

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ 20 AOÛT 1955 SKIKDA
FACULTE DE TECHNOLOGIE
DÉPARTEMENT DE GÉNIE DES PROCÉDÉS



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

Master

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Génie de l'environnement

Modélisation et optimisation de la complexation
par la beta cyclodextrine d'un herbicide modèle
« *Chlorprophame* »

Soutenu le 22/06/2023

Réalisé par :

HAMBAREK Amina Malek

BOUGHABA Asma

Encadré par :

Dr: BOUHDIBA Abdelaziz

Année Universitaire 2022- 2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

REMERCIEMENTS

En premier lieu, Nous tenons à remercier notre DIEU, pour nous avoir la force pour accomplir ce travail.

Nous tenons à présenter nos remerciements à notre promoteur, **Dr : BOUHADIBA Abdelaziz** qui nous a suivi et dirigé tout au long de la réalisation de ce travail, et qui a été d'une aide très précieuse sur le plan scientifique et moral.

Nous voudrions aussi remercier tous nos enseignants du département de génie des procédés chimiques.

Nos derniers remerciements et ce ne sont pas les moindres, vont à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour l'aboutissement de ce travail.

Et à toute la promotion de génie des procédés 2022/2023 je vous souhaite une bonne continuation dans votre vie personnelle et professionnelle

A la fin nous remercions les membres jurys d'avoir acceptés d'examiner ce mémoire.

Amina Malek HAMBAREK ; Asma BOUGHABA

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail :

À mon père ;

À l'être le plus cher de ma vie, ma mère ;

À mon frère et mes sœurs ;

À mon mari ;

À toute ma famille ;

À tous mes amis et surtout ;

À tous ceux qui ont semés le bonheur dans mon chemin ;

À tous les enseignants de génie de procédés particulièrement

notre encadrant.

ASMA BOUGHABA

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail :

À mon père ;

À l'être le plus cher de ma vie, ma mère ;

À mon frère ;

À toute ma famille ;

À tous mes amis et surtout ;

À tous ceux qui ont semés le bonheur dans mon chemin ;

À tous les enseignants de génie de procédés particulièrement
notre encadrant.

AMINA MALEK HAMBAREK

“En sentiment comme en chimie, rien ne se crée, rien ne se perd.”

Sommaire

Introduction générale	1
chapitre I : Les cyclodextrines et les Complexes d'inclusion	
I.1. les cyclodextrines	4
I.1.1.Définition	4
I.1.2.Historique des cyclodextrines	4
I.1.3.Caractéristiques des cyclodextrines	5
I.1.3.1.Caractéristiques structurelles des cyclodextrines.....	5
I.1.3.2.Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines.....	9
I.1.3.2.1. Solubilité dans l'eau	9
I.1.3.2.2 Aspect énergétique de l'hydratation et de la dissociation.....	10
I.1.3.2.3.Toxicité des cyclodextrines.....	11
I.1.4.Applications des cyclodextrines.....	11
I.1.4.1.Domaine industrielles.....	12
I.1.4.2. Applications en chimie analytique.....	13
I.1.4.3.Du côté de la recherche.....	13
I.2.Complexes d'inclusion.....	14
I.2.1Complexes d'inclusion	14
I.2.2.Propriété de complexation des CDs et stœchiométrie	14
I.2.3. Mécanisme de formation d'un complexe d'icluson	15
I.2.4.Forces de liaison des complexes d'inclusion	15
I.2.5.Conséquences de la complexation.....	15
I.3.la molécule invitée Chlorpropham.....	16
I.3.1. définition de la molécule invitée (Chlorpropham).....	16
I.3.2.Propriétés physiques et chimiques de chlorpropham.....	16

I.3.3. Les utilisation de Chlorpropham	18
Références bibliographiques	19

chapitre II : Modélisation moléculaire

II.1. Modélisation moléculaire.....	23
II.2. Objectifs de la modélisation moléculaire	23
II.3. Méthodes de la modélisation moléculaire	23
II.3.1 Mécanique moléculaire.....	24
II.3.2. Dynamique moléculaire	24
II.3.3. Méthodes quantiques	25
II.3.3.1 Equation de Schrödinger	25
II.3.3.2. Méthode Ab initio.....	26
II.3.3.3. Méthodes Semi Empiriques.....	28
III.3.4. Méthode PM6 – D3.....	30
II.4. L'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO).	31
Références bibliographiques.....	32

Chapitre III : Résultats et calculs

III.1. Introduction	35
III.2 Méthodologie de calcul.....	35
III.3. Analyse des résultats	38
III.3.1. Recherche du minimum	38
III.4 Analyse NBO.....	43
Références bibliographiques	46
Conclusion générale	48

Résumé

Liste des figures

Chapitre I : La molécule hôte, invite et complexe d'inclusion	
Figure I.1: Méthodes d'obtention des cyclodextrines natives α, β et γ	5
Figure I.2: Structure moléculaire et forme géométrique des cyclodextrines (α, β, γ)	6
Figure I.3: Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles (α, β et γ)	6
Figure I.4: Numération et conformation des unités <i>glucopyranosiques</i> en conformation α-1,4	7
Figure I.5: Structures simplifiée montrant la forme tronconique	7
Figure I.6: Le cône tronqué de la cyclodextrine (partie hydrophobe et hydrophile)	8
Figure I.7: Liaisons hydrogène intramoléculaires dans la β-CD	10
Figure I.8: Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion	14
Figure I.9: Processus de complexation des cyclodextrines	15
Figure I.10: Structures chimiques du Chlororopham	17
Chapitre III : Calculs et résultats	
Figure III.1 : Les structures géométriques de la β-CD (a) et le chlorpropham (b) optimisées par PM6-D3	36
Figure III.2 : Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion pour des deux modèles A et B	38

Liste des tableaux

Chapitre I : La molécule hôte, invite et complexe d'inclusion	
Tableau I.1: Propriétés structurales des cyclodextrines natives	9
Tableau I.2: Caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines natives	10
Chapitre III : Calculs et résultats	
TableauIII.1 Energies de complexation en kcal mol du complexe d'inclusion : Chloropham / β-CD à différentes positions (Z) pour les deux modèles, calculées avec la méthode PM6-D3	39
TableauIII.2 : Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes chloropham /β-CD, dans le vide	40
TableauIII.3 : Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes chloropham /β-CD, dans l'eau	41
TableauIII.4: Orbitales donneurs d'électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergie correspondantes E⁽²⁾ pour le modèle A.	45

Liste des abréviations

BO	Born- Oppenheimer HFR: Hartree-Fock-Roothaan
CDs	Cyclodextrines
CI	Interaction de Configuration
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
HOMO	Représente la capacité pour donner un électron
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap
LUMO	Représente la capacité pour gagner un électron
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
NBO	L'analyse des orbitales naturelles de liaison
PM3	Parametric Method 3
PM3-D3	Parametric method 6-D3
PM6	Parametric Method 6
SCF	Self Consistent Field
α-CD	AlphaCyclodextrine
β-CD	Beta Cyclodextrine
γ-CD	Gamma Cyclodextrine
MP_x	Moller - plesset
SAM 1	Semi - ab - initio Model 1
AM 1	Austrin Model 1 SE: Semi empiriques

Introduction générale





Introduction générale

Les cyclodextrines sont des molécules intéressantes dans le domaine de la Technologie Pharmaceutique vu leur capacité à former des complexes avec des molécule 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. Etant donné que de nombreux travaux existent, leur utilité comme excipient n'est plus à démontrer. 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 retrouvait un grand intérêt dans l'étude des complexes d'inclusion.

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

Le but de cette investigation est d'étudier le complexe d'inclusion entre le Chlorpropham et le β -CD avec la stoechiométrie 1 :1 spécifiquement pour déterminer sa structure géométrique optimale, décrire la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôte et invitée, les changements subis par le Chlorpropham suite de la complexation, ainsi que quelques propriétés électroniques.



Après **une introduction générale**, le mémoire sera présenté en deux parties :

- **Partie A : état de l'art.** Elle est théorique et comporte deux (02) chapitres :
 - ✓ **Le premier chapitre** donnera tout d'abord un aperçu sur les molécules hôte, invitée et les complexes d'inclusion.
 - ✓ **Le deuxième chapitre** sera consacré à la description de la modélisation moléculaire et les différentes méthodes de calculs utilisées.
- **Partie B.** Elle est computationnelle. Là, nous présenterons **le troisième chapitre** des calculs effectués et les résultats obtenus discutés.

Ce mémoire se termine par une **conclusion générale**.

**Chapitre I:
La molécule hôte,
invite et complexe
d'inclusion**





I.1. LES cyclodextrines

I.1.1. Définition

Les CDs sont des oligosaccharides cycliques de forme torique contenant six à douze unités de glucose. Chaque unité de D-glucose en conformation chaise est liée par son carbone monomérique à l'autre unité par des liaisons glucosidiques **1-4**. Les CDs sont obtenus industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la CD glucosyl transférase (cgtase). Les plus abondantes sont les hexamères (α -cyclodextrine), heptamères (β -CD-yclodextrine) eoctamères (γ -cdcyclodextrine) [1].

I.1.2. 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'amyrase de *Bacilles maceraus* :cyclodextrinase) [2].

Villiers met en évidence deux produits (l' α et β -CD) ayant des propriétés physico-chimiques proche de celle de la cellulose. Les cyclodextrines ont été caractérisées en **1903** par *Schardinger* [3], 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 1938, *Freundenberg et al* [4-5]. Ont montré que les cyclodextrines sont capables de former des complexes d'inclusion. Dans les années 50, le *Groupe De French* et celui de *Gramer* [6-7]. Ont intensivement travaillé sur la synthèse et la purification des complexes de cyclodextrine.

Le premier brevet concernant l'application des cyclodextrines pour la mise en forme d'un composé à activité biologique sera déposé par *Freundenberg en 1953*. A partir de ce moment, l'étude des cyclodextrines prend un essor considérable; fabrications industrielles, synthèses de cyclodextrines modifiées, synthèse des complexes d'inclusion, etc [8]. Dans les années 1970-1980, *Szejtli* [9-10], appelé aussi "Godfather" des cyclodextrines apporte une importante contribution dans le domaine. Depuis 1970, on dénombre un peu plus de 130.000 documents traitants les cyclodextrines (publications, brevets, abstracts).



