

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHESCIENTIFIQUE

Université du 20 août 1955 - SKIKDA



Faculté des
Sciences
Département de
Chimie

Mémoire de Master

Filière : Chimie - Spécialité : chimie des matériaux

Présenté par :

Mettoug chaima & Boulebnane leila

**Étude computationnelle des complexes d'inclusion de hexaflumuron dans
la β cyclodextrine (β -CD) utilisant les méthodes semi -empirique**

Soutenu le : 06/07/2022

Devant le jury :

Dr. Chekkal	MCB	Univ. de Skikda	Présidente
Dr. Naili	MCB	Univ. de Skikda	Rapporteuse
Dr. Bouaoud	MCB	Univ. de Skikda	Examinatrice

Année Universitaire : 2021/2022



Remerciment

Toute notre parfaite gratitude et remerciement a Allah le plus puissant qui nous a donne la farce, le courage et la volonté pour élaborer ce petit travail.

C'est avec une profonde reconnaissance et considération particulière que je remercie notre encadreur Dr.naili Pour son soutien, ces conseils judicieux et sa bienveillance durant l'élaboration de ce projet

Mes remerciements les plus distinguées vont à madame Dr.Bouaoud et Dr. Chekkel, Pour l'honneur qu'ils nous ont fait en participant à ce jury et d'examiner ce travail.

Nous exprimons nous gratitude et nous reconnaissance les enesiegants du département de chimie pour leur compétence et leur contribution à notre formation.

Dédicace

Grâce à Dieu, ce mémoire a été réalisé.

*C'est avec une très grande joie que je dédiec
travail : En premier À mes très chers parents
m'ont donné la vie, L'espoir, l'amour et m'ont
soutenu durant mes études.*

*Que dieu m'aide à leur rendre un peu de tout ce qu'ils
ont fait pour moi, que je remercie, pour leur patience,
leurs sacrifices et leurs encouragement que dieu vous
gardent inchallah.*

A toute mes amis sans exception

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long
de mon parcours scolaire À tous ceux qui m'ont encouragé
pendant les moments les plus difficiles.*

Phaima



Dédicace

Grâce à Dieu, ce mémoire a été réalisé.

*C'est avec une très grande joie que je dédiec
travail : En premier À mes très chers parentsq
m'ont donné la vie, L'espoir, l'amour et m'ont
soutenu durant mes études.*

*Que dieu m'aide à leur rendre un peu de tout ce qu'ils
ont fait pour moi, que je remercie, pour leur patience,
leurs sacrifices et leurs encouragement que dieu vous
gardent inchallah.*

Leila



Remerciements	I
Dédicace.....	II
Dédicace	III
Liste d'abréviation	IV
Liste des figures	IV
Liste des tableaux	IV
Sommaire	V
Introduction Général	1
Chapitre I : Cadre Théorique Et Démarche Méthodologique	3
I.1. Introduction	4
I.2. Les cyclodextrines	4
I.2.1. Histoire des cyclodextrines	4
I.2.2. Structure des cyclodextrines	4
I.2.3. Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines	5
I.2.3.1. Solubilité dans l'eau	5
I.2.3.2. Détection	6
I.2.3.3. Toxicité	7
I.3. Les domaines d'applications des cyclodextrines	8
I.3.1. Domaine Agroalimentaire et Alimentaire	8
I.3.2. Domaine Environnementale	9
I.3.3. Domaine cosmétique	9
I.3.4. Domaine en chimie analytique	9
I.3.5. Domaine pharmaceutique	9
I.3.6. L'application en polymérisation	10
I.3.7. Utilisation en dépollution de l'eau et de l'air	10
I.4. La molécule invitée-Hexaflumuron	11
I.4.1. Présentation	11
I.4.2. Fonctionnement du hexaflumuron	12
I.4.3. Effets de hexaflumuron sur environnement	12
I.3.4. Toxicité	12
Références chapitre I	13
Chapitre II : Les méthodes de calcul en chimie théorique	16

II.1. Les Complexes d'inclusion	17
II.1.1. Complexe d'inclusion	17
II.1.2. Forces Régissant du Complexation	17
II.2. Modélisation Moléculaire	18
II.2.1. Introduction	18
II.2.2. La mécanique quantique	19
II.2.2.1. Méthodes semi-empiriques	20
Références chapitre II	23
Chapitre III : Calculs, Résultats et discussion	25
III.1. Construction de la configuration d'inclusion.....	25
III.2. Résultats et Discussion	27
III.3. Analyses de réactivité moléculaire	31
III.4. Nature des interactions non-covalentes	35
III.5. Conclusion	36
Références chapitre III.....	37
Conclusion Générale	38
Résumé	39

Liste des abréviations

- **AM1**: Austin Model 1
- **CNDO** : Complete Neglect of Differential Orbital
- **HOMO** : Highest Occupied Molecular Orbital
- **INDO** : Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap
- **LCAO** : Linear Combinaison of Atomic Orbitals
- **LUMO** : Lowest Unoccupied Molecular Orbital
- **MINDO** : Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap
- **MNDO** : Modified Neglect of Differential Overlap
- **MOPAC** : Molecular Orbital PACKage
- **OM** : Orbitale moléculaire
- **MQ** : mécanique quantique
- **NDDO** : Neglect of Diatomic Differential Orbital
- **PM3** : Parameterized Model number 3
- **PM6** : Parameterized Model number 6
- **PM7** : Parameterized Model number 7
- **β -CD** : β -Cyclodextrin
- **HF**: Hexaflumuron.
- **TCE**: Transfert de charge base sur l'électrophilicité
-

Liste des figures

- **Figure I.1.** Représentation schématique des cyclodextrines.
- **Figure I.2.** Liaison Hydrogène intramoléculaire de B-Cyclodextrine.
- **Figure I.3.** Structure du Hexaflumuron.
- **Figure II.1.** Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion.
- **Figure III.1.** Processus d'inclusion de hexaflumuron dans le β - CD.
- **Figure III.2.** Energie de complexation des complexes hexaflumuron et β -CD à différentes positions (Z) utilisant les méthodes PM6, PM6-DH2 et PM7
- **Figure III.3.** Structure géométriques des complexes β -CD et hexaflumuron optimisées par les méthodes PM6, PM6-DH2 et PM7.
- **Figure.III.4.** Orbitales moléculaires frontières du complexe Hexaflumuron@ β -CD calculé par la méthode PM6_DH2.
- **Figure III.5.** Numérotions des atomes de complexes de Hexaflumuron/ β -CD.

Liste des tableaux

- **Tableau I.1.** Caractéristiques physi-chimiques des cyclodextrines.
- **Tableau III.1.** Principales données calculées pour le complexe Hexaflumuron et β -CD obtenues avec PM6, PM6-DH2 et PM7.
- **Tableau.III.2.** Longueur des liaisons H des structures optimisées du complexe HF@ β -CD

INTRODUCTION GENERALE

Située aux interfaces de la chimie, de la physique et de la biologie, la chimie supramoléculaire a connu un essor considérable au cours de ces deux dernières décennies [1]. Alors que la chimie est essentiellement dominée par les liaisons covalentes, la chimie supramoléculaire prolonge ce concept aux interactions intermoléculaires non covalentes entre deux ou plusieurs molécules dans le but de créer une association ou une structure organisée. Ainsi, cette chimie est basée sur des interactions entre molécules où aucune liaison covalente n'est établie entre les espèces qui interagissent [2].

Une grande partie des interactions gouvernant cette chimie peut être regroupées en deux grandes familles : les interactions de types hôte-invité et les interactions récepteur substrat [3].

Les cyclo dextrines sont des molécules intéressantes dans le domaine de la Technologie environnementale vu leur capacité à former des complexes avec des molécules peu hydrosolubles. Elles sont notamment utilisées pour favoriser la solubilité de substances actives insolubles en milieu aqueux, pour augmenter leur biodisponibilité, pour améliorer dans certains cas la stabilité (de molécules ou de formulations), pour diminuer des effets indésirables ainsi que pour leurs propriétés promotrices d'absorption.

L'encapsulation dans les cyclodextrines est gouvernée par des interactions entre les molécules invitées (la molécule complexée) et la molécule hôte (β -CD la molécule complexante) sans établissement d'aucune liaison covalente. Pour étudier la géométrie et identifier les différentes interactions entre ces deux partenaires la modélisation moléculaire retrouve un grand intérêt dans l'étude des complexes d'inclusion. Cette dernière 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.

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (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. Elle permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, mais ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

Le but de nos travaux est d'étudier la géométrie du complexe d'inclusion par les méthodes PM6 et PM6-DH2 entre le pesticide Hexaflumuron qui est un termiticide (un insecticide Spécifiquement utilisé sur les termites) et la molécule β -cyclodextrine afin de mettre en évidence les interactions qui régissent la stabilité du complexe formé. Nous avons structuré le travail en trois chapitres :

Le premier chapitre est concerné à la représentation de nos molécules (hôte et invitée) et leurs domaines d'applications, nous avons présenté dans le deuxième chapitre les différentes méthodes de la modélisation moléculaire utilisées dans les calculs numériques, Le troisième chapitre est réservé à la méthodologie suivie, les résultats obtenus ainsi que leur discussion pour les complexes d'inclusion du hexaflumuron dans la β -cyclodextrine. Une conclusion générale est présentée à la fin

Références

- [1] J. W. Steed, J. L. Atwood, Supramolecular chemistry, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England (2000).
- [2] J. M. Lehn, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1988), 27, 89.
- [3] J. M. Lehn, Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives, Weinheim VCH, New York (1995).

