

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 du 20 Août 1955-Skikda

Faculté des Sciences

Département : Sciences de la matière

Réf :



جامعة 20 أوت 1955 سكيكدة

كلية العلوم

قسم: علوم المادة

Thèse en vue de l'obtention  
du diplôme de  
**Doctorat en sciences**

**Spécialité : Chimie**

**Option : Pollution Chimique et Environnement**

**Etude par modélisation moléculaire des propriétés  
physico-chimiques de quelques polluants organiques  
dans les cyclodextrines**

Présentée par :  
**Chekroud Hassina**

**Devant le Jury:**

Président	Mr : Bougdah Nabil	MCA Université du 20 Août 1955- Skikda
Examineur	Mme : Bouasla Souad	MCA ENSET Skikda
Examineur	Mr: Bendjeffal Hacene	MCA ENSET Skikda
Rapporteur	Mr : Djazi Fayçal	Pr Université du 20 Août 1955- Skikda

*Année universitaire 2022/2023*

## ***Remerciements***

La réalisation de cette thèse est loin d'être un travail solitaire. En effet, ce travail n'aurait jamais abouti sans le soutien de plusieurs personnes dont la présence et les encouragements incessants m'ont permis de progresser dans la recherche.

Mes sincères remerciements s'adressent plus spécialement à monsieur Bouhadiba Abdelaziz, Maître de conférences à l'université du 20 Août 1955 - Skikda, pour son aide précieuse, sa compétence scientifique et ces conseils techniques. Merci pour ton soutien, ta disponibilité et ta gentillesse.

Je tiens également à remercier, mon directeur de thèse monsieur Djazi Fayçal professeur à l'Université du 20 Août 1955 - Skikda, pour le temps qu'il a consacré à m'apporter tous les outils méthodologiques indispensables à la conduite de cette recherche. Je le remercie pour ses encouragements, ses précieux conseils et surtout pour sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à mes rapporteurs de thèse : Mr Bougdah Nabil Maître de conférence à l'université du 20 Août 1955 - Skikda, Mme Bouasla Souad Maître de conférence à ENSET Skikda et Mr Bendjeffal Hacene Maître de conférence à ENSET Skikda pour l'honneur et pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu manifester à l'égard de ce travail, en acceptant d'examiner cette thèse et de faire partie du jury.

Je remercie Mr Haddam Salim professeur à l'Université du 20 Août 1955 - Skikda pour ses remarques avisées et sa franchise qui m'ont permis d'améliorer la qualité de ce travail.

***Rien que grâce à dieu et son grand pouvoir que la présente thèse a pu, voir le jour  
après le noir***

## ***Dédicace***

*A la mémoire de ma très chère sœur.*

*A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour et leur tendresse.*

*A mon cher mari, pour son encouragement et son soutien tout au long de mes études.*

*A mes chères enfants ; Meriem, Rym et Abd assalam.*

*A mes chères sœurs, pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.*

*A mes chers frères, pour leur appui et leur encouragement.*

*A toute ma famille*

*A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.*

*A tous ceux que j'aime.*

*Merci !*

## Résumé

L'utilisation des méthodes de la chimie quantique est devenue indispensable pour étudier la complexation dans les cyclodextrines à fin d'apporter des informations sur la géométrie des complexes d'inclusions et expliquer certaines ambiguïtés qui ne sont pas expliquées par l'expérience.

Dans ce travail, nous avons étudié théoriquement le complexe d'inclusion de chlorothalonil avec la  $\beta$ -cyclodextrine, pour donner des informations sur la géométrie des complexes formés et les interactions responsables de la stabilité.

Le minimum préliminaire obtenu par la méthode semi empirique PM6-DH+.

Une fois le complexe d'inclusion le plus stable est déterminé, une étude des différentes interactions entre molécules a été réalisée en utilisant la méthode NBO.

Nous avons étudié la complexation de la ( $\beta$ -CD) avec le m-méthyl rouge (m-MR) en utilisant la méthode PM6.

Le processus d'inclusion est réalisé en maintenant les coordonnées de la  $\beta$ -CD fixées et en déplaçant la molécule invitée.

Dans l'analyse NBO, l'énergie de stabilisation est également utilisée pour caractériser l'interaction de la liaison hydrogène.

**Mots clés :** complexe d'inclusion,  $\beta$ -cyclodextrine, m-méthyl rouge, chlorothalonil, PM6, PM6-DH+, NBO

## Abstract

The use of quantum chemical methods has become essential to study complexation in cyclodextrins in order to provide information on the geometry of inclusion complexes and that are not explained by ou bien that can not be explained by experiment.

In this work, the inclusion complex of chlorothalonil with  $\beta$ -cyclodextrin was studied theoretically, to provide information on the geometry of the complexes formed and the interactions responsible for the stability.

The preliminary minimum obtained by the semi-empirical PM6-DH+ method.

Once the most stable inclusion complex is determined, a study of the different interactions between molecules was carried out using the NBO method.

We have studied the complexation of  $\beta$  cyclodextrin ( $\beta$ -CD) with m-methyl red using the PM6 method.

The inclusion process is carried out by keeping the coordinates of the  $\beta$ -CD fixed and moving the guest molecule.

In NBO analysis, stabilization energy is also used to characterize the hydrogen bonding interaction.

**Key words:** inclusion complex,  $\beta$ -cyclodextrin, m-methyl red, chlorothalonil, PM6, PM6-DH+, NBO

## الملخص

أصبح استخدام طرق كيمياء الكم ضروريا لتوفير المعلومات الهندسية خلال دراسة مركبات التضمين للسيكلودكسترين حيث توجد بعض التفاعلات لا يمكن تفسيرها بالطرق التجريبية.

في هذا العمل قمنا أولا بالدراسة النظرية لمركب التضمين الكلوروثالونيل مع بيتا سيكلودكسترين باستخدام PM6-DH+.

بعد تحديد مركب التضمين الأكثر استقرارا تم دراسة التفاعلات بين الجزيئات باستعمال NBO.

في الحالة الثانية تم دراسة مركب التضمين احمر الميثيل مع بيتا سيكلودكسترين باستخدام طريقة PM6.

يتم تنفيذ عملية التضمين من خلال الحفاظ على احداثيات بيتا سيكلودكسترين الثابتة ونقل الجزيء الضيف.

في تحليل NBO. تستخدم طاقة التثبيت أيضا لوصف تفاعل الرابطة الهيدروجينية.

## الكلمات المفتاحية/

مركبات التضمين-بيتا سيكلودكسترين-الكلوروثالونيل-احمر الميثيل -NBO, PM6-DH+, PM6

## LISTE DES FIGURES

N	TITRE	PAGE
I.1	Méthodes d'obtention des cyclodextrines natives $\alpha$ , $\beta$ et $\gamma$	6
I.2	Structure moléculaire et forme géométrique des cyclodextrines ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )	7
I.3	Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles ( $\alpha$ , $\beta$ et $\gamma$ )	7
I.4	Numérotation et conformation des unités glucopyranosiques en conformation $\alpha$ - 1,4	8
I.5	Structure simplifiée montrant la forme tronconique	8
I.6	Le cône tronqué de la cyclodextrine (partie hydrophobe et hydrophile)	9
I.7	Liaisons hydrogène intramoléculaires dans la $\beta$ -CD	10
I.8	Structure de l'anti-inflammatoire Piroxicam	14
I.9	Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion	16
I.10	Représentation des différentes stœchiométries des complexes d'inclusion	17
I.11	Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion	18
I.12	Schéma général de la formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte de cyclodextrine et une molécule invitée	18
II.1	Définition des paramètres pris en compte pour la correction PM6-DH2	30
II.2	Définition des paramètres pris en compte pour la correction PM6-DH+	31
III.1	Processus de diffusion des pesticides dans l'environnement	47
III.2	Structure du rouge para.	52
III.3	Structure de l'antraquinone.	52
III.4	Structure de l'indigo.	53
III.5	Structure du xanthène.	53
III.6	Structure du phtalocyanine	54
III.7	Structure de l'ortho nitrophénol	54
III.8	Structure du triphénylméthane	55
III.9	Structure du rouge acide	56
III.10	Structure du bleu de méthylène	56
IV.1	Structure moléculaire de la $\beta$ -CD, (A) ; Vue horizontale et (B) ; Vue latérale	64
IV.2	Structures géométriques de la $\beta$ -CD (a) et de CHT (b) optimisées par la méthode PM6-DH+	65
IV.3	Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion (a) le modèle A et (b) le modèle B.	67
IV.4	Les énergies de complexation du complexe d'inclusion chlorothalonil / $\beta$ -CD à différentes positions (Z) pour les deux modèles, calculées avec la méthode PM6-DH+.	69

IV.5	La structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM6-DH+ pour les deux modèles.	70
V.1	Les structures géométriques de la $\beta$ -CD (b) et m-RM (a) Optimisées par PM6	77
V.2	Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion (a) l'orientation A et (b) l'orientation B.	79
V.3	Les énergies de complexation du complexe d'inclusion m-RM / $\beta$ -CD à différentes positions (Z) pour les deux modèles, calculées avec la méthode PM6	81
V.4	La structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM6 pour les deux orientations.	82

## LISTE DES TABLEAUX

N	TITRE	PAGE
I.1	Propriétés structurales des cyclodextrines natives	9
I.2	Caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines natives	11
I.3	Les cyclodextrines naturelles et leurs dérivés d'intérêts pharmaceutiques	12
III.1	Principaux groupes chromophore et auxochrome.	51
IV.1	Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes chlorothalonil/ $\beta$ -CD	69
IV.2	Paramètres géométriques de chlorothalonil avant et après l'inclusion dans la $\beta$ -CD, Longueurs de liaison (Å), Angles de valence et Angles dièdres (°) calculés par la méthode PM6-DH+.	71
IV.3	Déplacements chimiques RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm) calculés par l'approche GIAO.	73
V.1	Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes m-RM / $\beta$ -CD.	83
V.2	Paramètres thermodynamiques pour la $\beta$ -CD, m-RM , les complexes A et B calculés par la méthode PM6.	85
V.3	Les paramètres géométriques	86
V.4	Interactions donneur-accepteur et énergies de stabilisation E (2) (kcal/mol)	90

## Sommaire

<b>Introduction générale</b>	01
Références bibliographiques	04
<b>Chapitre I : Les cyclodextrines et les complexes d'inclusion</b>	
I.1. Introduction	05
I.2. Historique des cyclodextrines	05
I.3. Caractéristiques des cyclodextrines	06
I.3.1. Caractéristiques structurales des cyclodextrines	06
I.3.2. Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines	10
I.4. Les dérivés des cyclodextrines	12
I.5. Applications des cyclodextrines	13
I.6. Les complexes d'inclusion	16
I.6.1. Propriété de complexation des CDs et stœchiométrie	16
I.6.2. Mécanisme de formation des complexes d'inclusion	17
I.6.3. Formation des complexes d'inclusion	18
I.6.4. Forces de liaison des complexes d'inclusion	19
I.6.5. Conséquences de la complexation	19
I.6.6. Préparation des complexes d'inclusion	20
I.6.7. Thermodynamique de la complexation	20
I.6.8 Détection de la formation d'un complexe d'inclusion	20
I.7 Conclusion	21
Références bibliographiques	22
<b>Chapitre II : Méthodes de La modélisation moléculaire</b>	
II.1. Introduction	26
II.2 Méthodes quantiques	27
II.2. 1 Méthodes ab-initio (Hartree- Fock- Roothann)	27
II.2.2 Méthodes semi-empiriques	28
II.3 La mécanique moléculaire	32
II.3.1 Champ de force	33
II.3.2 Différents champs de force en mécanique moléculaire	33
II.4 Signification de quelques bases gaussiennes	35

II.5. La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)	36
II.6 Les Orbitales moléculaires frontières HOMO-LUMO	37
II.7 L'analyse NBO (Natural Bond Orbital)	38
II.8 Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO)	39
II.9 Conclusion	39
Références bibliographiques	40
<b>Chapitre III : Généralité sur les polluants organiques</b>	
III.1 Introduction	44
III.2 Les polluants organiques :	44
III.3 Les polluants organiques persistants	44
III.4 Les pesticides	45
III.4.1. Définition	45
III.4.2. Classification des pesticides	45
III.4.3 Dynamique environnementale des pesticides	47
III.4.4 Effets toxiques des pesticides	48
III.5 Les Colorants	50
III.5.1 Définition	51
III.5.2 Classification des colorants	58
III.5.3 Critère d'utilisation	58
III.5.4 Toxicité des colorants	58
III.5.5 Législation sur l'environnement	59
III.6 conclusion	59
Références bibliographiques	60
<b>CHAPITRE IV : Etude théorique du complexe d'inclusion chlorothalonil /<math>\beta</math>-CD</b>	
IV.1 Introduction	63
IV.2 Méthodologie de calcul	64
IV.3 La procédure d'inclusion	65
IV.4 Analyse des résultats	68
VI.4.1 Recherche du minimum	68
IV.4.2 Les paramètres géométriques	71
IV.4.3 Calcul GIO / RMN 1H	73
IV.5 Conclusion	74

Références bibliographiques	75
<b>CHAPITRE V : Etude théorique du complexe d'inclusion m-rouge de méthyle /<math>\beta</math>-CD</b>	
V.1 Introduction	76
V.2. Méthodologie de calcul	77
V.3 Analyse des résultats	80
V.3.1 Recherche du minimum	80
V.3.2 Analyse thermodynamique du processus de complexation de la $\beta$ -CD / m-RM	84
V.4 Les paramètres géométriques	86
V.5 Analyse des orbitales de liaison naturelle (NBO)	89
V.6 Conclusion	91
Références bibliographiques	92
Conclusion générale	93

## **Introduction générale**

La chimie supramoléculaire est l'étude de systèmes impliquant des agrégats de molécules ou d'ions maintenus ensemble par des interactions non covalentes, telles que des interactions électrostatiques, des liaisons hydrogène, et les interactions de dispersion [1]. La chimie supramoléculaire vise à développer des systèmes chimiques très complexes à partir de composants en interaction par des forces intermoléculaires non covalentes [2]. De nombreux métabolites importants, tels que les vitamines liposolubles et les hormones, ont une très faible solubilité dans les solutions aqueuses [3]. Diverses techniques ont été utilisées pour solubiliser ces composés dans la culture tissulaire, la culture cellulaire ou d'autres applications à base d'eau.

L'approche fréquemment utilisée consiste à utiliser la cyclodextrine comme molécule « porteuse » pour faciliter la dissolution de ces composés [4].

Les cyclodextrines (CDs) comportent au sein de leur structure une cavité hydrophobe qui leur permet d'encapsuler une large gamme de polluants (dérivés aromatiques, phénoliques, chlorés, etc.) par la formation de complexes d'inclusion. Elles présentent également des propriétés hydrophiles intéressantes dues à la présence de nombreux groupes hydroxyles des unités glucose et une chimie très réactive [5].

Les CDs peuvent également jouer un rôle important dans le domaine de la protection de l'environnement en termes de solubilisation des polluants organiques pour mieux les éliminer, d'enrichissement et de déplacement de polluants organiques et métalliques du sol, de l'eau et de l'air, ou encore de traitement des eaux usées [6].

La formation du complexe d'inclusion entraîne des modifications des propriétés physico-chimiques des molécules hôtes, notamment la stabilité dans l'eau et la stabilité en solution [7].

De nombreuses études expérimentales et théoriques ont été menées ces dernières années pour mieux prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires des systèmes supramoléculaires.

De nos jours, la chimie théorique ou computationnelle a atteint un seuil de maturité qui permet d'aborder de façon quantitative tous les domaines de la chimie (molécules isolées, protéines, matériaux, pharmacologie, ...) [8]. Ces progrès entraînent des demandes toujours plus précises de la part des expérimentateurs, ce qui motive les chimistes théoriciens à développer des modèles et des méthodes de calcul permettant de traiter des phénomènes chimiques de plus

en plus réels, et par conséquent elle est devenue un compliment indispensable à l'expérimentateur, grâce à l'évolution des moyens informatiques et à la puissance des ordinateurs qui ne cesse de croître.

Cependant, la limite des procédures expérimentales pour décrire les systèmes « hôte- invitée » (supramoléculaire), formés des cyclodextrines et d'une molécule invitée a permis à la chimie théorique d'investir ce domaine et de devenir un outil précieux et efficace dans la détermination des propriétés géométriques et électroniques des supramoléculaires, en particulier les interactions intermoléculaires. Ceci justifie pleinement notre étude théorique sur les complexes d'inclusion par les cyclodextrine en utilisant une variété de méthodes à différents niveaux de calcul allant des méthodes semi-empiriques à celles quantiques et hybrides ONIOM.

Pour le choix de la méthode, on a tenu compte de la fiabilité de celle-ci et le coût de calcul qui dépend du nombre d'atomes traités.

Dans cette étude nous avons utilisé une recherche systématique pour localiser les minimums énergétiques des complexes d'inclusion et la proposition d'un modèle. Pour cela nous avons appliqué un protocole mis au point, depuis des années, au laboratoire de chimie computationnelle et nanostructures.

Les valeurs calculées des énergies de complexation et de déformation des complexes obtenus seront la base sur laquelle les performances des fonctionnelles utilisées, ont été relatées.

L'analyse NBO permettrait, à l'aide des valeurs de l'énergie de stabilisation, de déterminer les différentes interactions intermoléculaires.

Le présent travail, est composé de deux parties principales. La première partie est consacrée à un rappel bibliographique sur le thème abordé.

Le premier chapitre constitue un aperçu bibliographique sur les complexes moléculaires. Il expose des généralités sur les cyclodextrines, une description du mécanisme de l'inclusion des molécules invitées dans la cavité macromoléculaire.

Un bref aperçu bibliographique sur les différentes méthodes de calculs théoriques généralement utilisées dans la modélisation moléculaire, est exposé dans le deuxième chapitre. Le troisième chapitre présente une généralité sur les polluants organiques.

Les calculs et les résultats obtenus ont été détaillés dans la deuxième partie. Cette partie a été divisée en deux chapitres. Un premier chapitre (chapitre IV) a été consacré à l'étude théorique des Complexes d'Inclusion chlorothalonil / $\beta$ -cyclodextrine.

Le dernier chapitre présente l'étude théorique des Complexes d'Inclusion méthyl-rouge/ $\beta$ -cyclodextrine .

Enfin, une conclusion générale est tirée des résultats obtenus.

## **Références bibliographiques**

- [1] Rigny, P. (2011). La chimie supramoléculaire et ses formes modernes. *L'Act. Chim*, 348-349.
- [2] Lehn, J. M. (1997). La chimie supramoléculaire: concepts et perspectives. De Boeck Supérieur.
- [3] Babadzhanov, A. S., Abdusamatova, N., Yusupova, F. M., Faizullaeva, N., Mezhlumyan, L. G., & Malikova, M. K. (2004). Chemical Composition of *Spirulina platensis* Cultivated in Uzbekistan. *Chemistry of Natural Compounds*, 40(3).
- [4] Charbonnier, F. (1999). Synthèses, études structurales et propriétés de complexation d'Ureido-oligosaccharides supramoléculaires (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1).
- [5] Szejtli, J. (1982). Cyclodextrins and their inclusion complexes. *Akademiai Kiado*, 25.
- [6] Badr, T., Hanna, K., & De Brauer, C. (2004). Enhanced solubilization and removal of naphthalene and phenanthrene by cyclodextrins from two contaminated soils. *Journal of hazardous materials*, 112(3), 215-223.
- [7] Merlin, M. P. (1998). Energétique des interactions moléculaires eau/cyclodextrines (alpha, béta, gamma) (Doctoral dissertation, Lyon, INSA).
- [8] Sautet, P. (2014). La chimie théorique: une méthode clé pour une chimie durable. *L'Act. Chim*, 382-383.

## I.1. Introduction

Les cyclodextrines (CD<sub>s</sub>) naturelles ou chimiquement modifiées font partie de la famille des «molécules- cages ». Elles sont connues pour leur aptitude à modifier les propriétés physico-chimiques (solubilité, stabilité,...etc.) de nombreuses molécules organiques par formation des composés ; ou complexes d'inclusion. Cette propriété confère aux cyclodextrines un large champ d'application dans des domaines très variés allant de la pharmacie à l'agriculture en passant par l'industrie textile, la chimie des parfums et des arômes, ...etc [1].

Les cyclodextrines font l'objet, depuis les années 1980 ; d'un grand intérêt de la part de la communauté scientifique internationale. S'est traduit depuis une vingtaine d'années par une production de plusieurs centaines de publications annuelle dans des revues appliquées et fondamentales [2].

Dans cette partie nous avons choisi de se limiter à la présentation des propriétés physico-chimiques des cyclodextrines et de leurs complexes d'inclusion qui nous seront utiles ultérieurement.

## I.2. Historique des cyclodextrines

Les cyclodextrines ont été isolées pour la première fois par Villiers en 1891, grâce à l'expérience de dégradation de l'amidon par une souche de microorganismes (l'amylase de *Bacillus maceraus* : cyclodextrinase) [3].

Villiers met en évidence deux produits (l' $\alpha$  et  $\beta$ -CD) ayant des propriétés physico chimiques proche de celle de la cellulose. Les cyclodextrines ont été caractérisées en 1903 par Schardinger [4], en tant que oligosaccharides cycliques, c'est pour cette raison qu'elles sont nommées dextrines de Schardinger dans les premières publications traitant les cyclodextrines.

En 1939, Frendenberg et al. [5] ont montré que les cyclodextrines sont capables de former des complexes d'inclusion. Dans les années 1950, le groupe de French et celui de Gramer ont intensivement travaillé sur la synthèse et la purification des complexes de cyclodextrine [6].

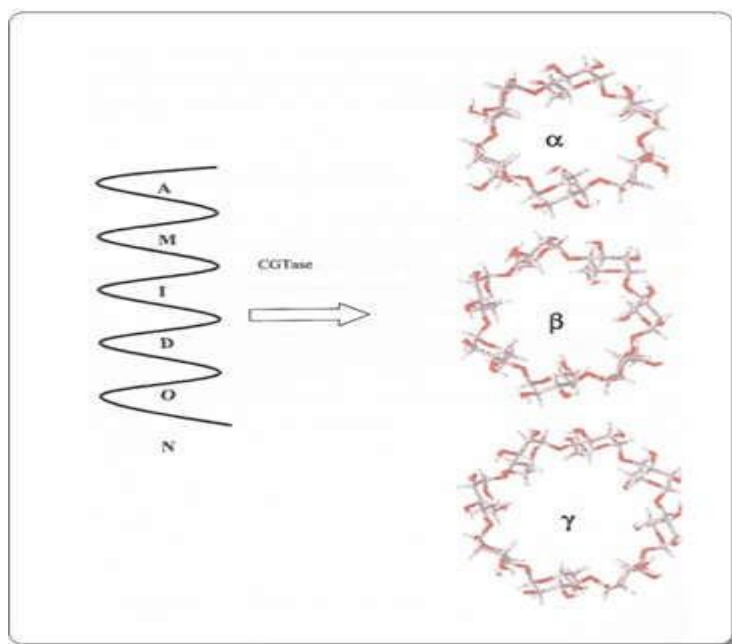
Le premier brevet concernant l'application des cyclodextrines pour la mise en forme d'un composé à activité biologique a été déposé par Frendenberg en 1953. A partir de ce moment, l'étude des cyclodextrines a connu un essor considérable ; fabrications industrielles, synthèses de cyclodextrines modifiées, synthèse des complexes d'inclusion, ...etc [7].

Dans les années 1970-1980, Szejtli, appelé aussi "godfather" des cyclodextrines apporte une importante contribution dans ce domaine [8]. Depuis 1970, on dénombre un peu plus de 130.000 documents traitants les cyclodextrines (publications, brevets, abstracts).

### I.3. Caractéristiques des cyclodextrines

#### I. 3.1. Caractéristiques structurales des cyclodextrines

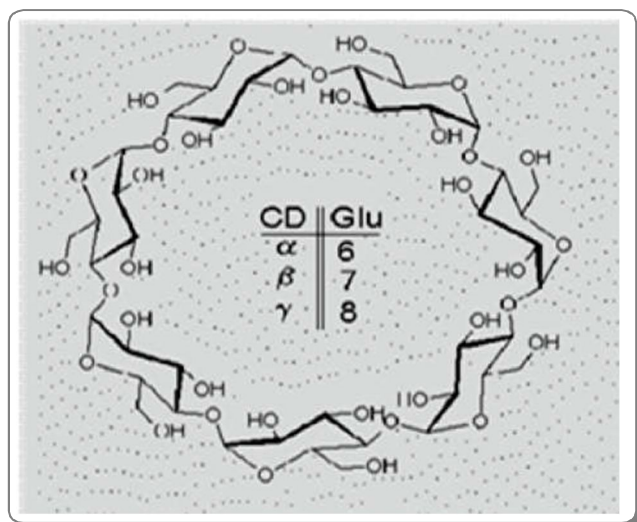
Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs de l' $\alpha$ -D-glucopyranose obtenues industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyl transférase (CGTase) [9].



**Figure I.1:** Méthodes d'obtention des cyclodextrines natives  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  [10].

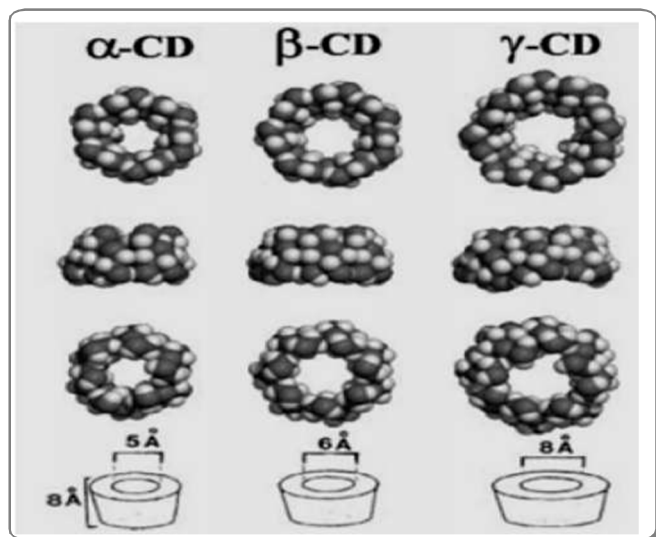
Les trois cyclodextrines les plus fréquemment rencontrées sont l' $\alpha$ -,  $\beta$ -et  $\gamma$ -cyclodextrine constituées respectivement de 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosidiques (figure I.2), liées entre elles par des liaisons glycosidiques  $\alpha$ -(1,4) .

Il existe aussi des cyclodextrines plus grandes (appelées géantes) qui peuvent contenir jusqu'à 14 unités glucopyranosidiques [11].