I.1.3. Caractéristiques des cyclodextrines

I.1.3.1. Caractéristiques structurelles des cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs de l' α -Dglucopyranose obtenues industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyl transférase (cgtase) [11-12] (Figure I.1).

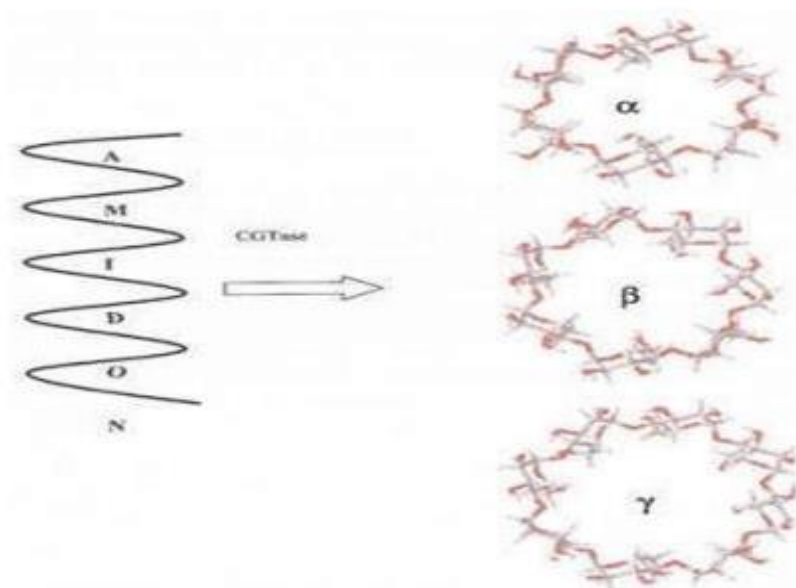


Figure I.1: Méthodes d'obtention des cyclodextrines natives α , β et γ [11-12]

Les trois cyclodextrines les plus fréquemment rencontrées sont l' α -, β - et γ -cyclodextrine constituées respectivement de 6, 7 et 8 unités *D*-glucopyranosidiques (figure I.2), liées entre elles par des liaisons glycosidiques α -(1,4) [11].

Il existe aussi des cyclodextrines plus grandes (appelées géantes) qui peuvent contenir jusqu'à 14 unités glucopyranosidiques. [11-12]

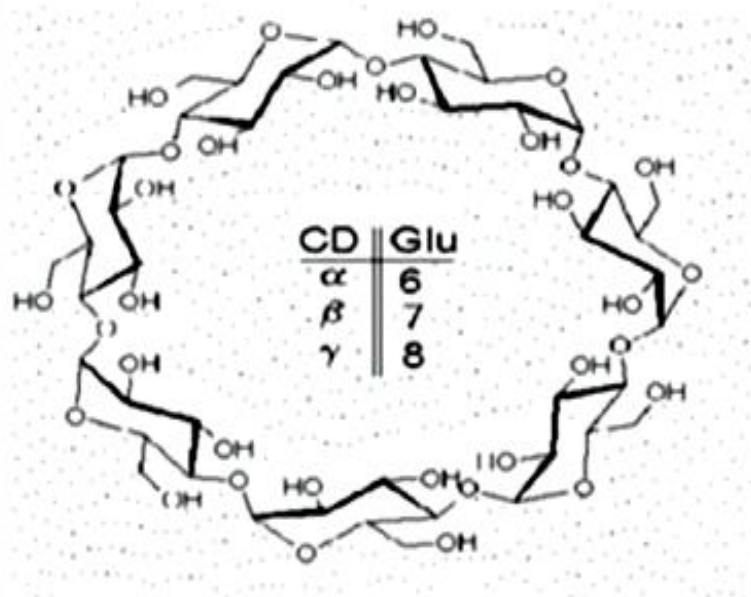


Figure I.2: Structure moléculaire et forme géométrique des cyclodextrines (α, β, γ) [12].

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 [11-12]. De nombreuses nomenclatures différentes sont utilisées pour désigner les cyclodextrines (la β -cyclodextrine se trouve par exemple sous le nom de β -dextrin de Sharding, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucone, cyclohepta amylose, β -CD). Nous utiliserons le terme de β -CD.

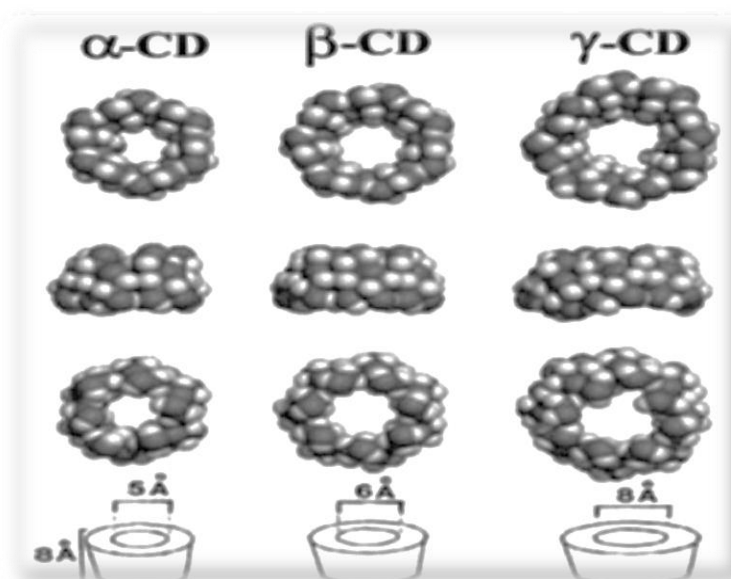


Figure I.3: Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles (α, β et γ) [11-12]



Les CDs ont une structure tridimensionnelle en forme de cylindre conique (**Figure I.3**), dont la paroi est constituée par les unités glucoses, en conformation chaise [**12-13**]. (**Figure I.4**)

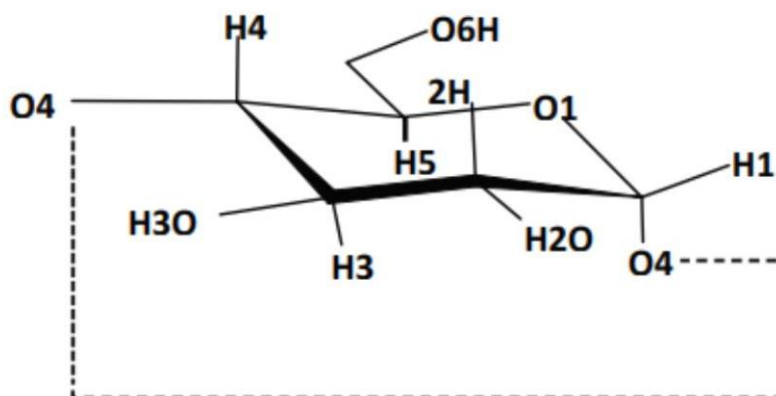


Figure I.4: Numération et conformation des unités *glucopyranosiques* en conformation α -1,4 [**12-13**].

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.

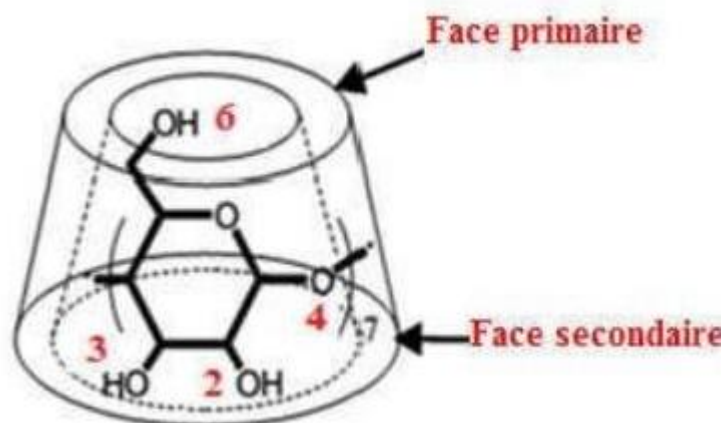


Figure I.5: Structures simplifiée montrant la forme tronconique [**11-12**]



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 (O_4) sont situés sur l'équateur du cône et dirigés vers l'intérieur de la cavité. Les hydrogènes H_1 , H_2 et H_4 sont dirigés vers l'extérieur de la cavité tandis que les hydrogènes H_3 et H_5 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.

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) [**11-12**] (**Figure I.6**).

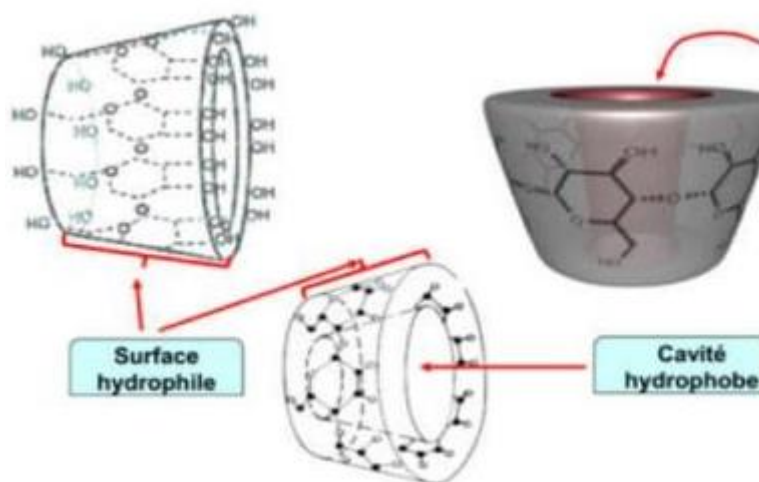


Figure I.6: Le cône tronqué de la cyclodextrine (partie hydrophobe et hydrophile) [11-12]

Les principales caractéristiques structurales de l' α -, β - et γ -cyclodextrine sont rapporté dans le tableau ci-dessous (**Tableau I.1**).

**Tableau I.1: Propriétés structurales des cyclodextrines natives [11-12].**

Propriétés	A -CD	B - CD	Γ -CD
Formule brute	$C_{36}H_{54}O_{30}$	$C_{36}H_{70}O_{35}$	$C_{42}H_{80}O_{40}$
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 ³)	0.174	0.262	0.472

I.1.3.2. Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines

I.1.3.2.1. 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.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 [14]. 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.