CHAPITRE I :

**Cadre théorique Et l'inclusion
moléculaire**

I.1. Introduction

Les cyclodextrines (CD) naturelles ou chimiquement modifiées font partie de la famille des « molécules- cages ». Elles sont connues pour leur aptitude à modifier les propriétés physico-chimiques (solubilité, stabilité,...) de nombreuses molécules organiques par formation des composés, ou complexes d'inclusion. 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.

Les cyclodextrines font l'objet, depuis les années 80, d'un grand intérêt de la part de la communauté scientifique internationale. Cela traduit depuis une vingtaine d'années par une production de plusieurs centaines de publications annuelles dans des revues appliquées et fondamentales.

I.2. Les cyclodextrines

I.2.1. Histoire des cyclodextrines

La cyclodextrine a été fabriquée pour la première fois par erreur en 1891 par Villiers. Celui-ci désirait réduire des dextrines grâce au *Bacillus amylobacter*. Il découvrit, qu'en plus du produit qu'il voulait obtenir, quelques beaux cristaux se formaient. Après les avoir analysés, Villiers découvrit que ce cristal était composé de plusieurs unités $(C_6H_{10}O_3).3H_2O$ et l'appela « *cellulosine* ». Apparemment, sa formation était due à l'impureté des cultures utilisées par Villiers qui devaient contenir des traces de *Bacillus macerans*.

Au début du XX^{ème} siècle, Schrödinger réussit à isoler plusieurs cyclodextrines mais n'en connaissait pas la structure. Il fallut attendre l'apparition des analyses au rayon X pour qu'en 1948 la structure macrocyclique des cyclodextrines soit déterminée [1].

I.2.2. Structure des cyclodextrines

Les CDs ont attiré l'attention des chercheurs grâce à leurs propriétés spécifiques qui sont principalement dues à leurs structures uniques. Ces molécules se présentent sous forme d'un cône tronqué à l'extérieur duquel se trouvent les groupements hydroxyles. La partie extérieure est donc hautement hydrophile. Les hydroxyles secondaires portés par les Carbones C2 et C3 (figure I.1) se situent sur le côté le plus large du cône appelé face secondaire tandis que les hydroxyles primaires en C6 se trouvent du côté le plus étroit (face primaire). La libre rotation des hydroxyles primaires diminue le diamètre effectif de la cavité du côté où ils se trouvent alors que les hydroxyles secondaires sont en position plus figée.

L'intérieur de la cavité est constitué par des atomes d'hydrogène portés par les carbones C3 et C5 ainsi que par les atomes d'oxygène participant à la liaison glycosidique ce qui lui confère un caractère apolaire (hydrophobe). C'est grâce à ce caractère amphiphile remarquable (hydrophile à l'extérieur hydrophobe à l'intérieur) que les CD sont capables d'inclure dans leur cavité apolaire des molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau (voir la figure I.1) [2].

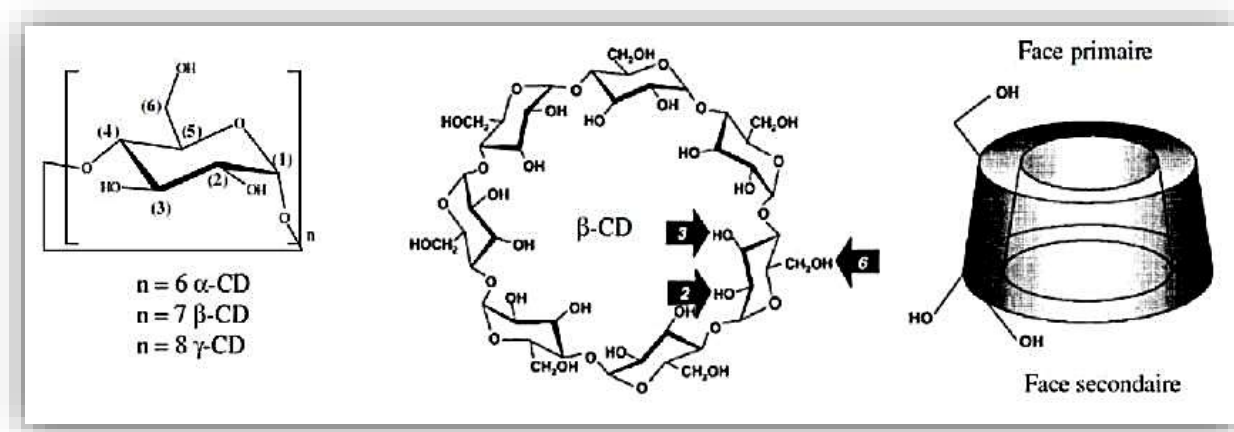


Figure I.1. Représentation schématique des cyclodextrines [2]

I.2.3. Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines

I.2.3.1. Solubilité dans l'eau

Les cyclodextrines n'ont pas un comportement comparable 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. Notons la faible solubilité dans l'eau de la β -cyclodextrine en comparaison des deux autres (Tableau I.1). 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.1).

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 [3]. Dans le cas de l' α -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 β -cyclodextrine, l' α -cyclodextrine possède ainsi une plus grande solubilité dans l'eau. De la

Même façon, la très grande solubilité de la γ -cyclodextrine est due à sa très grande flexibilité.

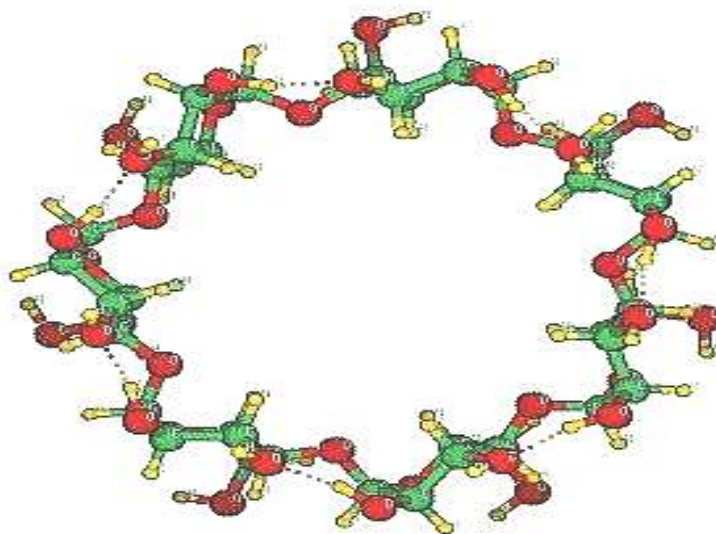


Figure I.2. Liaison Hydrogène intremoléculaire de B-Cyclodextrine [3]

Tableau I.1: Caractéristiques physi-chimiques des cyclodextrines [3]

Propriétés	α -CD	β -CD	γ -CD
Solubilité aqueuse g/mol à 25°C	145	18.5	232
pKa à 25°C	12.33	12.2	12.08
Hydratation (CD, nH ₂ O)	n=6 à 7	n=10 à 12	n=7 à 13
ΔH° (ionisation),(kcal/mol/K)	8.36	9.98	11.22
ΔS° (ionisation),(kcal/mol/k)	-13.8	-11.7	-14.7
ΔH° (solution),(kcal/mol)	7.67	8.31	7.73
ΔS° (solution),(kcal/mol/K)	13.8	11.7	14.7

I.2.3.2. Détection

La plus ancienne méthode pour la détection des cyclodextrines est basée sur la détection microscopique des cristaux iodés de l' α -cyclodextrine et cela après ajout d'une solution iodée à la solution de base Amidon-CGTase [4-5]. Depuis lors, une multitude de méthodes ont été développées. Parmi ces méthodes on cite entre autres : la détection par la méthode spectroscopique [6], par la méthode polarimétrique [7], la chromatographie à couches minces

[8], méthode de détection par HPLC [9-10] et par électrophorèse [11-12].

Toutes ces méthodes ont montré leur efficacité soit pour la détection des α , β , et γ -cyclodextrine, soit pour leur analyse.

II.2.3.3. Toxicité

Le profil toxicologique des trois cyclodextrines naturelles les plus communes et de certains dérivés chimiquement modifiées a été souvent passé en revue. En générale, les cyclodextrines naturelles et leurs dérivées plus hydrophiles sont capables de passer à travers les membranes biologiques lipophiles, telles la cornée, les muqueuses ou la peau, mais avec de grandes difficultés [13-14], ceci est dû dans la plupart du temps à leurs poids moléculaires qui limite ce passage.

Les cyclodextrines ont longtemps été accusées de provoquer des irritations lors de leur application cutanée [15], ceci étant lié directement à leur capacité à inclure les différents constituants des membranes biologiques. Ceci a été vite écarté car toutes les études de toxicité qui on suivit, ont démontré que l'administration orale de cyclodextrines est non- toxique, ceci étant dû à la très faible absorption gastro-intestinale (0,1 à 3%). Le caractère hémolytique des cyclodextrines est très bien connu mais n'apparait en fait qu'à de forte concentration : en effet à faible concentration (5 m mol pour l' α -CD et 10 m mol pour la β -CD) les cyclodextrines protègent les globules rouges contre l'hémolyse osmotique, qui est induite par la chaleur alors qu'à forte concentration elles provoquent l'hémolyse en complexant et relarguant le cholestérol des membranes cellulaires [16-17]. Cette action hémolytique est faible avec la γ -CD mais plus forte avec la α -CD et la β - CD. Cette propriété conditionne les effets des CD par voie intraveineuse ou intramusculaire.