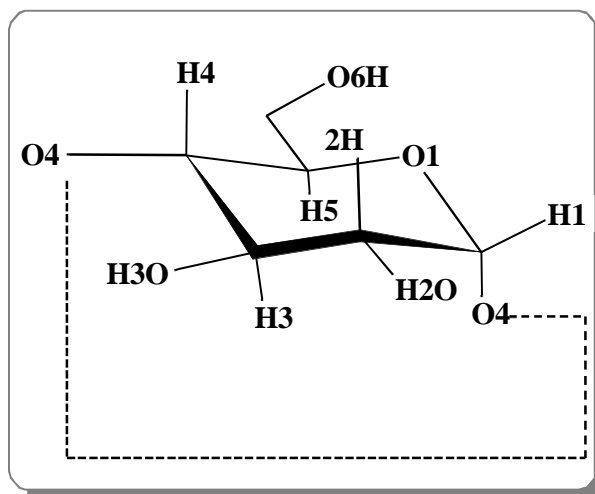
**Figure I.2 :** Structure moléculaire et forme géométrique des cyclodextrines( $\alpha,\beta,\gamma$ ) [12].

Les cyclodextrines possèdent une cavité d'environ 5 à 8 Å de diamètre (Figure I.3), qui leur permet d'inclure de nombreux composés organiques pour former des complexes d'inclusion à l'état solide ou en solution [13]. De nombreuses nomenclatures différentes sont utilisées pour désigner les cyclodextrines (la  $\beta$ -cyclodextrine se trouve par exemple sous le nom de  $\beta$ -dextrin de Sharding, cyclomaltoheptaose, cycloheptagluane, cyclohepta amylose,  $\beta$ -CD). Nous utiliserons le terme de  $\beta$ -CD.



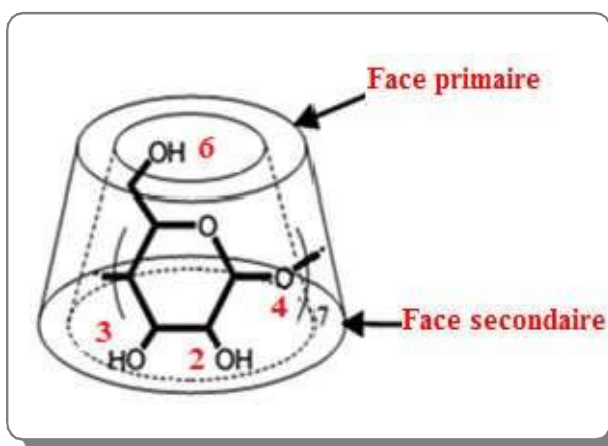
**Figure I.3 :** Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles ( $\alpha,\beta$  et  $\gamma$ ) [13].

Les CD ont une structure tridimensionnelle en forme de cylindre conique (Figure I.3), dont la paroi est constituée par les unités glucoses, en conformation chaise ( Figure I.4).



**Figure I.4 :** Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation  $\alpha$ -1,4 [14].

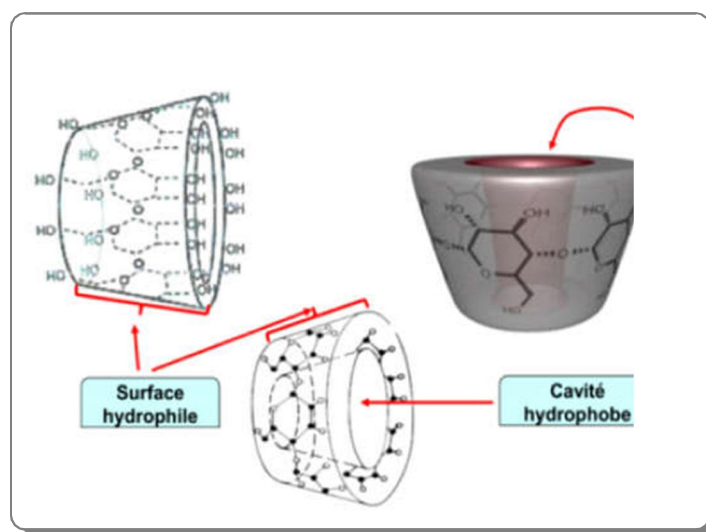
La forme tronconique (Figure I.5) des cyclodextrines a pu être déterminée, ainsi que le réseau de liaisons hydrogène inter glucosidiques des hydroxyles primaires et des hydroxyles secondaires.



**Figure I.5 :** Structure simplifiée montrant la forme tronconique [15].

Sur la partie la plus large du cône se trouvent les hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3) (Figure I.5) et sur l'extrémité la plus étroite se trouvent les hydroxyles primaires (OH-6). Les oxygènes inter glucosidiques (O4) sont situés sur l'équateur du cône et dirigés vers l'intérieur de la cavité. Les hydrogènes H1, H2 et H4 sont dirigés vers l'extérieur de la cavité tandis que les hydrogènes H3 et H5 sont orientés vers l'intérieur (Figure I.4).

Ces derniers sont les seuls pouvant interagir avec un substrat inclus dans la cavité. A cause de la structure tronconique et de la position particulière des hydroxyles, les cyclodextrines sont amphiphiles et possèdent donc deux zones de polarité distinctes [16]. L'extérieur de la cavité et les extrémités sont polaires : ceci est dû essentiellement aux hydroxyles et favorise ainsi la solubilisation dans des solvants très polaires. En revanche, l'intérieur de la cavité où se trouvent uniquement les oxygènes inter glucosidiques, est moins polaire (polarité de type éther) et cette zone est plus hydrophobe (surface de contact avec la molécule invitée) [17].



**Figure I.6 :** Le cône tronqué de la cyclodextrine (partie hydrophobe et hydrophile) [17].

Les principales caractéristiques structurales de l' $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -cyclodextrine sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau I.1:** Propriétés structurales des cyclodextrines natives [18].

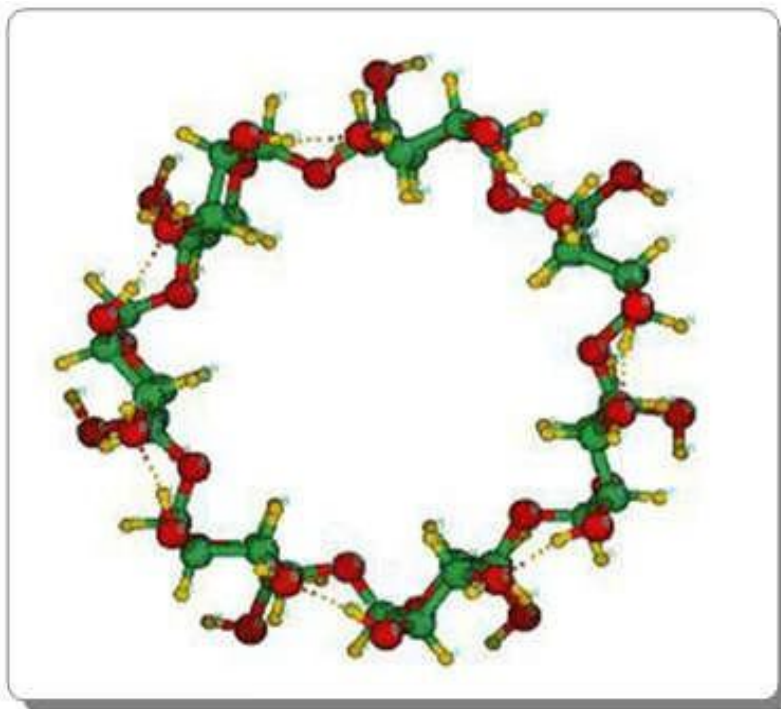
Propriétés	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire anhydre $g.mol^{-1}$ à 25°C	972	1135	1297
Nombre de glucoses	6	7	8
Diamètre intérieur la cavité (Å)	4.9±0.3	6.2±0.3	7.9±0.3
Diamètre extérieur de la cavité (Å)	12.5±0.4	13.8±0.4	15.5±0.4
Hauteur	7.9±0.1	7.9±0.1	7.9±0.1
Volume de la cavité (nm <sup>3</sup> )	0.174	0.262	0.472

### I.3.2. Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines

- **Solubilité dans l'eau**

Les cyclodextrines n'ont pas un comportement identique vis à vis des molécules d'eau. La solubilité en milieu aqueux dépend des contraintes dans les anneaux, de l'orientation et de l'intensité des liaisons hydrogène [19]. Notons la faible solubilité dans l'eau de la  $\beta$ -cyclodextrine en comparaison des deux autres (Tableau I.2). Ceci s'explique par la rigidité de la structure due à la présence d'une ceinture complète de sept liaisons hydrogène au niveau de la couronne secondaire (Figure I.7).

Ces liaisons hydrogène mettent en jeu un groupe hydroxyle d'une unité glucose (OH-2) avec un autre groupe hydroxyle (OH-3) de l'unité adjacente [20]. Dans le cas de l' $\alpha$ -cyclodextrine cette ceinture de liaisons hydrogène est incomplète car une unité glucose se trouve en position distordue par rapport aux autres unités glucoses. Moins rigide que la  $\beta$ -cyclodextrine, l' $\alpha$ -cyclodextrine possède ainsi une plus grande solubilité dans l'eau. De la même façon, la très grande solubilité de la  $\gamma$ -cyclodextrine est due à sa très grande flexibilité.



**Figure I.7** : Liaisons hydrogène intra-moléculaires dans la  $\beta$ -CD [21].

**Tableau I.2 :** Caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines natives [22].

Propriétés	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Solubilité aqueuse g.L <sup>-1</sup> à 25°C	145	18.5	232
pKa à 25°C	12.33	12.2	12.08
Hydratation (CD, nH <sub>2</sub> O)	n=6à7	n=10à12	n=7à13
$\Delta H^\circ$ (ionisation), (kcal.mol <sup>-1</sup> )	8.36	9.98	11.22
$\Delta S^\circ$ (ionisation), (kcal.mol <sup>-1</sup> .K <sup>-1</sup> )	-13.8	-11.7	-14.7
$\Delta H^\circ$ (solution), (kcal.Mol <sup>-1</sup> )	7.67	8.31	7.73
$\Delta S^\circ$ (solution), (kcal.mol <sup>-1</sup> .K <sup>-1</sup> )	13.8	11.7	14.7

- **Aspect énergétique de l'hydratation et de la dissociation**

Les études concernant les interactions entre les cyclodextrines natives ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) et l'eau ont permis de mieux comprendre les différences de solubilité constatées. Les cyclodextrines cristallisent sous forme d'hydrates non définis (CD, nH<sub>2</sub>O) et leur taux d'hydratation est largement dépendant de la pression de vapeur d'eau du milieu environnant. Concernant la  $\beta$ -CD qui a été la plus étudiée, l'hydratation moyenne est de 10 à 12 molécules d'eau. Les nombres moyens de molécules d'eau d'hydratation des CD sont regroupés dans le tableau I.2.

D'un point de vue énergétique, les mesures des enthalpies de dissolution des cyclodextrines anhydres et hydratées ont permis de calculer les enthalpies de déshydratation [22]. Les résultats montrent que les énergies de liaison H<sub>2</sub>O/CD sont de l'ordre d'une dizaine de kilo Joules par molécule d'eau, c'est-à-dire cohérentes avec les énergies mises en jeu dans les liaisons hydrogène. Certaines études s'accordent pour montrer qu'il existe un échange permanent des molécules d'eau intra- et inter moléculaire dans la  $\beta$ -CD.

Les différences de comportement des CD par rapport à l'eau, en particulier, en terme de solubilité, ont été reliées à la possibilité (ou non) d'établir des liaisons hydrogène inter glucose et intramoléculaires qui dans le cas de la  $\beta$ -CD stabilisent le macrocycle. Cette possibilité dépend de la distance moyenne entre les atomes d'hydrogène et d'oxygène (OH en C2 et C3), qui est en fonction du nombre d'unité glucose de la CD [23].

- **Toxicité des cyclodextrines**

En général les cyclodextrines sont considérées comme relativement peu toxiques par administration par voie orale. Ces molécules ne se quasiment pas au travers des membranes biologiques et ne sont pas absorbées lors du transit intestinal (DL50 oral du rat = 18800 mg/kg pour la  $\beta$ -cyclodextrine).

Plusieurs études ont montré que les CD ne présentent aucun effet toxique ou inhibiteur sur la population bactérienne du sol. Certaines CD sont utilisés dans des formulations médicamenteuses et sont ingérées par voie orale.

Nous pouvons alors les considérer comme des agents de formulation plutôt que comme des réactifs chimiques ordinaires (contrairement aux agents de complexation ou de solubilisation tels que les solvants organiques ou les détergents) [24].

#### I.4. Les dérivés des cyclodextrines

Le greffage de certains groupements sur la  $\beta$ -CD améliore d'une manière significative les propriétés (par exemple l'hydrosolubilité) de cette macromolécule et par conséquent de ses complexes d'inclusion.

Ainsi, la synthèse des cyclodextrines modifiées a fait l'objet de nombreux travaux [25]. Les groupements greffés sont essentiellement des alkyles, des hydroxyalkyles et des polymères. Une comparaison des hydrosolubilités dans l'eau des cyclodextrines naturelles et leurs dérivés est présentée sur le tableau I.3.

**Tableau I.3** : Les cyclodextrines naturelles et leurs dérivés d'intérêts pharmaceutiques [25].

Cyclodextrine	Masse molaire g/mole	Solubilité dans l'eau g/100ml
$\alpha$ -Cyclodextrine	972	145
$\beta$ -Cyclodextrine	1135	18.5
2-Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrine	1400	>600
2,6di-o-méthyl- $\beta$ - Cyclodextrine	1312	>500
$\gamma$ -Cyclodextrine	1297	232
2-Hydroxypropyl- $\gamma$ -Cyclodextrine	1576	>500

## I.5. Applications des cyclodextrines

Les cyclodextrines sont produites en quantité industrielles depuis 40 ans. De nombreuses branches de l'industrie (pharmaceutique, cosmétique, agroalimentaire, ...etc.) utilisent régulièrement des CDs dans la formulation de leurs produits. Parallèlement à ces utilisations quotidiennes, les CDs font l'objet de recherches aussi bien dans le domaine public que privé. L'intérêt majeur des cyclodextrines est l'encapsulation moléculaire des molécules lipophiles. En effet, les complexes d'inclusion modifient les propriétés de la molécule invitée notamment l'amélioration de la solubilité de la molécule.

- **Domaine industrielles**

En raison de leurs remarquables capacités à complexer un large éventail de molécules, les CDs s'ouvrent un vaste champ d'applications industrielles. Si les premières applications étaient essentiellement à visée thérapeutique, dorénavant les CDs sont utilisés dans de nombreuses branches comme l'industrie pharmaceutique, agroalimentaire, cosmétique mais également pour la séparation chirale en analytique comme en préparative [26].

- **Domaine pharmaceutiques**

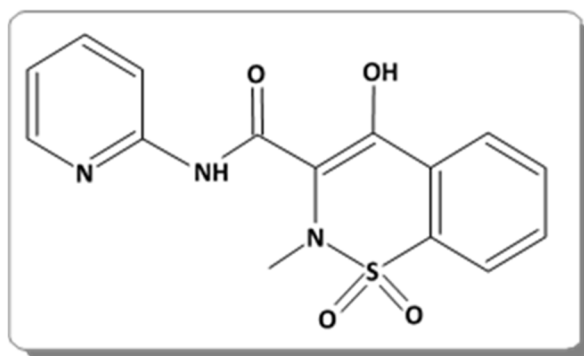
L'industrie pharmaceutique par ses grandes entreprises européennes (Servier, Novartis, Pierre Fabre,...), américaines (Pfizer, CTP, NCI,...) ou japonaises (Takeda, Ono,...) utilisent depuis de nombreuses années les CDs en raison de leur applications multiples. Les CDs entrent souvent dans la composition des médicaments comme excipient de formulation grâce à leurs nombreuses qualités [27] :

- ✓ Une structure bien définie ;
- ✓ Une disponibilité de CDs de tailles et de substitutions différentes ;
- ✓ De faibles activités pharmacologiques et toxicologiques ;
- ✓ Une bonne solubilité dans l'eau.

Les CDs, par la précipitation des complexes d'inclusion, permettent de transformer en solides (poudre, gélules, comprimés...) des principes actifs liquides. Les substances actives, souvent hydrophobes, peuvent voir leur biodisponibilité et leur stabilité vis-à-vis des dégradations causées par le stockage ou leur métabolisation précoce dans l'organisme (oxydation, hydrolyse,...) largement améliorés grâce à leur inclusion dans la cavité de la CD.

A titre d'exemple, le sulfonamide (Piroxicam) (Figure I.8), un anti-inflammatoire, présente une solubilité cinq fois supérieure sous sa forme complexée que sous sa forme seule et peut être absorbé au niveau de la barrière intestinale ainsi protégé de toute dégradation gastrique. Le produit est alors plus efficace en raison de sa meilleure biodisponibilité et présente moins d'effet secondaire au niveau de l'estomac.

C'est d'ailleurs l'un des premiers produits pharmaceutiques européens contenant une cyclodextrine dans sa formulation [27].



**Figure I.8** : Structure de l'anti-inflammatoire Piroxicam [27].

La majorité des applications pharmaceutiques utilise des  $\beta$ -CD natives ou modifiées, les applications avec des  $\alpha$ - et  $\gamma$ -CD étant plus rares. En raison de ses propriétés hémolytiques, la  $\beta$ -CD native est généralement réservée aux spécialités administrables par les voies naturelles (sirops, comprimés, suppositoires,...) tandis que les spécialités administrables par voie nasale, oculaire ou intraveineuse. La recherche pharmaceutique autour des CD continue encore aujourd'hui et s'articule en particulier autour de thématiques comme le contrôle du relargage (drug delivery), le ciblage ou le passage contrôlé des membranes comme la barrière hémato-encéphalique [27].

- **Applications agroalimentaires**

Depuis plus de 20 ans au Japon, et régulièrement en Europe, l'industrie agroalimentaire utilise les  $\beta$ -CDs comme exhausteur de goût. Les  $\beta$ -CDs permettent un ajout facile de composés gustatifs (sous forme complexés) ou de fixer des molécules trop volatiles comme les arômes et les parfums et d'allonger leur période de relargage comme dans le cas des chewing-gums. Inversement, les  $\beta$ -CDs peuvent également être utilisées pour ôter certaines molécules indésirables, comme le cholestérol dans les beurres allégés. Certains composés amers ou oxydables présents dans les plats cuisinés ou les jus de fruits [28].

Enfin, les  $\beta$ -CDs sont employées pour stabiliser des émulsions comme la mayonnaise ou les margarines ainsi que de nombreux plats déshydratés.

- **Applications cosmétiques**

Située à mi-chemin entre les exigences des industries pharmaceutiques et agroalimentaires, l'industrie cosmétique utilise régulièrement les CDs dans la formulation de leurs produits. Ainsi, les CDs sont utilisés pour stabiliser [32] (protection contre les réactions de décomposition induites par la lumière ou la chaleur par exemple) ou la libération lente des parfums et principes actifs volatils des substances actives [29].

- **Applications en chimie analytique**

Les cyclodextrines sont largement utilisées en chimie analytique, notamment en électrophorèse capillaire, greffées à la phase stationnaire ou diluées dans la phase mobile. Les CDs permettent de modifier les temps de rétention des molécules analysées, y compris de différencier les énantiomères. Les CDs peuvent également complexer certaines molécules photosensibles, et ainsi exalter leur capacité de réponse à l'excitation [30].

- **Du côté de la recherche**

Les CDs font toujours l'objet de recherche dans les différents domaines déjà cités (pharmaceutique, cosmétique ou agroalimentaire) mais également dans des domaines plus originaux (réacteurs moléculaires,...).

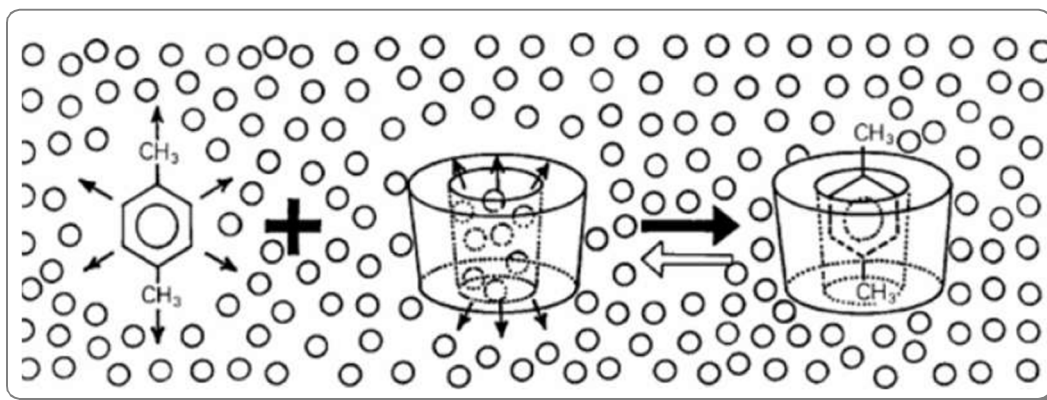
Au cours de ces dernières années, les cyclodextrines ont contribué grandement au développement des procédés catalytiques en phase aqueuse. Ces molécules cages permettent en effet d'améliorer le transfert de matière dans des systèmes biphasiques eau/phase organique et de concevoir de nouveaux systèmes catalytiques.

Les cyclodextrines modifiées chimiquement ou non ont ainsi permis [31] :

- ✓ d'augmenter les vitesses et les sélectivités des réactions catalysées par des systèmes métal/ligand hydrosoluble.
- ✓ de concevoir de nouveaux ligands.
- ✓ de stabiliser des nanoparticules en milieu aqueux.
- ✓ de favoriser les réactions catalysées par des catalyseurs supportés ou des poudres métalliques en milieu aqueux.

## I.6. Les complexes d'inclusion

Le caractère amphiphile des cyclodextrines leur permet de solubiliser dans l'eau des molécules hydrophobes par formation de complexes d'inclusion. Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules dont l'une, le substrat (ou « invité ») est encapsulée de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur (ou « hôte ») sous l'effet d'interactions faibles [32]. Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé (Figure I.9).

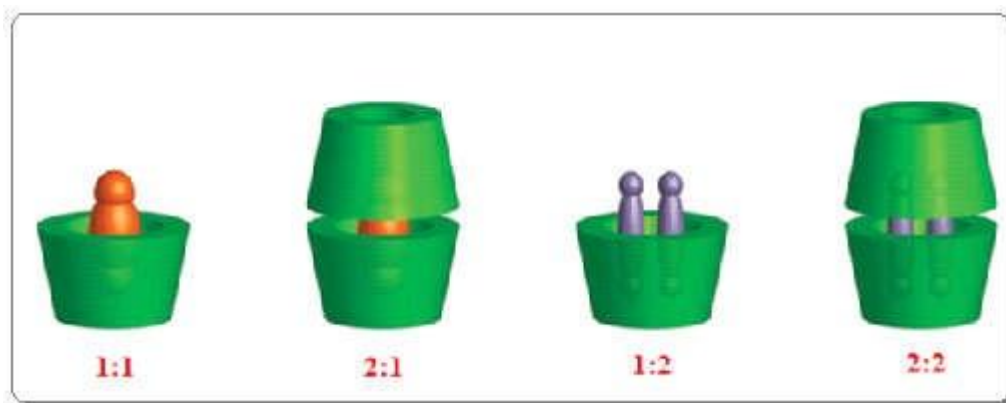


**Figure I.9:** Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion [33].

### I.6.1. Propriété de complexation des CDs et stœchiométrie

De par leur structure cyclique tridimensionnelle, leur cavité et leur caractère amphiphile, les CDs sont les composés de premier choix pour la formation de complexes d'inclusion de type hôte-invité à l'état solide ou en solution, avec un grand nombre de molécules (neutres, chargées, polaires ou apolaires), où aucune liaison covalente n'est créée. Les complexes formés peuvent avoir plusieurs arrangements structuraux, comportant éventuellement plusieurs molécules de CD ou d'invitées (Figure I.10). Les plus fréquents sont de stœchiométrie invités : hôte de type 1:1 ou 2:2. La deuxième correspond à une molécule invitée incluse dans une molécule de cyclodextrine [34].

La seconde par contre est obtenue lorsqu'une molécule est trop volumineuse pour s'introduire entièrement au sein de la cavité, son autre extrémité laissée libre peut alors à son tour être encapsulée par une autre molécule de cyclodextrine [35].



**Figure I.10** : Représentation des différentes stœchiométries des complexes d'inclusion [33].

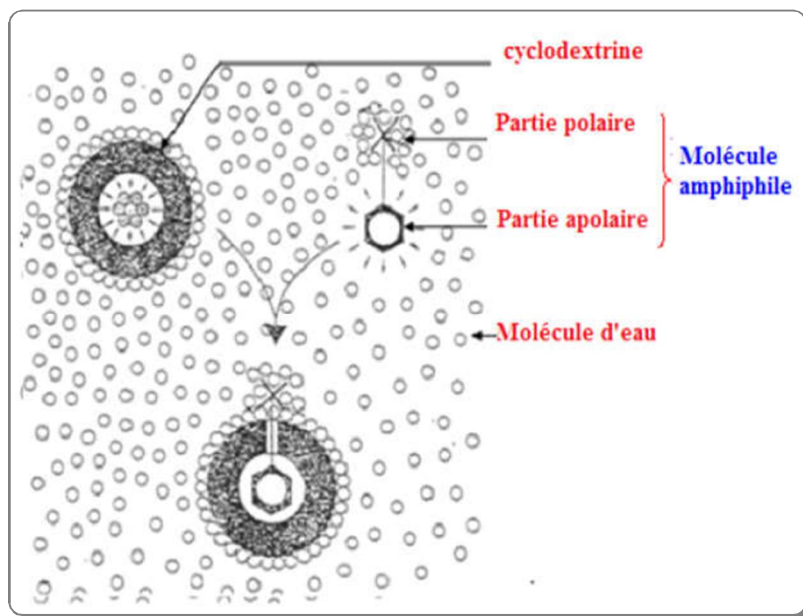
### I.6.2. Mécanisme de formation des complexes d'inclusion

En solution aqueuse, la cavité apolaire de la cyclodextrine est occupée par des interactions de molécules d'eau qui se trouvent dans un état énergétique défavorable du fait des interactions polaire/apolaire. Ces molécules, qui possèdent une énergie enthalpique plus importante que les autres molécules en solution, sont par conséquent facilement exclues au profit de composés moins polaires que l'eau. La complexation de molécules hydrophobes est énergétiquement favorable ( $\Delta H < 0$ ) puisqu'elle s'accompagne d'une augmentation des interactions solvant-solvant au détriment des interactions solvant-molécule invitée et solvant-molécule hôte. D'autre part, les molécules d'eau expulsées acquièrent un degré de liberté plus élevé qu'à l'intérieur de la cavité et, de ce fait, un gain d'entropie ( $\Delta S > 0$ ) peut également favoriser la complexation. Cependant, il a été montré que le processus de complexation s'accompagnait parfois d'un gain d'enthalpie ( $\Delta H > 0$ ) et d'une perte d'entropie ( $\Delta S < 0$ ) indiquant alors que le phénomène de complexation n'est pas limité au processus hydrophobe classique décrit ci-dessus. En effet, trois principaux phénomènes seraient responsables de l'inclusion de molécules invitées dans les cyclodextrins [36].