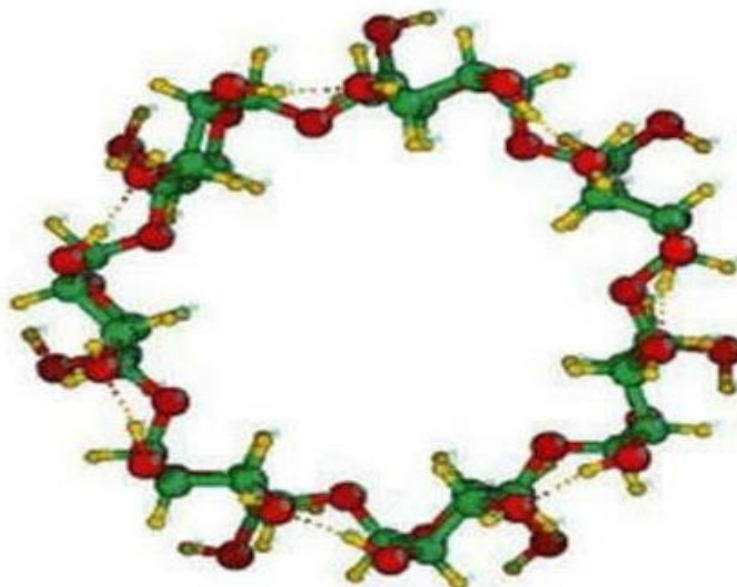


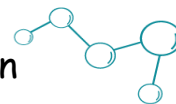
Figure I.7: Liaisons hydrogène intramoléculaires dans la β -CD [14].

Tableau I.2: Caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines natives [14].

Propriétés	A-CD	B-CD	Γ -CD
Solubilité aqueuse g. L ⁻¹ A 25°C	145	18.5	232
Pka à 25°C	12.33	12.2	12.08
Hydratation (CD, n H ₂ O)	N = 6 à 7	N = 10 à 12	N = 7 à 13
ΔH° (ionisation), (kcal.mol ⁻¹)	8.36	9.98	11.22
ΔS° (ionisation), (kcal. Mol-1 .K ⁻¹)	-13.8	-11.7	-14.7
ΔH° (solution), (kcal.Mol ⁻¹)	7.67	8.31	7.73
ΔS° (solution), (kcal. Mol-1 .K ⁻¹)	13.8	11.7	14.7

I.1.3.2.2. Aspect énergétique de l'hydratation et de la dissociation

Les études concernant les interactions entre les cyclodextrines natives (α , β , γ) et l'eau ont permis de mieux comprendre les différences de solubilité constatées. Les cyclodextrines cristallisent sous forme d'hydrates non définis (CD, nH₂O) et leur taux d'hydratation est largement dépendant de la pression de vapeur d'eau du milieu environnant [15]. Concernant la β -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 CDs 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 [16]. Les résultats montrent que les énergies de liaison H₂O/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 β -CD [17].

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 β -CD stabilise le macrocycle. Cette possibilité dépend de la distance moyenne entre les atomes d'hydrogène et d'oxygène (OH en C₂ et C₃), qui est fonction du nombre d'unité glucose de la CD [18].

I.1.3.2.3. Toxicité des cyclodextrines

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

Plusieurs études ont montré que les CD ne présentent aucun effet toxique ou inhibitif sur la population bactérienne du sol [19]. Certaines CD sont utilisés dans des formulations médicamenteuses et sont ingérées par voie orale [20].

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) [21].

I.1.4. 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.



I.1.4.1. 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.

a. Applications pharmaceutiques

Depuis que l'on a découvert que la cyclodextrine n'est pas irritante pour l'organisme humain, c'est le champ d'application le plus classique des CDs, par exemple pour augmenter la solubilité des drogues dans des solutions aqueuses, leur stabilité ainsi que leur bio-viabilité.

Pour développer leur utilisation dans la formulation des médicaments, plusieurs dérivées ont été développées. Pour avoir une meilleure solubilité des CDs, deux-tiers des groupes hydroxyles sont méthyles. Elles n'agissent pas seulement comme simples agents solubilisants, mais aussi comme stabilisateurs du composé actif contre la dégradation par hydrolyse, oxydation ou chauffage. Cela permet très souvent de réduire les doses utilisées, tandis que la biodisponibilité et l'effet pharmacologique du composé actif sont augmentés.

Spécialement pour les médicaments anti-cancéreux, cela peut permettre de diminuer les effets indésirables du traitement. Bien qu'elles ne puissent pas pénétrer dans les membranes cellulaires elles-mêmes, elles servent comme transport pour des drogues lipophiles à la surface des cellules et améliorent assurément leurs passages à travers la membrane. La formation de complexes CD-drogue réduit la volatilité des substances pharmaceutiques, comme cela peut masquer un goût amer ou une mauvaise odeur [22].

b. Applications agroalimentaires

Depuis plus de 20 ans au Japon, et régulièrement en Europe, l'industrie agroalimentaire utilise les β -CDs comme exhausteur de goût. Les β -CDs permettent un ajout facile de composés gustatifs (sous forme complexés) ou de fixer des molécules trop volatiles comme les arômes [23] et les parfums et d'allonger leur période de relargage comme dans le cas des chewing-gums [24]. Inversement, les β -CDs peuvent également être utilisées pour ôter certaines molécules indésirables, comme le cholestérol dans les beurres allégés [25]. Certains composés amers ou oxydables présents dans les plats cuisinés ou les jus de fruits [26].



Enfin, les β -CDs sont employées pour stabiliser des émulsions comme la mayonnaise ou les margarines ainsi que de nombreux plats déshydratés [27].

c. 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 [28] (protection contre les réactions de décomposition induites par la lumière ou la chaleur par exemple) ou relarguer [29] (relargage lent des parfums par exemple) des substances actives.

I.1.4.2. Applications 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 [29]. 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.1.4.3. 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,...).

• **Catalyse et 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:

- 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 [30].



I.2.Complexes d'inclusion

I.2.1. 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 [31]. Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé (**Figure I.8**).

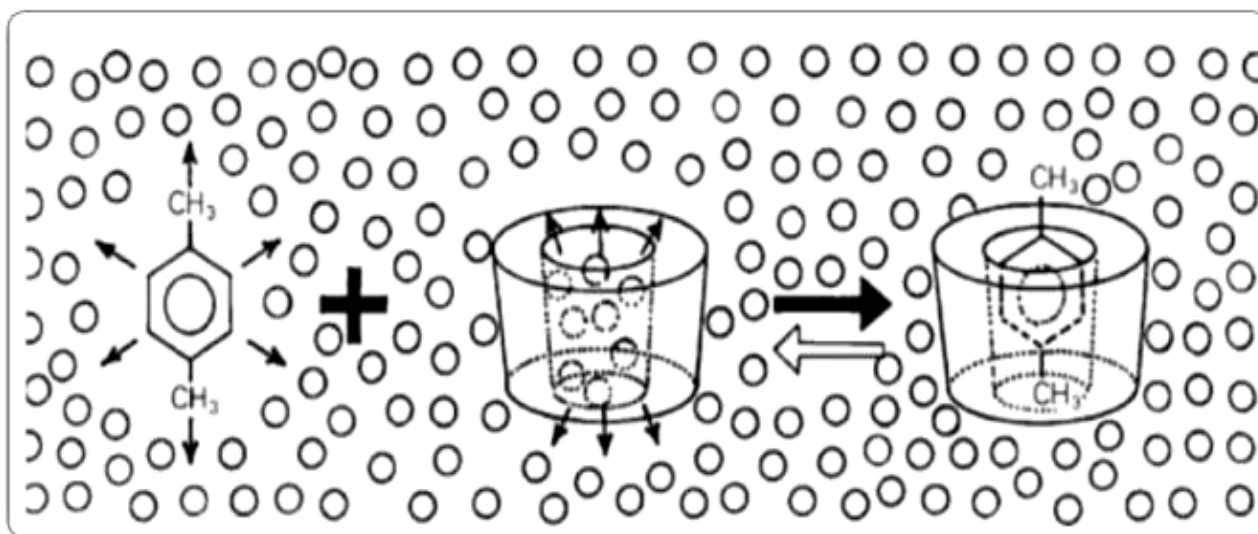


Figure I.8: Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion [31]

I.2.2. 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 *invité: hôte* de type 1:1 ou 2:2. La deuxième correspond à une molécule invitée incluse dans une molécule de cyclodextrine, c'est le cas du complexe *sulfonamide/β-CD* que nous avons étudié.

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 [32].



1.2.3. Mécanisme de formation d'un complexe d'inclusion

Le caractère amphiphile des cyclodextrines leur permet de solubiliser dans l'eau des molécules hydrophobes par formation de complexes d'inclusion. Ces molécules pénètrent dans la cavité par la plus grande ouverture et le côté le plus accessible. La molécule invitée est incluse d'une manière à éloigner sa portion polaire pour avoir un maximum de contact avec la cavité hydrophobe, et sa partie polaire interagit avec la surface hydrophile de la CD (voir **Figure I.3** au-dessous)[34].

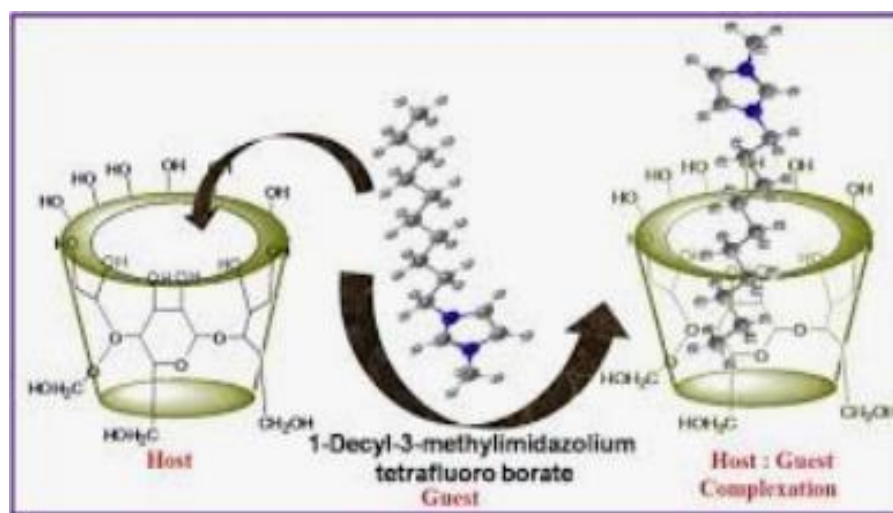


Figure I.9: Processus de complexation des cyclodextrine [34].