I.3. Les domaines d'applications des cyclodextrines

Les cyclodextrines sont produites en quantité industrielles depuis 40 ans. De nombreuses branches de l'industrie (pharmaceutique, cosmétique, agroalimentaire, polymérisation, l'analyse en chimie analytique, catalyse, environnemental... 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.

I.3.1. Domaine Agroalimentaire et Alimentaire

L'industrie agroalimentaire a suscité un très grand intérêt, de ce fait, de nombreuses études ont été menées dans le but de promouvoir ce secteur qui est très important pour la survie de la race humaine. L'un des soucis majeurs que rencontrent les agriculteurs est le problème des insectes nuisibles comme les criquets et autres, qui dévastent chaque année leurs récoltes.

Pour pallier à cela, l'industrie des pesticides a connu elle aussi, un très grand développement, avec tous les inconvénients et les problèmes qui en découlent pour l'environnement.

A cet effet, l'utilisation des complexes d'inclusion de cyclodextrines pour leur capacité à diminuer les effets nocifs des pesticides ont été largement rapportés [18-19]. Les complexes utilisant la β -Cd, ont suscité une attention particulière, du fait qu'ils peuvent, d'une part, stabiliser les pesticides, et d'autre part, améliorer leur persistance [20-21]. Les pesticides organophosphorés sont les plus employés et cela pour leur grande efficacité. Mais ils présentent un inconvénient, qui est, celui d'être très peu solubles. Pour cela l'inclusion de ce composé à l'intérieur de la β -Cd augmente considérablement cette solubilité [22].

Les avantages de la β -Cd ne se limitent pas seulement à cela, d'autres études ont montré qu'elle pouvait augmenter la réactivité ainsi que la mobilité d'un nombre croissant de produits chimiques [23].

Dans l'industrie alimentaire, les cyclodextrines ont trouvé de nombreuses applications. Elles forment des complexes d'inclusion avec une variété de molécules comprenant des graisses, des arômes et des colorants. Elles sont utilisées pour supprimer et masquer les composants indésirables et pour protéger les arômes [24]. Ces arômes naturels et artificiels sont des huiles ou des liquides volatils, et leur complexation avec des cyclodextrines fournit une alternative prometteuse aux technologies conventionnelles d'encapsulation pour leur protection. Par exemple, la complexation des édulcorants tels que l'aspartame avec la cyclodextrine stabilise et améliore son goût, elle élimine également le goût amer d'autre édulcorant tel que le rubusoside. Par exemple, les flavonoïdes et les trapézoïdes sont bons pour la santé en raison de leurs propriétés antioxydants et antimicrobiennes mais ils ne peuvent pas être utilisés comme des produits alimentaires à cause de leur faible solubilité et leur goût amer [25].

I.3.2. Domaine Environnementale

Les cyclodextrines peuvent jouer un rôle important dans la science environnementale en termes de solubilisation des contaminants organiques, de l'enrichissement et du déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol, de l'eau et de l'atmosphère [26]. Les cyclodextrines sont également utilisées dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminant [27].

Les eaux usagées contenant des composés aromatiques inacceptables tels que le phénol, le p-chlorophénol et le benzène, peuvent être débarrassées de ces produits par le traitement avec la B-CD [28].

Un rôle important des CDs dans la protection de l'environnement est son utilisation dans la formulation d'insecticide.

I.3.3. Domaine cosmétique

Dans l'industrie cosmétique et dans la parfumerie, les cyclodextrines sont utilisées pour diminuer la volatilité des parfums et ainsi les relarguer instantanément en se reposant sur le phénomène de relargage contrôlé (controlled release), ce qui permet la stabilité, la protection et la diffusion des senteurs [29].

I.3.4. Domaine en chimie analytique

Les cyclodextrines sont largement utilisées en chimie analytique, notamment en HPLC et en électrophorèse capillaire, greffées à la phase stationnaire ou diluées dans la phase mobile [30]. 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.

I.3.5. Domaine pharmaceutique

Les cyclodextrines sont des molécules intéressantes pour la formulation de médicaments, c'est pourquoi elles sont couramment utilisées dans le domaine de l'echnologie pharmaceutique.

Les principales applications de ces excipients résident dans leur capacité à solubiliser des substances actives peu solubles en milieu aqueux et à améliorer potentiellement la biodisponibilité de molécules hydrophobes.

Elles permettent parfois d'augmenter la stabilité de diminuer la perception du mauvais goût voire les effets indésirables de certains principes actifs. De nombreux complexes à base de cyclodextrines ont été étudiés en solution ou à l'état solide. Pour être délivrés par différentes voies d'administration Certaines de ces « associations » sont disponibles sur le marché pharmaceutique [31].

I.3.6. L'application en polymérisation

L'utilisation de la β -CD comme molécule hôte en polymérisation est très largement répandue, et cela est dû, à sa facilité d'accommodation avec différentes molécules invitées. L'un des buts les plus attractifs qu'un chimiste aspire à atteindre, est de pouvoir synthétiser des matériaux capables de remplir à la perfection le rôle d'anticorps ou de récepteurs biologiques. Nombreux anticorps ont été synthétisés avec succès [32-33]. Ces synthèses se basent sur une technique de polymérisation des monomères comportant la fonction qui confère au polymère sa propriété. L'une des études les plus intéressantes dans ce domaine, est la synthèse de récepteurs de cholestérol [34] qui sont des constituants indispensables à la bonne marche des cellules. Pour cela un monomère de cholestérol a été greffé sur les parois de la β -Cd [35], ce qui a montré son aptitude à la formation de complexes du type 3 :1 (1 cholestérol / 3 β -Cd) et cela dans un solvant approprié [36].

On obtient par-là, une longue chaîne de polymère à usage de récepteur. Cette chaîne de polymère est constituée d'une série décomplexes du type 3 :1 liés entre eux, tel que le cholestérol adsorbé au cours de la polymérisation est facilement éliminé par ajout d'éthanol. Cette étude est intéressante, car l'utilisation de ces récepteurs de cholestérol est très largement répandue surtout dans l'industrie alimentaire [37].

I.3.7. Utilisation en dépollution de l'eau et de l'air

Les cyclodextrines sont couramment utilisées pour le traitement de l'eau. Elles retiennent beaucoup de pesticides, d'insecticides, de métaux ou de composés organiques toxiques comme des phénols purifiant ainsi l'eau courante.

Elles décontaminent également l'air de composés volatils toxiques voir même cancérigènes comme les PAHs (Polycyclic Aromatic Hydrocarbon) [38].

I.4. La molécule invitée-Hexaflumuron

I.4.1. Présentation

L'hexaflumuron est un termiticide (un insecticide spécifiquement utilisé sur les termites). Le produit chimique est utilisé dans le cadre d'un système d'inspection, de surveillance et d'appâtage des termites. C'est la première matière active homologuée par l'EPA comme pesticide à risque réduit.

Un pesticide à risque réduit L'EPA estime que les solutions de rechange existantes présentent moins de risques pour la santé humaine et l'environnement [39].

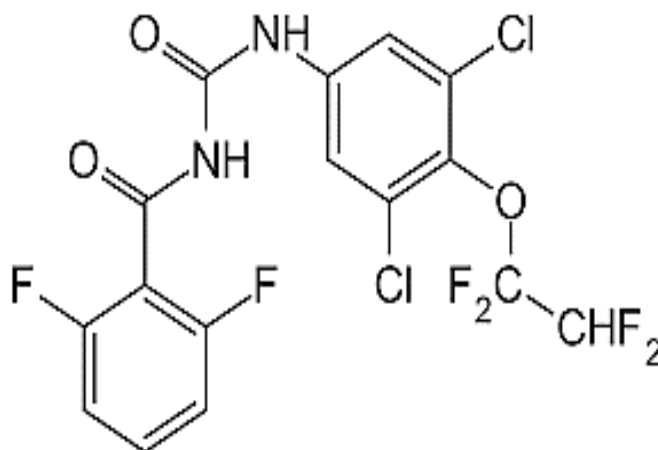


Figure I.3. Structure du Hexaflumuron

I.4.2. Fonctionnement du hexaflumuron

L'hexaflumuron est un régulateur de croissance des insectes qui agit en arrêtant la croissance de l'insecte. Il interfère avec la synthèse de chitine, dont les termites ont besoin pour former un nouvel exosquelette.

L'hexaflumuron fait partie d'un système de surveillance des ravageurs et est utilisé de façon sélective dans les stations d'appâtage où le termite l'activité est présent. Les termites sont des insectes sociaux qui partagent la nourriture et les sites d'alimentation. Les termites les nids s'accouplent aux sites d'alimentation en laissant une piste chimique sur le site. Après quelques termites se nourrissent de la On s'attend à ce que les autres membres de la colonie se nourrissent également de l'appât hexaflumuron.

Les opérateurs de lutte antiparasitaire utilisent l'hexaflumuron dans le cadre d'un système d'appâtage hors sol et souterrain. Le placer dans des points d'appât inviolables où les termites le consomment.