- Des interactions hydrophobes entre l'hôte et l'invité ;
- Des interactions de Vander Waals (liaisons faibles de type dipôle/dipôle);
- Des liaisons hydrogène entre les groupements hydroxyle des CD et les groupes polaires de la molécule invitée ;

L'importance de la contribution de chacune de ces forces dépend de la nature des molécules incluses et de l'adéquation entre leur taille et celle de la molécule hôte.

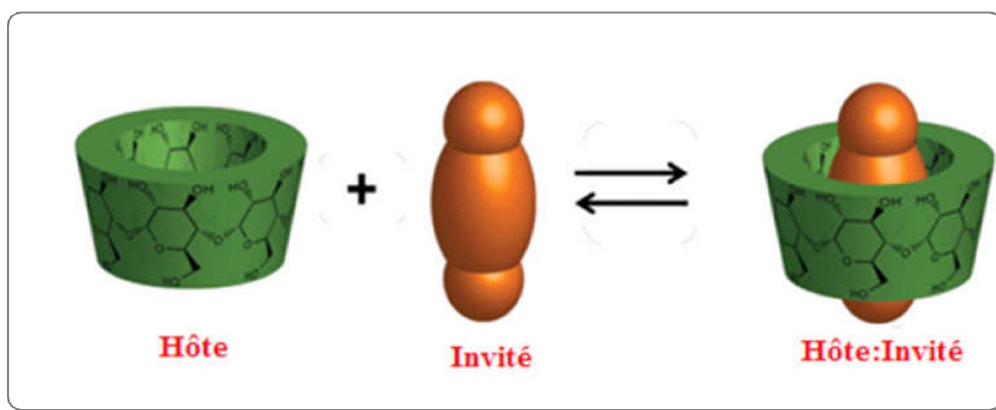
Les cyclodextrines peuvent également complexer une partie hydrophile et une partie hydrophobe distincte, la molécule s'oriente de manière à inclure la partie apolaire dans la cavité de la cyclodextrine (Figure I.11). La partie polaire reste alors à la cavité et assure un contact maximum avec le solvant et les groupes hydroxyles de la cyclodextrine [37].



**Figure I.11** : Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion [37].

### I.6.3. Formation des complexes d'inclusion

La formation des complexes d'inclusion peut se produire aussi bien en solution qu'à l'état solide. Un complexe d'inclusion est la résultante d'une multitude d'interactions mettant en jeu la CD, l'invité et le solvant visant à acquérir l'état thermodynamique le plus stable [38].



**Figure I.12** : Schéma général de la formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte de cyclodextrine et une molécule invitée [38].

La formation d'un complexe d'inclusion CD-invité peut être décrite en 5 étapes [39] :

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

#### **I.6.4. Forces de liaison des complexes d'inclusion**

D'un point de vue théorique, plusieurs forces intermoléculaires existent simultanément lors de la formation de complexes d'inclusion. La relativité de chacune des forces dépend de la nature du «guest» et du solvant. Les forces mises en jeu lors de la formation des complexes d'inclusion peuvent être des interactions de Van der Waals, des interactions hydrophobiques, des liaisons hydrogènes, des interactions dipôle-dipôle et/ou coulombiennes.

Il existe d'autres sources potentielles de stabilisation des complexes d'inclusion comme la possibilité de résonance de charges délocalisées de la molécule invitée. Cette résonance augmente la densité électronique et la polarisabilité de l'invité ce qui augmente les forces de dispersion de London et par conséquent la stabilité du complexe [40].

#### **I.6.5. Conséquences de la complexation**

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des CDs constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physico-chimiques modifiées.

Parmi ces modifications [22] :

- L'amélioration de la dissolution du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs) ;
- La modification des propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, ...etc.) ;

- La modification de la réactivité (diminue en règle générale). Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue ;
- La diminution des diffusions, des volatilités et des sublimations.

### I.6.6. Préparation des complexes d'inclusion

Il y a deux méthodes de préparation des complexes d'inclusion : à partir d'une phase liquide ou en phase solide. La méthode courante est d'agiter une solution aqueuse de cyclodextrine (froide ou chaude, neutre ou acide) avec la molécule invitée ou avec sa solution. La molécule invitée s'ajoute, le plus souvent, dans la solution chaude de CD. L'équilibre est atteint par agitation intense et refroidissement lent pendant quelques heures.

Pour obtenir le complexe en phase solide, après que l'équilibre ait été atteint, l'eau est enlevée par séchage à froid ou utilisant un spray. Une autre méthode de préparation du complexe est le pétrissage en phase solide [41].

Dans ce cas les CD ne sont pas dissous ; elles se mélangent avec une petite quantité d'eau dans laquelle la substance 'invitée' a été rajoutée préalablement. Grâce au fait que le complexe CD-eau est habituellement moins favorable que celui avec la molécule invitée et, parce que leurs structures cristallines sont différentes, la réaction d'inclusion peut avoir lieu [41].

### I.6.7. Thermodynamique de la complexation

Pour une stœchiométrie Host : Guest (1:1), la réaction de complexation par inclusion peut être présentée comme suit :



L'équilibre thermodynamique de tel processus est caractérisé à une température donnée par une constante d'équilibre [42].

$$K = \frac{[\text{CD:I}]}{[\text{CD}][\text{I}]} \dots \dots \dots \text{I.2}$$

[I] : La concentration de l'invité.

[CD] : La concentration de la cyclodextrine.

K : La constante de stabilité du complexe.

Dans les mêmes conditions les valeurs de la constante d'équilibre nous permettent de comparer les stabilités de différents complexes.

### I.6.8 Détection de la formation d'un complexe d'inclusion

La propriété la plus prononcée des cyclodextrines est leurs capacités de former des complexes Host-Guest avec une grande variété de molécules hydrophobes. L'encapsulation moléculaire peut se produire en solution ou à l'état solide.

### **I.6.8.1. Détection de l'inclusion en solution**

Suite à l'inclusion d'une molécule dans la cavité moléculaire de la  $\beta$ -CD, son spectre UV-Visible se retrouve perturbé. Selon l'importance de l'interaction on observe un déplacement bathochrome (parfois hypsochrome), diminution de l'absorbance à une longueur d'onde donnée avec l'ajout progressif de la  $\beta$ -CD, formation de points isobestiques [42].

### **I.6.8.2. Détection de complexes d'inclusion à l'état solide**

Après synthèse du complexe d'inclusion à l'état solide, on le soumet aux méthodes suivantes :

- **RMN**

C'est la méthode la plus importante de l'évaluation quantitative de l'inclusion d'une molécule dans la cavité. La RMN du proton permet de déterminer la géométrie exacte du complexe d'inclusion. Les signaux des protons C<sub>3</sub>-H et C<sub>5</sub>-H de la  $\beta$ -CD dirigés vers l'intérieur de la cavité se déplacent sur le spectre proportionnellement aux énergies d'interaction mises en jeu avec les atomes inclus de la molécule invitée. Un déplacement des signaux des protons C<sub>2</sub>-H, C<sub>4</sub>-H et C<sub>6</sub>-H indique une association de la molécule guest sur l'extérieur de la macromolécule.

Pour la molécule guest, les protons de la partie concernée par l'inclusion sont également affectés. La RMN <sup>13</sup>C montre également que certains carbones de la  $\beta$ -CD ou de la molécule complexée sont affectés suite à l'inclusion [43].

- **Spectroscopie de masse**

Ces dernières années la technique de l'Electron Spray-Mass Spectroscopy basée sur l'ionisation douce, semble être le moyen de choix pour la détection des complexes d'inclusion [44].

- **Autres méthodes**

Bien qu'il soit difficile d'obtenir des cristaux de bonne qualité adaptée à la cristallographie du rayon X, plusieurs travaux ont utilisé cette méthode.

En plus de la diffraction par les rayons X, d'autres méthodes utilisées pour détecter l'inclusion à l'état solide : méthode thermique, chromatographie sur couche mince, spectroscopie Infrarouge, microscopie électronique à balayage, mobilité et test de dissolution [45].

## **I.7 Conclusion**

La formation de complexes d'inclusion peut être conditionnée par les caractéristiques physico-chimiques de l'invitée ainsi que par l'affinité relative des différentes CDs en question. L'encapsulation peut également avoir différents impacts sur les caractéristiques physico-chimiques et les activités biologiques des molécules bioactives. Nous verrons ainsi que l'encapsulation dans les CDs permet une meilleure solubilisation des molécules bioactives dans

l'eau.

### Références bibliographiques

- [1] Del Valle, E. M. (2004). Cyclodextrins and their uses: a review. *Process biochemistry*, 39(9), 1033-1046.
- [2] Lai, W. F., Rogach, A. L., & Wong, W. T. (2017). Chemistry and engineering of cyclodextrins for molecular imaging. *Chemical Society Reviews*, 46(20), 6379-6419.
- [3] Loftsson, T., & Duchêne, D. (2007). Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *International journal of pharmaceutics*, 329(1-2), 1-11.
- [4] Ouarezki, R. (2007). Inclusion du méloxicam (un anti-inflammatoire non stéroïdien) dans la B-cyclodextrine (Doctoral dissertation).
- [5] Zirar-Baya, S. B. (2007). Optimisation de la distribution tissulaire de dérivés organoarsénisés à visée antileucémique et trapanocide: exemple du médranol (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1).
- [6] Bonnet, P. (2001). Etude par modélisation moléculaire de dimères de cyclodextrines et de leurs complexes d'inclusion. *Universitat Autònoma de Barcelona*.
- [7] Elhassasna, K. (2010). Etude théorique du complexe d'inclusion du diméthylamino-4-benzal para-nitroalène/ $\beta$ -cyclodextrine (Doctoral dissertation).
- [8] Saenger, W., Jacob, J., Gessler, K., Steiner, T., Hoffmann, D., Sanbe, H., ... & Takaha, T. (1998). Structures of the common cyclodextrins and their larger analogues beyond the doughnut. *Chemical reviews*, 98(5), 1787-1802.
- [9] Khalil, S. A. H. R. A. (2015). Contribution à l'étude des complexes moléculaires du diclofénac: Etudes expérimentales et par modélisation moléculaire (Doctoral dissertation).
- [10] Szejtli, J. (1998). Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chemical reviews*, 98(5), 1743-1754.
- [11] Defaye, J., Fernández, J. M. G., & Mellet, C. O. (2007, January). Les cyclodextrines en pharmacie: Perspectives pour le ciblage d'actifs thérapeutiques et le contrôle d'interactions membranaires. In *Annales Pharmaceutiques Françaises* (Vol. 65, No. 1, pp. 33-49). Elsevier Masson.
- [12] Xing, S., Zhang, Q., Zhang, C., Zhao, Q., Ai, H., & Sun, D. (2009). Isothermal Titration Calorimetry and Theoretical Studies on Host-guest Interaction of Ibuprofen with  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -Cyclodextrin. *Journal of solution chemistry*, 38(5), 531-543.
- [13] Palepu, R., & Reinsborough, V. C. (1989). Solution inclusion complexes of cyclodextrins

with sodium perfluorooctanoate. *Canadian journal of chemistry*, 67(10), 1550-1553.

[14] Zia, V., Rajewski, R. A., & Stella, V. J. (2000). Thermodynamics of binding of neutral molecules to sulfobutyl ether  $\beta$ -cyclodextrins (SBE- $\beta$ -CDs): the effect of total degree of substitution. *Pharmaceutical research*, 17(8), 936-941.

[15] Reddy, M. N., Rehana, T., Ramakrishna, S., Chowdary, K. P. R., & Diwan, P. V. (2004).  $\beta$ -Cyclodextrin complexes of celecoxib: molecular-modeling, characterization, and dissolution studies. *Aaps Pharmsci*, 6(1), 68-76.

[16] Messiad, H. (2013). Isolement de polyphénols à partir des sarments de vigne *Vitis vinifera* L. et étude de leur stabilité par complexation avec les bêta-cyclodextrines native et modifiée (Doctoral dissertation).

[17] Dinar, K. (2015). Etudes physico-chimiques de la formation des complexes d'inclusion et de transfert de charge des N-sulfamoyloxazolidinones (Doctoral dissertation).

[18] Lv, P., Zhang, D., Guo, M., Liu, J., Chen, X., Guo, R., ... & Yang, M. (2019). Structural analysis and cytotoxicity of host-guest inclusion complexes of cannabidiol with three native cyclodextrins. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51, 337-344.

[19] Davis, M. E., & Brewster, M. E. (2004). Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nature reviews Drug discovery*, 3(12), 1023-1035.

[20] Reddy, M. N., Rehana, T., Ramakrishna, S., Chowdary, K. P. R., & Diwan, P. V. (2004).  $\beta$ -Cyclodextrin complexes of celecoxib: molecular-modeling, characterization, and dissolution studies. *Aaps Pharmsci*, 6(1), 68-76.

[21] Bivaud, S. (2012). Cages auto-assemblées riches en électrons: synthèse, caractérisation et propriétés d'inclusion (Doctoral dissertation, Université d'Angers).

[22] Merlin, M. P. (1998). Energétique des interactions moléculaires eau/cyclodextrines (alpha, bêta, gamma) (Doctoral dissertation, Lyon, INSA).

[23] Stella, V. J., & Rajewski, R. A. (1997). Cyclodextrins: their future in drug formulation and delivery. *Pharmaceutical research*, 14(5), 556-567.

[24] Brewster, M. E., & Loftsson, T. (2002). The use of chemically modified cyclodextrins in the development of formulations for chemical delivery systems. *Die Pharmazie*, 57(2), 94-101.

[25] Loftsson, T., & Duchêne, D. (2007). Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *International journal of pharmaceutics*, 329(1-2), 1-11.

[26] Alsarra, I. A., Ahmed, M. O., Alanazi, F. K., ElTahir, K. E. H., Alsheikh, A. M., & Neau, S. H. (2010). Influence of cyclodextrin complexation with NSAIDs on NSAID/cold stress-induced gastric ulceration in rats. *International journal of medical sciences*, 7(4), 232-239.

[27] Matsuda, H., & Arima, H. (1999). Cyclodextrins in transdermal and rectal delivery.

Advanced drug delivery reviews, 36(1), 81-99.

[28] Ammayappan, L., & Moses, J. J. (2009). An overview on application of cyclodextrins in textile product enhancement. *J Text Assoc*, 70(1), 9-18.

[29] Hapiot, F., Ponchel, A., Tilloy, S., & Monflier, E. (2011). Cyclodextrins and their applications in aqueous-phase metal-catalyzed reactions. *Comptes Rendus Chimie*, 14(2-3), 149-166.

[30] Szejtli, J. (2013). *Cyclodextrin technology* (Vol. 1). Springer Science & Business Media.

[31] Saenger, W. (1980). Cyclodextrin inclusion compounds in research and industry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 19(5), 344-362.

[32] Deunf, E. (2010). *Préparation, Caractérisation et Activation Electrochimique de Nouveaux Complexes Métallo-Cyclodextrines* (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).

[33] Crini, G., MORCELLET, M., & MORIN, N. (2001). Quelques applications des complexes d'inclusion cyclodextrine/substrat. *L'Actualité chimique* (Paris. 1973), (11), 18-25.

[34] Pistolis, G., & Malliaris, A. (2004). Evidence for highly selective supramolecular formation between perylene/ $\gamma$ -CD and pyrene/ $\gamma$ -CD complexes in water. *The Journal of Physical Chemistry B*, 108(9), 2846-2850.

[35] Saenger, W., Jacob, J., Gessler, K., Steiner, T., Hoffmann, D., Sanbe, H., ... & Takaha, T. (1998). Structures of the common cyclodextrins and their larger analogues beyond the doughnut. *Chemical reviews*, 98(5), 1787-1802.

[36] Liu, L., & Guo, Q. X. (2002). The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrins. *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*, 42(1), 1-14.

[37] Landy, D., Tetart, F., Truant, E., Blach, P., Fourmentin, S., & Surpateanu, G. (2007). Development of a competitive continuous variation plot for the determination of inclusion compounds stoichiometry. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 57(1), 409-413.

[38] Watson, J. D., Hopkins, N. H., Roberts, J. W., Steitz, J. A., & Weiner, A. M. (1987). *Molecular biology of the gene Benjamin*. Cummings, Menlo Park.

[39] Umeyama, H., & Morokuma, K. (1976). Origin of alkyl substituent effect in the proton affinity of amines, alcohols, and ethers. *Journal of the American Chemical Society*, 98(15), 4400-4404.

[40] SUZUKI, M., & SASAKI, Y. (1979). Inclusion compound of cyclodextrin and azo dye. I. Methyl orange. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 27(3), 609-619.

- [41] Cramer, F., & Hettler, H. (1967). Inclusion compound of cyclodextrins. *Naturwissenschaften*, 54(24), 625-632.
- [42] Demian, B. A. (2000). Correlation of the solubility of several aromatics and terpenes in aqueous hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin with steric and hydrophobicity parameters. *Carbohydrate Research*, 328(4), 635-639.
- [43] Giordano, F., Novak, C., & Moyano, J. R. (2001). Thermal analysis of cyclodextrins and their inclusion compounds. *Thermochimica Acta*, 380(2), 123-151.
- [44] Belfaragui, M. (2008). Etude thermodynamique de l'inclusion des carboxylsulfamides et cinétique d'hydrolyse catalysée (Doctoral dissertation).
- [45] Becirevic-Lacan, M. (1994). Inclusion complexation of indomethacin with cyclodextrins in solution and in the solid state. *STP pharma sciences*, 4(4), 282-286.



## II.1. Introduction

La modélisation moléculaire est basée sur l'application des lois fondamentales de la physique et de la chimie à l'étude des molécules. Son but final est de créer des modèles et des simulations, qui peuvent aider par prédiction, rationalisation, et estimation des propriétés des molécules et de leurs interactions. De nos jours, les calculs computationnels exécutés par des ordinateurs puissants ont révolutionné la modélisation moléculaire dans la mesure où la plupart des calculs ne pourraient pas être exécutés sans l'utilisation d'un ordinateur [1].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi-empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire associée à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, mais ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires [2]. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être classés en trois catégories [3] :

1. Les méthodes quantiques.
2. La mécanique moléculaire.
3. La dynamique moléculaire.

A travers les méthodes de modélisation moléculaire plusieurs paramètres peuvent être obtenus :

- Paramètres structuraux de la molécule : longueurs de liaison, angles de valence, angles de torsion, liaisons hydrogènes,
- Paramètres énergétiques : énergie de liaison, enthalpie de formation,
- Paramètres électroniques : charges, densité de spin, énergies et délocalisation des orbitales (HOMO, LUMO), Eg, électronégativité (Z), électroaffinité (EA),.....

## II.2 Méthodes quantiques

La mécanique quantique décrit la matière comme un ensemble de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons, eux-mêmes décrits explicitement par leur probabilité de présence en un point et représentés par des fonctions d'onde.

Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [4].

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour du quel gravitent des électrons, qui sont décrit par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [5]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires [6] :

$$H\Psi = E\Psi \dots\dots\dots\text{II.1}$$

Où :

$\Psi$  : Fonction d'onde de la molécule.

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

E : Energie totale d'une molécule.

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d 'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Pour les systèmes poly électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de SCHRÖDINGER [6].

### II.2. 1 Méthodes ab-initio (Hartree- Fock- Roothann):

Les méthodes ab initio sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont calculées rigoureusement et il n'y a pas d'approximations à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation CLOA.

Dans les méthodes ab-initio, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie.

L'hamiltonien d'un système à  $n$  électrons et  $N$  noyaux est donné par [7] :

$$H_{\text{tot}} = T_E + T_N + V_{EN} + V_{EE} + V_{NN} \dots \dots \dots \text{II.2}$$

Avec :  $T_E$  : l'énergie cinétique des  $n$  électrons.

$T_N$  : l'énergie cinétique des  $N$  noyaux.

$V_{EN}$  : l'énergie d'attraction électrons- noyaux.

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

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

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

$$H_{\text{tot}} = T_E + V_{EN} + V_{EE} + V_{NN} \dots \dots \dots \text{II.3}$$

$$H_{\text{tot}} = H_{\text{électronique}} + H_{\text{nucléaire}}$$

$$\text{Avec : } H_{\text{électronique}} = T_E + T_{EN} + V_{EE} \quad H_{\text{nucléaire}} = V_{NN}$$

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

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{électronique}} + E_{\text{nucléaire}} [7].$$

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

$$H_{\text{élec}} \Psi_{\text{élec}} = E_{\text{élec}} \Psi_{\text{élec}} \dots \dots \dots \text{II.4}$$

### II.2.2 Méthodes semi-empiriques :

Une méthode semi empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétré par comparaison avec des composés de référence). En général toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits donnés voisines de celles utilisées pour la paramétrisation[8].

Les méthodes semi empiriques ne considèrent que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire [9] :

**Méthode CNDO/2** (Complete Neglecting of Differential Overlap / version 2) : Cette méthode a été proposée par Pople Santry et Segal en 1965-1966. Elle est basée sur l'approximation valentielle et ZDO (Zero- differential overlap).

**Méthode INDO** (Intermediate Neglecting of differential Overlap): 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.

**Méthode NDDO** (Neglect of Diatomic Differential Overlap): proposée par Pople en 1965. Toutes les intégrales biélectroniques bicentrées sont retenues.

**Méthode MINDO/3** (Modified INDO, version 3) :1975. Elle est paramétrée pour reproduire les données expérimentales et elle utilise un algorithme Davidon- Fletcher qui est plus sophistiqué.

**Méthode MNDO** (Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap): proposée par Dewar en 1977.

**Méthode AM1** (Austin Model 1): proposée par Dewar en 1985. Elle corrige le terme de répulsion cœur- cœur.

**Méthode PM3** (Parametric Method 3) : proposée par Stewart en 1989. Elle utilise une procédure de paramétrisation automatique au cour des calculs.

### II.2.2 1. La méthode PM6

Stewart et al. Ont développé, en 2007[10], une nouvelle méthode s'appuyant sur la méthode PM3 nommé PM6 dans laquelle a été incorporé un nouveau paramétrage coeur-coeur avec un accent sur les composés d'intérêt biologique. Pour cela, ils ont modifié l'interaction coeur-coeur par une fonction de Voityuk qui permet de prendre en compte la répulsion de deux atomes non chargés grâce à l'incorporation d'un terme diatomique[11] .

De plus, les paramètres pour le traitement des orbitales d ont été ajoutés ce qui permet d'avoir, désormais, 80 atomes paramétrés pour cette méthode et de pouvoir ainsi traiter les métalloprotéines.

Malgré les améliorations apportées, la méthode PM6 échoue à décrire la description des des interactions non-covalentes notamment en ce qui concerne la dispersion et la représentation des liaisons hydrogènes en sous estimant la force de ces interactions. Plusieurs méthodologies ont

été présentées à partir des années 2009 afin de pallier ces problèmes dont PM6-DH, PM6-DH, PM6-DH+ [121] et PM7.

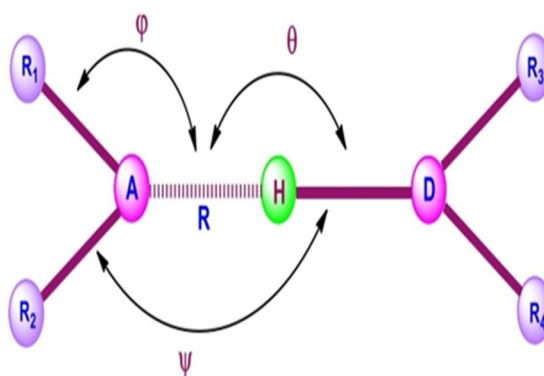
### II.2.2 2 PM6-DH

La première méthodologie s'appuyant sur PM6, introduite par Pavel Hobza et al. En 2009, PM6-DH, propose une correction de dispersion et une nouvelle correction pour la liaison hydrogène [12]. Pour décrire la dispersion, un terme décrivant les forces de London a été ajouté avec une fonction d'amortissement pour corriger les interactions de courte portée :

En plus de ce terme, un terme pour décrire les liaisons hydrogènes a été ajouté. Ce terme considère la liaison  $A \cdots H-D$  où A est un atome accepteur de liaison hydrogène et D un donneur d'hydrogène [12].

### II.2.2 3 PM6-DH2

La première correction sur la liaison hydrogène (PM6-DH) ne prend pas en compte toutes les caractéristiques d'une liaison hydrogène. En effet, elle ne tient pas compte de l'orientation de la paire libre de l'atome accepteur [13]. Une seconde génération de corrections a été mise en place, en 2010, nommée PM6-DH2 [13]. Cette correction prend plus de paramètres en compte dans la définition de la liaison hydrogène notamment les angles entre l'atome d'hydrogène, l'atome accepteur de liaison hydrogène ainsi que les atomes liés à l'accepteur (Figure II-1).

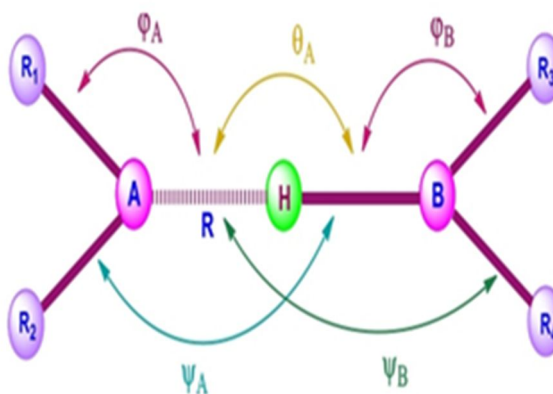


**Figure II.1** : Définition des paramètres pris en compte pour la correction PM6-DH2 [13]

### II.2.2.4 PM6-DH+

La deuxième correction concernant les liaisons hydrogènes (PM6-DH2) ne prend pas en compte le transfert possible de l'hydrogène du donneur vers l'accepteur. À cause de cette contrainte, lors d'un transfert d'hydrogène la fonction n'est donc pas capable de décrire correctement le système. Korth a donc mis en place en 2010, une troisième correction de la liaison hydrogène nommée PM6-DH+[14]. Cette troisième génération de correction (PM6-DH+) S'affranchit de cette contrainte : les atomes (A et B) de part et d'autre de l'atome d'hydrogène peuvent être donneur ou accepteur de l'atome, d'hydrogène[14].

On définit, de la même manière que pour la correction PM6-DH2, les paramètres d'angle et d'angle de torsion de chaque atome A et B de part et d'autre de l'atome d'hydrogène :



**Figure II.2 :** Définition des paramètres pris en compte pour la correction PM6-DH+ [14]

Ces différentes méthodes permettent de traiter des systèmes de plusieurs centaines d'atomes. Cependant, le temps de calcul associé est de l'ordre  $b^3$ ,  $b$  étant le nombre d'orbitales atomiques décrivant le système.

