100340, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2020.100340>.

[3] J. M. Lehn, “From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 36, no. 2, pp. 151–160, 2007, doi: 10.1039/b616752g.

[4] J.-H. Deng et al., “ π - π stacking interactions: Non-negligible forces for stabilizing porous supramolecular frameworks,” *Sci. Adv.*, vol. 6, no. 2, p. eaax9976, Sep. 2024, doi: 10.1126/sciadv.aax9976.

[5] C. J. Pedersen, “The discovery of crown ethers,” *Science*, vol. 241, no. 4865, pp. 536–540, Jul. 1988, doi: 10.1126/science.241.4865.536.

[6] W. A. Freeman, W. L. Mock, and N. Y. Shih, “Cucurbituril,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 103, no. 24, pp. 7367–7368, Dec. 1981, doi: 10.1021/ja00414a070.

[7] E. M. M. Del Valle, “Cyclodextrins and their uses: a review,” *Process Biochem.*, vol. 39, no. 9, pp. 1033–1046, 2004, doi: [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00258-9).

[8] C. D. Gutsche, “Calixarenes,” *Acc. Chem. Res.*, vol. 16, no. 5, pp. 161–170, May 1983, doi: 10.1021/ar00089a003.

[9] M. Yadav, S. Thakore, and R. Jadeja, “A review on remediation technologies using functionalized Cyclodextrin,” *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, vol. 29, no. 1, pp. 236–250, Jan. 2022, doi: 10.1007/s11356-021-15887-y.

[10] A. Gonzalez Pereira, M. Carpena, P. García Oliveira, J. C. Mejuto, M. A. Prieto, and J. Simal Gandara, “Main Applications of Cyclodextrins in the Food Industry as the Compounds of Choice to Form Host-Guest Complexes,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 3, Jan. 2021, doi: 10.3390/ijms22031339.

[11] V. Aiassa, C. Garnero, M. R. Longhi, and A. Zoppi, "Cyclodextrin multicomponent complexes: Pharmaceutical applications," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 7, 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13071099.

[12] J. Rincón-López, Y. C. Almanza-Arjona, A. P. Riascos, and Y. Rojas-Aguirre, "Technological evolution of cyclodextrins in the pharmaceutical field.," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 61, p. 102156, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.jddst.2020.102156.

[13] G. Crini, É. Fenyvesi, and L. Szente, "Outstanding contribution of Professor József Szejtli to cyclodextrin applications in foods, cosmetics, drugs, chromatography and biotechnology: a review," *Environ. Chem. Lett.*, vol. 19, no. 3, pp. 2619–2641, 2021, doi: 10.1007/s10311-020-01170-y.

[14] I. Roy and J. F. Stoddart, "Cyclodextrin Metal–Organic Frameworks and Their Applications," *Acc. Chem. Res.*, vol. 54, no. 6, pp. 1440–1453, Mar. 2021, doi: 10.1021/acs.accounts.0c00695.

[15] Y. Liu et al., "Research progress on synthesis and application of cyclodextrin polymers," *Molecules*, vol. 26, no. 4, 2021, doi: 10.3390/molecules26041090.

[16] J.-M. Bautista-Renedo et al., "Deformations of cyclodextrins and their influence to form inclusion compounds," *Int. J. Quantum Chem.*, vol. 122, no. 6, p. e26859, Mar. 2022, doi: <https://doi.org/10.1002/qua.26859>.

[17] N. R. M. Nelumdeniya and U. Ranatunga, "Complex forming behaviour of α , β and γ -cyclodextrins with varying size probe particles in silico," *Ceylon J. Sci.*, vol. 50, pp. 329–339, Oct. 2021, doi: 10.4038/cjs.v50i5.7922.

[18] B. Tian, S. Hua, Y. Tian, and L. Jiayue, "Cyclodextrin-based adsorbents for the removal of pollutants from wastewater: a review," *Environ. Sci. Pollut. Res.*, vol. 28, pp. 1317–1340, Jan. 2021, doi: 10.1007/s11356-020-11168-2.

[19] M. Majd, M. Yazdanpanah, M. R. Bayatloo, and S. Nojavan, "Recent advances and applications of cyclodextrins in magnetic solid phase extraction.," *Talanta*, vol. 229, p. 122296, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.talanta.2021.122296.

[20] J. S. Kim et al., "New potential application of hydroxypropyl- β -cyclodextrin in solid self-nanoemulsifying drug delivery system and solid dispersion.," *Carbohydr. Polym.*, vol. 271, p. 118433, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118433.

[21] B. T. Oba et al., “Remediation of trichloroethylene contaminated soil by unactivated peroxymonosulfate: Implication on selected soil characteristics,” *J. Environ. Manage.*, vol. 285, p. 112063, May 2021, doi: 10.1016/j.jenvman.2021.112063.