I.4.3. Effets de hexaflumuron sur environnement

Dans le sol anaérobie, l'hexaflumuron a une demi-vie de 40 à 64 jours [40]. l'hexaflumuron a une faible mobilité dans le sol. Il se lie fortement à particules de sol et n'est pas très soluble dans l'eau. Il est probable contaminer les eaux de surface ou souterraines [40].

I.4.4. Toxicité

La substance du Hexaflumuron est très toxique pour les organismes aquatiques. Une bioaccumulation de ce produit chimique peut se produire dans les poissons. La substance peut causer des effets à long terme sur l'environnement aquatique.

- [1] E. M. Martin Del Valle, Cyclodextrins and their uses: a review, *Process Biochemistry* 2004, 39:1033-1046.
- [2] C. Mitropoulos, Mémoire de MaGISTER "Insertion de cyclodextrines amphiphiles dans des membranes lipidiques "Université de strasbourg, (2011).
- [3] Merli, M P. Energétique des interaction moléculaire eau/Cyclodextrines. Thèse Laepsi. Lyon: insa de Lyon., 1998, 6, 250.
- [4] E. B. Tilden, C. S. Hudson. *J. Bacteriol.* 1942, 43, 527.
- [5] A. G. Lane, S. J. Pirt, *J. Appl. Chem Biotechnol.* 1971, 21, 330.
- [6] M. Makela, T. Korpela, J. Puisto, S. Laakso, *J. Agric. Food. Chem.* 1988, 36, 83.
- [7] S. Laakso, P. Leivo, M. Makela, T. Korpela. *Starch.* 1984, 36, 432.
- [8] P. K. Zarzycki, J. Nowakowska, A. Chmielewska, H. Lamparczyk. *J. Planar Chromatogr.* 1995, 8, 227.
- [9] D. Penninga, B. Strokopytov, H. J. Rozeboom, C. L. Lawson, B. W. Dijkstra, J. Bergsma, L. Dijkhuizen. *Biochemistry.* 1995, 34, 3368.
- [10] P. Y. Grosse, F. Pinguet, J. M. Joulia, C. Astre, F. Bressolle. *J. Chromato.* 1997, B 694, 219.
- [11] B. Chankvetadze, G. Endresz, G. Blanschke, M. Juza, H. Jakubetz, V. Schurig. *Carbohydr. Res.* 1996, 287, 139.
- [12] K. L. Larsen, F. Mathiesen, W. Zimmermann. *Carbohydr. Res.* 1997, 298, 59.
- [13] T. Loftsson and H. Friðriksdóttir. *Int. J. Pharm.* 1998, 163: 115-121.
- [14] M. E. Brewster and T. Loftsson. *P. Gupta and G. Brazeau, Eds. Interpharm Press, Denver, USA. 1999: 307-336.*
- [15] T. Loftsson, S. Byskov Vogensen, M. E. Brewster, F. Konráðsdóttir. *J. Pharm. Sci.* 2007, 96: 2532-2546.
- [16] T. Loftsson. *Pharm. Technol. Europe.* 1999, 11(10): 20-32.
- [17] T. Loftsson. *Cyclodextrin News.* 2001, 15: 23-24.
- [18] M. Kamiya, S. Mitsuhashi, W. Makino. *Chemosphere.* 1992, 25 : 783 -796.
- [19] M. Kamiya, K. Nakamura. *Environ. Inter.* 1995, 21 : 299- 304.
- [20] Y. Kinamite, Y. Katsuda. *Denpun. Kagaku.* 1984, 31 : 112-116.
- [21] L. Sente, J. Szejtli. *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 3: 503-514.
- [22] S. Ishiwata, M. Kamiya. *Chemosphere* 1999, 38 (10): 2219-2226.
- [23] M. Kamiya, K. Nakamura, C. Sasaki. *Chemosphere.* 1994, 28: 1961-1966.

- [24] N.Prasad, D.Strauss, G.Reichart. *European Patent*1. 1999: 84,625.
- [25] H.Sumioshi. *Nippon Shokuhin Shinsozai Kenkyukaishi*.1999, 2:109-144.
- [26] Wu. C, Fan. J, Shauichuli Jishu,24,6770,1998.
- [27] Parrish.MA, cyclodextrins-a review available from sterling organics. Newcastleupon- Tyne NE3 3TT. England 1988.
- [28] Kamiya. M, Kameyama.K, Ishiwata. S, Chemosphere,2001, 42:251-255.
- [29] H.J.Bushmann, E.Schollmeyer. *J. Cosmetic Sci.* 2002, 5,1:85-191.
- [30] Szejtli, J. *Cyclodextrin Technology*, Kluwer, Dordrecht.1988,3, 211.
- [31] Szejtli, J. *Cyclodextrin Technology*, Kluwer, Dordrecht. 1988,3, 211.
- [32] Y.Kato,M.M.Conn,J.Rebek.*J.Am.Chem.Soc.*1994,116,3279.
- [33] Y. Kato,M.M.Conn,J.Rebek.*J.Proc.Natl.Acad.Sci.*1995,92,1208.
- [34] H.Asanuma , M.Kakazu,M.Shibata,T.Hishiya,M.Komiyama.*Supramolecular Science*. 1998, 5 : 417-421.
- [35] B.R.Peterson,F.Diederich.*Chem.Int.Ed.Engl.*1994,33,162.
- [36]P.Claudy,J.M.Letoffe,P.Germain,J.P.Bastide,A.Bayol, S.Blasquez,B.J.Gonzale.*Thermal.Anal.*1991,37,2497.
- [37] D.G.Oakenfull,R.J.Pearce,G.S.Sidhu.*Aust.J.Daivy.Technol*,1991,46,110.
- [38] Voilley et Patrick Etiévant, Flavour in food, *CRC Press, Woodhead publishing limited*, 223p, 2006: 218-19.
- [39] *Reducing Pesticide Risk*; U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs: Washington, D.C. [http://www.epa.gov/oppfead1/cb/csb_page/qsas/reducfs.htm] 1997.
- [40] *The Environmental distribution of hexaflumuron*; Yon, D., Osborne, K., MCGibbon,A., Baloch, R. and Lacey R.; Brighton Crop Protection Conference Pests and Diseases, 1992.

CHAPITRE II :

Résumé sur les méthodes de calcul en chimie théorique

II.1. Les Complexes d'inclusion

II.1.1. Complexe 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 [1]. Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé (**Figure II.1**).

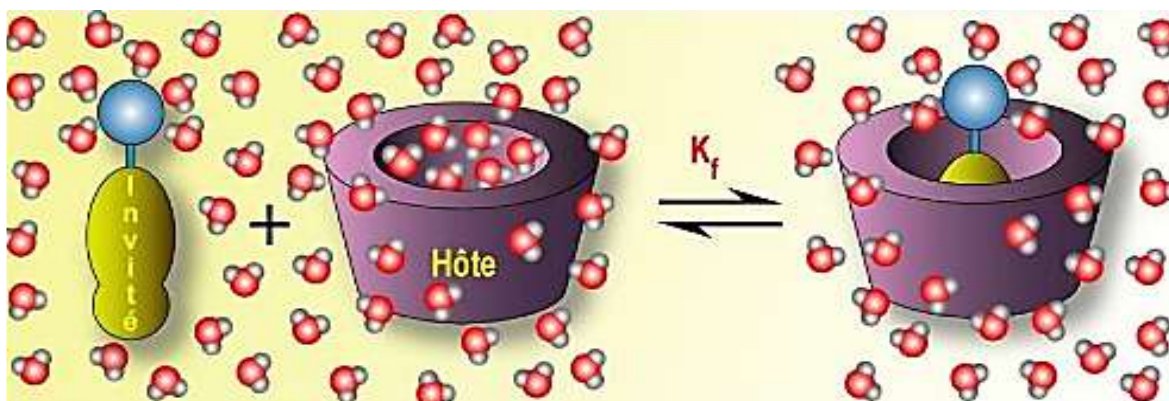


Figure II.1. Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion [1]

II.1.2. Forces Régissant du Complexation

Le phénomène de complexation est la résultante de nombreuses interactions mettant en jeu la molécule hôte, la molécule invitée et le solvant conduisant à l'état thermodynamique le plus stable. La nature et l'importance relative des différents phénomènes responsables de la formation d'un complexe CD-Invitée sont encore mal connues. Les interactions les plus étudiées sont les suivantes [2] :

- Interactions électrostatiques (ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle).
- Interaction de van der Waals (dipôle-dipôle induit, dipôle induit- dipôle induit).
- Interaction hydrophobes.
- Liaisons hydrogènes.

Pour certains chercheurs, le phénomène régissant la complexation serait la substitution des molécules d'eau présentes dans la cavité par la molécule invitée. Ces molécules d'eau se trouvent dans un état énergétique défavorable à cause des interactions polaire- apolaires et leur exclusion s'accompagne d'une diminution de l'enthalpie [3].

Toutefois, d'autres chercheurs avancent le fait, que ces molécules d'eau forment des liaisons hydrogènes avec leurs voisines et donc, ne constituent pas un facteur déterminant lors de la complexation mais peuvent intervenir dans l'orientation relative des deux molécules [4-2]. De même, la modification des contraintes conformationnelles de la CD ne semble pas être déterminante mais permet par contre de maximiser les différentes interactions entre la molécule invitée et la CD.