1.2.4. 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 de 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 [35-36].

1.2.5. Conséquences de la complexation

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des cds constitue une encapsulation



moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications :

- L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs);
- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.);
- La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée). Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue;
- La diminution de sa diffusion, de sa volatilité et de sa sublimation [37].

I.3. La molécule invitée Chlorpropham

I.3.1. Définition de la molécule invitée (*Chlorpropham*)

Le chlorpropham est une molécule qui appartient à la classe des herbicides. Son nom chimique complet est le *3-chloroallyl N,N-dimethylcarbanate*. Il est utilisé principalement comme herbicide pré-germinatif pour le contrôle des mauvaises herbes dans les cultures de pommes de terre, de carottes, d'oignons, de betteraves à sucre et d'autres cultures légumières. Le chlorpropham agit en inhibant la croissance des mauvaises herbes en interférant avec la division cellulaire et le métabolisme des plantes.

Il est généralement appliqué avant la germination des mauvaises herbes pour empêcher leur émergence et leur développement ultérieur.

Cependant, il convient de noter que le chlorpropham peut présenter des risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement. Il a été classé comme substance active à faible toxicité par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), mais il est important de suivre les directives d'utilisation et de sécurité lors de son utilisation. [39]

I.3.2. Propriétés physiques et chimiques [40]

1. **Nom commun** : Chlorpropham
2. **Nom chimique** : Le Chlorpropham est également connu sous d'autres noms, notamment le *3-chloroallyl N,N-dimethylcarbamate*, le *3-chloro-1-prop-2-enyl-N,N-dimethylcarbamate*, le *isopropyl carbanilate de chlorallyle*, le *isopropyl-3-chloroallylcarbamate* et le *isopropyl 3-chloro-2-propenylcarbamate*.

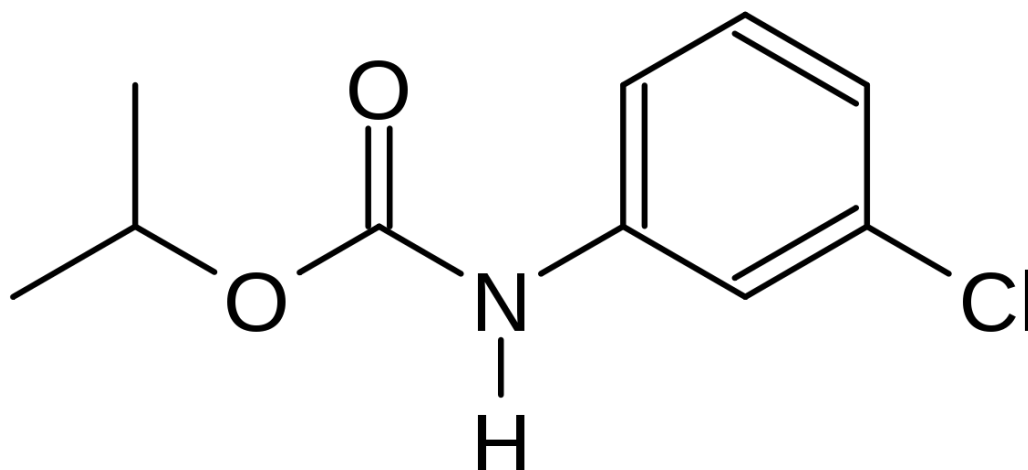


Figure I.10: Structures chimique du Chlorpropham[34].

3. **Noms commerciaux** : Le Chlorpropham est commercialisé sous différents noms de marque, selon le fabricant et le pays. Voici quelques exemples de noms commerciaux :
- Bud Nip (Canada, États-Unis)
 - Chloro IPC (Inde)
 - CIPC (Royaume-Uni, Union européenne, Australie)
 - Furloe (Chine)
 - Phenoprop (Afrique du Sud)
 - Sprout Nip (Canada, États-Unis)
 - Taterpex (États-Unis)
 - Topcrop (Canada, États-Unis)
 - Formule moléculaire : $C_{10}H_{12}ClNO_2$
 - Formule empirique : $C_5H_8ClNO_2$
4. **État physique** : Le Chlorpropham se présente sous forme solide cristallin blanc à jaune pâle à température ambiante.
5. **Odeur** : Il a une odeur faible, caractéristique de nombreux composés chimiques organiques. L'odeur du Chlorpropham est décrite comme étant légèrement irritante et désagréable.
6. **Solubilité** : Il est soluble dans l'eau et l'éthanol, mais peu soluble dans les solvants organiques tels que l'hexane et le dichlorométhane.
7. **Pression de vapeur** : La pression de vapeur du Chlorpropham dépend de la



température à laquelle il est mesuré. À température ambiante, la pression de vapeur du chlorpropham est assez faible. À titre indicatif, à 25°C, la pression de vapeur du Chlorpropham est d'environ $3,5 \times 10^{-4}$ Pa. Cela signifie que le Chlorpropham a une faible volatilité à température ambiante.

I.3.3. Les utilisations de Chlorpropham

Le Chlorpropham est principalement utilisé dans l'agriculture pour prévenir la germination des pommes de terre et d'autres cultures après la récolte. Lorsque les pommes de terre sont récoltées, elles continuent de mûrir et peuvent développer des germes. Si les germes sont autorisés à se développer, cela peut entraîner une diminution de la qualité de la pomme de terre, y compris une texture molle et un goût altéré.

Le Chlorpropham est appliqué sur les pommes de terre stockées pour inhiber la croissance des germes et prolonger leur durée de conservation. Il est également utilisé comme herbicide dans les cultures de betteraves à sucre et dans d'autres cultures pour contrôler la croissance des mauvaises herbes.

Le Chlorpropham prévient la germination des pommes de terre en inhibant la croissance des germes qui se forment naturellement après la récolte. Le chlorpropham agit en empêchant les cellules de la pomme de terre de se diviser et en perturbant la synthèse de l'ADN des germes.

Le Chlorpropham est appliqué sur les pommes de terre stockées sous forme de gaz ou de liquide, en utilisant des techniques spéciales de pulvérisation ou de nébulisation pour assurer une couverture uniforme de la surface des pommes de terre.

Cependant, l'utilisation de chlorpropham dans l'agriculture est réglementée dans de nombreux pays en raison de ses effets potentiellement nocifs sur l'environnement et la santé humaine. Il est donc important de suivre les règles et les réglementations locales pour minimiser les risques liés à son utilisation.

Enfin, on peut dire que les utilisations du Chlorpropham se divisent entre un herbicide (il est efficace contre plusieurs types de mauvaises herbes, notamment le chiendent, le pissenlit et l'amarante) et un inhibiteur de germination (il est appliqué sur les pommes de terre et les oignons pour inhiber la germination et prolonger leur durée de conservation).



Références bibliographiques

- [1] Siham BENCHADI "Mémoire de Magister" Greffage de cyclodextrines modifiées par traitement Corona sur matériaux cellulosiques "Université Henri Poincaré Nancy, (2010).
- [2] Freudenberg, K M. Meyer-Delius, Ber. Dtsch. Chem. Ges.71, 1938, 1596.
- [3] Freudenberg, K.; Plankenhorn E.; Knauber. H. Chem. Ind London. 588, 1947, 731.
- [4] French, D.; Levine, M.L.; Pazur, J.H.; E. Norberg. J. Am. Chem. Soc. 353, 1949, 71.
- [5] Cramer, F.; Henglein, F.M. Chem. Ber. 90, 1957, 2561.
- [6] Freudenberg, K.; Cramer, F.; Plieninger H. German Patent. 895, 1953, 769.
- [7] Szejtli, J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. Chem. Rev.98, 1998, 1743.
- [8] Szejtli, J. Cyclodextrins and their inclusion complexes, Akademiai, Kiado, Budapest, Hungary. 13, 1982, 254.
- [9] Jacob, J.; Gessler, K.; Hoffmann, D.; Sanbe, H.; Koizumi, K.; Smith, S. M.; Takaha, T. W. Saenger. Angew. Chem. Int. Ed. 37, 1998, 606.
- [10] Sanger, W.; Jacob, J.; Gessler, K.; Steiner, T.; Hoffmann, D.; Sanbe, H.; Koizumi, K.; Smith, S. M.; Takaha. T. Chem. Rev. 98, 1998, 1787.
- [11] Harata, K. Chem. Rev. 98, 1998, 1803.
- [12] Szejtli, J. Pure Appl. Chem, 76, 2004, 1825.
- [13] Bilal, M.; De Brauer, CH.; Claudy, P.; Germain, P. J. M. β -Cyclodextrin hydration: a calorimetric and gravimetric study. Thermochemica Acta. 249, 1995, 63.
- [14] Merlin, M P. Energétique des interactions moléculair eau/cyclodextrines. ThèseLaepsi. Lyon : insa de Lyon. 6, 1998, 250.
- [15] Claudy, P.; Germain, P.; Letoffe, J. M.; Bayol, A.; Gonzales, B. Etude thermodynamique de la réaction d'hydratation de la β -cycodextrine. Thermochemica Acta. 161, 1990, 75.
- [16] De Brauer, C.; Merlin, M. P.; Germain, P.; Guerandel, T. Thermal Behaviour of Anhydrous α -, β - and γ - Cyclodextrin at Low Temperature. J. of Incl . Phenom 1, 2000, 75.