[22] Y. Liu et al., “Enhanced trichloroethylene biodegradation: Roles of biochar-microbial collaboration beyond adsorption,” *Sci. Total Environ.*, vol. 792, p. 148451, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.148451.

[23] Y. Huang et al., “Protective effects of resveratrol against the cardiac developmental toxicity of trichloroethylene in zebrafish embryos,” *Toxicology*, vol. 452, p. 152697, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.tox.2021.152697.

[24] “Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR),” ATSDR’s Substance Priority List 2017. Available. Accessed: Jul. 19, 2022. [Online]. Available: https://www.atsdr.cdc.gov/spl/resources/2017_atcdr_subst%0Aance_priority_list.htm

[25] O. T. Love Jr. and R. G. Eilers, “Treatment of drinking water containing trichloroethylene and related industrial solvents,” *J. AWWA*, vol. 74, no. 8, pp. 413–425, Aug. 1982, doi: <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.1982.tb04957.x>.

[26] T. Hennebel, H. Simoen, W. De Windt, M. Verloo, N. Boon, and W. Verstraete, “Biocatalytic dechlorination of trichloroethylene with bio-palladium in a pilot-scale membrane reactor,” *Biotechnol. Bioeng.*, vol. 102, no. 4, pp. 995–1002, Mar. 2009, doi: 10.1002/bit.22138.

[27] L. Sun et al., “Multifunctional porous β -cyclodextrin polymer for water purification,” *Water Res.*, vol. 222, p. 118917, Aug. 2022, doi:10.1016/j.watres.2022.118917.

[28] Z. Wang, T.-T. Li, H.-K. Peng, H.-T. Ren, C.-W. Lou, and J.-H. Lin, “Low-cost hydrogel adsorbent enhanced by trihydroxy melamine and β -cyclodextrin for the removal of Pb(II) and Ni(II) in water,” *J. Hazard. Mater.*, vol. 411, p. 125029, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.jhazmat.2020.125029.

[29] Z. Sun et al., “Sustainable β -cyclodextrin modified polyacrylamide hydrogel for highly efficient solar-driven water purification,” *Mater. Today Energy*, vol. 35, p. 101330, 2023.

[30] N. Morin-Crini and G. Crini, “Environmental applications of water-insoluble β -cyclodextrin-epichlorohydrin polymers,” *Prog. Polym. Sci.*, vol. 38, no. 2, pp. 344–368, 2013.

[31] A. Mahmood, S. U.-D. Khan, and F. ur Rehman, "Assessing the quantum mechanical level of theory for prediction of UV/Visible absorption spectra of some aminoazobenzene dyes," *J. Saudi Chem. Soc.*, vol. 19, no. 4, pp. 436–441, 2015.

[32] H. Chermette, "Chemical reactivity indexes in density functional theory," *J. Comput. Chem.*, vol. 20, no. 1, pp. 129–154, 1999.

[33] Y. Belhocine, A. Bouhadiba, M. Rahim, L. Nouar, I. Djilani, and D. E. Khatmi, "Inclusion Complex Formation of α -Cyclodextrin with the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Flufenamic Acid: Computational Study," *Макрогетероциклы*, vol. 11, no. 2, pp. 203–209, 2018.

[34] Y. Belhocine, S. Rahali, H. Allal, I. M. Assaba, M. G. Ghoniem, and F. A. M. Ali, "A dispersion corrected DFT investigation of the inclusion complexation of dexamethasone with β -cyclodextrin and molecular docking study of its potential activity against COVID-19," *Molecules*, vol. 26, no. 24, p. 7622, 2021.

[35] S. Shirin, E. Buncel, and G. W. Vanloon, "The use of β -cyclodextrins to enhance the aqueous solubility of trichloroethylene and perchloroethylene and their removal from soil organic matter: effect of substituents," *Can. J. Chem.*, vol. 81, no. 1, pp. 45–52, 2003.

[36] N. Kashiya and T. B. Boving, "Hindered gas-phase partitioning of trichloroethylene from aqueous cyclodextrin systems: implications for treatment and analysis," *Environ. Sci. Technol.*, vol. 38, no. 16, pp. 4439–4444, 2004.

[37] C. Liang, C.-F. Huang, N. Mohanty, C.-J. Lu, and R. M. Kurakalva, "Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-mediated iron-activated persulfate oxidation of trichloroethylene and tetrachloroethylene," *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 46, no. 20, pp. 6466–6479, 2007.

[38] N. A. Khan, M. D. Johnson, and K. C. Carroll, "Spectroscopic methods for aqueous cyclodextrin inclusion complex binding measurement for 1, 4-dioxane, chlorinated co-contaminants, and ozone," *J. Contam. Hydrol.*, vol. 210, pp. 31–41, 2018.