Par contre, les interactions hydrophobes et de van der Waals semblent être les plus importantes [2]. L'existence d'interactions hydrophobes est vérifiée par plusieurs observations : la complexation de la molécule invitée concerne généralement sa partie la plus apolaire et la complexation est corrélée à l'hydrophobie de celui-ci.

En plus des interactions discutées ci-dessus, la complexation fait intervenir des paramètres stériques, c'est-à-dire les dimensions et la géométrie des deux molécules qui interagissent [3]. La cavité doit être assez grande pour contenir la molécule invitée ou au moins une partie, mais pas trop grande pour que cette molécule ne se contente pas de traverser la cavité sans y établir d'interactions. Nous avons montré dans le Chapitre I, que les trois CDs ont des cavités de tailles différentes. Cela a pour conséquence que l' α -CD complexe d'avantage les molécules de faibles masses moléculaires ou ayant une chaîne aliphatique, le β -CD complexe les molécules aromatiques ou hétérocycliques tandis que le γ -CD complexe des molécules plus grosses [5].

II.2. Modélisation Moléculaire

II.2.1. Introduction

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. La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semiempirique,...) 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 expérimentales sont complémentaires.

II.2.2. La mécanique quantique

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

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [6].

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [7].

Les méthodes de la chimie quantique se basent sur divers formalismes mathématiques dans lesquels il s'agit d'appliquer l'équation de Schrödinger en prenant en compte toutes les interactions entre les particules constituant les systèmes étudiés Mais il était impossible d'atteindre les solutions exactes de cette équation et cela a incité les chimistes et les physiciens théoriciens (Kohn, Sham, Fermi, Born, Oppenheimer, Hartree...) à développer un ensemble de méthodes et d'approches afin d'obtenir les observables de la mécanique quantique. Les performances de ces méthodes dépendent essentiellement de l'élaboration de techniques d'approximation fiables.

Au commencement le développement de la mécanique quantique a connu deux évènements majeurs au début du vingtième siècle avec la découverte de la quantification du rayonnement du corps noir par le physicien Max Planck et par l'explication de l'effet photo-électrique par Albert Einstein.

Dans les années 1920 Erwin Schrödinger [8] émet une formulation mathématique du mouvement d'un ensemble d'électrons et d'atomes sous la forme d'une équation d'onde. Cette dernière constitue l'équation centrale de la chimie quantique, mais en effet elle n'est soluble exactement que pour des systèmes atomiques ou moléculaires n'ayant qu'un seul électron. Pour des systèmes possédant un nombre d'électrons plus important, on se contente d'une solution approchée. Dès lors l'objectif des théoriciens est d'obtenir de l'équation de Schrödinger une solution qui soit la plus proche possible de la solution du système physique réel.

La résolution de l'équation peut, en toute rigueur, décrire parfaitement la matière dans toute sa complexité. Cette équation extrêmement complexe a pour première application la molécule de dihydrogène en 1927, menée parallèlement par Heitler et London d'une part [9] et Condon d'autre part [10]. Ces premiers calculs laissent alors entrevoir l'impossibilité d'une résolution analytique exacte pour des systèmes plus complexes et donc la nécessité d'établir des modèles et des approximations.

On distingue principalement trois niveaux d'approximation évaluant plus ou moins finement les interactions entre électrons, et permettant donc de traiter des systèmes de taille plus ou moins importante [11]. Par ordre d'approximation croissant :

- les méthodes ab-initio.
- les méthodes auto cohérentes.
- L'approximation d'orbitale
- L'approximation de born-oppeneimer
- Les méthodes semi-empiriques.

II.2.2.1. Méthodes semi-empiriques

Le nombre des intégrales biélectroniques, ainsi que la relative difficulté de leur calcul font des méthodes ab-initio une machine numérique sophistiquée dont l'usage est limité jusqu'à présent, au traitement de petits systèmes. Il ne faut pas non plus oublier que la méthode de HF ne tient pas compte de la corrélation électronique. L'introduction de l'interaction de configuration complique à souhait un calcul qui s'avère déjà bien laborieux. Il est évident que

les équations de Roothaan ont besoin d'être simplifiées pour diminuer le temps de calcul, et aussi, pour pouvoir introduire implicitement l'énergie de corrélation dans des modèles théorique simplifiés.

Les méthodes semi-empiriques ont toutes pour objectif la réduction du nombre des intégrales à calculer, en particulier les intégrales biélectronique. Le plus souvent ces méthode ont recours à l'approximation valentielle, selon laquelle, seules les orbitales de la couches de valence sont prise en considération. Les électrons internes sont traités dans le cadre de l'approximation dite de "cœur gelé", ainsi la plupart des méthodes semi-empiriques ne tiennent pas compte explicitement des effets de polarisation des électrons de cœurs et de la corrélation des mouvements des électrons de cœurs et des électrons de cœur-valence.

Tout de même ces effets sont introduits globalement par le moyen d'une paramétrisation adéquate de ces méthodes.

– Approximation CNDO: (Complete Neglected of Differential Overlap) Première méthode semi-empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Cette méthode [12] repose sur des hypothèses simplificatrices beaucoup plus sévères.

– Elle tire son nom du fait que toutes les intégrales biélectroniques qui dépendent du recouvrement et densités de charge entre des atomes différents sont nulles.

– Approximation MNDO: (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977 [13]. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) [14] qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.

– Approximation AM1: (Austin Model 1) [15] Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.

– Approximation PM3: (Parametric Method 3) [16-17] Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1.

– Approximation PM6: (Parametric Method 6) La méthode la plus récente proposée par James J. P. Stewart en 2007 [18] utilisée en chimie quantique, réécrite à partir de la base avec un nouveau paramétrage plus précis pour tous les principaux éléments et les métaux de transition. De plus de 9000 composés ont été utilisés pour développer la nouvelle méthode PM6 à partir de PM3 et PM5. Cela se compare à seulement 39 composés utilisés à MNDO environ 200 composés utilisés à AM1, et d'environ 500 composés utilisés en PM3.

– Approximation PM6-DH2: Utiliser la méthode semi-empirique PM6-DH2 au lieu du modèle par défaut PM7. Il combine le modèle PM6 avec le modèle DH2 pour les corrections interatomiques par paires pour la dispersion et la liaison hydrogène. Voir l'aperçu du modèle pour une comparaison des différents modèles disponibles dans MOPAC.

- [1] Sanger, W. ; Jacob, J. ; Gessler, K. ; Steiner, T. ; Hoffmann, D. ; Sanbe, H. ; Koizumi, K. ; Smith, S. M. ; Takaha. T. *Chem. Rev.* 1998, 1787,98.
- [2] K.Connors.*Chem.Rev.*1997,97, 1321357.
- [3] L. Liu, Q-X. Guo. *J.Incl.Phenom.* 2002, 42: 1-14.
- [4] J. Szejtli.*Chem. Rev.*1998, 98 :1743-1753.
- [5] E. Martin del Valle.*Proc. Biochem.* 2004,39 : 1033-1046.
- [6] H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Chapitre 3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal, 1996.
- [7] B.Donald, K. Boyd. B. Lipkowitz. *J. Chem. Educ.* 1982, 59 : 269.
- [8] E. Schrödinger, An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molécules, *Phys. Rev.* (1926). 28, 1049
- [9] W.Heitler, F. London. *Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei.* 1927, 44 : 455-472.
- [10] E. Condon, U. Proc. Nat. Ac. Sc. U.S.A. 1927, 13 : 466-470.
- [11] Boucekkine G. Méthodes de la chimie quantique. Techn. Ing. AF6050, 2007.
- [12] J. A Pople, D. A. Santry and G. A. Segal. *J. Chem. Phys.* 1965, 43: 5129.
- [13] M. J. S. Dewar, W. Thiel. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99: 4899-4907.
- [14] J. A. Pople, G. A. Segal. *J.Chem. Phys.* 1966, 44: 3298.
- [15] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 1985,107 : 3902-3909.
- [16] J. P. Stewart. *J. Comput. Chem.* 1989, 10: 209-220.
- [17] J. J. P. Stewart. *J. Comput. Chem.* 1989, 10: 221-264.
- [18] J. J. P. Stewart. *J. Mol Model.* 2007, 13: 1173.

CHAPITRE III :

Calculs, résultats et discussion

Ce chapitre est consacré aux résultats et discussion du travail entamé.

Récemment, Bhawna chaubey and Samanwita P al. [1] ont étudié expérimentalement l'encapsulation hexaflumuron avec la β -CD pour tester son affinité pour les CD. À notre connaissance, la complexation de CD avec Hexaflumuron (HF) n'a pas encore été étudiée théoriquement.

Nous proposons donc, d'envisager une étude théorique du complexe Hexaflumuron/ 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 l'HF suite de la complexation, ainsi que quelques propriétés électroniques.

III.1. Construction de la configuration d'inclusion

La publication récente de liu « cyclodextrin quantum chemistry » [2] rapporte la méthode la plus efficace dans la mise en œuvre d'une procédure, de formation d'une manière théorique, d'un complexe d'inclusion. La première étape consiste à choisir les modes d'introduction de la molécule invitée à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine.

Divers facteurs contribuent au choix du mode d'introduction, on peut citer : la symétrie de la molécule invitée, sa taille, la présence des cycles hydrophobes, groupements polaires et surtout les probabilité d'inclusion.