- [17] Fava, F.; Di Gioia, D.; Marchetti, L. Cyclodextrin effects on the exsitu bioremediation of a chronically polychlorobiphenylcontaminated soil *Biotechnology and Bioengineering*. 58, 1998, 345.
- [18] Stella, V.; Rajewski, R.A. Cyclodextrins: their future in drug formulation and delivery. *Pharm. Res.* 14, 1997, 556.
- [19] Khalil, H. Etude e faisabilité de l'utilisation de molécules "cage" dans la dépollution des sols. 04, 2004, 38.
- [20] Tetsuo, O.; Suzuki, I. *crc press. Inc.* 1996.
- [21] Brewster, M.E.; Loftson, T. *Pharmazie.* 57, 2002, 94.
- [22] M Singh, R Sharma, and UC Banerjee. Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnology Advances*, 20(5-6) :341-359, DEC2002.
- [23] Szente, L.; Szejtli, J.; *Trends Food Sci. Technol.* 15, 2004, 137.
- [24] Hicks, K. B.; Haines, R. M.; Tong, C. B. S.; Sapers, G. M. El-Atawy, Y.; Irwin, P. L.; Seib, P. A.; *Agric. J. Food Chem.* 44, 1996, 2591.
- [25] Buschmann, H. J.; Schollmeyer, E.; *Cosmet, J. Sci.* 53, 2002, 185. [26]: Bacon, D. R.; Trinh, T. *US PATENT.* 1996. [27]: Bi, W.; Li, S.; Row, K. H. *Phytochem. Anal.* 23, 2012, 308.
- [28] Hapiot, F.; Ponchel, A.; Tilloy, S.; Monflier, E. *C. R. Chimie*, 14, 2011, 149.
- [29] Szejtli, J. *Cyclodextrin Technology*, Kluwer, Dordrecht. 3, 1988, 211.
- [30] Seanger, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 1980, 344.
- [31] Sanger, W.; Jacob, J.; Gessler, K.; Steiner, T.; Hoffmann, D.; Sanbe, H.; Koizumi, K.; Smith, S. M.; Takaha. T. *Chem. Rev.* 98, 1998, 1787.
- [32] barillaro, v. etude de l'inclusion du miconazole dans les cyclodextrines à l'aide du Dioxyde de carbone supercritique : aspects galéniques et modélisation moléculaire. Thèse de Doctorat en sciences pharmaceutiques, université de liège, 2006.
- [33] J. Szejtli, "Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry," *Chem. Rev.*, vol. 98, no. 5, pp. 1743–1754, (1998).



- [34] R.Ketrane, H.Belkacemi, S.Fatmi, and Y.Amrani, “Mémoire de Fin de Cycle «Optimisation et caractérisation des complexes d'inclusion vitamine E / cyclodextrine.” Université A. MIRA – BEJAIA, (2016).
- [35] Cramer, F.; Hettler, H. Inclusion compound of cyclodextrins. 54, 1967, 625.
- [36] Suzuki, M.; Sasaki.Y. Inclusion compound of cyclodextrin and azo dye .I. Methyl Orange .Chem. PharmBull. 27, 1979, 609.
- [37] Merlin, M P. Energétique des interactions moléculair eau/cyclodextrines. ThèseLaepsi. Lyon : insa de L'Environmental Protection Agency (EPA) - Chlorpropham:
- [38] Site web : <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/chlorpropham>
- [39] Organisation mondiale de la santé (OMS) – Chlorpropham, Évaluation de l'OMS des pesticides no 50 : Chlorpropham
- [40] Site web consulté le 25/04/2023 à 18 :25 :
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42073/WHO_VBC_00.13_fre.pdf

Chapitre II :

Modélisation

moléculaire





II.1. Modélisation moléculaire

On définit la modélisation moléculaire comme une application des méthodes théorique et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire, elles peuvent être extrêmement complexes et demandent des centaines d'heures de calcul sur un ordinateur, même sur un super-ordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de données numériques en quelques représentations graphiques facilement interprétables [1].

II.2. Objectifs de la modélisation moléculaire

Nous citons dans ces lignes les principaux objectifs de la chimie théorique [2].

- Visualisation et dessin des molécules à partir de données structurales.
- Utilisation de banques de données pour identifier les systèmes moléculaires ;
- Obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies.
- Déterminer les propriétés moléculaires et les distances interatomiques.
- Reproduction et prédiction qualitative des propriétés des molécules et des macromolécules.
- Corrélation entre des propriétés moléculaires et une structure moléculaire donnée .
- Évaluation de la validité d'une structure moléculaire La plupart des méthodes de calculs quantiques utilisent l'approximation de Born- Oppenheimer (BO).

II.3. Méthodes de la modélisation moléculaire

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 associé 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. La modélisation moléculaire a pour



but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [3] :

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

II.3.1 Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est une méthode appelée méthode de champ de force, ce dernier est un modèle mathématique basé sur les principes fondamentaux de la spectroscopie vibrationnelle ; l'énergie potentielle y est qualifiée d'énergie stérique ; pour une molécule donnée, sa valeur dépend du champ de force adopté Cette énergie est exprimée sous la forme d'une somme de contributions bidimensionnels, associées aux écarts de la structure par rapport aux paramètres de référence (longueur de liaison, angle de valence,) et d'une somme de contributions 3D caractéristiques d'une énergie stérique (énergie de *Van der Waals*, énergie coulombienne,) L'énergie stérique minimale calculée est la somme des contributions apportées par les énergies d'élongation, de flexion, de torsion, de *Van der Waals*, électrostatique.... [4]

$$E(\text{stérique}) = E(\text{totale}) = E(L) + E(\theta) + E(\varphi) + E(VdW) + E(e) \quad (\text{II.1})$$

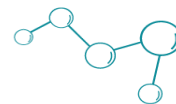
L'expression "champ de force" recouvre l'ensemble des fonctions ainsi que les paramètres associés aux différents types d'atomes qu'elles contiennent. Les paramètres ne sont pas des constantes de force et sont caractéristiques d'un champ de force et non d'une molécule, ils vérifient donc le principe dit de "transférabilité" sur lequel repose l'intérêt de cette méthode. Le but est de construire un modèle mathématique qui décrit un ensemble de molécule [5].

Ce modèle mathématique est établi pour représenter aussi précisément que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire.

II.3.2. Dynamique moléculaire

Les premiers pas de la dynamique moléculaire n'ont pu se faire que grâce à l'arrivée des premiers ordinateurs (1957) [6]. Mais les premières réelles simulations ont été faites par Rahman [7]. Grâce à ses travaux sur la simulation de l'argon liquide en 1964 avec un temps de simulation de 10-11 s, puis de l'eau liquide [8] en 1971.

La mécanique moléculaire permet de calculer la position des atomes et des molécules dans leurs états énergétiques minima, à 0° K c'est à dire sans la moindre vibration ni le moindre mouvement.



La dynamique moléculaire tente à simuler le mouvement des atomes et des molécules au cours du temps pour une température supérieure à 0° K. Elle consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en appliquant les lois de la mécanique classique Newtonienne et elle permet de simuler les mouvements intramoléculaires que l'on peut visualiser ensuite en temps réel. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum, ou au passage d'un minimum à un autre minimum d'énergie.

II.3.3 Méthodes quantiques

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de Pauli. La nouvelle conception des particules qui découle de la dualité onde-corpuscule, explicitée dans les travaux de De Broglie (1923) conduit à la mécanique ondulatoire. Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [9].

II.3.3.1 Equation de Schrödinger

La résolution l'équation de Schrödinger [10,11,12] permet de décrire les propriétés physicochimiques d'un système de particules. Elle s'écrit sous la forme :

$$H\Psi = E\Psi \quad (\text{II.2})$$

Où : H est l'*Hamiltonien*,

Y la fonction d'onde,

E l'énergie totale du système.

Dans le cas non relativiste et en absence de champs extérieurs, l'opérateur H s'écrit sous cette forme :

$$H = T_e + T_N + V_{e-e} + V_{N-N} + V_{e-N} \quad (\text{II.3})$$

Où : T_e est l'énergie cinétique de tous les électrons

T_N est l'énergie cinétique de tous les noyaux



V_{e-e} est la somme des énergies d'interaction attractive électrons-électrons

V_{e-n} est la somme des énergies d'interaction attractive électrons-noyau

V_{N-N} est la somme des énergies d'interaction répulsive noyaux-noyau

La résolution exacte de l'équation de *Schrödinger* (II.2) n'est pas possible que pour les systèmes hydrogénoïdes pour trouver une solution de l'équation de Schrödinger d'un système de particules se trouvant en interaction, il est indispensable de réduire ce système à un système de particules indépendantes. Dans ce cas l'équation de *Schrodinger* peut être décomposée en un système d'équations, chaque équation ne décrivant que le mouvement d'une seule particule. Pour cela il faut faire des approximations.

II.3.3.2 Méthode *Ab initio*

Les paramètres ajustés aux résultats expérimentaux ne sont pas utilisés. Les calculs sont généralement plus complexes nécessitant de gros moyens informatiques. Les calculs *ab initio* proviennent, soit des méthodes de *Hartree Fock* (et *post-Hartree Fock*) en utilisant la fonction d'onde pour décrire le système quantique, soit de celles de la théorie de la fonctionnelle de la densité qui utilise la densité électronique. Le principal avantage de la DFT est l'économie du temps de calcul. Les méthodes *Ab initio* sont caractérisées par l'introduction d'une base arbitraire pour étendre les orbitales moléculaires et alors le calcul explicite toutes les intégrales exigées qui impliquent cette base [13].

a. La méthode *Hartree-Fock*

L'approximation orbitale décrit la fonction d'onde à n électrons comme un produit de n fonctions dites spinorbitals, associées à chaque électron. L'équation de *Schrödinger* en électrons peut être séparée en n équations nanoélectronique. Cependant la fonction d'onde à n électrons décrite de cette manière ne satisfait pas au principe de Pauli (les électrons sont des fermions), car elle n'est pas asymétrique sous une permutation de deux électrons. Ce problème est corrigé lors de la description de la fonction d'onde comme un déterminant de Slater construit à partir des n spin-orbitales (les n spin-orbitales Ψ proviennent des $n/2$ orbitales spatiales combinées avec deux fonctions de spin α et β) [14].

La résolution de l'équation de Hartree-Fock se fait en réécrivant la partie spatiale des Orbitales Moléculaires sous la forme d'une combinaison linéaire d'Orbitales Atomiques (OM=CLOA) donnant lieu aux équations de *Hartree-Fock-Roothaan* (HFR):

$$FC_K = e_k SC_k \quad (\text{II.4})$$



Où F est la matrice de *Fock*,

C_k est un vecteur colonne

S est la matrice de recouvrement .