Des méthodes à croissance linéaire existent, elles permettent de ramener le temps de calcul linéairement par rapport au nombre d'orbitales atomiques utilisées pour décrire le système. L'utilisation de ces méthodes permet d'avoir un temps de calcul raisonnable pour des systèmes biologiques pouvant être composés de plus de 1000 atomes [14].

### II.2.2 5. La méthode PM7

Récemment, une nouvelle version a été développée, il s'agit de La méthode PM7 qui possède de nouvelles paramétrisations qui donnent des résultats plus précis pour l'étude des éléments du groupe principal et de métaux de transition. [15]

De nouvelles fonction de dispersion et de nouveaux termes pour les liaisons hydrogène y sont intégrés.

## II.3 La mécanique Moléculaire

L'expression « Mécanique Moléculaire » désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, à priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La MM est apparu en 1930 [16], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants. La MM est basée sur l'approximation de Born- Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux. La mécanique moléculaire est une méthode non quantique, mais elle a un intérêt pour les grands systèmes ; comme dans le cas des systèmes biologiques qu'on ne peut aborder avec les méthodes quantiques. Dans ces méthodes, on associe une fonction énergie potentielle à chaque degré de liberté de la molécule : élongation des liaisons, variation des angles de valence, des dièdres (rotation autour d'une liaison). Ces fonctions sont empiriques. L'optimisation de tous les paramètres par minimisation de l'énergie fournit la géométrie d'équilibre des divers conformères et leurs énergies relatives. Pour les molécules possédant un grand nombre de conformères, il existe des procédures automatiques de recherche des minimums locaux d'énergie [17].

La mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type « tiges et boules ». Un calcul MM aboutit à une disposition des noyaux telle que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée ; ses résultats concernant surtout la géométrie et l'énergie du système. L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le « CHAMP DE FORCE », qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire.

La mécanique moléculaire utilise les approximations suivantes :

- o chaque atome constitue une particule ;
- o l'atome est considéré comme une sphère rigide ayant un rayon et une charge déterminée
- o les énergies sont calculées par des formules dérivées de la mécanique classique [17].

### **II.3.1 Champ de force :**

Compte tenu de la taille des systèmes étudiés en biologie, l'utilisation de la mécanique quantique n'est pas possible. Les macromolécules sont représentées comme un ensemble d'atomes ponctuels dont les interactions sont décrites par un potentiel semi-empirique ou champ de force.

On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire [18].

Le champ de force exprime réellement à la moyenne les interactions électroniques entre les atomes. Il permet d'accéder à l'hypersurface énergétique d'une molécule en établissant un lien entre les déformations structurales du système et son énergie potentielle. Il désigne à la fois l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle) et les paramètres qui la composent. La fonction d'énergie potentielle définit une énergie empirique, l'énergie totale étant décomposée en une somme de termes additifs représentant chacun des interactions inter atomiques. Elle est exprimée comme une somme de contributions de plusieurs types d'interaction. Elle peut se décomposer en termes d'interaction intramoléculaire et un terme d'interaction intermoléculaire [19].

### **II.3.2 Différents champs de force en mécanique moléculaire :**

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais de manières différentes.

Les champs de forces en MM peuvent être regroupés en trois classes principales [20] :

- Champs de force contenant uniquement les termes harmoniques.
- Champs de force utilisant les termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique,...).

□ Champs de force suggérés par Allinger et al [21] ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.

Les champs de force les plus répandus sont :

**MM2, MM3 et MM4** : Il a été développé par Allinger en 1976 et c'est le champ de force le plus utilisé par la communauté des chimistes organiciens. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcènes et alcynes non conjugués, les composés carbonylés, les sulfures, les amines...), mais ses version améliorées MM3 (1989) et MM4 (1996) lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes. [22]

**MM+** : Est une extension du champ de force MM2, avec l'ajout de quelques paramètres additionnels. MM+ est un champ de force robuste, il a l'aptitude de prendre en considération les paramètres négligés dans d'autres champs de force et peut donc s'appliquer pour des molécules plus complexes tels que les composés inorganiques [23].

**AMBER** : (Assisted Model Building with Energy Refinement), est un champ de force de mécanique moléculaire mis en point par Kollman. Ce champ de force a été paramétrisé pour les protéines et les acides nucléiques. Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules [24].

**OPLS** : (Optimised Potentials for Liquid Simulation), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il a été écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives. Il a été développé par Karplus et al [25].

**GROMOS** : (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines [26].

**CHARMM (Bio+)** : (Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic), développé par R. Brooks et M. Karplus (1983). Il utilise une fonction d'énergie empirique pour les systèmes macromoléculaires et molécules biologiques (protéines, acides nucléiques,...). Son concept est semblable à celui d'AMBER [27].

**SPASIBA** : (Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability). Élaboré par Gérard Vergoten et collaborateurs. (1995). Il combine les avantages du champ spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi et du champ de force

de mécanique moléculaire AMBER. Il permet de trouver en même temps les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [28].

**MMFF94** : C'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents, il a été développé par Tom Halgren . Les termes d'énergie d'élongation, de valence et de torsion sont les même que ceux de MM3 (expansion de MM2). MMFF94 comprend des termes croisés de liaison-valence [29].

**UFF** : (Universal Force Field). A. K. Rappé, C. J. Casewit et collaborateurs ont essayé de concevoir un champ de force universel capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique [30].

**BIOSYM (MSI)** : il est à l'origine conçu pour les protéines et les molécules organiques [31].

**Sybyl (Tripos)** : pour les molécules organiques [32].

## II.4 Signification de quelques bases gaussiennes

Il existe un grand nombre de bases de gaussiens possibles. Les plus communément utilisées sont celles qui ont été développées par Pople et al. [33]. La plus simple est la base STO-3G, aussi appelée « base minimale ». Le sigle « 3G » signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes.

Le niveau suivant développé par Pople comprend les bases split-valence notées : N-LMG telles que 3-21G, 4-31G et 6-31G, où le premier nombre N représente le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales de cœur. Les orbitales de valences sont représentées par deux fonctions qui sont composées des nombres de gaussiennes L et M. la première est représenté par L gaussienne et la deuxième par M [34].

Ainsi la base 6-31G du carbone, par exemple, utilisera six gaussiennes pour représenter l'orbitale 1s, trois gaussiennes pour l'orbitale 2s et 1 gaussienne pour représenter les orbitales 2p.

Pour une plus grande flexibilité on peut encore rajouter des fonctions de polarisation. La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (par exemple 6-31G\*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : 6-31G(d). La base 6-31G\* ou 6-31G(d) signifie ainsi qu'un jeu de fonctions d a été ajouté à tous les atomes (Sauf H) dans la molécule, alors que 6-31G\*\* ou

6-31G (p,d) signifie qu'un jeu de fonctions p a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions d ont été ajoutées aux autres atomes [34].

## II.5. La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique [35].

Hohenberg et Kohn, en 1964, ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie  $E[\rho(\mathbf{r})]$  associée à un principe variationnel, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité [36]. La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn, qui établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système,  $\rho(\mathbf{r})$ , et que toute densité,  $\rho'(\mathbf{r})$ , autre que la densité réelle conduit nécessairement à une énergie supérieure. Ainsi contrairement aux méthodes précédentes, la théorie de la fonctionnelle de la densité ne consiste pas à chercher une fonction d'onde complexe,  $\psi$ , à  $3N$ -dimensions décrivant le système à étudier, mais plutôt une simple fonction à trois dimensions : la densité électronique totale  $\rho$  [36]. Il existe trois types de fonctionnelles énergies d'échange-corrélation :

-les fonctionnelles locales : la plus simple expression (et historiquement la première) nommée Local Density Approximation (LDA).

Bien que donnant de bons résultats pour la structure d'équilibre d'un certain nombre de molécules isolées, la fonctionnelle LDA présente quelques inconvénients en phase condensée. Les énergies de cohésion de solides sont systématiquement surestimées, ainsi que les énergies de liaison faibles comme les liaisons hydrogène [37].

-Les fonctionnelles à correction du gradient : La densité électronique d'un système est non seulement pas uniforme, mais peut même varier très rapidement dans l'espace (lorsqu'on passe d'une couche électronique à l'autre dans un atome, ou lorsqu'on passe d'un atome à l'autre dans une molécule). La première amélioration que l'on puisse apporter à la méthode LDA consiste donc à exprimer la fonctionnelle d'énergie d'échange - corrélation en fonction de la densité électronique et de son gradient.

Elle se révèle efficace pour les systèmes dont la densité électronique ne varie que lentement. Pour les systèmes chimiques, il s'avère qu'elle donne des résultats moins bons que la méthode LDA. La solution consiste alors à réécrire l'expression d'échange - corrélation sous une forme similaire à la méthode LDA [38].

-Les fonctionnelles hybrides : une troisième classe de fonctionnelles, dites « fonctionnelles hybrides ». La plus connue de ces fonctionnelles hybrides est la fonctionnelles B3LYP.

Celle-ci est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr[39]. Elle est très utilisée dans les calculs de structure électronique. Le principal inconvénient de ces fonctionnelles hybrides reste leur coût de calcul relativement important, qui limite leur utilisation pour les dynamiques moléculaires de systèmes de grande taille [40].

Les méthodes DFT souffrent cependant d'un manque de procédures systématiques qui permettent d'améliorer les fonctionnelles et les propriétés moléculaires calculées, ce qui n'est pas le cas avec les calculs ab initio pour lesquels il est à priori possible d'augmenter la qualité des résultats en augmentant le niveau de calculs ou la qualité de la base de fonctions. La seule limitation dans le cas ab-initio étant naturellement liée au temps requis pour effectuer de tels calculs [41].

Il a été vu que ces deux méthodes peuvent parfois être utilisées conjointement, et il ne serait pas si surprenant que dans un futur proche, ces deux théories donnent naissance à une nouvelle théorie mixte dans laquelle la fonctionnelle d'énergie serait orbitalement dépendante et non plus densité-dépendante [41].

## II.6 Les Orbitales moléculaires frontières HOMO-LUMO

Une combinaison linéaire des orbitales atomiques donnent naissance aux orbitales moléculaires différentes (OM).

En 1952, K. Fukui [42] a montré l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique des hydrocarbures aromatiques. Ce résultat conduit un groupe de théoriciens à formuler une théorie de la réactivité, l'étendant progressivement à des composés très variés et développant ainsi le concept d'orbitale frontière.

A partir de 1970, Fukui s'intéressait au déroulement des réactions chimiques, il visualise le rôle des orbitales frontières en décrivant les diagrammes de leur transformation.

D'après Fukui, les premières orbitales concernées dans une interaction chimique sont la dernière orbitale occupée HOMO (Highest Occupied Molecular Orbitals) et la première orbitale inoccupée LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbitals) [43]. Ces deux orbitales qualifiées de « frontières » sont séparées par une énergie appelée bande interdite (« gap » en anglais).

Ces orbitales présentent un réel intérêt puisqu'elles contribuent dans le transport de charge lors d'une réaction chimique à contrôle frontalier.

Le caractère donneur et accepteur d'électron peut être déduit à partir des valeurs de l'énergie des orbitales moléculaires (HOMO, LUMO).

□ **HOMO** : traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons.

□ **LUMO** : traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons différents, dans la méthode ONIOM (QM:MM).

La théorie des OMF affirme que la réactivité entre deux composants est déterminée par la plus petite différence en énergie entre la HOMO d'un des réactifs et la LUMO de l'autre. Plus petite est la différence d'énergie, plus les interactions frontières seront stabilisantes et une réactivité chimique plus élevée (la réaction rapide et facilitée) [44].

## II.7 L'analyse NBO (Natural Bond Orbital)

L'analyse NBO (Natural Bond Orbital) consiste à analyser la fonction d'onde moléculaire multiélectronique en termes d'unités liantes de paires électroniques localisées [45].

L'objectif de la méthode NBO est de proposer un schéma de partition de l'espace fonctionnel associé à la fonction d'onde permettant de décrire la structure électronique de la molécule à l'aide du formalisme simple proposé par Lewis :

➤ Doublets d'électrons de cœur ➤ Doublets non liant dans la couche de valence ➤ Doublets de liaison résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons situés dans des orbitales hybrides.

L'information sur laquelle se fait la partition est contenue dans la fonction d'onde moléculaire et par conséquent des écarts à l'idéalité de la structure de Lewis sont attendus et devront pouvoir être décrits par la méthode NBO.

La méthode NBO mise au point dans les années 80 par Weinhold et son équipe, repose sur la construction d'orbitales hybrides atomiques dont la combinaison linéaire forment les orbitales naturelles localisées de liaison ou de paires libres. Le point de départ est la transformation des orbitales atomiques du système en un jeu d'Orbitales Atomique Naturelle (NAO) orthogonalisées [45].

## II.8 Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO)

L'usage de simples orbitales atomiques dans le calcul des propriétés magnétiques moléculaires conduit à des résultats différents, selon le système des coordonnées adopté ; ainsi, des calculs menés dépendront explicitement du choix de l'origine des coordonnées des atomes au sein de la molécule. Une telle contrainte est absolument inacceptable, d'où la nécessité de préserver l'invariance de ces propriétés vis-à-vis d'un tel choix. Le cadre théorique du magnétisme moléculaire tient compte de ce fait, et c'est ainsi que plusieurs solutions ont été introduites, parmi lesquelles la méthode des orbitales atomiques invariantes de jauge et qui est la plus souvent utilisée [46].

Elles furent introduites dès 1937 par London [47] dans le cadre de la théorie des susceptibilités magnétiques. Un peu plus tard, Pople [33] a fait usage pour le calcul des déplacements chimiques de RMN.

## II.9 Conclusion

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions.

Le Développement important des moyens de calcul scientifique au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à l'étude de diverses propriétés physico-chimiques des molécules. Ainsi une nouvelle discipline est apparue permettant à tout chimiste de mieux s'affranchir des problèmes liés au domaine moléculaire.

**Références bibliographiques**

- [1] Biscay, F., Chizallet, C., Creton, B., Fecant, A., Ferrando, N., Malfreyt, P., ... & Ungerer, P. (2011). La modélisation moléculaire s'invite dans l'industrie. *l'actualité chimique*, (353-354), 66.
- [2] OumHani, Y. (2016). Etude par des calculs quantiques et empiriques, des propriétés moléculaires dans des hétérocycles à intérêt pharmaceutique (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider de Biskra, Département des Scienc).
- [3] Boyd, D. B., & Lipkowitz, K. B. (1982). Molecular mechanics: The method and its underlying philosophy. *Journal of Chemical Education*, 59(4), 269.
- [4] Djebroune, F. (2012). Etude théorique des complexes d'inclusion Edaravone/ $\beta$ -cyclodextrine par la mécanique quantique basée sur les méthodes PM3 et ONIOM (Doctoral dissertation).
- [5] Oger, M. D. (2001). La France et les théories quantiques de la liaison chimique. *Philosophia scientiae*, 5(1), 43-68.
- [6] Gallego, S. (2007). Modélisation mathématique et simulation numérique de systèmes fluides quantiques (Doctoral dissertation, Université Paul Sabatier-Toulouse III).
- [7] Pouchan, C., Dargelos, A., & Chaillet, M. (1977). Détermination théorique des spectres de vibrations moléculaires a partir de methodes semi-empiriques et ab initio: *Molecular Spectroscopy*, 33(3-4), 253-259.
- [8] Menguellat, D., & Si Smail, F. (2016). Etude théorique de la structure et de la réactivité de deux dérivées de benzoxazole (Doctoral dissertation, UMMTO).
- [9] Bouhadiba, A. (2014). Etude par investigation théorique basée sur les calculs PM3MM et ONIOM2 des complexes de la  $\beta$ -cyclodextrine avec la diphénylamine (Doctoral dissertation).
- [10] Stewart, M. (2007). Molecular mechanism of the nuclear protein import cycle. *Nature reviews Molecular cell biology*, 8(3), 195-208..
- [11] Voityuk, A. A., & Rösch, N. (2000). AM1/d Parameters for Molybdenum. *The Journal of Physical Chemistry A*, 104(17), 4089-4094.
- [12] ZEKRI, K. E. (2015). Etude par modélisation moléculaire des interactions dans le complexe d'inclusion  $\beta$ -cyclodextrine/acide tolfénamique (Doctoral dissertation).

- [13] Riffet, V. (2014). Interactions non-covalentes et propriétés physico-chimiques de petits systèmes biologiques: approches théoriques. Ecole polytechnique, Université Paris-Saclay, Palaiseau.
- [14] Cornell, W. D., Cieplak, P., Bayly, C. I., Gould, I. R., Merz, K. M., Ferguson, D. M., ... & Kollman, P. A. (1995). A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 117(19), 5179-5197.
- [15] Rubez, G. (2018). Accélération des calculs en Chimie théorique: l'exemple des processeurs graphiques (Doctoral dissertation, Reims).
- [16] Kherfia, B. (2012). Etude dynamique et quantique de la liaison hydrogène faible (Doctoral dissertation, Université d'Oran).
- [17] Dinar, K. (2015). Etudes physico-chimiques de la formation des complexes d'inclusion et de transfert de charge des N-sulfamoyloxazolidinones (Doctoral dissertation).
- [18] Bouhadiba, A. (2008). Calcul des propriétés thermodynamiques du complexe d'inclusion : cyclopentanyl pyrrole–Beta Cyclodextrine (Doctoral dissertation).
- [19] Locat, P., Couture, R., Leroueil, S., Locat, J., & Jaboyedoff, M. (2006). Fragmentation energy in rock avalanches. *Canadian Geotechnical Journal*, 43(8), 830-851.
- [20] Latifa, B. (2012). Modélisation moléculaire des copolymères PMMA-PS (Doctoral dissertation, USTO MB).
- [21] Kadri, H., Kellai, S., Kebir, A., & Ladjimi, C. (2021). Place de la modélisation moléculaire dans le domaine pharmaceutique.
- [22] Harkati, D. (2015). Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra).
- [23] Mellaoui, M. (2009). Analyse des relations structures-propriétés dans des nouvelles céphalosporines et oxazoles antibiotiques par la modélisation moléculaire (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider Biskra).
- [24] Weiner, P. K., & Kollman, P. A. (1981). AMBER: Assisted model building with energy refinement. A general program for modeling molecules and their interactions. *Journal of Computational Chemistry*, 2(3), 287-303.

- [25] Jorgensen, W. L., & Tirado-Rives, J. (1988). The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *Journal of the American Chemical Society*, 110(6), 1657-1666.
- [26] Scott, W. R., Hünenberger, P. H., Tironi, I. G., Mark, A. E., Billeter, S. R., Fennen, J., ... & van Gunsteren, W. F. (1999). The GROMOS biomolecular simulation program package. *The Journal of Physical Chemistry A*, 103(19), 3596-3607.
- [27] Brooks, B. R., Bruccoleri, R. E., Olafson, B. D., States, D. J., Swaminathan, S. A., & Karplus, M. (1983). CHARMM: a program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *Journal of computational chemistry*, 4(2), 187-217.
- [28] Chhiba, M., & Vergoten, G. (1996). The SPASIBA force field of model compounds related to lipids of biomembranes. *Journal of molecular structure*, 384(1), 55-71.
- [29] Halgren, T. A. (1996). Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. *Journal of computational chemistry*, 17(5-6), 490-519.
- [30] Rappé, A. K., Casewit, C. J., Colwell, K. S., Goddard III, W. A., & Skiff, W. M. (1992). UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *Journal of the American chemical society*, 114(25), 10024-10035.
- [31] Szklarz, G. D., & Halpert, J. R. (1997). Molecular modeling of cytochrome P450 3A4. *Journal of computer-aided molecular design*, 11(3), 265-272.
- [32] Fortuné, A. (2006). *Techniques de Modélisation Moléculaire appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance* (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- [33] De Vito, D. A. (2003). *Modélisation de réactions chimiques par des méthodes de chimie quantique*, (Doctoral dissertation, University of Geneva).
- [34] Bouanani, C. (2014). *Etude théorique de l'adsorption de l'aniline sur la surface tétraédrique de la Dickite substituée* (Doctoral dissertation).
- [35] Guendouz, D. (2018). *Etude théorique des propriétés structurales, électroniques et mécaniques des hydrures complexes* (Doctoral dissertation, Université de m'sila).
- [36] Chabot, J. F. (2006). *Applications de la théorie de la fonctionnelle de la densité: matériaux hybrides organiques-inorganiques, puits quantiques et fullerènes*.

- [37] Jackson, K., & Pederson, M. R. (1990). Accurate forces in a local-orbital approach to the local-density approximation. *Physical Review B*, 42(6), 3276.
- [38] Anantharaman, A. (2010). Analyse mathématique de quelques modèles en calcul de structures électroniques et homogénéisation (Doctoral dissertation, Université Paris-Est).
- [39] Perdew, J. P., & Burke, K. (1996). Comparison shopping for a gradient-corrected density functional. *International journal of quantum chemistry*, 57(3), 309-319.
- [40] Stephens, P. J., Devlin, F. J., Chabalowski, C. F., & Frisch, M. J. (1994). Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *The Journal of physical chemistry*, 98(45), 11623-11627.
- [41] De Vito, D. A. (2003). Modélisation de réactions chimiques par des méthodes de chimie quantique (Doctoral dissertation, University of Geneva).
- [42] Kouchkar, K. (2022). Prédiction par la méthode DFT conceptuelle de la réactivité chimique et de l'activité biologique de quelques composés organiques (Doctoral dissertation, Université de mohamed kheider biskra).
- [43] Djurovich, P. I., Mayo, E. I., Forrest, S. R., & Thompson, M. E. (2009). Measurement of the lowest unoccupied molecular orbital energies of molecular organic semiconductors. *Organic Electronics*, 10(3), 515-520.
- [44] Chung, L. W., Hirao, H., Li, X., & Morokuma, K. (2012). The ONIOM method *Reviews: Computational Molecular Science*, 2(2), 327-350.
- [45] Glendening, E. D., Landis, C. R., & Weinhold, F. (2012). Natural bond orbital methods. *Wiley interdisciplinary reviews: computational molecular science*, 2(1), 1-42.
- [46] Mabrouk, M., & Chaâbane, R. B. (2018). Détermination des déplacements chimiques de RMN (1H) pour quelques molécules organiques. *Maghrebian Journal of Pure and Applied Science*, 4(1).
- [47] Vauthier, E. C., Comeau, M., Odiot, S., & Fliszar, S. (1988). MP2 calculation of nuclear magnetic shielding constants involving gauge-invariant bases. *Canadian journal of chemistry*, 66(7), 1781-1785.

### III.1 Introduction générale

La pollution organique est un type de pollution chimique provoquée par les polluants carbonés, comme la matière organique (lisier, boues d'épuration, etc.), les organochlorés (DDT) ou encore les polychlorobiphényles (PCB).

Dans le cas de la matière organique, les polluants peuvent augmenter la turbidité des eaux et créer un phénomène d'eutrophisation avec une diminution de la quantité d'oxygène dissous. Ces modifications environnementales ont de profondes conséquences sur les populations d'un milieu (disparition d'espèces, prolifération d'autres espèces) [1].

Les effets des autres polluants organiques sont très variables suivant leur nature, certains étant très biodégradables (carbamates), d'autres persistants (dioxines).

Parmi ces derniers, les polluants organiques persistants (POP), tels que les PCB et le DDT, sont particulièrement toxiques puisqu'ils sont lipophiles [2].

### III.2 Les polluants organiques :

Les composés organiques sont caractérisés par des molécules possédant principalement du carbone, de l'hydrogène et d'autres éléments appelés hétéroatomes : oxygène, azote, soufre, phosphore, chlore,... [3].

La présence d'hétéroatomes dans des groupements aux propriétés physico-chimiques particulières confère aux substances organiques certaines fonctions qui sont utilisées pour les classer par familles [4]:

- hydrocarbures aliphatiques (alcane, alcène),
- hydrocarbures aromatiques monocycliques (benzène, toluène, xylènes),
- hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP),
- hydrocarbures halogénés (solvants chlorés, chlorobenzènes, PCB),
- hydrocarbures oxygénés (acides, esters, aldéhydes, alcools),
- hydrocarbures azotés (pesticides),
- hydrocarbures soufrés (pesticides),

### III.3 Les polluants organiques persistants

Les polluants organiques persistants (POP) sont des composés organiques qui, à des degrés divers, résistent à la dégradation photolytique, biologique et chimique [5].

Les POP sont souvent halogénés et se caractérisent par une faible solubilité dans l'eau et une solubilité élevée dans les lipides, ce qui entraîne leur bioaccumulation dans les tissus adipeux.

Ils sont également semi-volatils, ce qui leur permet de se déplacer sur de longues distances dans

l'atmosphère avant de se déposer [6].

Les POP sont également remarquables par leur semi-volatilité, une propriété physico-chimique qui leur permet d'exister sous forme de vapeur ou adsorbés sur des particules dans l'atmosphère, ce qui facilite leur transport sur de longues distances dans l'atmosphère.

Les POP appartiennent à deux sous-groupes importants : les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les hydrocarbures halogénés. Ce dernier groupe comprend plusieurs composés organochlorés qui sont considérés depuis longtemps comme les plus résistants à la dégradation et qui ont été produits, utilisés et rejetés en grandes quantités [7].

### **III.4 Les pesticides**

#### **III.4.1. Définition**

Un pesticide est défini comme « une substance ou une association de substances destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, ou toutes autres espèces végétales ou animales nocives ou gênantes au cours de la production, la transformation ou l'entreposage des produits agricoles ».

Considérés comme "tueurs de fléaux" par certains étymologistes, ce sont des molécules dont les propriétés toxiques permettent de lutter contre des organismes nuisibles à l'homme et/ou à son environnement [8].

#### **III.4.2. Classification des pesticides**

##### **1. Classement par cible**

Les pesticides sont le plus souvent classés en fonction du ravageur visé (insecticides (insectes), acaricides (acariens), aphicides (pucerons), ovicides (œufs), larvicides (larves), herbicides (plantes indésirables), fongicides (champignons), molluscicides (mollusques), hélicides (escargots), rodenticides (rongeurs), taupicides (taupes), corvicides (oiseaux), termicides (termites), et les produits répulsifs [9].

##### **2. Classement par groupe chimique**

Les pesticides sont parfois aussi classés en fonction de leur substance active, autrement dit leur groupe chimique. On peut ainsi parler de pesticides organochlorés, de pesticides organophosphorés, de carbamates, de pyréthrinoides ou encore de triazines. Parler de pesticides organochlorés ou organophosphorés permet de regrouper sous un même vocable des substances aux comportements et propriétés similaires [10].

### 3. Classement par mode d'action

Un dernier type de classement des pesticides peut être opéré à partir du mode d'action du pesticide considéré sur l'organisme indésirable visé. Les modes d'action des pesticides sont ainsi très variés et évoluent au gré des innovations de l'industrie phytosanitaire [11].