La deuxième étape est de construire la structure du Hexaflumuron en utilisant l'interface graphique du logiciel Hyperchem 7.5 (package de modélisation moléculaire) [3]. Le programme assigne des données standards à la structure dessinée (angle, distance. . .) et la transforme en une molécule à trois dimensions, tandis que la structure de la β -Cyclodextrine a été extraite du logiciel Chem-Office 3D ultra (version14, Cambridge Software) [4] en se basant sur les différentes données cristallographiques fournies par les auteurs. La β -Cyclodextrine et l'HF ont été optimisés avec les méthodes semi empirique PM6, PM6-DH2 et PM7.

Ces méthodes a été considéré comme un outil puissant dans l'étude conformationnelle des complexes et à la haute efficacité des calculs computationnels des systèmes de CD [5–6], pour cela elle a été choisi dans notre travail pour localiser le minimum globale du processus d'inclusion du Hexaflumuron et la β -CD. Tous les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel MOPAC2016 [7].

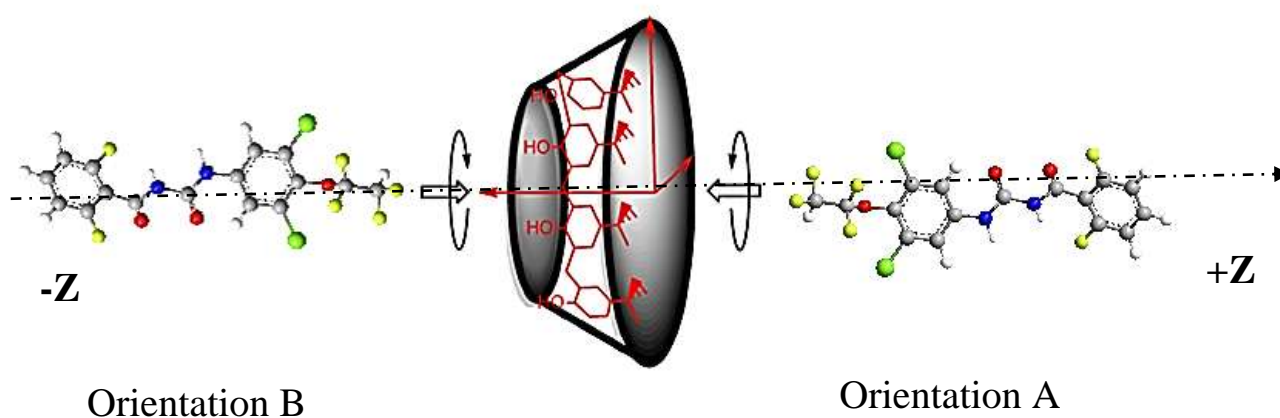


Figure III.1. *Processus d'inclusion de hexaflumuron dans le β -CD*

La modélisation a été réalisée par encapsulation de la structure optimisée de la molécule invitée dans la cavité de la β -CD. Les atomes d'oxygène glucosidiques de la β -cyclodextrine sont placés sur le plan XY et leurs centres a été défini comme le centre du système de coordination puis l'invité a été placé sur l'axe Z.

La molécule de la β -cyclodextrine a été maintenue dans une position fixe tandis que la molécule invitée approche de cavité de la β -CD le long de l'axe Z.

L'inclusion a été imitée en déplaçant la molécule invitée à partir de 11Å au -11Å par paliers de 1Å (voire figure III.1). Afin de trouver une structure encore plus stable du complexe, nous faisons tourner la molécule invitée pour trouver l'angle optimale à chaque étape, par balayage θ tournant autour de l'axe Z.

III.2. Résultats et Discussion

L'énergie de complexation entre la molécule HF et la β -CD a été calculée d'après la formule suivante :

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{(\text{HF-}\beta\text{-CD})_{\text{opt}}} - (E_{(\text{HF})_{\text{opt}}} + E_{(\beta\text{-CD})_{\text{opt}}}) \dots\dots\dots \text{(III.1)}$$

Tout au long de la construction du complexe, l'énergie de déformation pour chaque composant, hôte et invité a été définie comme la différence d'énergie du composant entièrement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe (formule ci-dessous).

$$\Delta E_{\text{déformation}} = E_{\text{complexe}}^{\text{op sp}} - E_{\text{complexe}}^{\text{op}} \dots\dots\dots \text{(III.2)}$$

La figure III.2 illustre les représentations graphiques de la variation de E "Complexation" le long de la coordonnée Z des positions de la molécule HF pour toutes les structures optimisées au cours de la procédure de l'insertion. Nous avons constaté que les deux modèles ont des valeurs négatives de E "Complexation", montrant que la formation de complexes était énergétiquement bénéfique. Lorsque la molécule invitée s'approche de la molécule hôte, de nombreux minima sont observés dans chaque cas, bien que les structures les plus stables ont été calculées avec méthode PM6-DH2 pour les modèles "A" et "B" et se situent respectivement à $Z = -1\text{\AA}$ et $Z = 5\text{\AA}$. Les valeurs énergétiques correspondantes obtenues avec les méthodes PM6, PM6-DH2 et PM7 sont -30,13, -119,85 et -70,77 kcal/mol pour le modèle A, et -28,9, -127,36 et -72,28 kcal/mol pour le modèle B, avec un écart de -98,46 et 55,08 kcal/mol pour l'énergie de complexation en faveur du modèle B. les Structure géométriques stables des complexes HF@ β -CD optimisées par les déférentes méthodes sont schématisées sur la figure III.3.

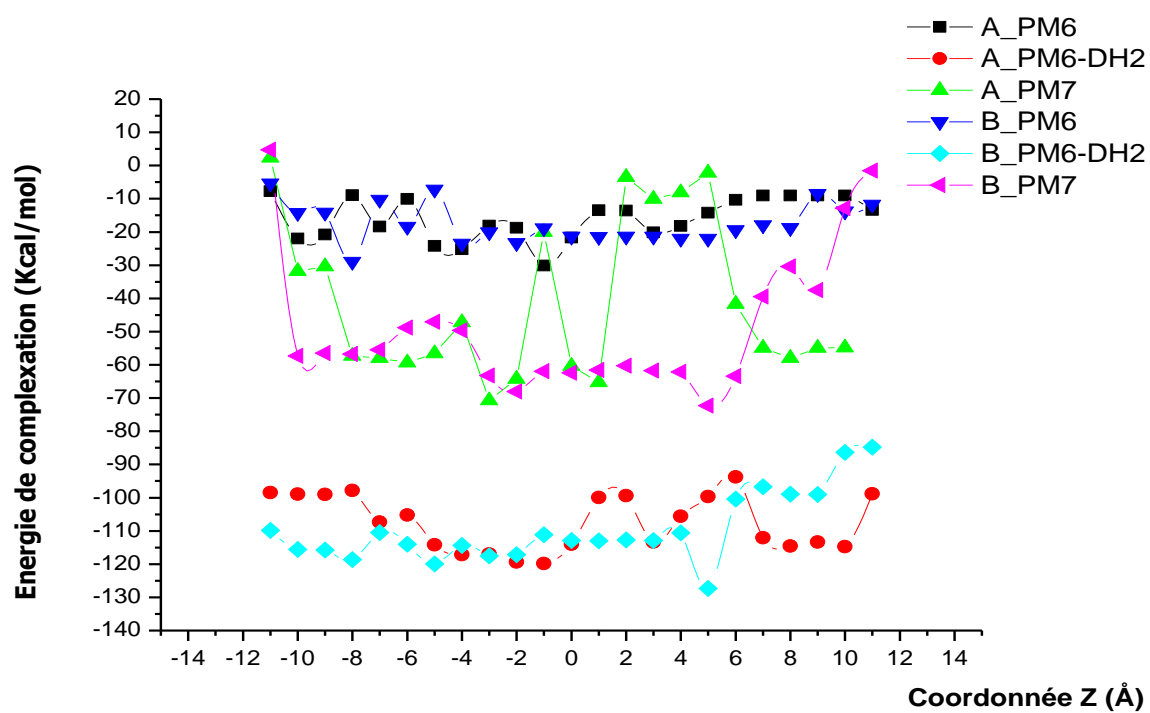


Figure III.2. Energie de complexation des complexes hexaflumuron et β -CD à différentes positions (Z) utilisant les méthodes PM6, PM6-DH2 et PM7

Tableau III.1. Principales données calculées pour le complexe Hexaflumuron et β -CD obtenues avec *PM6*, *PM6-DH2* et *PM7*