[39] F. Neese, "The ORCA program system," *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, vol. 2, no. 1, pp. 73–78, 2012.

[40] F. Neese, F. Wennmohs, U. Becker, and C. Riplinger, "The ORCA quantum chemistry program package," *J. Chem. Phys.*, vol. 152, no. 22, 2020.

[41] T. Aree and N. Chaichit, "Crystal structure of β -cyclodextrin–benzoic acid inclusion complex," *Carbohydr. Res.*, vol. 338, no. 5, pp. 439–446, 2003.

[42] A. D. Becke, “Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior,” *Phys. Rev. A*, vol. 38, no. 6, p. 3098, 1988.

[43] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, “Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density,” *Phys. Rev. B*, vol. 37, no. 2, p. 785, 1988.

[44] E. Caldeweyher et al., “A generally applicable atomic-charge dependent London dispersion correction,” *J. Chem. Phys.*, vol. 150, no. 15, 2019.

[45] H. Kruse and S. Grimme, “A geometrical correction for the inter- and intramolecular basis set superposition error in Hartree-Fock and density functional theory calculations for large systems,” *J. Chem. Phys.*, vol. 136, no. 15, 2012.

[46] L. Liu and Q.-X. Guo, “Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry,” *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 50, pp. 95–103, 2004.

[47] “Jmol Jsmol,” Jmol: An Open-Source Java Viewer for Chemical Structures in 3D.

[48] S. Dapprich and G. Frenking, “Investigation of donor-acceptor interactions: a charge decomposition analysis using fragment molecular orbitals,” *J. Phys. Chem.*, vol. 99, no. 23, pp. 9352–9362, 1995.

[49] M. Xiao and T. Lu, “Generalized charge decomposition analysis (GCDA) method,” *J. Adv. Phys. Chem*, vol. 4, no. 04, pp. 111–124, 2015.

[50] S. I. Gorelsky, S. Ghosh, and E. I. Solomon, “Mechanism of N₂O reduction by the μ -S tetranuclear Cu₄Z cluster of nitrous oxide reductase,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, no. 1, pp. 278–290, 2006.

[51] C. Lefebvre, G. Rubez, H. Khartabil, J.-C. Boisson, J. Contreras-García, and E. Henon, “Accurately extracting the signature of intermolecular interactions present in the NCI plot of the reduced density gradient versus electron density,” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 19, no. 27, pp. 17928–17936, 2017.

[52] T. Lu and F. Chen, “Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer,” *J. Comput. Chem.*, vol. 33, no. 5, pp. 580–592, 2012.

[53] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, “VMD: visual molecular dynamics,” *J. Mol. Graph.*, vol. 14, no. 1, pp. 33–38, 1996.

[54] S. Grimme, J. G. Brandenburg, C. Bannwarth, and A. Hansen, “Consistent structures and interactions by density functional theory with small atomic orbital basis sets,” *J. Chem. Phys.*, vol. 143, no. 5, 2015.

[55] A. V Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, "Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions," *J. Phys. Chem. B*, vol. 113, no. 18, pp. 6378–6396, 2009.

[56] M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, and G. R. Hutchison, "Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform," *J. Cheminform.*, vol. 4, pp. 1–17, 2012.

[57] T. Lu and Q. Chen, "Independent gradient model based on Hirshfeld partition: A new method for visual study of interactions in chemical systems," *J. Comput. Chem.*, vol. 43, no. 8, pp. 539–555, 2022.

[58] M. Nadia, B. Youghourta, M. Nabil, S. Adlane, and M. Benali, "Molecular DFT Investigation on the Inclusion Complexation of Benzo [a] pyrene with γ -Cyclodextrin," *Макрогетероциклы*, vol. 14, no. 2, pp. 164–170, 2021.

[59] F. A. Messiad et al., "In search of preferential macrocyclic hosts for sulfur mustard sensing and recognition: a computational investigation through the new composite method r2SCAN-3c of the key factors influencing the host-guest interactions," *Nanomaterials*, vol. 12, no. 15, p. 2517, 2022.

[60] Z. Kabouche et al., "A DFT-D4 investigation of the complexation phenomenon between pentachlorophenol and β -cyclodextrin," *Chim. Techno Acta*, vol. 10, no. 2, p. 202310209, 2023.

[61] A. Litim et al., "DFT-D4 insight into the inclusion of amphetamine and methamphetamine in cucurbit, uril: energetic, structural and biosensing properties," *Molecules*, vol. 26, no. 24, p. 7479, 2021.

[62] I. M. Assaba, S. Rahali, Y. Belhocine, and H. Allal, "Inclusion complexation of chloroquine with α and β -cyclodextrin: Theoretical insights from the new B97-3c composite method," *J. Mol. Struct.*, vol.