#### a-Actions des herbicides

Les herbicides, appelés parfois désherbants sont des substances chargées de détruire ou de ralentir la croissance des mauvaises herbes, nommées adventices. Elles se distinguent entre elles par rapport à leur voie de pénétration dans les végétaux et à leur déplacement dans la plante [12].

Agissant sur différents processus de croissance et de développement des plantes, ils perturbent:

- la physiologie de la plante : la photosynthèse ou la perméabilité membranaire ;
- la croissance : la division cellulaire, l'élongation, etc. ;
- la biosynthèse des constituants cellulaires : lipides, pigments caroténoïdes, acides aminés, etc. [13].

#### b-Actions des fongicides

Les fongicides sont des substances conçues exclusivement pour éliminer ou limiter le développement des champignons parasites des végétaux. Leur effet pourra être qualifié de « préventif » lorsque son action se situe avant la pénétration du parasite dans les tissus de la plante, de « curatif » lorsqu'il intervient sur des filaments déjà bien installés dans les tissus avant l'apparition des premiers symptômes, ou d'« éradiquant » lorsqu'il intervient sur des filaments déjà bien installés dans les tissus avec l'apparition des premiers signes de la maladie [14].

Leur mode d'action, peut être observé sur un seul site et on parle ici de fongicide uni-site, ou sur plusieurs cibles et on parle dans ce cas de fongicide multi-sites.

La plupart des fongicides utilisés n'ont qu'un seul site d'action pour stopper ou altérer le bon fonctionnement d'une réaction nécessaire à la survie du champignon, ce qui engendrera la mort de la cellule. Cependant, si ces cellules mutent au niveau de l'unique site d'action du fongicide, le produit peut devenir inactif car il ne reconnaîtra plus sa cible. Il en résulte ce qu'on appelle une résistance du pathogène au fongicide. Les fongicides multi-sites sont dans ce cas des alliés de choix puisque l'acquisition d'une résistance par le pathogène doit passer par la mutation de plusieurs cibles, ce qui n'est encore jamais arrivé [15].

**c-Actions des insecticides**

Les insecticides sont des biocides destinés à détruire les insectes pour assurer la protection des cultures. Largement utilisés en agriculture pour éliminer les ravageurs, ils sont également présents dans l'environnement domestique sous forme de spécialités contre les poux, de médicaments vétérinaires, d'insecticides ménagers, de produits de jardinage ou encore de xyloprotecteurs [16].

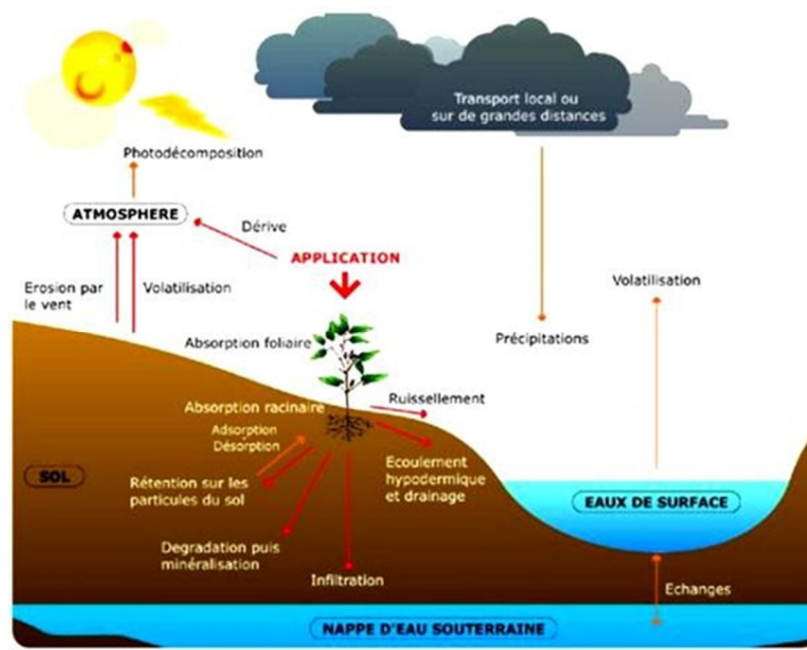
Considérés comme des produits neurotoxiques, leurs actions sur le système nerveux se manifeste par le blocage de la propagation de l'influx nerveux au niveau des neurones et des synapses, tant au niveau du système nerveux central que périphérique. Certains insecticides agissent en perturbant la physiologie de la reproduction de l'insecte alors que d'autres inhibent la production de chitine, élément constitutif majeur de l'exosquelette des insectes. Les insecticides peuvent également cibler les larves et les œufs d'insectes [16].

**III.4.3 Dynamique environnementale des pesticides**

D'une manière générale, les pesticides engendrent un effet néfaste sur l'environnement, donc un certain nombre de risques à l'égard de la composition chimique de l'air, de l'eau et du sol qui se traduisent par des pollutions dont les conséquences toxicologiques (pour l'homme) et éco-toxicologiques (pour les organismes vivants autres que l'homme) peuvent être préjudiciables à la qualité de l'environnement [17].

On estime que lors d'un traitement, 80 à 90% des quantités de pesticides utilisées n'atteignent pas le ravageur visé. Il se produit une dérive des produits vers les différents milieux: le sol qui constitue le support direct d'une culture, l'eau et l'air directement impactés par contact avec ces molécules, puis de manière indirecte les milieux environnants, atteints par ces produits phytosanitaires grâce aux facteurs climatiques tels que la pluie, la percolation ou après évaporation dans l'air.

Les êtres vivants qui se nourrissent à partir des éléments du sol, ceux des éléments aquatiques et ceux vivant dans l'air, sont impactés de manière indirecte [17].



**Figure III.1** : Processus de diffusion des pesticides dans l'environnement [18].

### III.4.4 Effets toxiques des pesticides

L'industrie phytosanitaire use de tous les arguments pour convaincre du bien-fondé de l'usage de ses pesticides. Cependant et face à ces discours, les faits dévastateurs de ces produits sont bien là : contamination des eaux, de l'air, des fruits et légumes, atteinte à la biodiversité et à la santé humaine, accidents industriels, etc.

Leurs utilisations croissantes depuis un demi-siècle, n'a pas cessé d'avoir des impacts délétères sur la santé de l'homme et de l'environnement.

#### 1-Effets sur l'environnement

Dès qu'ils ont atteint le sol ou la plante, les pesticides peuvent être absorbés par les plantes ou des organismes du sol, les substances actives peuvent se volatiliser, ruisseler ou être lessivées, voire même rester dans le sol. Ainsi, l'ensemble des compartiments environnementaux peuvent être potentiellement touché et impacté par les pesticides, en plus des cibles contre lesquelles ils sont théoriquement dirigés.

Les effets toxiques indésirables pour les espèces non cibles des trois compartiments environnementaux sont liés et il est illusoire de vouloir les distinguer. En effet, une même substance active pourra avoir des répercussions sur l'ensemble des espèces constitutives des différents compartiments de l'environnement [19].

## **2-Effets sur la biodiversité**

Libérés dans l'environnement, les pesticides vont évidemment éliminer les organismes contre lesquels ils sont utilisés. Mais, la plupart de ces produits vont également toucher d'autres organismes que ceux visés au départ, tels que les vers, bactéries et autres champignons qui améliorent la fertilité des sols. Ils le sont également pour certaines espèces qui propagent la vie comme les insectes pollinisateurs [20].

À moyen terme, leurs usages provoquent la résistance des espèces nuisibles et l'empoisonnement par bioaccumulation de toute la chaîne alimentaire.

En milieu aquatique, devenu de nos jours une réserve des pollutions qui s'accumulent, la présence de pesticides compromet le cycle de vie des organismes qui y vivent. Chez certains poissons, on observe le développement de tumeurs, la perturbation des systèmes hormonaux, ou encore l'inhibition plus ou moins complète des fonctions vitales comme la respiration, la croissance et la reproduction [20].

Les conséquences directes et indirectes de ces perturbations sur la biodiversité et la dynamique des populations (notamment sur la flore et la faune terrestres et aquatiques) sont donc indéniables.

## **3-Effets sur la santé humaine**

L'homme peut également être exposé aux pesticides, soit directement lors de l'utilisation, soit indirectement, par la présence de résidus dans les différents milieux (air, eau et sol) et dans l'alimentation.

L'exposition se produit, soit par inhalation, soit par contact cutané ou suite à l'ingestion d'aliments contaminés.

Les effets aigus d'une contamination, surviennent en cas d'empoisonnements accidentels ou volontaires faisant suite à une exposition à de fortes doses. Les signes de contamination témoignant la transmission de ces molécules sont bien connus, et présentent en général des brûlures chimiques oculaires, des lésions cutanées, des manifestations digestives et respiratoires, des effets neurologiques voire des troubles hépatiques [21].

Les effets chroniques des pesticides en lien avec des expositions répétées et prolongées à de faibles quantités de pesticides sont eux moins bien connus, du fait du décalage entre l'exposition et la découverte d'une anomalie qui rend délicat l'établissement de la causalité. Cependant, plusieurs études de recherches ont permis d'établir une relation entre exposition professionnelle aux pesticides et certaines maladies chez l'adulte telles que des problèmes de fertilité, de multiples cancers, des malformations prénatales ou encore des maladies neurologiques (maladie de Parkinson, autisme, etc.) [22].

## **III.5 Les Colorants**

### **III.5.1 Définition**

Dès l'antiquité, l'homme a employé les colorants d'origine minérale (terre colorée) puis a extrait les matières colorantes à partir de végétaux (l'indigo) et d'animaux (le carmin extrait de la cochenille) afin de les utiliser pour teindre ses habilles, dans la nourriture, ainsi que pour la décoration. Mais ce n'est qu'en 1858 que fut la découverte par hasard de la première matière colorante synthétique par William Henry Perkin, qui, pour soigner la malaria, a essayé de synthétiser la quinine artificielle en utilisant l'allyltoluidine et a réussi à produire l'aniline qui est un colorant basique [23].

Etant une substance naturelle ou synthétique, un colorant est un produit qui doit posséder, outre sa couleur propre, la propriété de teindre d'autres substances d'une manière durable en s'y fixant. En effet, cette substance possède des groupements chromophores et auxochromes qui lui confèrent la couleur et permettent sa fixation respectivement.

La présence de groupements auxochromes contribue à augmenter l'intensité de l'absorption et donc de la couleur. En effet l'addition d'un groupe auxochrome à certains composés incolores peut leur apporter de la couleur.

La couleur est d'autant plus intense quand le groupe chromophore cède plus facilement un électron [24].

**Tableau. III.1 :** Principaux groupes chromophore et auxochrome[25].

Groupes chromophore	Groupes auxochrome
Azo (-N=N)	Amine primaire (Amino-NH <sub>2</sub> )
Nitroso (-N=O ou -N-OH)	Amine secondaire (Méthylamino -NHCH <sub>3</sub> )
Carbonyle (>C=O)	Amine tertiaire (Diméthylamino (-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ))
Vinyl (-C=C-)	Hydroxyl (-OH)
Nitro (-NO <sub>2</sub> ou =NO-OH)	Alkoxy (-OR)
Thiocarbonyle (>C=S)	Groupes donneurs d'électrons NH <sub>3</sub> , -COOH, -SO <sub>3</sub> H
Méthine (-CH=, -CR=)	Iodi (I-)
Azométhine (-CH=NH)	Bromo (Br-)
Azométhine N substitué (-CH=N-)	Chloro (Cl-)
Azoxy (-N=N ou -N-N-)	

### III.5.2 Classification des colorants

Les principaux modes de classification des colorants sont basés soit sur la constitution chimique des colorants soit sur leurs méthodes d'applications aux différents substrats (textile, papier, plastique, cuir...).

#### .1 Classification chimique

Cette classification s'appuie principalement sur la nature du chromophore qui constitue le squelette de la molécule nécessaire à la coloration.

##### a- Colorants azoïques

Les colorants azoïques sont des composés caractérisés par le groupement fonctionnel azo N=N reliant deux noyaux benzéniques. Ce sont les plus répandus puisqu'ils représentent 50% de la production mondiale des colorants [26].

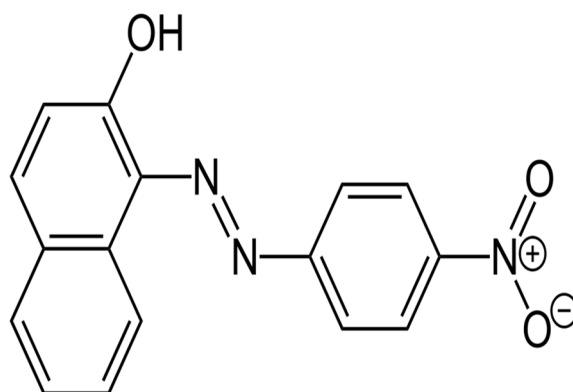


Figure. III.2 :. Structure du rouge para.

#### b- Colorants anthraquinoniques

L'antraquinone est un dérivé de l'anthracène dont la molécule de base est l'antraquinone.

Les colorants anthraquinoniques représentent, après les colorants azoïques, le plus important groupe de matière colorante et constituent la classe des colorants présentant les meilleures stabilités à la lumière et aux agents chimiques. Ils représentent 20 à 25% du marché des colorants textiles [27]. Leur formule générale dérivée de l'anthracène montre que le chromophore est un noyau quinonique sur lequel peuvent s'attacher des groupes hydroxyles ou amino.

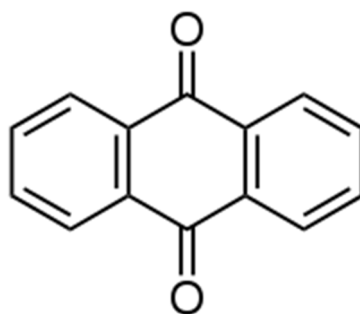
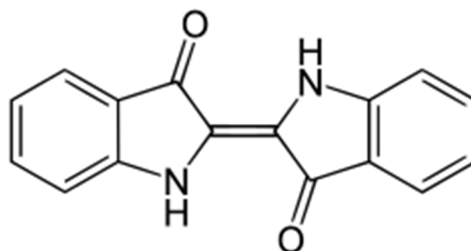


Figure. III.3 : Structure de l'antraquinone.

**c- Colorants indigoïdes**

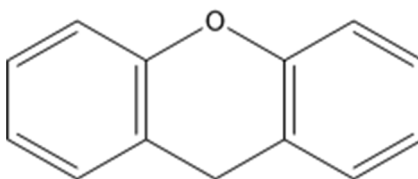
Les colorants indigoïdes dérivent de l'indigo, d'où leur appellation. Les homologues sélénés, soufrés, et oxygénés, du bleu indigo provoquent d'importants effets hypsochromes avec des coloris pouvant aller de l'orange au turquoise. Ils sont utilisés comme colorants en textile, en additifs en produits pharmaceutiques et en confiserie et dans les diagnostics médicaux [28].



**Figure. III.4 :** Structure de l'indigo.

**d- Colorants xanthènes**

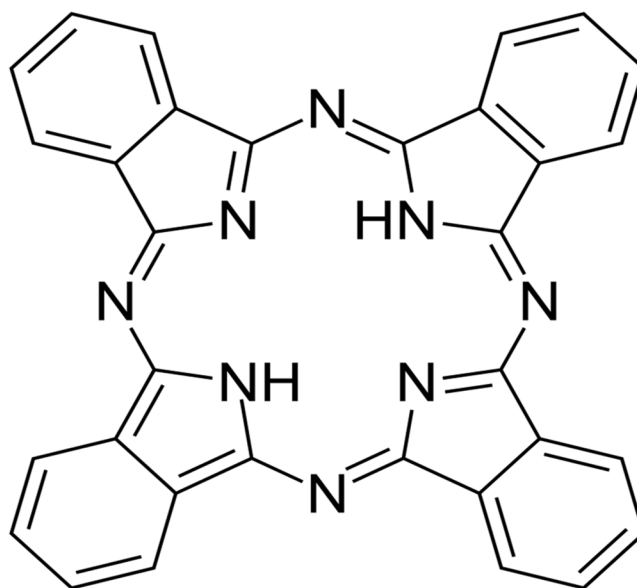
Les xanthènes sont des composés organiques tricycliques qui sont dotés d'une intense fluorescence. Leur usage est bien établi comme marqueurs lors d'accidents maritime ou de traceurs d'écoulement pour des rivières souterraines. Ils sont aussi utilisés comme colorants agroalimentaires [29].



**Figure. III.5 :** Structure du xanthène.

**e- Colorants phtalocyanines (métallifères)**

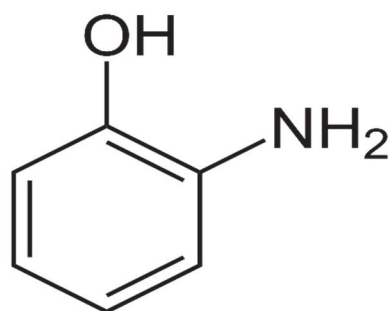
Les colorants phtalocyanines ont une structure complexe possédant un atome métallique central et sont obtenus par réaction du dicyanobenzène en présence d'un halogénure métallique (Cu, Ni, Co, Pt ...). Ils sont utilisés comme colorants en alimentaire, cosmétique, textile et impression[30].



**Figure. III.6 :** Structure du phtalocyanine.

#### f- Colorants nitrés et nitrosés

Les colorants nitrés et nitrosés constituent une classe de colorants relativement ancienne et très limitée en nombre mais encore utilisée actuellement du fait de leurs prix modéré. En effet, ils ont une structure moléculaire simple caractérisée par la présence d'un groupe nitro (NO<sub>2</sub>) en position ortho par rapport à un groupement électrodonneur (hydroxyle ou aminés) [31].

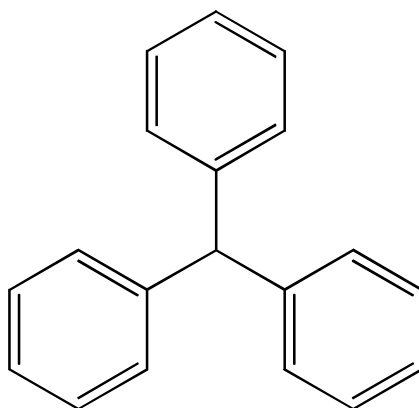


**Figure. III.7 :** Structure de l'ortho nitrophénol.

**g- Colorants triphénylméthanés**

Le triphénylméthane est un dérivé du méthane. Celui-ci est composé de trois cycles liés à un carbone central.

Les colorants triphénylméthanés constituent la classe de colorants synthétiques la plus ancienne. Ces colorants permettent de couvrir la totalité de la gamme de nuances et leur coloration est intense, ce qui leur a permis de conserver une certaine valeur commerciale malgré qu'actuellement, ces colorants sont moins importants que les colorants azoïques et anthraquinoniques [32].



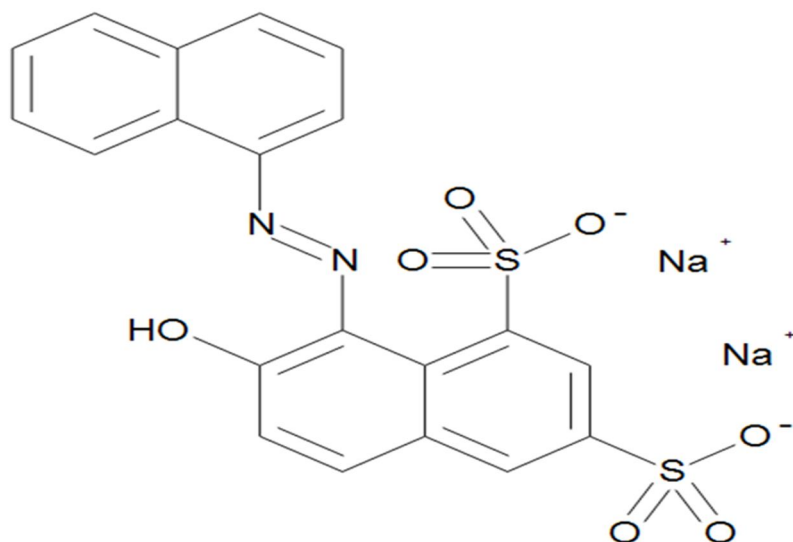
**Figure. III.8 :** Structure du triphénylméthane.

**2 Classification tinctoriale**

Les différentes classes tinctoriales des colorants se définissent par leurs auxochromes. En effet, ces auxochromes sont des groupements ionisables qui permettent d'assurer la solubilité dans l'eau, ainsi que de créer une liaison plus ou moins solide entre le colorant et le substrat.

**a- Colorants acides ou anioniques**

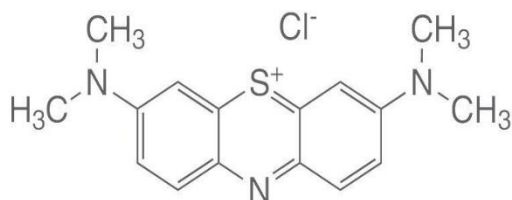
Les colorants acides ou anioniques sont ainsi dénommés puisqu'ils permettent de teindre les fibres animales (laine et soie) ainsi que quelques fibres acryliques modifiées (nylon, polyamides) en bain légèrement acide. Ce sont des colorants très solubles dans l'eau grâce à leurs groupements sulfonates ou carboxylates. L'affinité colorant-fibre est le résultat de liaisons ioniques entre la partie acide sulfonique du colorant et les groupes amino des fibres textiles [33].



**Figure. III.9 :** Structure du rouge acide.

**b- Colorants basiques ou cationiques**

Les colorants cationiques ou basiques sont reconnus pour leurs nuances brillantes et sont essentiellement constitués de sels d'amines organiques, ce qui leur confère une bonne solubilité dans l'eau. Cette classe de colorants porte des ions positifs (sites cationiques) capable de se lier aux sites anioniques des fibres [34]. La solidité des colorants basiques sur la laine et la soie est très faible. Avec l'apparition des fibres acryliques sur lesquels ces colorants permettent des nuances très vives et résistantes, ces derniers ont bénéficié d'un regain d'intérêt[34].



**Figure. III.10 :** Structure du bleu de méthylène [34].

**c- Colorants cuves**

Les colorants cuves sont des colorants insolubles dans l'eau et doivent être transformés par réduction alcaline en leucodérivés. La teinture se termine par la réoxydation in situ du colorant sous sa forme insoluble initiale. Les colorants cuves sont encore utilisés grâce à leur réputation de bonne résistance aux agents de dégradation [35].

**d- Colorants à mordants**

Un grand nombre de colorants naturels ne pouvait se fixer sur les fibres textiles qu'après traitement préalable de ces dernières qui consiste à opérer en présence d'un hydroxyle métallique jouant le rôle d'agent intermédiaire pour établir une liaison entre la fibre textile et le colorant. En effet, les colorants à mordants contiennent généralement un ligand fonctionnel qui est capable de réagir fortement avec un sel d'aluminium, de chrome, de cobalt, de cuivre, de nickel ou de fer afin de donner différents complexes colorés avec le textile. Deux types peuvent être distingués [36] :

\*Colorants à complexe métallifère type 1 :1

Ce sont des colorants qui ont un ou des éléments métalliques dans leur structure moléculaire qui nécessitent l'utilisation de l'acide sulfurique.

\*Colorants à complexe métallifère type 1 :2

Ce sont des colorants de la deuxième génération des colorants acides traités avec les métaux de mordantage tel que le chrome. Ce type teint les fibres beaucoup plus solidement que les colorants acides, soit en pH 4,5 à 5.

**e- Colorants directs (substantifs)**

Les colorants directs sont des colorants anioniques solubles dans l'eau qui se caractérisent par de longues structures moléculaires planes permettant aux molécules de s'aligner avec les macromolécules plates de cellulose, lin, laine coton... les molécules de colorants étant maintenues en place par des forces de Van Der Waals et des liaisons hydrogènes [37]. Ils se fixent sur les fibres par des liaisons faibles ce qui explique leurs résistances limitées aux épreuves humides (eau, lavage...). Ils se distinguent par leur affinité pour les fibres cellulosiques sans la participation de mordant. En outre, ces colorants sont d'une application facile et permettent d'obtenir une grande variété de coloris.

**f- Colorants réactifs**

Les colorants réactifs sont solubles dans l'eau et contiennent des groupes chromophores issus essentiellement des familles azoïques, anthraquinoniques et phtalocyanines. Leur appellation est due à la présence d'une fonction chimique réactive, de type triazinique ou vinylsulfone, assurant une formation forte avec les fibres.

#### **g- Colorants développés (ou azoïques insolubles)**

Appelés aussi colorants au naphтол, ceux-ci sont formés directement sur la fibre. Au cours d'une première étape, la fibre textile est trempée dans une solution basique de naphтол ou couplant puis imprégnée dans une solution froide d'un sel de diazonium afin de former le colorant. Suite à la réaction de couplage qui se produit entre un agent développeur (la base diazotée) et un agent de couplage, le colorant insoluble est directement synthétisé puis adhère grâce aux forces d'adsorption [38].

#### **h- Colorants dispersés**

Les colorants dispersés appelés aussi plastosolubles sont très peu solubles dans l'eau et sont caractérisés par une certaine lenteur dans la montée des teintures, ce qui oblige à opérer à haute température et même sous pression [39]. Ils conviennent à la teinture des fibres peu polaires dont les groupements fonctionnels ne sont pas hydrolysables.

#### **i- Colorants au soufre**

Les colorants au soufre sont des composés macromoléculaires. Ces derniers sont insolubles dans l'eau mais après réduction en milieu alcalin par le sulfure de sodium, ils sont convertis en espèces solubles. Ils sont ensuite réoxydés et retrouvent leur état insoluble d'origine dans la fibre. Ces colorants sont principalement utilisés pour les coloris foncés dans les tons noir, brun et vert étant donnée leurs procédés de fabrication peu coûteux [40].

### **III.5.3 Critère d'utilisation**

La matière colorante utilisée doit impérativement répondre à un certain nombre de critères [41] :

- La résistance à l'abrasion ;
- La stabilité photolytique des couleurs ;
- La résistance à l'oxydation chimique, aux détergents et aux attaques microbiennes.

### **III.5.4 Toxicité des colorants**

La production mondiale des colorants synthétique est de 800.000 tonnes/an dont 17 à 20% sont rejetés dans l'environnement au cours du processus de teinture et représentent un danger potentiel pouvant affecter les organismes vivants ainsi que l'homme par transport à travers la chaîne alimentaire [42].

### 1. Les dangers évidents

- La couleur, l'odeur et la turbidité dues à l'accumulation des matières colorantes dans l'eau sachant qu'une coloration pourrait être perçue par l'œil humain à partir de  $5 \cdot 10^{-6}$  g/L ;
- L'eutrophisation ainsi que la sous oxygénation ;
- Inhibition de la photosynthèse et perturbation des mécanismes naturels [43] ;

### 2. Les dangers à long terme

- La persistance ainsi que la bioaccumulation dues à leurs poids moléculaires élevés ainsi qu'à leurs structures complexes ;
- La formation des sous-produits de chloration responsables du développement du cancer du foie, des poumons, des reins et de la peau [44].