	Hexaflumuron			β -CD			Configuration A			Configuration B		
	PM6	PM6-DH2	PM7	PM6	PM6-DH2	PM7	PM6 (-1A)	PM6-DH2 (-1A)	PM7 (-3A)	PM6 (-8B)	PM6-DH2 (5B)	PM7 (5B)
E (kcal/mol)	-382.77	-390.44	-381.08	-1565.90	-1630.19	-1577.69	-1978,80	-2078.62	-2029.54	-1977,57	-2086.13	-2031,05
<i>E_{complexation}</i> (kcal/mol)							-30,13	-119,85	-70,77	-28,9	-127,36	-72,28
ΔE (stabilité) (kcal/mol)							-97,23	-7,51	-56,59	-98,46	0.0	-55,08
<i>E_{déformation_CD}</i>							0,32	1,653	3,93	1,42	1,86	0,733
<i>E_{déformation_HF}</i>							-9,57	-9,50	3,24	-9,09	2,44	1,97
E_{HOMO} (eV)	-9.56	-9.56	-9.52	-10.54	-10.57	-10.28	-9.95	-9.93	-9.52	-9.47	-9.62	-9.63
E_{LUMO} (eV)	-1.31	-1.32	-1.36	0.26	0.18	0.59	-1.74	-1.75	-1.09	-1.38	-1.29	-1.34
Potentiel chimique (μ)	-5,44	-5,44	-5,44	-5,14	-5,19	-4,84	-5,84	-5,84	-5,31	-5,43	-5,46	-5,4
Dureté (η)	4,12	4,12	4,08	5,40	5,38	5,43	4,11	4,10	4,22	4,04	4,17	4,15
Indice d'électrophilicité ω	3,58	3,591	3,62	2,44	2,50	2,15	4,15	4,16	3,34	3,63	3,57	3,63
$\Delta N = \frac{\mu_{hote} - \mu_{invité}}{2(\eta_{invité} + \eta_{hote})}$	1,32	1,32	1,33	0,95	0,96	0,89	-	-	-	-	-	-

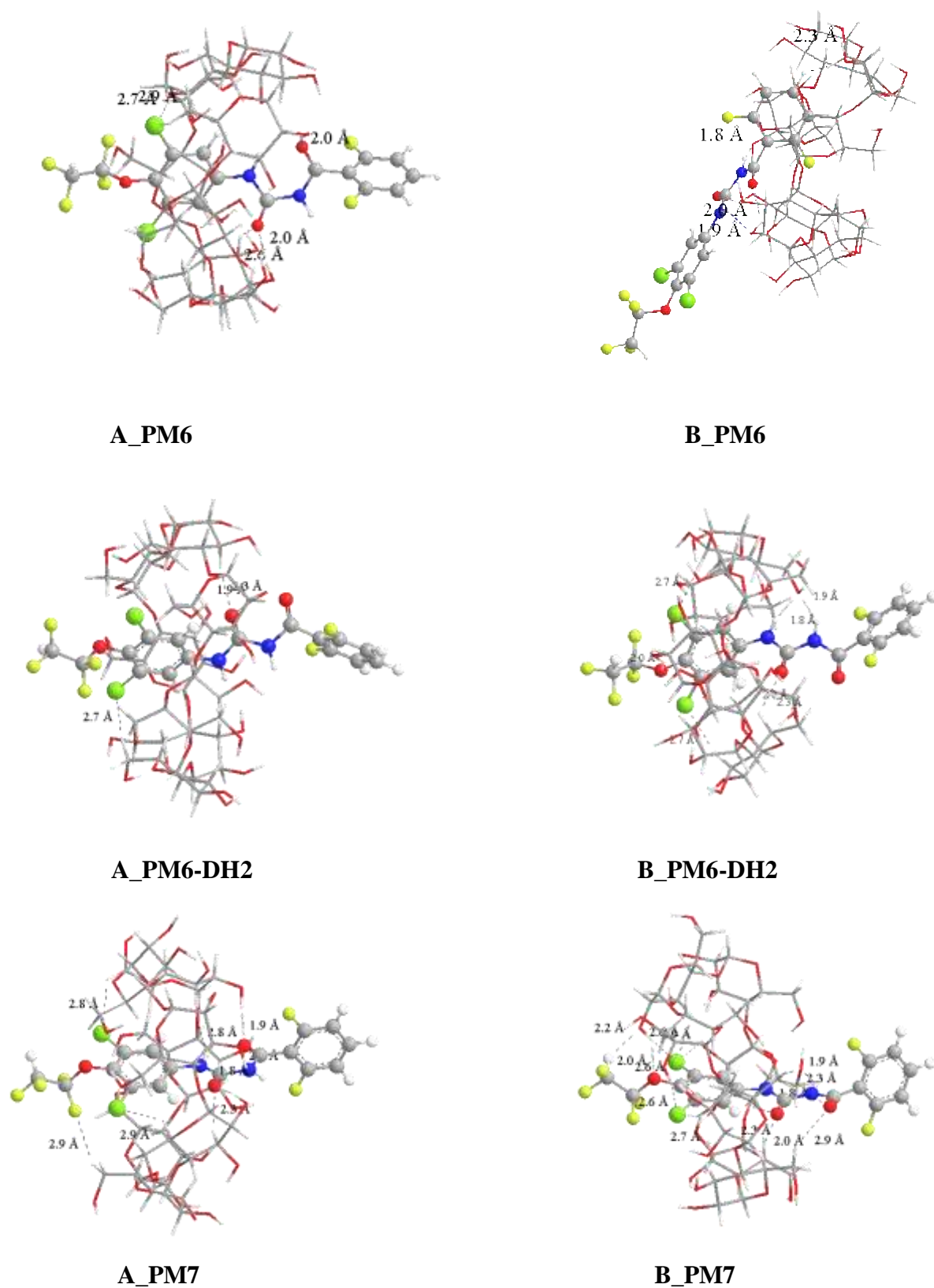


Figure III.3. Structure géométriques des complexes β -CD et hexafluoruron optimisées par les méthodes PM6, PM6-DH2 et PM7 et le présentation des liaison d'hydrogène

Le tableau III.1 montre les énergies estimées pour la combinaison HF/ β -CD. Les énergies de complexation des complexes d'inclusion négatives montrent que les processus d'encapsulation sont de nature thermodynamiquement bénéfique. De plus, la déformation des molécules hôtes et invitées affecte la stabilité des complexes d'inclusion avec les cyclodextrines. Ce tableau montre clairement que l'énergie de déformation de la molécule Hexaflumuron est supérieure à celle de la β -CD dans les deux orientations sauf dans le cas de l'orientation A de la méthode PM7 (3.24 vs 3.93). Ceci démontre que la flexibilité de la structure d'HF joue un rôle clé dans le renforcement de la stabilité globale du système après complexation.

III.3. Analyses de réactivité moléculaire

Dans ce travail, l'énergie de l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) et l'énergie de l'orbitale moléculaire inoccupée la plus faible (LUMO) sont utilisées pour déterminer la capacité et la réactivité des deux complexes. En outre, les énergies HOMO et LUMO sont utilisés pour calculer les descripteurs globaux de réactivité. Ces derniers dérivés de la densité fonctionnelle théorie [8] et les fonctions de Parr [9] ont été évalués à l'aide des équations suivantes :

$$\text{Gap énergétique } (\Delta E) = E_{LUMO} - E_{HOMO}$$

$$\text{Potentiel chimique } (\mu) = 1/2(E_{HOMO} + E_{LUMO})$$

$$\text{Dureté chimique } (\eta) = 1/2(E_{LUMO} - E_{HOMO})$$

$$\text{Indice d'électrophilicité } (\omega) = \mu^2/2\eta$$

$$\text{Transfert de charge basé sur l'électrophilicité } TCE = (\Delta N_{\max})_{\text{hôte}} - (\Delta N_{\max})_{\text{invité}} \text{ où}$$

$$\Delta N(\max)_{\text{hôte ou invité}} = (-\mu/\eta) \text{ hôte ou invité.}$$

D'après le tableau (III.1), nous avons remarqué que : (i) Le potentiel chimique des deux orientations est négatif et cela signifie que le processus d'inclusion est spontané. (ii) μ invité libre > μ hôte libre ce qui signifie que le transfert de charge accompagnant la formation du complexe d'inclusion est dirigé de HF vers β -CD. (iv) l'orientation A présente une valeur plus élevée de l'indice d'électrophile global (ω) que l'orientation B sauf dans le cas de l'orientation B calculée par la méthode PM7 (3.34 (A) vs 3.63 (B) ; montrant que l'orientation B a le caractère le plus électrophile.

D'après la figure III .4 qui présente les orbitales frontières HOMO et LUMO de la structure la plus stable du complexe HF@ β -CD, nous avons trouvé que les HOMO et les LUMO sont principalement concentrés sur le pesticide, confirmant les valeurs de de potentiel chimique et la flexibilité de la structure d'HF.