La résolution des équations de HFR s'effectue d'une manière itérative dite méthode du champ auto - cohérent (SCF : Self Consistent Field).

b. Méthodes post HF

1. La corrélation électronique : Il est important de noter que la théorie *Hartree-Fock* ne tient pas compte de tous les effets de corrélation entre les mouvements des électrons au sein d'un système moléculaire. Grâce au principe d'antisymétrie de la fonction d'onde, les électrons de même spin ont une probabilité nulle d'occuper la même position case quantique. Dans ce cas, le déterminant de Slater devient égal à zéro. Par contre rien n'interdit à deux électrons de spins différent d'occuper la même position au même moment ! Ce qui résulte en une surestimation de l'énergie avec le traitement HF. Cette surestimation est désignée par énergie de corrélation.

$$E_{COTT} = E_{HF} - E_{NR} > 0 \quad (\text{II.5})$$

Plusieurs calculs montrent que la corrélation électronique est très faible devant l'énergie d'HF. Quoiqu'elle ne représente que 1 % de l'énergie exacte non relativiste, elle reste tout de même du même ordre de grandeur que l'énergie de la liaison chimique. Tenir compte de l'énergie de la corrélation électronique est plus qu'indispensable lors de l'étude de la réactivité en chimie d'une manière générale et des réactions radicalaires en particulier. Pour tenir compte de l'énergie de la corrélation électronique on fait appel aux méthodes Post - HF.

2. Interaction de Configuration (CI) : C'est une méthode mono - référence basée sur l'approche variationnelle. La fonction d'onde totale est une combinaison linéaire de plusieurs déterminants représentant chacun une configuration possible de la distribution électronique. Son principe en premier lieu, on établit selon l'approche HF le déterminant de Slater de la fonction d'onde fondamentale. Ensuite, dans ce déterminant plusieurs orbitales réelles sont remplacées par autant d'orbitales virtuelles. Enfin, La fonction d'onde totale, qui est la combinaison linéaire de tous ces déterminants, est obtenue par la minimisation de l'énergie totale du système .



3. Moller - plesset (MPx) : Ce sont des méthodes basées sur le principe de perturbation. L'hamiltonien du système est la somme de deux contributions : H_0 qui est la somme des opérateurs de Fock mono-électroniques et H qui est une petite perturbation appliquée sur H_0 . Dans les méthodes MPx (MP2, MP3), les électrons sont excités (perturbés) aux niveaux énergétiques virtuels . La fonction d'onde obtenue suite à cette excitation est calculée. La fonction d'onde totale serait la combinaison linéaire de toutes les configurations considérées.

III.3.3.3. Méthodes Semi Empiriques

Dans les méthodes ab - initio la quasi - totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales, et dans le but de réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de Roothann . Une méthode semi - empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree - Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétré par comparaison avec des références). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits données voisines à celles utilisées pour la paramétrisation. Les méthodes semi - empiriques ne considérant que les électrons de la couche de valence, les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire

- **CNDO / 2 :** (Complète *Neglect of Differential Overlep / version 2*) la première méthode semi empirique, elle a été proposée par *Pople, Segal et Santry* en 1965, méthode présentant certains défauts entre autres elle ne tient pas compte de la règle de *Hund* .
- **INDO:**(*Intermediate Neglect of Differential Overlap*) proposée par *Pople Beveridge et Dobosh* en 1967. Elle permet de distinguer entre les états *Singulets* et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange proposée par *Bingham, Dewar et Lo* en 1975. La paramétrisation est effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab - initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilise est très efficace (*Davidon- Fletcher - Powell*) . Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres .
- **MNDO :** (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*) Proposée par *Dewar et Thiel* en 1977, méthodes basée sur l'approximation NDDO (*Neglect of Diatomie Differential Overlap*) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales



atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.

- **AM 1** (*Austrin Model 1*) La méthode est proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- **PM 3** : (Parametric Method 3) La méthode est proposée par Stewart en 1989, elle présente beaucoup de points en commun avec la méthode AMI : d'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.
- **SAM 1**: (Semi - ab - initio Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique [15].
- **PM6** : Stewart et al. [16] ont développé, en 2007, une nouvelle méthode s'appuyant sur PM3 nommée PM6 dans laquelle a été incorporé un nouveau paramétrage cœur - cœur avec un accent sur les composés d'intérêt biologique. Pour cela, ils ont modifié l'interaction cœur - cœur par une fonction de *Voityuk* [17] qui permet de prendre en compte la répulsion de deux atomes non chargés grâce à l'incorporation d'un terme diatomique (exemple l'interaction dipôle - dipôle). De plus, des paramètres pour le traitement des orbitales *d* ont été ajoutés aux éléments hypervalents du groupe principal de la classification périodiques, en utilisant l'approximation de *Thiel* [18]. Ce qui a rendu possible le traitement des molécules métalloprotéines.
L'avantage des calculs semi - empiriques est qu'ils sont donc plus rapides que les autres méthodes quantiques. Leur inconvénient réside dans le fait qu'elles sont soumises à de nombreuses approximations. En fait, peu de propriétés peuvent être prédites de manière fiable, en particulier, pour des molécules de structures trop éloignées de celles utilisées pour la paramétrisation des méthodes. En général celle - ci est réalisée afin de reproduire différentes propriétés géométries, énergies de formation ou encore énergies de réaction, moments dipolaires, potentiels d'ionisation voire des propriétés spécifiques telles que des spectres-électroniques ou des déplacements chimiques RMN [19]. Le calcul semi - empirique est la technique la plus utilisée, notamment pour l'étude de molécules de taille intermédiaire [20].
- **PM6 - DH +** : La modélisation informatique des systèmes biologiques est un domaine en évolution rapide qui nécessite des méthodes capables de permettre un échantillonnage étendu avec des systèmes composés de milliers d'atomes. Les méthodes de chimie quantique (SE) semi - empiriques sont un outil prometteur pour



y parvenir, mais les performances plutôt mauvaises des méthodes SE standard pour les interactions non covalentes sont clairement un facteur limitant. L'amélioration des méthodes SE avec des corrections empiriques pour la dispersion et les interactions de liaison hydrogène s'est avérée être une grande amélioration, mais pour les corrections de liaison hydrogène, l'inconvénient de s'effondrer en cas de changements substantiels de la liaison hydrogène.

Dans nos calculs nous avons utilisé la méthode semi empirique PM6 - DH - proposée par *M. Korth* pour la localisation du minimum énergétique du complexe. La méthode PM6 DH + a été paramétrée pour reproduire les énergies d'interaction pour des géométries obtenues à partir de calculs de mécanique quantique de haut niveau.

La procédure PM6 - DH corrige les erreurs de liaison dans la méthode PM6. Il peut être utilisé avec l'optimisation de la géométrie ou avec un calcul de point unique (ISCF) Normalement, deux ou trois calculs seraient nécessaires pour obtenir l'énergie de liaison.

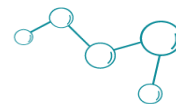
III.3.4. Méthode PM6 – D3

La méthode PM6-D3 est une méthode de calcul de la chimie computationnelle utilisée pour estimer les énergies de complexation entre une molécule hôte (dans ce cas, le chlorpropham) et une molécule d'hôte (β -CD) à différentes positions (Z).

Cependant, en tant que modèle de langage, je n'ai pas accès à des données en temps réel ou à des calculs spécifiques tels que les énergies de complexation pour des systèmes particuliers. Je suis basé sur les connaissances disponibles jusqu'en septembre 2021 et je ne suis pas capable de générer des valeurs numériques pour des calculs spécifiques.

Pour obtenir les énergies de complexation pour le complexe d'inclusion entre le chlorpropham et β -CD à différentes positions (Z) avec la méthode PM6-D3, vous devrez utiliser un logiciel de chimie computationnelle tel que Gaussian, NWChem, ou autre, qui prend en charge cette méthode de calcul. Ces logiciels permettent de calculer les énergies de complexation en utilisant différentes méthodes de calcul, y compris PM6-D3.

La méthode PM6-D3 est une combinaison de deux approches utilisées en chimie computationnelle : la méthode semi-empirique PM6 et la correction D3 pour les interactions de dispersion. Ou on peut déterminer la correction D3 (Dispersion-corrected Density Functional Theory) comme une méthode de correction pour prendre en compte les interactions de dispersion dans les calculs de chimie quantique. Les interactions de dispersion sont des forces attractives faibles qui se produisent entre les atomes en raison de fluctuations instantanées des distributions électroniques. La correction D3 améliore la



précision des calculs en ajoutant une correction empirique pour prendre en compte ces interactions.

La combinaison de PM6 et de la correction D3 (PM6-D3) permet d'inclure une estimation plus précise des interactions de dispersion dans les calculs semi-empiriques. Cela peut être particulièrement utile pour les systèmes moléculaires où les interactions de dispersion jouent un rôle important, par exemple dans les interactions entre une molécule hôte et une molécule d'hôte, comme dans le cas du complexe d'inclusion que vous mentionnez (Chlorpropham / β -CD).

II.4. L'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO)

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-liants dans la couche de valence
- doublets de liaison résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons situés dans des orbitaux 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.

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur–accepteur (liant–antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupées (donneurs) type de Lewis et les NBOs vacantes (accepteurs) non-Lewis et l'estimation de leurs énergies par la théorie de la perturbation de deuxième ordre.

Pour chaque NBO (i) donneur et NBO (j) accepteur, l'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j , est explicitement estimée par l'équation suivante [21].

$$E^2 = \Delta E_{ij} = \frac{q_i F(i,j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (\text{I.11})$$

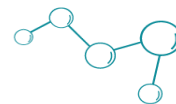
Où q_i est l'occupation de l'orbitale donneur, $F(i,j)$ est l'opérateur de Fock et ϵ_i , ϵ_j sont les énergies des orbitales NBOs.

Références bibliographiques

[1] D. Liotta. *Advances in Molecular Modeling*, Ed, JAI Press, 1. 1988.