### III.5.5 Législation sur l'environnement

Dans le but de respecter les normes environnementales ainsi que la législation sur la qualité de l'eau, les concentrations des colorants dans les effluents doivent impérativement être contrôlées. En effet la législation sur les rejets d'eaux résiduaires devient de plus en plus stricte. Ainsi, l'Algérie a mis au point un décret (Décret exécutif n°06-141 du 19 avril 2006) concernant les rejets d'effluents liquides industriels [45].

### III.6 Conclusion

La pollution par des composés organiques a été reconnue comme un problème majeur depuis de nombreuses années. L'impact environnemental de ces molécules est important car la plus part de ses composées sont persistants, et ont des effets toxiques, mutagènes et cancérigènes et rendent nécessaire la décontamination des sites concernés. L'efficacité des techniques actuelles de bioremédiation ou d'extraction à l'eau pure sont limitées par la faible solubilité aqueuse. Cette solubilité peut être accrue par l'emploi de surfactants, d'agents complexants, voire de solvants organiques mais qui ont pour la plupart un impact écologique non négligeable. Parmi les composés solubilisants, les  $\beta$ -cyclodextrines présentent d'intéressantes propriétés : elles sont non-toxiques, biodégradables, ne forment pas d'émulsions, n'ont pas de seuil de concentration minimale d'activité et ont un coût de plus en plus faible. Ces molécules cages d'origine naturelle,

sont exploitées dans de nombreux domaines (pharmaceutique, agroalimentaire...) en raison de leur aptitude à accroître la solubilité aqueuse de nombreuses molécules organiques hydrophobes par formation de complexes d'inclusion.

### Références bibliographiques

- [1] Smith, V. H., Tilman, G. D., & Nekola, J. C. (1999). Eutrophication: impacts of excess nutrient inputs on freshwater, marine, and terrestrial ecosystems. *Environmental pollution*, 100(1-3), 179-196.
- [2] Ritter, L., Solomon, K. R., Forget, J., Stemeroff, M., & O'Leary, C. (1996). Les polluants organiques persistants. Rapport d'évaluation, Réseau Canadien des Centres de Toxicologie.
- [3] Kiemle, D. J., Silverstein, R. M., & Webster, F. X. (2016). Identification spectrométrique de composés organiques-3ème édition. De Boeck Supérieur.
- [4] Kanzari, F. (2012). Etude de la contamination des sédiments de surface par des polluants organiques persistants (hydrocarbures, polychlorobiphényles et pesticides) dans des cours d'eau méditerranéens (Doctoral dissertation, Aix-Marseille).
- [5] Vincent, L. (2014). Prise en compte d'un modèle de sol multicouches pour la simulation multi-milieux à l'échelle européenne des polluants organiques persistants (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat de l'Université Paris-Est).
- [6] - Ritter, L., Solomon, K. R., Forget, J., Stemeroff, M., & O'Leary, C. (1996). Les polluants organiques persistants-Rapport d'évaluation, 56.
- [7] Hilaire, D. (2001). Biodégradation de composés organophosphores à liaison PS (VX, tetriso et demeton-S-methyl) (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1).
- [8] Van Der Werf, H. M., & Zimmer, C. (1998). Un indicateur d'impact environnemental de pesticides basé sur un système expert à logique floue. *Le Courrier de l'environnement de l'INRA*, 34(34), 47-66.
- [9] Zacharia, J. T. (2011). Identity, physical and chemical properties of pesticides. *Pesticides in the modern world-trends in pesticides analysis*, 1-18.
- [10] Boland, J., Koomen, I., Lidth de Jeude, J. V., & Oudejans, J. (2004). Les pesticides: composition, utilisation et risques. *Agrodox*.
- [11] Calvet, R. (2005). Les pesticides dans le sol: conséquences agronomiques et environnementales. France agricole éditions.
- [12] Moreland, D. E. (1980). Mechanisms of action of herbicides. *Annual review of plant physiology*, 31(1), 597-638.
- [13] Das, S. K., & Mondal, T. (2014). Mode of action of herbicides and recent trends in

- development: a reappraisal. *International journal of agricultural and soil science*, 2(3), 27-32.
- [14] Dounia, D., & Halima, H. (2021). Effets immuno-modulateurs des pesticides sur la réponse immunitaire.
- [15] Hahn, M. (2014) "The rising threat of fungicide resistance in plant pathogenic fungi: Botrytis as a case study." *Journal of Chemical Biology*, vol. 7, no.4, pp. 133-141.
- [16] Roan, C. C., & Hopkins, T. L. (1961). Mode of action of insecticides. *Annual review of entomology*, 6(1), 333-346.
- [17] Gagnaire, B., Gay, M., Huvet, A., Daniel, J. Y., Saulnier, D., & Renault, T. (2007). Combination of a pesticide exposure and a bacterial challenge. *Aquatic toxicology*, 84(1).
- [18] Guigon-Moreau, E. (2006). Transferts des pesticides vers les eaux superficielles et l'atmosphère: caractérisation et modélisation sur le bassin versant de la Vesle (Doctoral dissertation, Paris 6).
- [19] Mhadhbi, T., Pringault, O., Nouri, H., Spinelli, S., Beyrem, H., & Gonzalez, C. (2019). Evaluating polar pesticide pollution with a combined approach. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(1), 342-361.
- [20] Sauphanor, B., Simon, S., Boisneau, C., Capowiez, Y., Rieux, R., Bouvier, J. C., ... & Toubon, J. F. (2009). Protection phytosanitaire et biodiversité en agriculture biologique. *Innovations agronomiques*, 4, 217-228.
- [21] Cherin, P., Voronska, E., Fraoucene, N., & De Jaeger, C. (2012). Toxicité aiguë des pesticides chez l'homme. *Médecine & Longévité*, 4(2), 68-74.
- [22] Thany, S. H., Reynier, P., & Lenaers, G. (2013). des pesticides. *médecine/sciences*, 29.
- [23] Aufrère, S. H. (1997). L'Univers minéral dans la pensée égyptienne: essai de synthèse et perspectives. *Archéo-Nil*, 7(1), 113-144.
- [24] Lalonger, L. (1994). La transition des colorants naturels aux colorants synthétiques et ses répercussions. *Material Culture Review*.
- [25] Chamsse, C. C. O. (2022). Synthèse et caractérisation des complexes de Cu (II) avec des ligands azoïques (Doctoral dissertation, UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA).
- [26] Chebli, D. (2018). Traitement des eaux usées industrielles: Dégradation des colorants azoïques par un procédé intégré couplant un procédé d'oxydation avancée et un traitement biologique (Doctoral dissertation).
- [27] Tahrouch, S., Rapior, S., Mondolot-Cosson, L., Idrissi-Hassani, L. A., Bessière, J. M., & Andary, C. (2002). *Peganum harmala*: source combinée d'aromes et de colorants. *Reviews in Biology and Biotechnology Vol*, 2(2), 33-37.
- [28] Ait Salem, D. (2018). Adsorption d'un colorant sur un matériau naturel (Doctoral

dissertation, UMMTO).

[29] Belkhir, S., Afif, M., & Azizi, S. (2020). Etude bibliographique sur la dégradation photoquatalitique d'un colorant orguanique pardes oxydes métalique suportes, en solution aqueuse.

[30] Ayari, S., Besbes, N., & Jamoussi, B. (2021). LES PHTHALOCYANINES: SYNTHESSES ET PROPRIETES. Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry, 20(1), 20-1.

[31] Messemeche, F. (2013). Etude qualitative et quantitative de l'adsorption d'un colorant organique sur le charbon actif (Doctoral dissertation).

[32] SERAICHE, M., & MANSOURI, N. E. (2020). Dégradation de l'éosine en présence des ions métalliques (Doctoral dissertation, UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA).

[33] BERHOUM, D., DJAAFRI, M., & KALLOUM, S. (2021). Optimisation des paramètres de l'élimination du rouge congo de l'eau par un biomatériau (Doctoral dissertation, Université Ahmed DRAIA-Adrar).

[34] Mansour, H., Boughzala, O., Barillier, D., Chekir-Ghedira, L., & Mosrati, R. (2011). Les colorants textiles sources de contamination de l'eau. Revue des sciences de l'eau/Journal of Water Science, 24(3), 209-238.

[35] Lemlikchi, W. (2012). Elimination de la pollution des eaux industrielles par differents procedes d'oxydation et de co-precipitation (Doctoral dissertation, Universite Mouloud Mammeri).

[36] Bendou, S. (2009). Utilisation des argiles traitées pour la décoloration des bains de teinture (Doctoral dissertation).

[37] Bentahar, Y. (2016). Caractérisation physico-chimique des argiles marocaines (Doctoral dissertation, Université Côte d'Azur (ComUE)).

[38] RECHACHE, A. (2021). Optimisation de l'élimination de la matière organique des eaux par adsorption (Doctoral dissertation, M'hamed Bougara faculté des sciences).

[39] Lionel, S. A. (2011). Contribution à l'étude de la structure et de la texture du PLA: Effet de la dégradation hydrothermale (Doctoral dissertation, Université de Haute Alsace-Mulhouse).

[40] Weisang, E., & Valet, A. (1959, May). 16. Sweetening des Produits Pétroliers par Oxydation Catalysée par les Colorants au Soufre. In 5th World Petroleum Congress. OnePetro.

[41] Maalem, R. (2017). Decoloration des eaux par electrocoagulation (Doctoral dissertation, Universite laarbi tebessi tebessa).

[42] HADJ DJILANI, K. C., BEDRAOUI, K., & SAHMI, A. (2021). Étude paramétrique de l'électro-photo-fenton pour le traitement des rejets liquides. Application industrielle.

[43] Berthier, S. (2003). Iridescences, les couleurs physiques des insectes. Springer Science & Business Media.

- [44] Bruegel, M. (2021). Florence Hachez-Leroy, Menaces sur l'alimentation. Emballages, colorants et autres contaminants alimentaires, XIXe-XXIe siècle. *Études rurales*, (1), 244-246.
- [45] Hannachi, A., Gharzouli, R., & Tabet, Y. D. (2014). Gestion et valorisation des eaux usées en Algérie. *LARHYSS Journal* P-ISSN 1112-3680/E-ISSN 2521-9782, (19).

## IV.1. Introduction

Le chlorothalonil (2,4,5,6-tétrachloroisophthalonitrile) est un composé organique principalement utilisé comme fongicide non systémique à large spectre, avec d'autres utilisations comme protecteur du bois, pesticide, acaricide et pour lutter contre la moisissure, le mildiou, les bactéries et les algues. Les produits contenant du chlorothalonil sont vendus sous les noms Bravo, Echo et Daconil[ 1].

Il est classé toxique pour les poissons, polluant marin et pouvant causer des effets à long terme sur l'environnement aquatique. Il est cependant utilisé dans certains antifouling.

À partir d'une certaine température ou lors d'incendie, il produit des fumées et gaz irritants ou toxiques, contenant du chlorure d'hydrogène et des oxydes d'azote. À 20 °C, il est peu volatil dans l'air, mais sous forme particulaire ou mis en suspension par pulvérisation ou dispersion, surtout sous forme de poudre, il peut être inhalé et intoxiquer l'Homme ou des animaux.

Le chlorothalonil est un fongicide à large spectre. Il a une faible solubilité aqueuse [2].

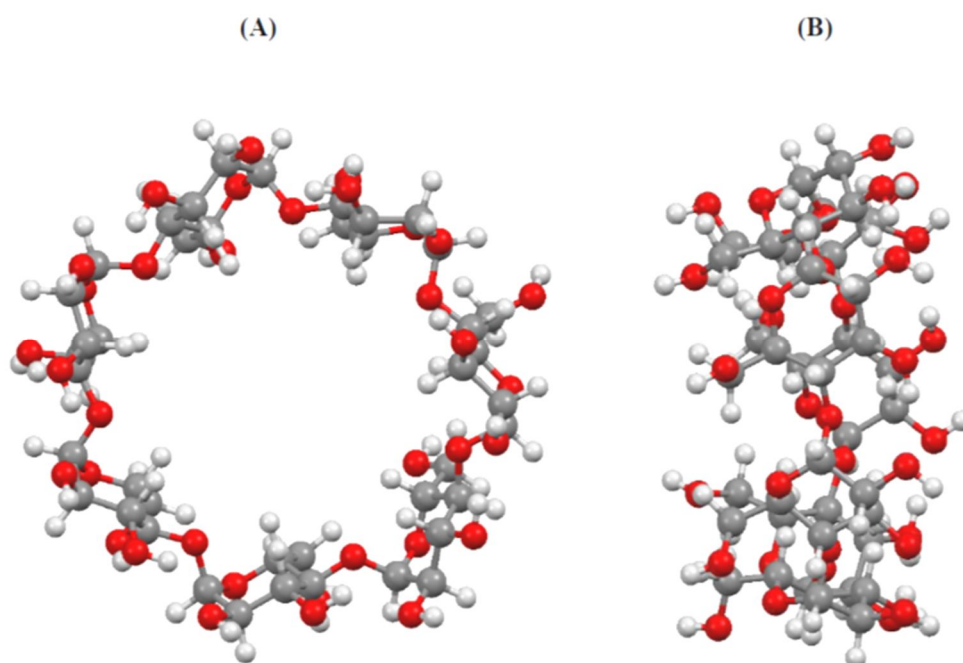
Dans une étude expérimentale, Shuang Gao et al [3] ont proposé un modèle d'inclusion de la complexe Chlorothalonil / $\beta$ -cyclodextrine (CHT/  $\beta$ -CD). Selon cette étude, ils confirment la formation du complexe d'inclusion avec une stœchiométrie 1 :1.

Cependant, leurs résultats ne peuvent pas élucider clairement la géométrie exacte du complexe et expliquer la nature des liaisons intermoléculaires impliquées dans la formation de ce dernier.

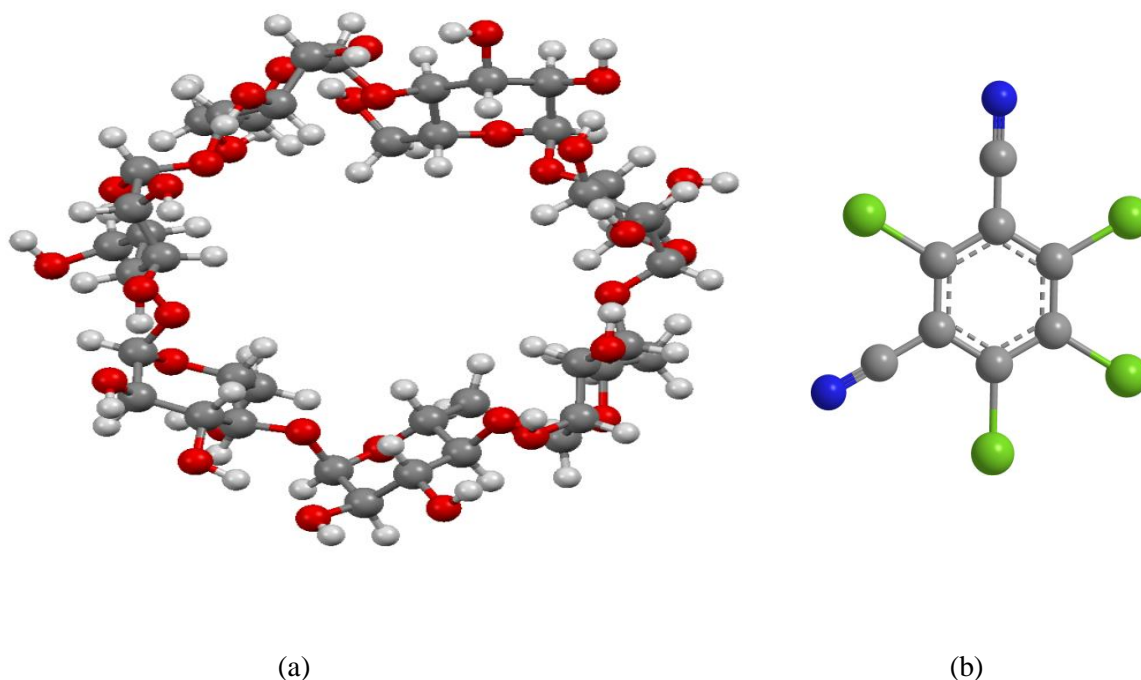
Ces travaux ont attiré notre attention et nous nous sommes proposés donc d'élaborer une étude théorique du complexe chlorothalonil/  $\beta$  -CD, afin d'apporter notre contribution conjointement avec l'expérience en adoptant une méthodologie de travail qui consiste à utiliser plusieurs méthodes de calcul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

## IV.2 Méthodologie de calcul

Tous les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel Gaussien 09 [4]. La structure initiale de  $\beta$ -CD (Figure IV.2a) est construite avec CS Chem3D Ultra [5] de la structure cristalline et entièrement optimisée par la méthode semi empirique PM6-DH+, tandis que la structure initiale de chlorothalonil a été construite par le constructeur du module Hyperchem [6] (Figure IV.2b), ensuite optimisée avec la méthode PM6-DH+.



**Figure.IV.1** : Structure moléculaire de la  $\beta$ -CD, (A) ; Vue horizontale et (B) ; Vue latérale



**Figure IV.2** Structures géométriques de la  $\beta$ -CD (a) et de CHT (b) optimisées par la méthode PM6-DH+

Le processus d'inclusion suivi dans notre travail a été décrit par Liu et Guo [7] dont lequel les oxygènes glycosidiques de la molécule hôte ( $\beta$ -CD) sont placés dans le plan XY, leur centre est défini comme le centre d'origine des coordonnées du système total.

### IV.3 La procédure d'inclusion

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

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

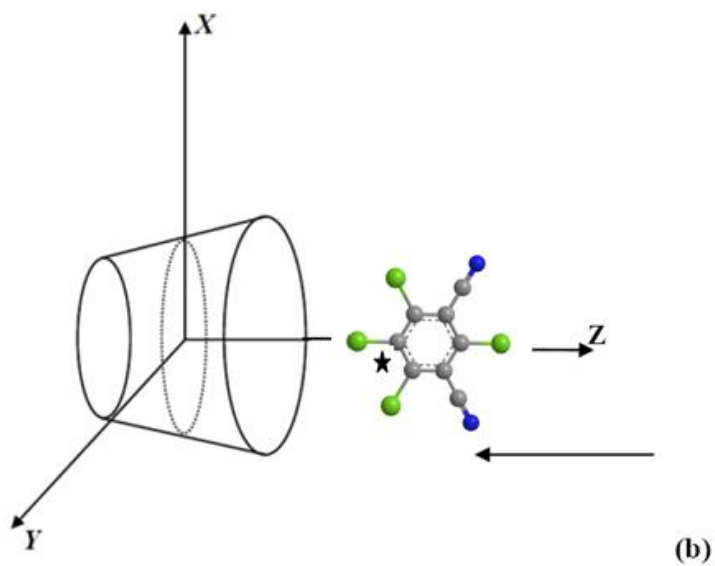
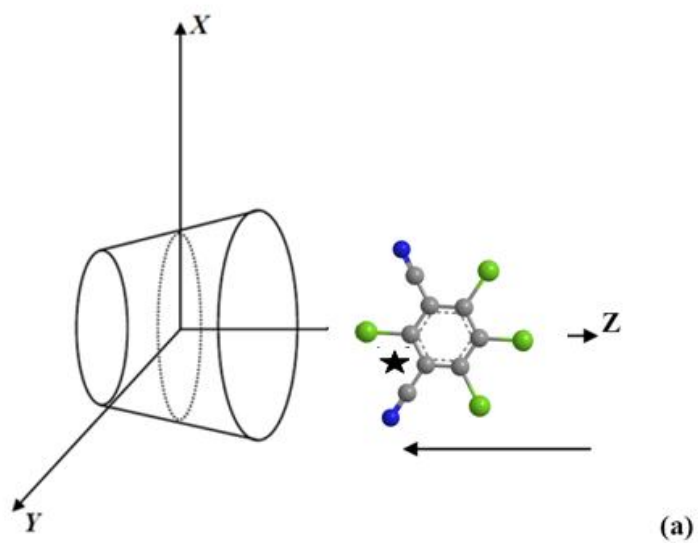
\* **Le modèle A** suivant la figure **VI.3.a**

\* **Le modèle B** suivant la figure **VI.3.b**

La molécule de chlorothalonil située à une distance de 6 Å de l'origine des coordonnées cartésiennes, est rapprochée manuellement de la cavité de la  $\beta$ -CD tout au long de l'axe OZ, par pas de 1Å jusqu' au point - 6Å.

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

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



**Figure.VI.3** : Système de coordonnées utilisées pour définir le processus d'inclusion (a) le modèle A et (b) le modèle B.

### IV.3 Analyse des résultats

On rappelle que l'énergie de complexation est obtenue à partir de l'équation (IV.1) [7]:

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

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

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

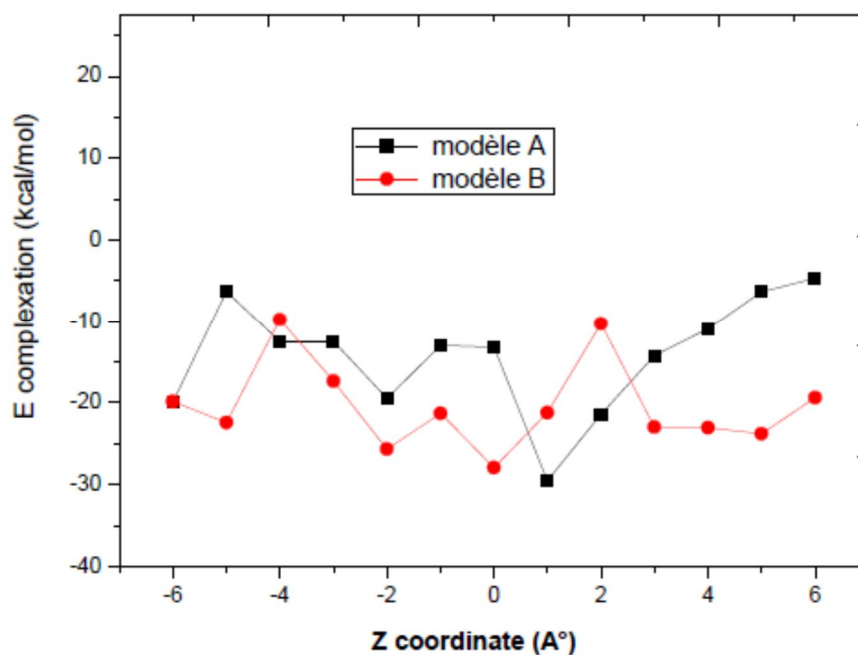
$E_{\text{complexe}}$  : L'énergie du complexe.

#### VI.3.1 Recherche du minimum

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

Le processus d'inclusion est illustré sur la figure VI.4. Pour le modèle A le minimum est localisé au point  $Z = 1 \text{ \AA}$ , position pour laquelle la molécule chlorothalonil est totalement encapsulée dans la cavité de la  $\beta$ -CD ( $E = -29.52 \text{ kcal/mol}$ ).

Pour le modèle B, le minimum est localisé à la distance  $Z = 0 \text{ \AA}$ , l'énergie de complexation est de  $-27.91 \text{ kcal/mol}$ . On note que dans le processus d'inclusion, l'énergie de complexation est négative, ce qui nous permet d'affirmer que la complexation de chlorothalonil dans la  $\beta$ -CD est thermodynamiquement favorable.



**Figure.IV.4** : Les énergies de complexation du complexe d'inclusion chlorothalonil / $\beta$ -CD à différentes positions (Z) pour les deux modèles, calculées avec la méthode PM6-DH+.

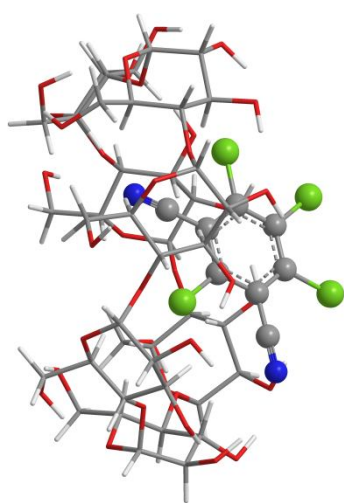
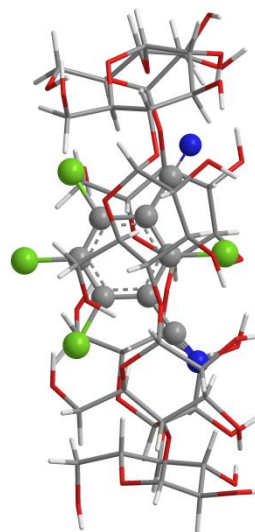
**Tableau IV.1** : Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes CHT/  $\beta$ -CD.

PM6-DH+	chlorothalo nil	$\beta$ -CD	modèle A	modèle B
<b>E (kcal/mol)</b>	64.72	-1629.74748	-1594.554	-27.91
<b><math>\Delta E</math> (kcal/mol)</b>			-29.52	-27.91
<b><math>E_{\text{HOMO}}</math> (eV)</b>	-0.35	-0.38	-10.337	-10.543
<b><math>E_{\text{LUMO}}</math> (eV)</b>	-0.03	0.01	-2.289	-2.597
<b>(<math>E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}</math>) (eV)</b>	-0.32	-0.39	-8.048	-7.946

Les énergies de complexation sont égales à -29,52 kcal/mol pour le modèle A et -27,91 kcal/mol pour le modèle B. On constate une différence d'énergie de 1,61 kcal/mol entre les deux modèles. En général, le complexe ayant la valeur d'énergie la plus négative est considérée comme le plus favorisé (modèle A).

Les énergies de la HOMO et LUMO sont des paramètres importants dans les calculs de la chimie quantique. L'HOMO représente la capacité pour donner un électron et LUMO représente la capacité pour gagner un électron. Le gap énergétique entre le HOMO et LUMO (EHOMO-LUMO) est un des facteurs de stabilité les plus importants des espèces chimiques [8].

La stabilité des produits chimiques est directement liée au gap énergétique EHOMO-ELUMO et de plus, les grandes valeurs du gap énergétique tendent à avoir de forte stabilité. Les résultats calculés sont rapportés dans le Tableau III.1. Le gap énergétique EHOMO-ELUMO pour le modèle A a été obtenu plus grand par rapport aux autres complexes, cela suggère que ce complexe est plus stable.

**Modèle A****Modèle B**

**Figure IV.5 :** La structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM6-DH+ pour les deux modèles.

### IV.3.2 Les paramètres géométriques

Dans le tableau VI.2, nous présentons les paramètres géométriques (Longueurs de liaison, Angles de valence ( $^{\circ}$ ) et angles dièdres) de la molécule chlorothalonil avant et après complexation, calculés par la méthode PM6-DH+ pour les structures les plus stables dans les modèles A et B. À partir des résultats de chlorothalonil complexée, il est clair que la structure géométrique est complètement altérée. Cette altération est très significative à travers la grande variation des angles dièdres de chlorothalonil qui a subi une grande distorsion pour adopter une conformation spécifique menant à la formation du complexe le plus stable. Ces changements conformationnels de la molécule invitée sont dictés par l'adaptation stérique.