1227, p. 129696, 2021. [63] S. J. Weiner et al., "A new force field for molecular mechanical simulation

of nucleic acids and proteins," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 106, no. 3, pp. 765–784, Feb. 1984, doi: 10.1021/ja00315a051.

[64] S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. T. Nguyen, and D. A. Case, “An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids,” *J. Comput. Chem.*, vol. 7, no. 2, pp. 230–252, Apr. 1986, doi:

<https://doi.org/10.1002/jcc.540070216>.

[65] D. A. Pearlman et al., “AMBER, a package of computer programs for applying molecular mechanics, normal mode analysis, molecular dynamics and free energy calculations to simulate the structural and energetic properties of molecules,” *Comput. Phys. Commun.*, vol. 91, no. 1, pp.1–41, 1995, doi: [https://doi.org/10.1016/0010-4655\(95\)00041-D](https://doi.org/10.1016/0010-4655(95)00041-D).

[66] P. Bonnet, I. Beà, C. Jaime, and L. Morin-Allory, “Molecular Modelling Study of the 2:1 γ -Cyclodextrin:C60 Complex. Dummy Atoms Simulating Bond Electron Distribution,” *Supramol. Chem.*, vol. 15, no. 4, pp. 251–260, Jun. 2003, doi: [10.1080/1061027031000140176](https://doi.org/10.1080/1061027031000140176).

[67] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, and M. L. Klein, “Comparison of simple potential functions for simulating liquid water,” *J. Chem. Phys.*, vol. 79, no. 2, pp. 926–935, Jul. 1983, doi: [10.1063/1.445869](https://doi.org/10.1063/1.445869).

[68] R. Hyperchem, “7.51 for Windows MM System; Hypercube,” Inc. Gainesville, FL, USA, 2002.

[69] C. N. Murthy and K. E. Geckeler, “STABILITY STUDIES ON THE WATER-SOLUBLE β -CYCLODEXTRIN-FULLERENE INCLUSION COMPLEX,” *Fullerenes, Nanotub. Carbon Nanostructures*, vol. 10, no. 2, pp. 91–98, Jul. 2002, doi: [10.1081/FST-120005437](https://doi.org/10.1081/FST-120005437).



Conclusion Générale

Conclusion Générale

Notre étude par modélisation moléculaire du polluant organique Trichloroéthylène (TCE) dans les cavités des molécules hôtes (β -CD et le HP- β -CD) vise à caractériser la stabilité de ce dernier en suivant un ensemble d'étapes et de méthodes de calcul des énergies de complexation ainsi que la précision des différentes interactions intermoléculaires.

L'initiative a été avec l'encapsulation du TCE dans les cavités des CDs pour former des complexes d'inclusion de différentes conformations au niveau de différents points. La conformation A, dans laquelle le TCE approche aux cavités des CDs par son groupe ClCH, alors que la conformation B désigne le rapprochement du TCE vers les cavités des CDs par son groupe dichlorocarbène (CCl₂). Une optimisation des complexes a été entamée afin de déterminer les structures géométriques et d'avoir un calcul énergétique par le biais de la théorie fonctionnelle de la densité DFT, plus précisément par les fonctions BLYP-D4/def2-SVP-Gcp.

Par la suite, une sélection des structures les plus stables a été faite et soumise à une analyse complémentaire approfondie par décomposition de dispersion CDA et sa version étendue ECDA, passant par le concept des barrières orbitales HOMO/LUMO. L'analyse des interactions non-covalentes et leur caractérisation ont été approuvées en se référant à la méthode IGM et NCI.

L'interprétation des différents résultats extraits est mise en évidence par les points suivants :

- La formation de complexes d'inclusion a été atteinte avec succès.
- Les valeurs négatives des énergies de complexation indiquent que le phénomène de complexation est thermodynamiquement favorable.
- La stabilité des complexes est assurée par un ensemble d'interactions intermoléculaires non-covalentes formées lors de l'inclusion de type hydrogène, répulsive et Van der Waals au premier degré comme forces conductrices.
- Les valeurs calculées des énergies de Gibbs libre, l'enthalpie et l'entropie indiquent que la complexation est produite spontanément et qu'elle est exothermique.

➤ En phase gazeuse, l'hôte HP- β -CD a réagi mieux en formant un complexe rigide TCE/HP- β -CD, contrairement à la β -CD qui a réagi mieux dans la phase aqueuse.

Tous les résultats sont confirmés en discutant les interprétations de l'étude par la méthode Monte Carlo.

En concluant, préconiser l'intégration de la complexation comme technique et mesure de sécurité spécifiquement avec les substances possédant un danger potentiel, en réalisant des objectifs significatifs tels que l'amélioration de la stabilité et de la solubilité, la maîtrise thermodynamique, la réduction de toxicité, et donc préserver la santé, la sécurité et l'environnement.