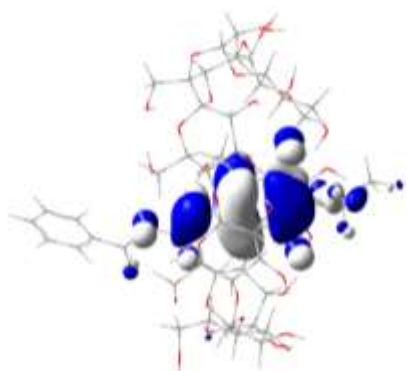
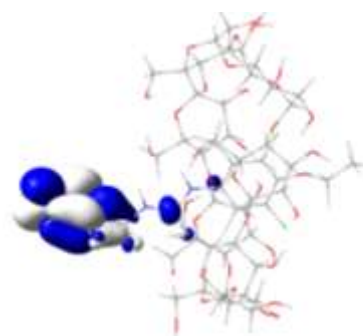
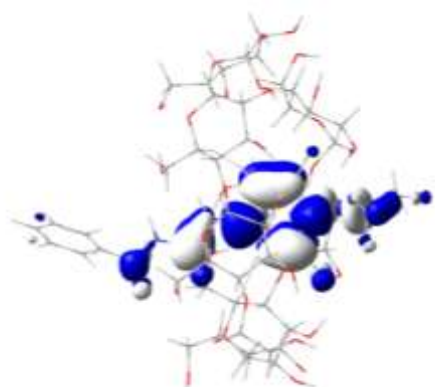
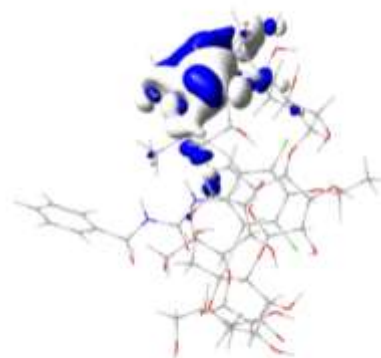
**HOMO_5B_PM6-DH2****LUMO_5B_PM6-DH2****LUMO+1_5B_PM6-DH2****LUMO+7_5B_PM6-DH2**

Figure.III.4. Orbitales moléculaires frontières du complexe *Hexaflumuron*@ β -CD calculé par la méthode PM6_DH2

III.4. Nature des interactions non-covalentes

Le processus de complexation s'accompagne de la formation d'un complexe invité/hôte étroitement lié où diverses interactions non covalentes jouent un rôle central telles que les interactions de Van der Waals et la liaison hydrogène. Les structures optimisées des complexes présentés dans les Fig. III.3 révèle la présence d'un certain nombre de fortes liaisons hydrogène.

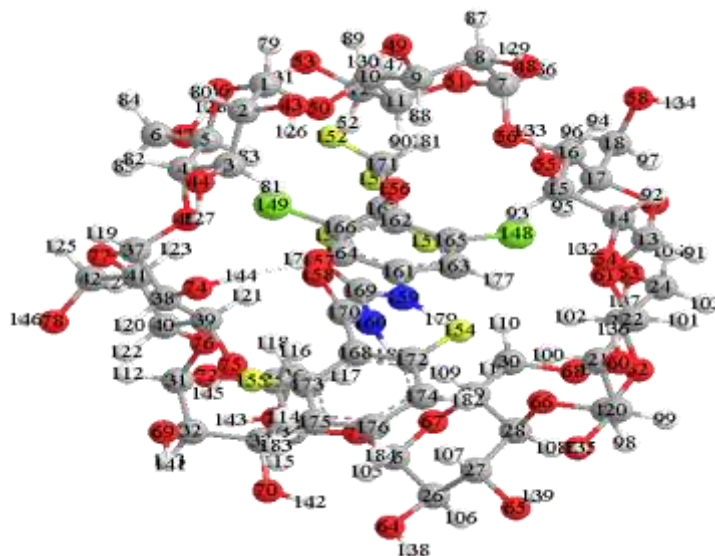


Figure III.5. Numérotations des atomes de complexes de Hexaflumuron/ β -CD

D'après le tableau III.2, on peut voir qu'un grand nombre de liaisons hydrogène est marqué pour la structure 5B calculée par la méthode PM6-DH2., pour un intervalle de distances varie de 1.797 Å correspond à la liaison O (47) -H (179), au 2.889 marquée pour la liaison hydrogène Cl (148) -H (126). Notons que la figure III.5. Montre les numérotations des atomes.

Tableau.III.2. Longueur des liaisons H des structures optimisées du complexe HF@ β -CD

Liaisons hydrogène (Å)	Configuration A		
	PM6 (-1A)	PM6-DH2(-1A)	PM7 (-3A)
	H (121) -O (157) 2.644	H(95)-O(56) 2.561	O(157)-H(144) 1.902
	H(144)-O(157) 1.990	O(157)-H(144) 1.825	H(81)-O(157) 2.303
	O(158)-H(132) 1.967	H(136)-O(158) 2.143	H(95)-Cl(148) 2.663
		H(132)-O(158) 1.893	Cl(148)-H(96) 2.868
		H(118)-F(150) 2.910	Cl(148)-H(110) 2.729
	Configuration B		
	PM6 (-8B)	PM6-DH2 (5B)	PM7 (5B)
	H(180)-O(75) 1.840	O(47)-H(180) 1.943	O(47)-H(179) 1.797
O(158)-H(135) 1.983	O(47)-H(179) 1.797	O(47)-H(180) 1.943	
O(157)-H(141) 1.876	O(156)-H(132) 1.974	H(132)-O(156) 1.974	
O(50)-H(184) 2.306	O(157)-H(116) 2.047	H(116)-O(157) 2.047	
	H(181)-O(54) 2.171	H(109)-O(157) 2.310	
	O(158)-H(110) 2.291	Cl(149)-H(107) 2.742	
	H(109)-O(157) 2.310	H(81)-Cl(148) 2.689	
	Cl(149)-H(135) 2.566		
	H(93)-Cl(148) 2.593		
	Cl(148)-H(132) 2.631		
	H(107)-Cl(149) 2.742		
	H(177)-O(45) 2.763		
	Cl(149)-H(114) 2.794		
	O(158)-H(117) 2.889		
	Cl(148)-H(126) 2.937		

III.5. Conclusion

Le processus d'inclusion de la molécule Hexaflumuron dans le β -CD a été étudié selon deux orientations utilisant les méthodes semi-empiriques PM6, PM6-DH2 et PM7. Les résultats ont montré que l'orientation B est préférée selon l'énergie de complexation, dans laquelle le groupe carboxylique est proche des hydroxyles primaires de β -CD. Les analyses des calculs thermodynamiques indiquent les formations de complexes d'inclusion β -CD/HF en phase gazeuse sont un processus spontané. De plus l'analyse montre que les forces motrices pour la formation des complexes étaient dues aux liaisons hydrogène intermoléculaires.

- [1] PERLY, B. ; PILARD, F. Cyclodextrines and their Uses. *CLEFS CEA*, 1997, 35: 32-43.
- [2] Liu, L., Guo, Q. X., *Incl.Phenom. Macrocycl.Chem*, (2004), 50:1-2 ,95-103.
- [3] Hyperchem, Release 7.51 for Windows. Hypercube. Inc. 2002, 7.51
- [4] Chem 3D Version, Cambridge software. 10.0
- [5] L. Liu, Q.X. Guo, J. *Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* (2004), 50: 95–103.
- [6] Morokuma, K., *Acc. Chem. Res.*, (1977),10.8: 294-300.
- [7] JAMES, J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA. USA <http://OpenMOPAC.net>, 2016.
- [8] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Conceptual density functional theory, *Chem. Rev*, doi: 10.1021/cr990029p, (2003),103 : 1793–1873.
- [9] R.G. Parr, R.G. Pearson, Absolute hardness, companion parameter to absolute electronegativity, *Jam. Chem. Soc.* doi : 10.1021/ ja00364a005, (1983),105 : 7512–7516.

Conclusion Générale

L'étude présentée dans ce mémoire porte sur l'inclusion de la molécule Hexafluron dans la cavité de la β -CD, utilisant les méthodes semi-empiriques PM6 et à dispersion corrigée PM6-DH2 et PM7 pour identifier les énergies d'interaction avec une plus grande précision.

Les présents calculs prédisent que :

1. Les résultats des énergies ont montré que les complexes d'inclusion HF@ β -CD pour les deux orientations sont stables et l'invité HF est totalement inclus dans la cavité β -CD
2. Les énergies de complexation globalement négatives montrent que le phénomène d'inclusion est thermodynamiquement favorable.
3. La structure du complexe la plus stable calculée en la méthode PM6-DH2 correspond à la configuration
4. La déformation d'HF contribue fortement à la formation du complexe d'inclusion.
5. Les orbitales frontières HOMO et LUMO sont localisées sur l'invité, indiquant la flexibilité de de dernier.
6. Finalement, l'analyse montre que les liaisons hydrogène jouent un rôle dominant dans la stabilisation des complexes.

Résumé

Les méthodes PM6-DH2 et PM7 sont utilisées dans notre étude en comparaison avec la méthode PM6, dans le but d'investiguer leur exactitude concernant la description des interactions inter moléculaire dans les complexes d'inclusion entre le Hexaflumuron et la β -cyclodextrine. En effet, notre étude montra que les deux méthodes augmentent la force intermoléculaire notamment H-Bond et permettent aussi localisation de minimum énergétique de l'orientation favorable.

Mots clés : PM6, PM6-DH2, PM7, H-Bond, semi-empirique.

Abstract

The PM6-DH2 and PM7 methods are used in our study in comparison with the PM6 method, in order to investigate their accuracy in describing inter-molecular interactions in inclusion complexes between hexaflumuron and β -cyclodextrin. In fact, our study showed that both methods increase the intermolecular force in particular H-Bond and also allow localization of minimum energy of the favorable orientation.

Keywords : PM6, PM6-DH2, PM7, H-Bond, semi-empirical.

ملخص

يتم استخدام طرق PM7 و PM6-DH2 في دراستنا مقارنة بالطريقة PM6، من أجل التحقق من دقتها في وصف التفاعلات بين الجزيئات في مجمعات التضمين بين سداسي فلومورون و β -cyclodextrine. في الواقع، أظهرت دراستنا أن كلتا الطريقتين تزيد من القوة بين الجزيئات على وجه الخصوص H-Bond وتسمح أيضا بتوطين الحد الأدنى من الطاقة للتوجه المواتي.

الكلمات الرئيسية: شبه تجريبي, H-Bond, PM7, DH2, PM6.