**Tableau IV.2:** Paramètres géométriques de chlorothalonil avant et après l'inclusion dans la  $\beta$ -CD, Longueurs de liaison (Å), Angles de valence et Angles dièdres ( $^{\circ}$ ) calculés par la méthode PM6-DH+.

	Chlorothalonil libre	model A	model B
<b>Longueurs de liaison (Å)</b>			
C(148)-N(149)	1.1599	1.6962	1.6975
C(148)-C(150)	1.4500	1.4008	1.6903
C(150)-C(151)	1.4597	1.1560	1.4028
C(150)-C(155)	1.3399	1.6965	1.4028
C(151)-C(152)	1.3400	1.4278	1.1537
C(151)-Cl(161)	1.7601	1.4071	1.4264
C(152)-C(153)	1.4599	1.4081	1.7073
C(152)-C(159)	1.4499	1.4080	1.4259
C(153)-C(154)	1.3398	1.4274	1.4045
C(153)-Cl(158)	1.7600	1.4076	1.4083
C(154)-C(155)	1.4598	1.4032	1.4010
C(154)-Cl(157)	1.7600	1.7000	1.4057
C(155)-Cl(156)	1.7601	1.1565	1.4069
C(159)-N(160)	1.1601	1.6955	1.1543
<b>Angles de valence (<math>^{\circ}</math>)</b>			
N(160)-C(159)-C(152)	179.9984	178.9703	178.6900
C(150)-C(148)-N(149)	179.9988	178.7138	175.2030
Cl(156)-C(155)-C(154)	120.0009	119.5205	120.3225
Cl(156)-C(155)-C(150)	119.9959	120.1045	119.7407
C(154)-C(155)-C(150)	120.0032	120.3693	119.9320
Cl(157)-C(154)-C(155)	120.0025	120.0019	119.6191
Cl(157)-C(154)-C(153)	119.9994	119.8994	119.9071
C(155)-C(154)-C(153)	119.9981	120.0985	120.4635

Cl(158)-C(153)-C(154)	120.0009	119.7306	119.3855
Cl(158)-C(153)-C(152)	119.9952	120.0134	120.6361
C(154)-C(153)-C(152)	120.0040	120.2556	119.9743
C(159)-C(152)-C(153)	120.0045	121.7125	123.8879
C(159)-C(152)-C(151)	120.0038	119.1360	117.0204
C(153)-C(152)-C(151)	119.9918	119.1444	119.0815
Cl(161)-C(151)-C(150)	120.0036	119.6548	119.3617
Cl(161)-C(151)-C(152)	119.9932	119.4672	119.3089
C(150)-C(151)-C(152)	120.0033	120.8776	121.3237
C(148)-C(150)-C(151)	119.9994	121.2717	123.2977
C(148)-C(150)-C(155)	120.0009	119.6149	119.1252
C(151)-C(150)-C(155)	119.9997	119.1133	119.1252
<b>Angles dièdres (°)</b>			
N(149)-C(148)-C(150)-C(155)	0.0000	-2.2999	2.2225
N(149)-C(148)-C(150)-C(151)	180.0000	177.5235	-178.6512
C(155)-C(150)-C(151)-C(152)	0.0000	178.5671	-175.5716
C(155)-C(150)-C(151)-Cl(161)	180.0000	-1.6095	3.5547
C(148)-C(150)-C(151)-C(152)	180.0000	-8.2090	-159.4788
C(148)-C(150)-C(151)-Cl(161)	0.0000	171.6623	18.2157
C(151)-C(150)-C(155)-C(154)	0.0000	0.5427	-84.8208
C(151)-C(150)-C(155)-Cl(156)	180.0000	-179.6726	94.0052
C(148)-C(150)-C(155)-C(154)	180.0000	-179.6726	-1.3892
C(148)-C(150)-C(155)-Cl(156)	0.0000	0.2015	179.4841
C(150)-C(151)-C(152)-C(153)	0.0000	2.4066	177.4957
C(150)-C(151)-C(152)-C(159)	180.0000	-178.4655	-1.6310
Cl(161)-C(151)-C(152)-C(153)	180.0000	-177.4653	-1.4408
Cl(161)-C(151)-C(152)-C(159)	0.0000	1.6626	179.7559
C(151)-C(152)-C(153)-C(154)	0.0000	-3.5584	177.8194
C(151)-C(152)-C(153)-Cl(158)	180.0000	175.4919	-0.9840
C(159)-C(152)-C(153)-C(154)	180.0000	176.6572	3.42217
C(159)-C(152)-C(153)-Cl(158)	0.0000	-42925	-175.8477
C(151)-C(152)-C(159)-N(160)	180.0000	54.1454	-177.7539
C(153)-C(152)-C(159)-N(160)	0.0000	-126.8297	2.9767
C(152)-C(153)-C(154)-C(155)	0.0000	3.6670	-2.5768
C(152)-C(153)-C(154)-Cl(157)	180.0000	-176.0891	176.6248
Cl(158)-C(153)-C(154)-C(155)	180.0000	-175.3579	178.5954
Cl(158)-C(153)-C(154)-Cl(157)	0.0000	4.8860	-2.2030
C(153)-C(154)-C(155)-C(150)	0.0000	-0.7756	-0.2329
C(153)-C(154)-C(155)-Cl(156)	180.0000	178.9812	177.4269
Cl(157)-C(154)-C(155)-C(150)	180.0000	179.4009	-179.4298
Cl(157)-C(154)-C(155)-Cl(156)	0.0000	-0.8424	-1.7700

### III.3.3. Calcul GIAO / RMN 1H

Basé sur les géométries optimisées obtenues par la méthode PM6-DH+, la méthode Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) implémentée dans gaussian 09 a été employée pour la prédiction des calculs RMN 1H en utilisant la théorie de la fonctionnelle de densité à la base M06-2X/6-31G(d,p). Le calcul des déplacements chimiques a été effectué par rapport à la référence universelle le tétraméthylsilane.

Comme on peut le voir dans le tableau IV.2, les signaux de protons H3 et H5 CD après complexation, présentent une modification de déplacement chimique remarquable. Tandis que les signaux des autres protons ont de faibles modifications des déplacements chimiques.

Donc à partir des calculs RMN par la méthode GIAO avec la base M062X/6-31G(d,p), une bonne corrélation linéaire a été établie entre l'expérimental et la théorie.

**Tableau IV.2 :** Déplacements chimiques RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm) calculés par l'approche GIAO.

proton	$\delta_{\text{libre } \beta\text{-CD}}$ calculée	$\delta_{\text{complexe}}$ calculée (modèle A)	$\delta_{\text{libre } \beta\text{-CD}}$ expérimentale	$\delta_{\text{complexe}}$ expérimentale
H <sub>1</sub>	5,477	5,385	5,750	5,748
H <sub>2</sub>	4,329	4,398	3,347	3,346
H <sub>3</sub>	5,278	4,259	3,658	3,645
H <sub>4</sub>	3,318	3,249	3,300	3,299
H <sub>5</sub>	4,806	4,398	3,611	3,599
H <sub>6</sub>	3,953	3,935	3,629	3,626

#### **IV.4 Conclusion**

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

Le gap énergétique EHOMO-ELUMO pour le modèle A a été obtenu plus grand par rapport aux autres complexes, cela suggère que ce complexe est plus stable.

La grande variation des angles dièdres de chlorothalonil qui a subi une grande distorsion pour adopter une conformation spécifique menant à la formation du complexe le plus stable.

En général, le complexe ayant la valeur d'énergie la plus négative est considérée comme le plus favorisé (modèle A).

**Références bibliographiques**

- [1] Clerivet, A. (1987). Recherches de fongicides actifs sur *Stemphylium floridanum* Hannon et Weber, parasite de *Solanum gilo* Raddli. *Agronomie*, 7(3), 163-166.
- [2] Monadjemi, S. M. A. (2012). Phototransformation de matières actives à la surface des végétaux. Mécanismes des réactions directes et sensibilisées (Doctoral dissertation, Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II).
- [3] Gao, S., Liu, Y., Jiang, J., Ji, Q., Fu, Y., Zhao, L., ... & Ye, F. (2019). Physicochemical properties and fungicidal activity of inclusion complexes of fungicide chlorothalonil with  $\beta$ -cyclodextrin and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. *Journal of Molecular Liquids*, 293, 111513.
- [4] Frisch, M. J. E. A., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Fox, A. D. (2009). Gaussian 09, revision D. 01.
- [5] Chem-Office 3D ultra, Version 10 Cambridge Software, 2006.
- [6] Hyperchem, Release 7.51 for Windows, Hypercube. Inc., 2002
- [7] Liu, L., Guo, Q.-X.: Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 50, 95–103 (2004)
- [8] Karelson, M., Lobanov, V. S., & Katritzky, A. R. (1996). Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *Chemical reviews*, 96(3), 1027-1044.

## V.1 Introduction

Le rouge de méthyle est un colorant azoïque qui est un indicateur de pH qui transforme la couleur en présence de solutions acides (rouge à pH <4,4, jaune à pH4,4, jaune à pH>6,2, orange entre les deux). Il est particulièrement utilisé dans le test MR pour identifier les bactéries entériques qui produisent des acides stables pendant le métabolisme du glucose [1].

Aussi appelé méthyl rouge, methyl red ou O-methyl red C'est l'acide diméthylamino<sup>-4</sup> phénylazo<sup>-2</sup> benzoïque ou DIAMINO<sup>-4</sup> PHENYLAZO<sup>-2</sup> CARBOXYBENZENE Synonymes : C.I. 13020 et C.I. Acid Red 2 Formule brute : C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Se présente sous forme d'une poudre cristalline rouge ou violette.

Le rouge de méthyle soluble dans l'éthanol, l'acétone, le benzène le chloroforme, l'acide acétique et les bases alcalines diluées. Solubilité dans l'eau à 20°C : 0,1g/L (peu soluble et solution rouge) Soluble dans le cyclohexane. Solubilité dans l'éthanol à 20°C: 2g/L [2].

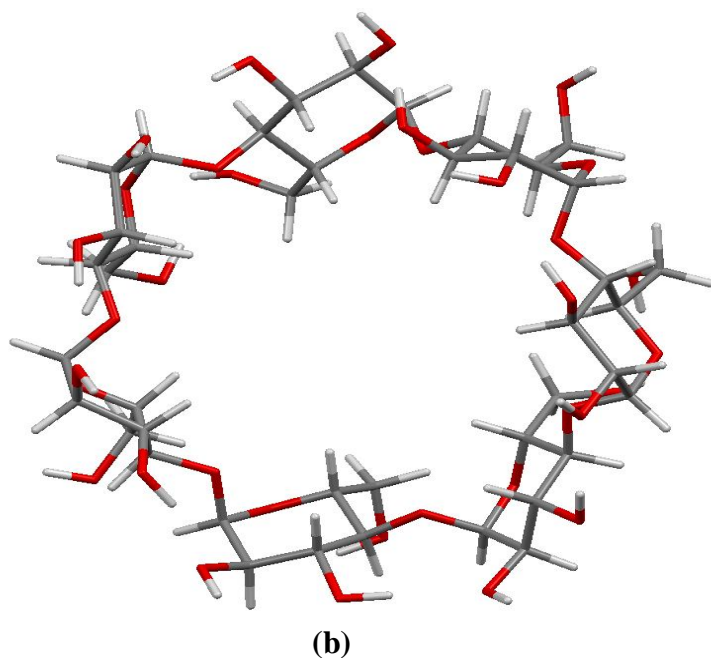
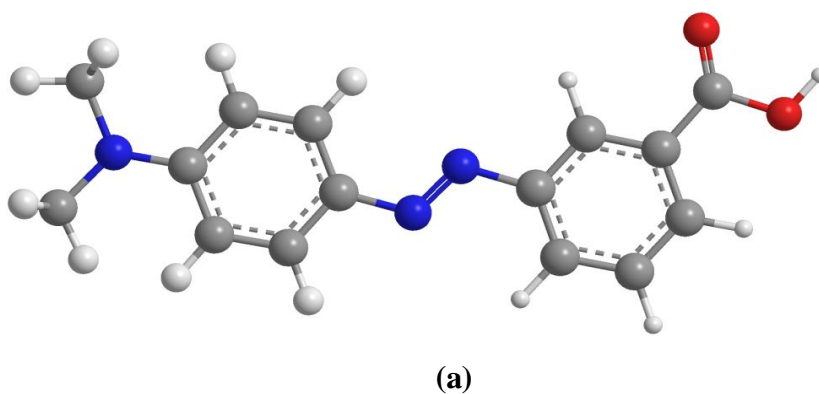
Dangers : Point de fusion à 183°C. ; ce produit est instable dans les conditions suivantes : lorsqu'il est chauffé jusqu'à sa décomposition, il émet des fumées toxiques de monoxyde de carbone, de dioxyde de carbone et d'oxyde d'azote. Ce produit est incompatible avec ces substances : les agents réducteurs, les agents oxydants forts. Rincer la peau avec de l'eau. [2].

Dans une étude expérimentale, Khouri et al ont proposé un modèle d'inclusion du complexe m-rouge de méthyle /β-cyclodextrine (m-RM/ β-CD). Selon cette étude, ils confirment la formation du complexe d'inclusion avec une stœchiométrie 1:1[3].

Nous proposons donc, d'envisager une étude théorique du complexe m-RM /β-CD en utilisant un ensemble de méthodes de calculs computationnels spécifiquement pour déterminer sa structure géométrique optimale et la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôte et invitée. Ces méthodes sont également utilisées pour décrire les changements subis par m-RM suite de la complexation, ainsi que quelques propriétés électroniques et thermodynamiques.

## V.2. Méthodologie de calcul

Tous les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel Gaussien 09 [4]. La structure initiale de  $\beta$ -CD (Figure V.1b) est construite avec CS Chem3D Ultra [5] de la structure cristalline et entièrement optimisée par la méthode semi empirique PM6, tandis que la structure initiale de l'acide m-rouge de méthyle (m-RM) a été construite par le constructeur du module Hyperchem [6] (Figure V.1a), ensuite optimisée avec la méthode PM6.



**Figure V.1** : Les structures géométriques de la  $\beta$ -CD (b) et m-RM (a)  
Optimisées par PM6.

Le processus d'inclusion suivi dans notre travail a été décrit par Liu et al [7] dont lequel les oxygènes glycosidiques de la molécule hôte (β-CD) sont placés dans le plan XY, leur centre est défini comme le centre d'origine des coordonnées du système total.

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

Nous avons envisagé deux orientations d'inclusion pour s'introduire dans la cavité de la β-CD (Figure V.2)

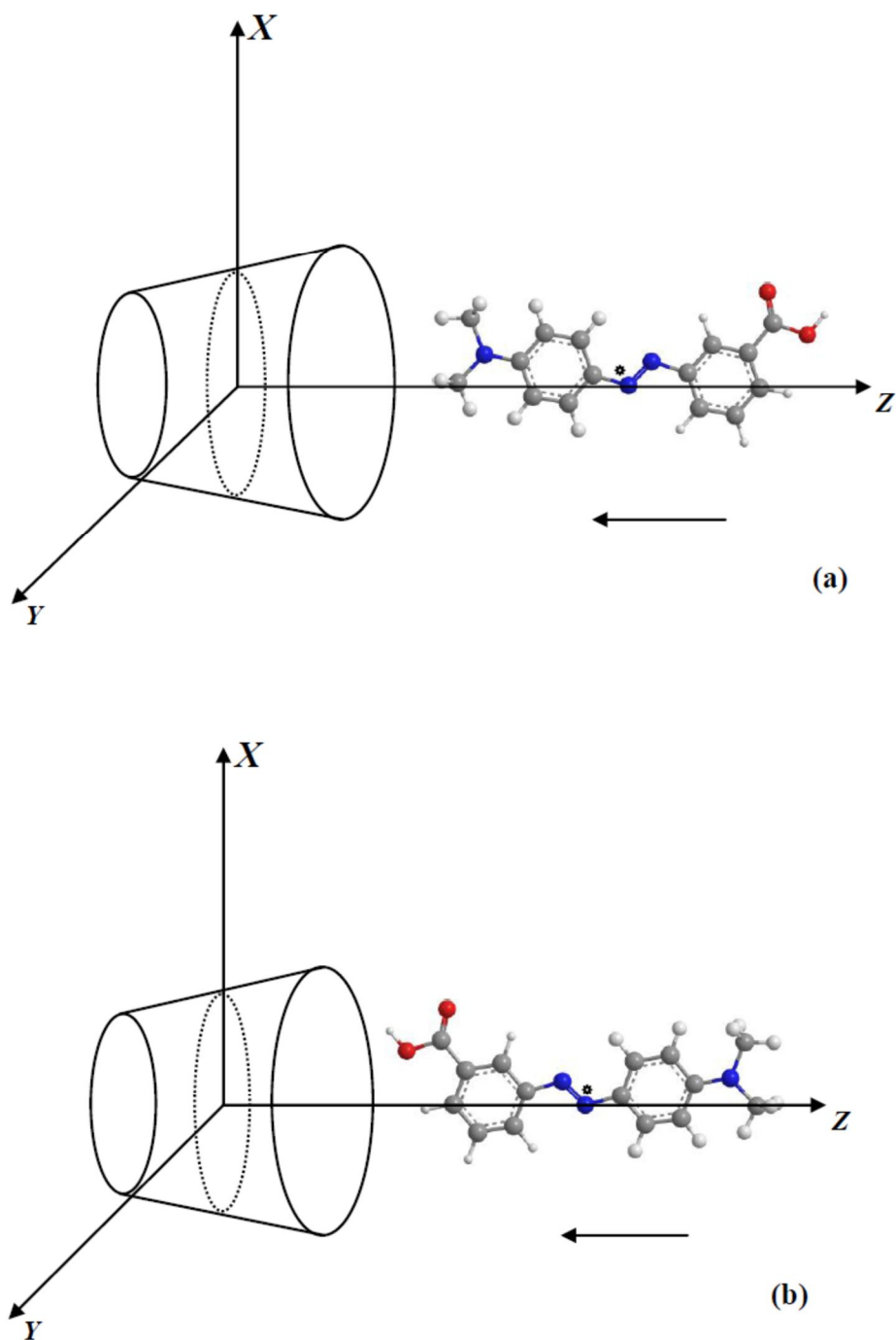
\* **L'orientation A** suivant la figure **V.2.a**

\* **L'orientation B** suivant la figure **V.2.b**

Le m-RM située à une distance de  $9\text{Å}$  de l'origine des coordonnées cartésiennes, est rapprochée manuellement de la cavité de la β-CD tout au long de l'axe OZ, par pas de  $1\text{Å}$  jusqu' au point  $-10\text{Å}$ .

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

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



**Figure V.2 :** Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion (a) l'orientation A et (b) l'orientation B.

### V.3. Analyse des résultats

On rappelle que l'énergie de complexation est obtenue à partir de l'équation (IV.1) [7] :

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

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

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

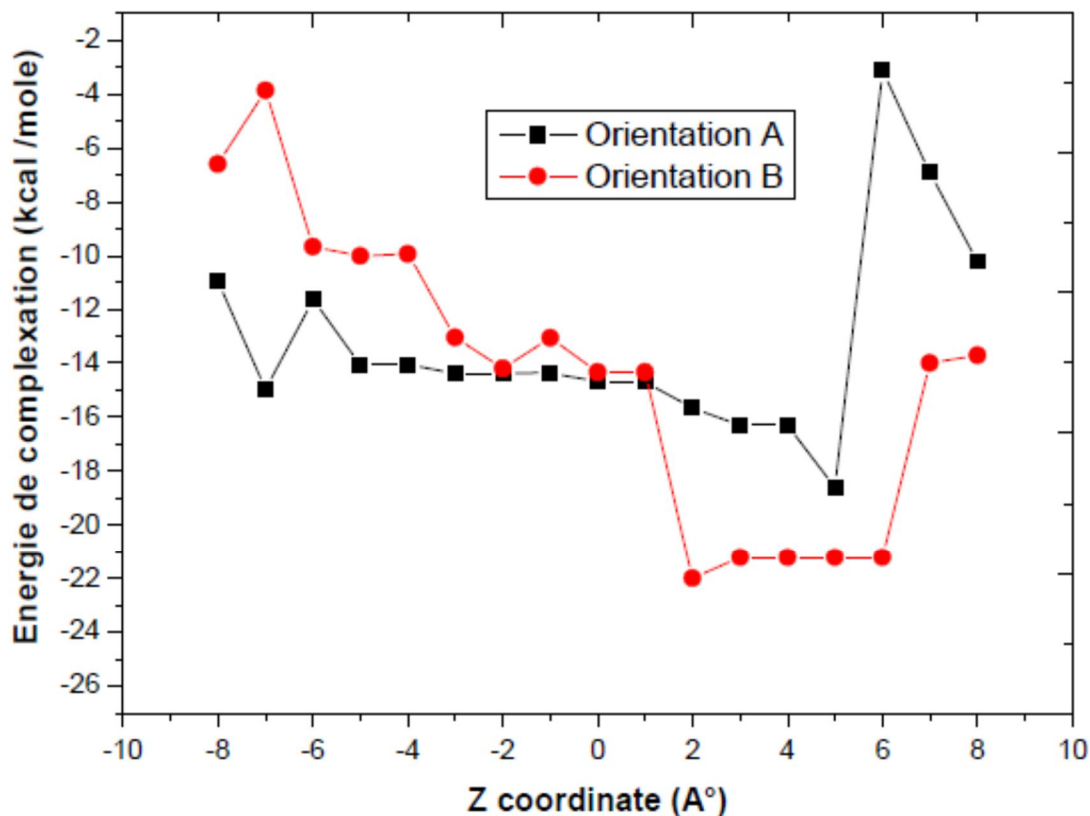
$E_{\text{complexe}}$  : L'énergie du complexe.

#### V.3.1. Recherche du minimum

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

Le processus d'inclusion est illustré sur la figure V.3. Pour l'orientation A le minimum est localisé au point  $Z = 5\text{Å}$ , position pour laquelle la molécule FF est totalement encapsulée dans la cavité de la β-CD ( $E = -18.61$  kcal/mol).

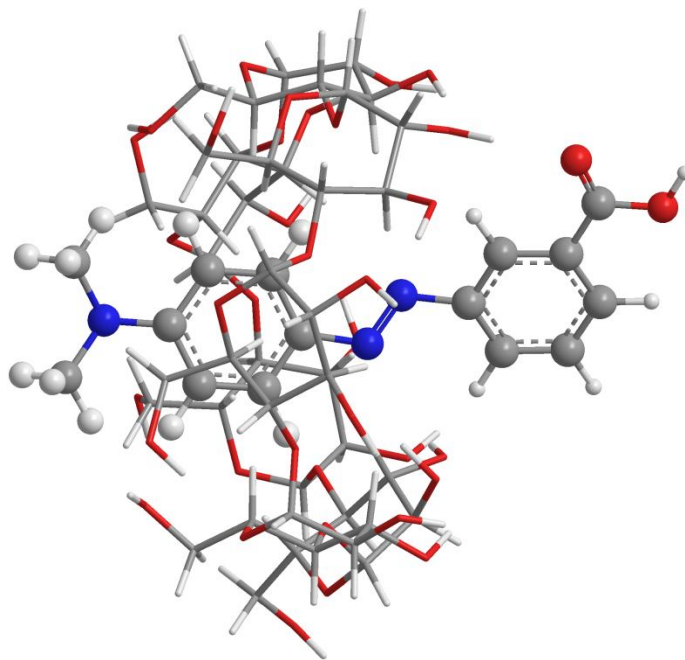
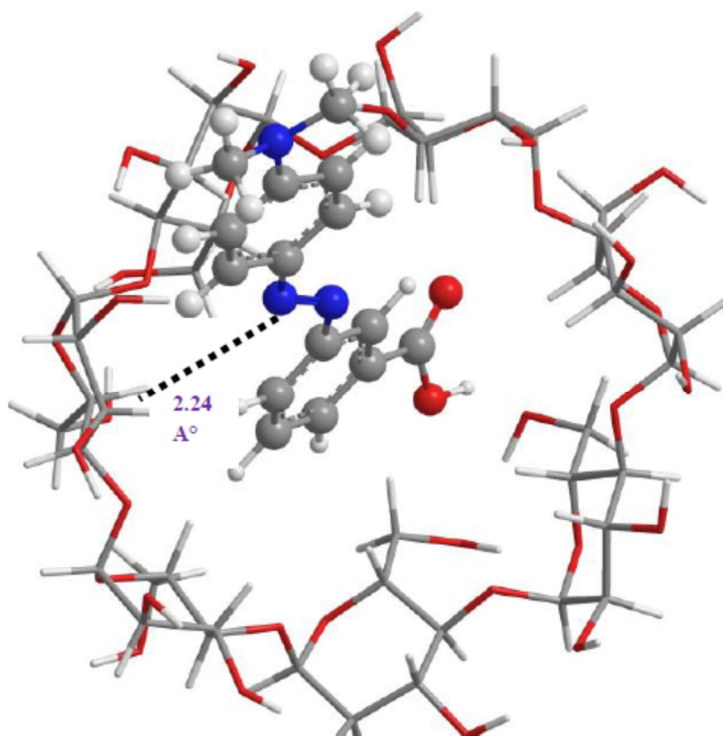
Pour le modèle B, le minimum est localisé à la distance  $Z = 2\text{Å}$ , l'énergie de complexation est de  $-21.81$  kcal/mol. On note que dans le processus d'inclusion, l'énergie de complexation est négative, ce qui nous permet d'affirmer que la complexation de m-RM dans la β-CD est thermodynamiquement favorable.



**Figure V.3 :** Les énergies de complexation du complexe d'inclusion m-RM / $\beta$ -CD à différentes positions (Z) pour les deux modèles, calculées avec la méthode PM6.

Les structures qui correspondent au minimum d'énergie dans les orientations A et B obtenues avec PM6 sont présentées sur la (Figure. V.4). Pour l'orientation B, la molécule invitée est encapsulée partiellement dans la cavité de la  $\beta$ -CD. L'analyse structurale d'orientation B correspond à la présence d'une liaison formée entre l'atome d'Azote N (158) de molécule invitée m-RM et l'atome d'hydrogène H(135) de la  $\beta$ -CD avec une distance de 2,24 Å (Figure. V.4).

Dans le cas d'orientation A aucune liaison hydrogène n'a été observée et la molécule invitée est encapsulée partiellement dans la cavité de la  $\beta$ -CD, ce qui explique pourquoi l'énergie de complexation dans le modèle B est inférieure à celle du modèle A.