- [2] S.K Niazi, Preformulation Handbook of Chemical, Pharmaceutical scientist Inc, USA, 2007.
- [3] J.Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, 2004, pp 37-41.
- [4] N.L. Allinger, X. Zhou, J. Bergsma, J. Mol. Structr (Theochem), 1994, 312, 69.
- [5] W.C. Still, "Molecular Mechanics", Columbia Univ Press, 1986.
- [6] B.J. Alder, T.E. Wainwright, J. Chem. Phys, 27, 1208, 1957.
- [7] A. Rahman. Phys. Rev, 136, A 405. 1964.
- [8] A. Rahman, F. H. Stillinger, J. Chem. Phys., , 5, 3336, 1971.
- [9] R.G. Parr, W. Wang, density theory for atoms and molecules, oxford university press. Oxford, 1989.
- [10] E. Schrudinger, Ann. Phys, 79, 361, 1926.
- [11] Michel Bitbol, Mécanique Quantique une Introduction Philosophique, P 175. Flammarion, 1997.
- [12] Zhen Guo, Li Tan. Fundamentals and applications of Nanomaterials, P12. Artech House, 2009.
- [13] A: Parr. R. G and Yang W. «Density Functional Theory». Oxford University Press, (1989). B. Bartolotti. L. J. and Flurchick. K, Rev. Comput. Chem, 7, (1996), 187. C. Amant, St, Rev. Comput . Chem, 7, (1996), 217. D. Ziegler, T. Chem. Rev, 91, (1991), 651. E. Bacrends, E.J. et Gritsenko. O. V, J. Phys. Chem, 101, (1997), 5383
- [14] N. Vulliermet, Thèse de doctorat, Université de Genève (suisse), 2000.
- [15] Leach, A.R, Empirical force field models: molecular mechanics, in Molecular modeling: principles and applications, Longman, A.W, Editor. Harlow, England. 1996.
- [16] N. Allinger, Adv, Phys. Org. Chem, 13, 1 1976.
- [17] Stewart, J.J.P, J. Mol. Model, 2007, 13, 1173. [18] Voityuk, A.A, Rosch, N, J. Phys. Chem. 2000, 104, 4089. [19] Thiel, W; Voityuk, A.A, J. Phys. Chem. 1996, 100, 616.
- [20] M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart , J. Am. Chem. Soc, pp 107,39023909, 1985.



- [21] Morokuma, M.J. Frisch, J. Chem. Theory and Comput., 2 (2006) 815-26. Mirabdullah S. Sadjadi , Babak Sadeghi, K. Zare, THEOCHEM 817, (2007) 27–33

Chapitre III :

Calculs et résultats





III.1. Introduction

Les complexes d'inclusion formés entre la β -cyclodextrine et le chlorpropham peuvent induire des modifications des propriétés physico-chimiques de la molécule invitée, en particulier en de solubilité dans l'eau et la stabilité en solution [1]. Par conséquent, il est important de clarifier les structures des complexes d'inclusion du point de vue des enzymes-substrats hydrophobes à l'intérieur des cavités de la CD [2].

L'application pratique et la formulation de pesticides sont souvent rendus difficiles à cause de leurs propriétés physico-chimiques telles que la faible solubilité, l'instabilité thermique, toxique pour les mammifères, les mauvaises odeurs, la volatilité, la mobilité élevée du sol, la persistance et la mauvaise mouillabilité. La complexation entre les pesticides et les cyclodextrines peut donner des produits avec des performances supérieures. [3]

Récemment, Martina Dragonne et al. [4] ont étudié expérimentalement l'encapsulation pesticide (Chlorpropham) avec la β -CD pour tester son affinité pour les CD. À notre connaissance, la complexation de CDs avec Chlorpropham n'a pas encore été étudiée théoriquement.

Donc, le but de cette investigation est d'étudier le complexe d'inclusion entre le Chlorpropham et la β -CD avec la stœchiométrie 1:1 spécifiquement pour déterminer sa structure géométrique optimale, décrire la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôte et invitée, les changements subis par le Chlorpropham suite de la complexation, ainsi que quelques propriétés électroniques.

III.2 Méthodologie de calcul

Tous les calculs ont été effectués en utilisant les logiciels Gaussien 09 [5] et MOPAC 2016 package [6]. La structure initiale de β -CD est construite avec CS Chem 3D Ultra (version 10, logiciel Cambridge) de la structure cristalline [7] et entièrement optimisée par la méthode semi empirique PM6-D3, tandis que la structure initiale de Chlorpropham a été construite par le constructeur du module *Hyperchem* [8]. (FigureIII.1) ensuite optimisée avec la méthode PM6-D3.

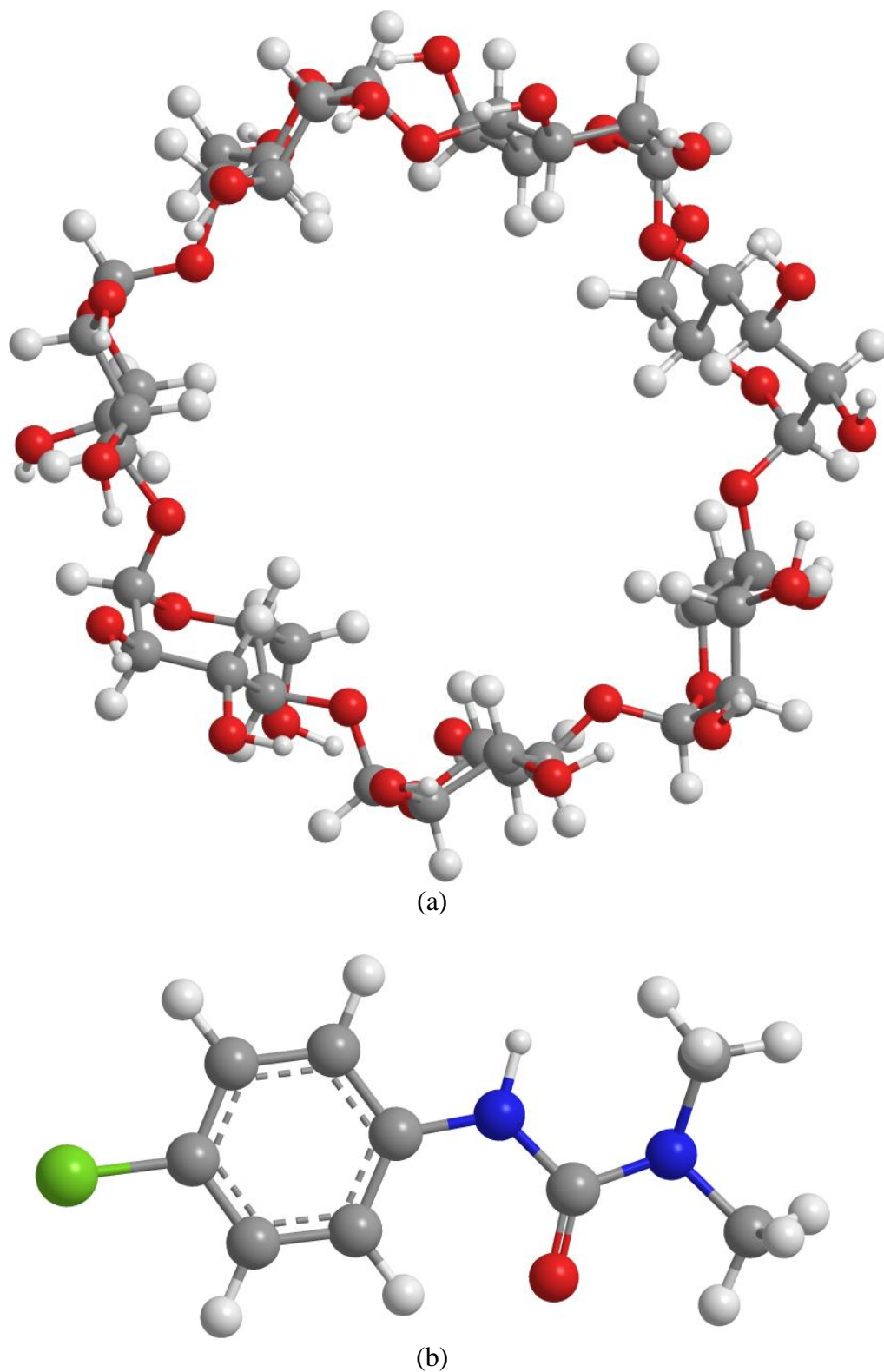


Figure III.1 : Les structures géométriques de la β -CD (a) et le chloropham (b) optimisées par PM6-D3



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

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

Nous avons envisagé deux modèles d'inclusion pour s'introduire dans la cavité de la β -CD (**FigureIII.2**).

Le chlorpropham située à une distance de 8Å 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 1Å jusqu' au point -8Å .

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

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

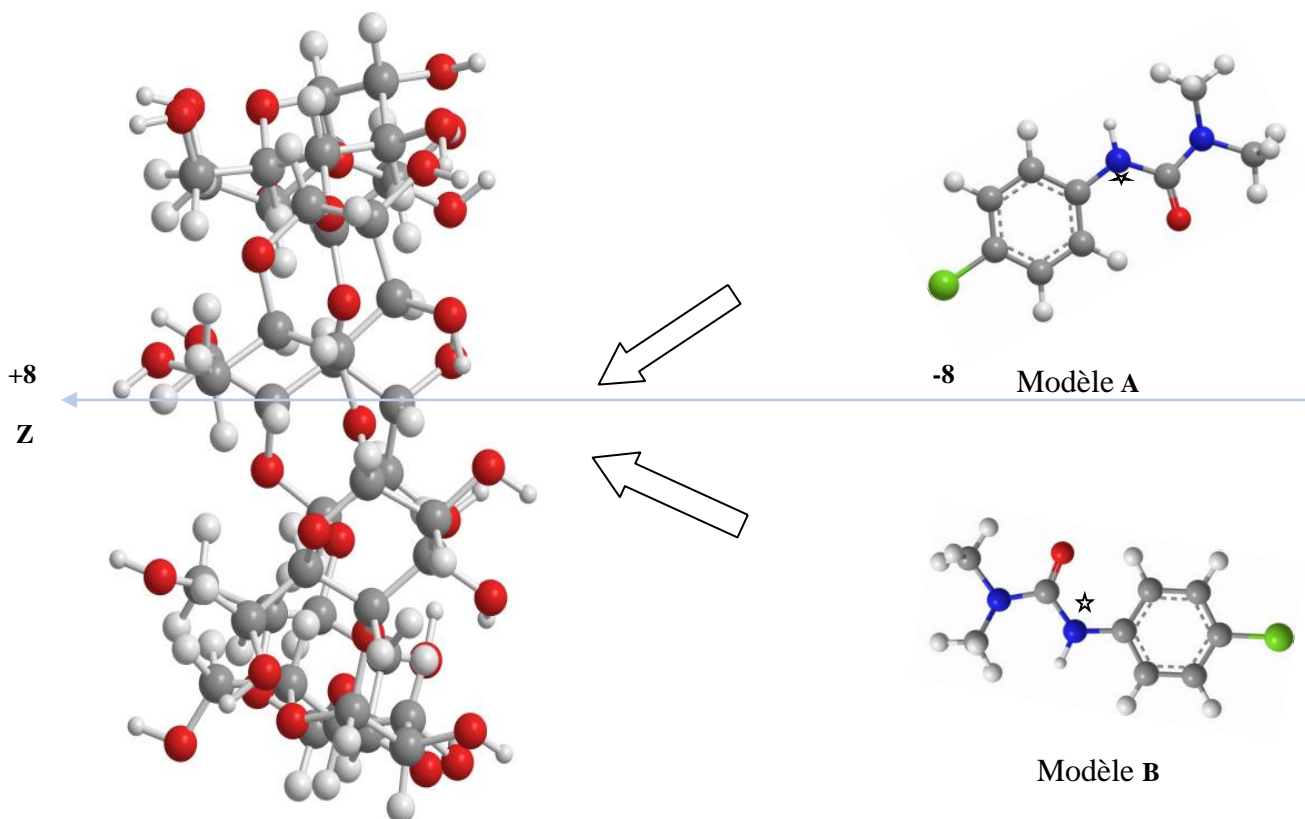


Figure III.2 : Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion pour des deux modèles A et B

III.3. Analyse des résultats

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

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

Où :

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

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

E_{complexe} : L'énergie du complexe.