**Orientation B****Orientation A**

**Figure V.4 :** La structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM6 pour les deux orientations.

**Tableau V.1 :** Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes m-RM /β-CD.

	<b>m-RM</b>	<b>B-CD</b>	<b>Orientation A</b>	<b>Orientation B</b>
E (Kcal/mole)	7.59	-1564.700	-1575.72	-1578.92
E <sub>Complexation</sub>			-18.61	- 21.81
E <sub>HOMO</sub> (eV)	-4.561	-10.757	-4.844	-4.694
E <sub>LUMO</sub> (eV)	-3.872	16.796	-3.732	-3.539
E <sub>HOMO</sub> -E <sub>LUMO</sub> (eV)	-0.689	-27.553	-1.112	-1.155
μ	-4.2165	3,02	-4.288	-4.1165
η	-0.3445	13,77	-0.556	-0.5775
S	-2.90275	- 3,02	-1.79856	-1.7316
ω	-25.80387	0,33	-16.535	-14.6714

Les énergies de complexation sont égales à -18.61kcal/mol pour l'orientation A et - 21.81 kcal/mol pour l'orientation B. On constate une différence d'énergie de 3,20 kcal/mol entre les deux orientations. En général, le complexe ayant la valeur d'énergie la plus négative est considérée comme le plus favorisé (orientation B).

Les énergies de la HOMO et LUMO sont des paramètres importants dans les calculs de la chimie quantique. L'HOMO représente la capacité pour donner un électron et LUMO représente la capacité pour gagner un électron. Le gap énergétique entre le HOMO et LUMO (E<sub>HOMO</sub>-LUMO) est un des facteurs de stabilité les plus importants des espèces chimiques [8].

La stabilité des produits chimiques est directement liée au gap énergétique E<sub>HOMO</sub>-E<sub>LUMO</sub> et de plus, les grandes valeurs du gap énergétique tendent à avoir de forte stabilité. Les résultats calculés sont rapportés dans le tableau V.1 Le gap énergétique E<sub>HOMO</sub>-E<sub>LUMO</sub> pour l'orientation B ' a été obtenu plus grand par rapport aux autres complexes, cela suggère que ce complexe est plus stable.

Pour les complexes les plus stables, les paramètres physiques tels que le potentiel chimique électronique ( $\mu$ ),  $\omega$  indice globale d'électrophilie ,hardness ( $\eta$ ) et la mollesse (S), sont déterminées selon les formules si dessous :

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

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

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

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

Les valeurs de  $\mu$  des complexes m-RM /  $\beta$ -CD, diffèrent des molécules invité isolé et 'hôte comme indiqué dans les tableaux V.1.

La molécule de m-RM à une valeur de  $\mu = -4.2165$  eV inférieure à celles de la  $\beta$ -CD ( $\mu = 3.02$  eV), le m-RM agit comme accepteurs d'électrons dans les complexes d'inclusion.

L'électrophilicité des composants a été calculé en utilisant l'équation (IV.1)

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

En fin, en se basant sur les résultats de l'étude semi-empirique PM6, tous les complexes d'inclusion ont montré des valeurs du moment dipolaire élevées par rapport à la molécule invitée isolée, tandis que pour les CDs les valeurs ont été supérieures ou inférieures. Ceci indique que la polarité de la cavité des CDs a changé après la complexation .

De ces résultats, nous pouvons conclure que les valeurs des moments dipolaires montrent une forte corrélation avec le comportement complexant de la molécule de m-RM.

### V.3.2. Analyse thermodynamique du processus de complexation de la $\beta$ -CD / m-RM

Pour étudier les paramètres thermodynamiques du processus de complexation, le calcul thermodynamique a été réalisé à une pression de 1 atm et une température de 298,15 K par la méthode PM6. Les grandeurs thermodynamiques : les variations d'enthalpie ( $\Delta H$ ), les changements d'énergie de Gibbs ( $\Delta G$ ) et les contributions d'entropie ( $\Delta S$ ) sont représentés dans le tableau V.5. L'énergie ( $\Delta G$ ), l'enthalpie ( $\Delta H$ ) et l'entropie ( $\Delta S$ ) pour tous les complexes d'inclusion sont plus négatives que les espèces isolées correspondantes. La variation négative

d'énergie ( $\Delta G$ ) des complexes d'inclusion signifie que l'inclusion est un processus spontané à la température ambiante.

Le complexe d'inclusion m-RM /β-CD (B) a une valeur négative de  $\Delta G$  plus basse (-2.73 cal/ mol) que le autres complexe m-RM /β-CD (A) , ce qui montre que son processus d'inclusion est plus spontané.

**Tableau V.2 :** Paramètres thermodynamiques pour la β-CD, m-RM , les complexes A et B calculés par la méthode PM6.

	m-RM	β-CD	Orientation A	Orientation B	Résultats de l'étude expérimentale [3]
H (Kcal/mole)	180.16	-840.48	-676.74	-680.42	
$\Delta H^\circ$ (Kcal/mole)			-16.42	-20.10	-88.90
G (Kcal/mole)	137.72	-968.41	-831.51	-833.42	
$\Delta G^\circ$ (Kcal/mole)			-0.82	-2.73	-88.95
S (cal/mole.K)	142.349	429.05	519.240	514.8.6	
$\Delta S^\circ$ (cal/mole.K)			-52.16	-56.60	1.67

## V.4 Les paramètres géométriques

Dans le tableau V.3, nous présentons les paramètres géométriques (Longueurs de liaison et angles dièdres) de la molécule m-RM avant et après complexation, calculés par la méthode PM6 pour les structures les plus stables dans les complexe A et B. À partir des résultats de m-RM complexée, il est clair que la structure géométrique est complètement altérée. Cette altération est très significative à travers la grande variation des angles dièdres de m-RM qui a subi une grande distorsion pour adopter une conformation spécifique menant à la formation du complexe le plus stable. Ces changements conformationnels de la molécule invitée sont dictés par l'adaptation stérique.

**Tableau IV.3** : les paramètres géométriques de la molécule m-RM

	<b>m-RM libre</b>	<b>Orientation A</b>	<b>Orientation B</b>
<b>Longueurs de liaison (Å)</b>			
C(148)-C(149)	1.4776	1.4748	1.4748
C(148)-O(155)	1.2100	1.2173	1.2173
C(148)-O(156)	1.3827	1.3745	1.3745
C(149)-C(150)	1.4018	1.3995	1.3995
C(149)-C(154)	1.4039	1.4063	1.4063
C(150)-C(151)	1.4071	1.4073	1.4073
C(150)-H(168)	1.0960	1.1025	1.1025
C(151)-C(152)	1.4083	1.4054	1.4054
C(151)-N(157)	1.4446	1.4401	1.4401
C(152)-C(153)	1.3965	1.3990	1.3990
C(152)-H(169)	1.0930	1.1002	1.1002
C(153)-C(154)	1.3966	1.3959	1.3959
C(153)-H(170)	1.0900	1.0912	1.0912
C(154)-H(171)	1.0934	1.0933	1.0933
O(156)-H(172)	0.9945	0.9980	0.9980
N(157)-N(158)	1.2591	1.2562	1.2562
N(158)-C(159)	1.4242	1.4328	1.4328
C(159)-C(160)	1.4142	1.4111	1.4111
C(159)-C(164)	1.4136	1.4126	1.4126
C(160)-C(161)	1.3832	1.3836	1.3836
C(160)-H(173)	1.0929	1.0962	1.0962
C(161)-C(162)	1.4257	1.4225	1.4225
C(161)-H(174)	1.0884	1.0971	1.0971
C(162)-C(163)	1.4260	1.4215	1.4215
C(162)-N(165)	1.3849	1.4027	1.4027
C(163)-C(164)	1.3837	1.3844	1.3844
C(163)-H(175)	1.0851	1.0980	1.0980
C(164)-H(176)	1.0942	1.0983	1.0983
N(165)-C(166)	1.4773	1.4860	1.4860
N(165)-C(167)	1.4788	1.4851	1.4851
C(166)-H(177)	1.1064	1.1099	1.1099

C(166)-H(178)	1.1041	1.1023	1.1023
C(166)-H(179)	1.1041	1.1036	1.1036
C(167)-H(180)	1.1016	1.1033	1.1033
C(167)-H(181)	1.1055	1.1016	1.1016
C(167)-H(182)	1.1055	1.1102	1.1102
<b>Angles de valence (°)</b>			
H(182)-C(167)-H(181)	108.5193	107.6621	107.6621
H(182)-C(167)-H(180)	107.5888	107.0528	107.0528
H(182)-C(167)-N(165)	110.8950	111.1982	111.1982
H(181)-C(167)-H(180)	107.5888	108.5297	108.5297
H(181)-C(167)-N(165)	110.8950	113.0605	113.0605
H(180)-C(167)-N(165)	111.2137	109.1291	109.1291
H(179)-C(166)-H(178)	108.8397	108.4506	108.4506
H(179)-C(166)-H(177)	107.4802	107.2849	107.2849
H(179)-C(166)-N(165)	110.6484	108.7985	108.7985
H(178)-C(166)-H(177)	107.4802	107.4848	107.4848
H(178)-C(166)-N(165)	110.6484	112.8984	112.8984
H(177)-C(166)-N(165)	111.6136	111.7270	111.7270
H(172)-O(156)-C(148)	111.9550	112.1082	112.1082
C(167)-N(165)-C(166)	115.5020	112.2303	112.2303
C(167)-N(165)-C(162)	121.5183	119.2490	119.2490
C(166)-N(165)-C(162)	122.9797	119.4067	119.4067
O(156)-C(148)-O(155)	118.7655	118.3614	118.3614
O(156)-C(148)-C(149)	111.5277	112.2539	112.2539
O(155)-C(148)-C(149)	129.7069	129.3846	129.3846
H(175)-C(163)-C(164)	119.0776	119.5235	119.5235
H(175)-C(163)-C(162)	120.6761	119.9118	119.9118
C(164)-C(163)-C(162)	120.2463	120.5643	120.5643
N(165)-C(162)-C(163)	120.5981	120.8636	120.8636
N(165)-C(162)-C(161)	120.7522	120.4932	120.4932
C(163)-C(162)-C(161)	118.6497	118.4078	118.4078
H(174)-C(161)-C(162)	119.8441	119.7040	119.7040
H(174)-C(161)-C(160)	119.6088	119.4463	119.4463
C(162)-C(161)-C(160)	120.5471	120.8493	120.8493
H(176)-C(164)-C(163)	120.0172	120.0984	120.0984
H(176)-C(164)-C(159)	119.1650	119.4289	119.4289
C(163)-C(164)-C(159)	120.8178	120.4677	120.4677
H(173)-C(160)-C(159)	119.3110	119.7672	119.7672
H(173)-C(160)-C(161)	120.1601	120.0014	120.0014
C(159)-C(160)-C(161)	120.5289	120.2285	120.2285
N(158)-C(159)-C(160)	114.9165	115.5066	115.5066
N(158)-C(159)-C(164)	125.8733	124.9787	124.9787
C(160)-C(159)-C(164)	119.2102	119.4725	119.4725
C(159)-N(158)-N(157)	118.2730	116.6291	116.6291
H(171)-C(154)-C(153)	120.7323	120.7188	120.7188
H(171)-C(154)-C(149)	119.5982	119.5461	119.5461
C(153)-C(154)-C(149)	119.6695	119.7352	119.7352
H(170)-C(153)-C(154)	119.8395	119.9714	119.9714
H(170)-C(153)-C(152)	119.7870	119.3436	119.3436
C(154)-C(153)-C(152)	120.3735	120.6842	120.6842
C(148)-C(149)-C(150)	118.0724	117.8965	117.8965
C(148)-C(149)-C(154)	121.2149	121.6681	121.6681
C(150)-C(149)-C(154)	120.7127	120.4350	120.4350
N(158)-N(157)-C(151)	117.1051	118.8957	118.8957
H(169)-C(152)-C(153)	120.4036	119.9236	119.9236
H(169)-C(152)-C(151)	119.6770	120.8328	120.8328
C(153)-C(152)-C(151)	119.9194	119.2436	119.2436
H(168)-C(150)-C(149)	120.4161	120.8036	120.8036

H(168)-C(150)-C(151)	120.3959	120.0232	120.0232
		119.1731	119.1731
C(149)-C(150)-C(151)	119.1880	126.0044	126.0044
N(157)-C(151)-C(152)	125.6559	113.1885	113.1885
N(157)-C(151)-C(150)	114.2071	120.7124	120.7124
C(152)-C(151)-C(150)	120.1370		
<b>Angles dièdres (°)</b>			
		-177.1513	-177.1513
O(155)-C(148)-C(149)-C(154)	180.0000	2.5989	2.5989
O(155)-C(148)-C(149)-C(150)	0.0000	2.7286	2.7286
O(156)-C(148)-C(149)-C(154)	0.0000	-177.5212	-177.5212
O(156)-C(148)-C(149)-C(150)	180.0000	-179.7470	-179.7470
C(149)-C(148)-O(156)-H(172)	180.0000	0.1476	0.1476
O(155)-C(148)-O(156)-H(172)	0.0000	1.3686	1.3686
C(154)-C(149)-C(150)-C(151)	0.0000	-178.7730	-178.7730
C(154)-C(149)-C(150)-H(168)	180.0000	-178.3848	-178.3848
C(148)-C(149)-C(150)-C(151)	180.0000	1.4736	1.4736
C(148)-C(149)-C(150)-H(168)	0.0000	-0.4328	-0.4328
C(150)-C(149)-C(154)-C(153)	0.0000	179.5355	179.5355
C(150)-C(149)-C(154)-H(171)	180.0000	179.3112	179.3112
C(148)-C(149)-C(154)-C(153)	180.0000	-0.7205	-0.7205
C(148)-C(149)-C(154)-H(171)	0.0000	-1.3148	-1.3148
C(149)-C(150)-C(151)-C(152)	0.0000	-177.9813	-177.9813
C(149)-C(150)-C(151)-N(157)	180.0000	178.8257	178.8257
H(168)-C(150)-C(151)-C(152)	180.0000	2.1592	2.1592
H(168)-C(150)-C(151)-N(157)	0.0000	0.3184	0.3184
C(150)-C(151)-C(152)-C(153)	0.0000	-179.6036	-179.6036
C(150)-C(151)-C(152)-H(169)	180.0000	176.5300	176.5300
N(157)-C(151)-C(152)-C(153)	180.0000	-3.3920	-3.3920
N(157)-C(151)-C(152)-H(169)	0.0000	-146.8002	-146.8002
C(150)-C(151)-N(157)-N(158)	180.0000	36.7428	36.7428
C(152)-C(151)-N(157)-N(158)	0.0000	0.6405	0.6405
C(151)-C(152)-C(153)-C(154)	0.0000	-179.6688	-179.6688
C(151)-C(152)-C(153)-H(170)	180.0000	-179.4368	-179.4368
H(169)-C(152)-C(153)-C(154)	180.0000	0.2540	0.2540
H(169)-C(152)-C(153)-H(170)	0.0000	-0.5867	-0.5867
C(152)-C(153)-C(154)-C(149)	0.0000	179.4454	179.4454
C(152)-C(153)-C(154)-H(171)	180.0000	179.7245	179.7245
H(170)-C(153)-C(154)-C(149)	180.0000	-0.2434	-0.2434
H(170)-C(153)-C(154)-H(171)	0.0000	176.8504	176.8504
C(151)-N(157)-N(158)-C(159)	180.0000	-8.5008	-8.5008
N(157)-N(158)-C(159)-C(164)	0.0000	173.8849	173.8849
N(157)-N(158)-C(159)-C(160)	180.0000	-0.5793	-0.5793
C(164)-C(159)-C(160)-C(161)	0.0000	-179.9593	-179.9593
C(164)-C(159)-C(160)-H(173)	180.0000	177.1754	177.1754
N(158)-C(159)-C(160)-C(161)	180.0000	-2.2046	-2.2046
N(158)-C(159)-C(160)-H(173)	0.0000	0.1314	0.1314
C(160)-C(159)-C(164)-C(163)	0.0000	179.3147	179.3147
C(160)-C(159)-C(164)-H(176)	180.0000	-177.3953	-177.3953
N(158)-C(159)-C(164)-C(163)	180.0000	1.7880	1.7880
N(158)-C(159)-C(164)-H(176)	0.0000	1.1054	1.1054
C(159)-C(160)-C(161)-C(162)	0.0000	-178.6723	-178.6723
C(159)-C(160)-C(161)-H(174)	180.0000	-179.5161	-179.5161
H(173)-C(160)-C(161)-C(162)	180.0000	0.7062	0.7062
H(173)-C(160)-C(161)-H(174)	0.0000	-1.1602	-1.1602
C(160)-C(161)-C(162)-C(163)	0.0000	173.3140	173.3140
C(160)-C(161)-C(162)-N(165)	180.0000	178.6169	178.6169
H(174)-C(161)-C(162)-C(163)	180.0000	-6.9089	-6.9089
H(174)-C(161)-C(162)-N(165)	0.0000	0.7077	0.7077

C(161)-C(162)-C(163)-C(164)	0.0000	-179.5171	-179.5171
C(161)-C(162)-C(163)-H(175)	180.0000	-173.7452	-173.7452
N(165)-C(162)-C(163)-C(164)	180.0000	6.0300	6.0300
N(165)-C(162)-C(163)-H(175)	0.0000	21.5546	21.5546
C(161)-C(162)-N(165)-C(166)	0.0000	165.9821	165.9821
C(161)-C(162)-N(165)-C(167)	180.0000	-164.1080	-164.1080
C(163)-C(162)-N(165)-C(166)	180.0000	-19.6806	-19.6806
C(163)-C(162)-N(165)-C(167)	0.0000	-0.2093	-0.2093
C(162)-C(163)-C(164)-C(159)	0.0000	-179.3871	-179.3871
C(162)-C(163)-C(164)-H(176)	180.0000	-179.9854	-179.9854
H(175)-C(163)-C(164)-C(159)	180.0000	0.8368	0.8368
H(175)-C(163)-C(164)-H(176)	0.0000	-27.4735	-27.4735
C(162)-N(165)-C(166)-H(177)	0.0000	93.8195	93.8195
C(162)-N(165)-C(166)-H(178)	119.6419	-145.7363	-145.7363
C(162)-N(165)-C(166)-H(179)	-119.6419	-174.2216	-174.2216
C(167)-N(165)-C(166)-H(177)	180.0000	-52.9286	-52.9286
C(167)-N(165)-C(166)-H(178)	-60.3581	67.5156	67.5156
C(167)-N(165)-C(166)-H(179)	60.3581	154.7333	154.7333
C(162)-N(165)-C(167)-H(180)	180.0000	-84.3865	-84.3865
C(162)-N(165)-C(167)-H(181)	-60.3205	36.8650	36.8650
C(162)-N(165)-C(167)-H(182)	60.3205	-58.4606	-58.4606
C(166)-N(165)-C(167)-H(180)	0.0000	62.4196	62.4196
C(166)-N(165)-C(167)-H(181)	119.6795	-176.3289	-176.3289
C(166)-N(165)-C(167)-H(182)	-119.6795		

## V.5. Analyse des orbitales de liaison naturelle (NBO)

Les interactions donneur-accepteur pour les liaisons hydrogène, d'une orbitale remplie du donneur d'électrons à une orbitale vide de l'accepteur d'électrons ont été réalisées à l'aide du programme NBO 3.1 implémenté dans le package Gaussian 09.

Dans l'analyse NBO, l'énergie de stabilisation ( $E(2)$ ) est utilisée pour caractériser l'interaction entre les orbitales NBO de type Lewis occupées et les orbitales NBO non-Lewis formellement inoccupées qui agissent sur la tendance à la délocalisation des électrons de la liaison (BD) ou de la non-liaison orbitales anti-liantes (LP) aux orbitales anti-liantes (BD).

Ainsi, l'énergie de stabilisation ( $E(2)$ ) est aussi généralement utilisée pour caractériser l'interaction de la liaison hydrogène entre une paire isolée (LP(Y)) d'un atome Y et une orbitale anti-liaison (BD\*(X-H)). Les énergies de stabilisation  $E(2)$  de deux modèles calculées à l'aide des méthodes de point unique R m062x /6-31G(d,p) dans le vide et dans l'eau sont présentées dans le tableau V.4.

**Tableau V.4 :** Interactions donneur-accepteur et énergies de stabilisation E (2) (kcal/mol)

Donneur	Accepteur	E(2)B3LYP/6-31G(d,p) (kcal/mol)
<b>Donneur de protons β-CD et accepteur de protons m-RM</b>		
σ (1) C 29 - H 109	σ * (1) C 158 - H 171	4.42
σ (1) O 69 - H 141	σ * (1) C 160 - H 177	4.61
LP (1) O 56	σ * (1) C 163 - H 178	1.55
LP (2) O 56	σ * (1) C 163 - H 178	3.51
LP (1) O 67	σ * (1) O 148 - H 182	3.48
LP (2) O 67	σ * (1) O 148 - H 182	4.66
LP (2) O 75	σ * (1) C 159 - H 174	6.59
<b>Donneur de protons m-RM et accepteur de protons β-CD</b>		
σ (2) C 155 - C 158	σ * (1) C 21 - H 100	2.51
σ (2) C 155 - C 158	σ * (1) C 33 - H 114	1.63
σ (1) C 158 - H 171	σ * (1) C 29 - H 109	3.73
σ (1) C 160 - H 177	σ * (1) O 69 - H 141	6.19
σ (2) C 165 - C 166	σ * (1) C 12 - H 52	1.08
LP (1) O 148	σ * (1) C 30 - O 68	1.15
LP (1) O 149	σ * (1) C 36 - H 117	1.46
LP (1) O 149	σ * (1) O 47 - H 128	2.92
LP (2) O 149	σ * (1) C 36 - H 117	2.67
LP (2) O 149	σ * (1) O 47 - H 128	2.38

Les interactions sont détaillées :

m-RM joue le rôle de donneur, l'importante liaison hydrogène intermoléculaire est observée entre LP (2) O 75 et σ \* (1) C 159 - H 174 avec une énergie égale à 6,59 kcal/mol.

D'autre part, lorsque le m-RM est un accepteur, la liaison H importante est formée entre σ (1) C 160 - H 177 et σ \* (1) O 69 - H 141 avec une énergie de 6,19 kcal/mol.

## **V.6 Conclusion**

Dans une étude expérimentale, Sa'ib J. Khouriet al. ont proposé un modèle d'inclusion du complexe m-rouge de méthyle /β-cyclodextrine (m-RM/ β-CD). Selon cette étude, ils confirment la formation du complexe d'inclusion avec une stœchiométrie 1:1.

L' étude théorique du complexe m-RM /β-CD en utilisant un ensemble de méthodes de calculs computationnels spécifiquement pour déterminer sa structure géométrique optimale et la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôte et invitée. Ces méthodes sont également utilisées pour décrire les changements subis par m-RM suite de la complexation, ainsi que quelques propriétés électroniques et thermodynamiques.

Les résultats indiquent que, par rapport à sa géométrie initiale, la molécule m-RM subit des changements substantiels dans certaines longueurs de liaison et angles dièdres après complexation, de sorte qu'elle peut adopter une conformation spécifique au sein de la cavité et que l'hôte moléculaire lui permet de former un complexe d'inclusion stable.

### **Références bibliographiques**

- [1] Clarke H. T. ; Kirner W. R (1941). "Rouge de méthyle". Synthèses organiques.; Volume collectif, 1, p. 374
- [2] Beyram, T. (2012). Traitement des polluants organiques persistants par décharges à barrières diélectriques (DBD) et par décharges glissantes (Glidarc) (Doctoral dissertation, Paris 6).
- [3] Khouri, S. I. J., Abdel-Rahim, I. A., & Shamaileh, E. M. (2013). A thermodynamic study of  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -cyclodextrin-complexed m-methyl red in alkaline solutions. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 77(1), 105-112.
- [4] Frisch, M. J. E. A., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Fox, A. D. (2009). Gaussian 09, revision D. 01.
- [5] Chem-Office 3D ultra, Version 10 Cambridge Software, 2006.
- [6] Hyperchem, Release 7.51 for Windows, Hypercube. Inc., 2002
- [7] Liu, L., Guo, Q.-X.: Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 50, 95–103 (2004)
- [8] Karelson, M., Lobanov, V. S., & Katritzky, A. R. (1996). Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *Chemical reviews*, 96(3), 1027-1044.

## **Conclusion générale**

L'objectif de ce travail est d'étudier la stabilité des complexes d'inclusion du chlorothalonil et le m-rouge de méthyle dans la  $\beta$ -CD par la détermination des structures géométriques optimales et par la description de la nature des interactions intermoléculaires entre la molécule hôte et invitée, les changements subis par le chlorothalonil et le m-rouge de méthyle suite à la complexation, ainsi que quelques propriétés électroniques et thermodynamiques.

Afin de reproduire les données expérimentales et prédire les différentes forces motrices impliquées lors de la formation de ces complexes d'inclusion, plusieurs méthodes théoriques ont été adaptées et mises en œuvre.

Notre première démarche a consisté en une recherche systématique suite à laquelle nous avons pu localiser le minimum préliminaire du complexe d'inclusion chlorothalonil et la  $\beta$ -cyclodextrine avec la méthode semi empirique PM6-DH+.

Les résultats obtenus avec les différentes approches, confirment que l'orientation la plus favorable correspond à celle où la molécule invitée est totalement séquestrée dans la cavité du macrocycle d'orientation A.

La stabilité des produits chimiques est directement liée au gap énergétique EHOMO-ELUMO. De plus, les grandes valeurs du gap énergétique tendent à avoir de forte stabilité. D'autre part, la déformation de la cavité de la  $\beta$ -CD indique que les groupements des hydroxyles secondaires et primaires jouent un rôle important dans la fixation de CHT.

A partir des calculs RMN par la méthode GIAO avec la base M062X/6-31G(d,p) une bonne corrélation linéaire a été établie entre l'expérimental et la théorie.

Dans la deuxième démarche, nous avons utilisé les méthodes de la chimie quantique pour modéliser le complexe d'inclusion m-RM /  $\beta$ -CD. La méthodologie adoptée à travers l'approche PM6, nous a permis de rationaliser la structure électronique et la géométrie du complexe, pour lesquelles nous avons constaté que les changements substantiels structuraux de la molécule m-RM sont à l'origine de son encapsulation dans la  $\beta$ -CD.

Les résultats confirment que l'énergie de complexation du complexe B est nettement plus favorable que celle du complexe A.

Les valeurs négatives calculées des enthalpies  $\Delta G$ ,  $\Delta H$  et  $\Delta S$  indiquent que la formation du complexe d'inclusion m-RM /  $\beta$ -CD, est un processus spontané.

L'étude de la réactivité chimique nous a permis à constater que la m-RM est plus électrophile que la  $\beta$ -CD. Sachant que plus l'indice d'électrophilie est important, plus le système est électrophile et plus l'énergie de stabilisation est importante. Sur la base de ce raisonnement, nous pouvons conclure que le complexe B est le plus stable et le plus électrophile.

L'écart énergétique HOMO-LUMO de chaque complexe suggère un changement substantiel dans la structure électronique de la molécule hôte. L'énergie de gap HOMO-LUMO du complexe B est plus important, par conséquent il est plus stable et moins réactif.