III.3.1. Recherche du minimum

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



Le processus d'inclusion est illustré sur la **figure III.3**. Pour le modèle A le minimum est localisé au point $Z = 6\text{Å}$, l'énergie de complexation est de 51,10 kcal/mol.

Pour le modèle β , le minimum est localisé à la distance $Z = -6\text{Å}$, l'énergie de complexation est de -42,94312 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 chlorpropham dans la β -CD est thermodynamiquement favorable.

Tableau III.1 Energies de complexation en kcal mol du complexe d'inclusion : Chlorpropham / β -CD à différentes positions (Z) pour les deux modèles, calculées avec la méthode PM6-D3

Configurations de l'inclusion	Modèle A		Modèle B	
	E complexe	E complexation	E complexe	E complexation
-8	-1737,08751	-24,05369	-1742,73632	-29,7025
-7	-1747,33446	-34,30046	-1754,42054	-41,38672
-6	-1745,57486	-32,54104	-1755,97694	-42,94312
-5	-1751,01336	-37,97954	-1747,40987	-34,37605
-4	-1751,35806	-38,32424	-1747,47541	-34,44159
-3	-1747,72598	-34,69216	-1747,36790	-34,33408
-2	-1745,28652	-32,2527	-1750,93988	-37,94606
-1	-1743,84535	-30,81153	-1746,83066	-33,79684
0	-1753,36093	-40,32711	-1746,64608	-33,61226
1	-1757,50012	-44,4663	-1751,95278	-38,91896
2	-1757,67768	-44,64386	-1747,13166	-34,09784
3	-1750,95025	-37,91643	-1740,13072	-27,0969
4	-1754,97269	-41,93887	-1744,31793	-31,28411
5	-1756,16161	-43,12779	-1742,00595	-28,972013
6	-1764,13485	-51,10103	-1742,13133	-29,09751
7	-1762,24730	-49,21348	-1738,42940	-25,39558
8	-1765,54168	-52,50786	-1743,96330	-30,92948



Tableau III.2 : Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes chlorpropham / β -CD, dans le vide.

.PM6-D3	Chlorpropham	B-CD	Modèle A (6)	Modèle B (-6)
E (Kcal/mol)	-36,81114	-1676,22268	-1764,1349	-1755,9769
ΔE (Kcal/mol)			-51,10103	-42,94312
E_{HOMO} (eV)	-8,772	-10,588	-9,002	-9,269
E_{LUMO} (eV)	-0,150	0,181	-0,385	-0,638
(E_{HOMO}-E_{LUMO}) (eV)	-8,622	-10,769	-8,617	-8,631
M	-4,461	-5,2035	-4,6935	-4,9535
η	-4,311	-5,3845	-4,3085	-4,3155
Ω	-2,3081	-2,5142	-2,5564	-2,8429
S	-0,23196	-0,18571	-0,23209	-0,23172



Tableau III.3 : Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes chlorpropham / β -CD, dans l'eau.

PM6-D3	Chlorpropham	B-CD	Modèle A (6)	Modèle B (-6)
E (Kcal/mol)	-49,33066	-1755,09871	-1822,86528	-1820,77903
ΔE (Kcal/mol)			-18,43591	-16,34966
E_{HOMO} (eV)	-9,028	-10,675	-9,391	-9,374
E_{LUMO} (eV)	-0,440	0,040	-0,859	-0,783
(E_{HOMO}-E_{LUMO}) (eV)	-8,588	-10,715	-8,532	-8,591
M	-4,734	-5,3175	-5,125	-5,0785
η	-4,294	-5,3575	-4,266	-4,2955
Ω	-2,60954	-2,63889	-3,07848	-3,00211
S	-0,23288	-0,18665	-0,23441	-0,23280

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



L'électrophilicité des composants a été calculé en utilisant l'équation

$$\mu = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2}$$

$$\eta = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2}$$

$$S = \frac{1}{\eta}$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

✓ Interprétation de tableau

Les énergies de complexation sont égales à 51,10 kcal/mol pour le modèle A et -42,94 kcal/mol pour le modèle B. On constate une différence d'énergie de 8.16 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 :

HOMO : représente la capacité pour donner un électron

LUMO : représente la capacité pour gagner un électron.

Le gap énergétique entre le *HOMO* et *LUMO* ($E_{HOMO} - E_{LUMO}$) est un des facteurs de stabilité les plus importants des espèces chimiques [11]. La stabilité des produits chimiques est directement liée au gap énergétique $E_{HOMO} - E_{LUMO}$ et de plus, les grandes valeurs du gap énergétique tendent à avoir de forte stabilité.

Le gap énergétique $E_{HOMO} - E_{LUMO}$ pour le modèle B a été obtenu plus grand par rapport le modèle A, cela suggère que ce complexe est plus stable.

Les valeurs de μ des complexes chlorpropham / β -CD, diffèrent des molécules invitées isolé et 'hôte comme indiqué dans les tableaux III.2.

La molécule de chlorpropham à une valeur de $\mu = -4,734$ eV supérieure à celles de la β -CD ($\mu = -10,715$ eV), le chlorpropham agit comme donneurs d'électrons dans les complexes d'inclusion.

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



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 TAC.

III.4 Analyse NBO

L'analyse NBO a été réalisée pour identifier les différentes interactions entre les orbitales occupées et les orbitales vacantes dans les deux partenaires cyanazine et la β -cyclodextrine.

Les résultats des calculs NBO sur le complexe cyanazine : β -CD sont reportés sur le **tableau III.2**.

Dans la pratique de l'analyse NBO la quantification de l'énergie de la liaison d'hydrogène intermoléculaire de type Y...HX se fait par l'évaluation de l'énergie de perturbation de stabilisation $E^{(2)}$ entre le doublet libre σ (Y) de l'accepteur de protons et l'orbitale anti liante σ^* (X-H) du donneur de protons.

L'analyse des résultats NBO obtenus avec la fonctionnelle B3LYP/6-31G (d.p) et appliquées sur le complexe cyanazine : β - CD, nous permet de regrouper les interactions les plus importantes.

D'après le **tableau III.2** pour les modèles A, nous remarquons la présence de nombreuses interactions entre les orbitales σ C-H (orbitale donneuse de proton) et σ^* C-H (orbitale acceptrice de proton) de la molécule invitée et la molécule hôte.

Les énergies d'interactions entre les deux partenaires sont comprises entre 1.00 et 11.56 Kcal/mol.

Plusieurs commentaires peuvent être formulés à partir des résultats regroupés dans les **tableaux III.2**.



Lorsque le chlorpropham joue le rôle de donneur de protons plusieurs interactions sont observées, les plus importantes sont les suivantes :

La première entre LP (2) O 75 et BD*(1) C 157 - H 169 (4.99 Kcal/mol dans le vide) et (4.94 Kcal/mol dans l'eau), la deuxième entre LP (1) O 76 et BD*(1) N 151 - H 161 (9.32 Kcal/mol dans le vide) et (9.67 Kcal/mol dans l'eau),

Les orbitales vacantes σ^* C-H de la β -CD interagissent avec les orbitales donneuses σ C-H de la molécule invitée, dont les plus importantes interactions sont les suivantes :

La première entre LP (2) O 149 et BD*(1) O 59 - H 135 (7.65 Kcal/mol dans le vide) et (7.33 Kcal/mol dans l'eau), la deuxième entre LP (1) O 149 et BD*(1) O 59 - H 135 (11.66 Kcal/mol dans le vide) et (11.56 Kcal/mol dans l'eau)



Tableau III.4: Orbitales donneurs d'électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergie correspondantes $E^{(2)}$ pour le modèle A.

Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$ B3LYP/6-31G(d,p)	
		Dans le vide	Dans l'eau
Modèle A			
Chlorpropham donneur de protons et la β-cyclodextrine acceptrice de protons			
BD (1) C 17 - H 95	BD*(1) C 159 - H 171	3.60	3.60
BD (1) C 21 - H 100	BD*(1) C 155 - H 163	1.19	1.16
LP (1) O 61	BD*(1) C 159 - H 171	1.23	1.23
LP (2) O 65	BD*(1) C 156 - H 164	4.47	4.43
LP (2) O 70	BD*(1) C 157 - H 168	1.78	1.77
LP (1) O 75	BD*(1) N 151 - H 161	2.77	2.61
LP (1) O 75	BD*(1) C 157 - H 169	4.99	4.94
LP (2) O 75	BD*(1) N 151 - H 161	9.32	9.67
LP (1) O 76	BD*(1) C 154 - H 162	6.53	6.61
La β-CD donneuse de protons et chlorprophane accepteur de protons			
BD (1) O 149 - C 153	BD*(1) O 59 - H 135	1.00	0.60
BD (2) O 149 - C 153	BD*(1) O 59 - H 135	3.81	3.61
BD (1) C 154 - H 162	BD*(1) C 35 - H 116	1.06	1.03
BD (1) C 155 - H 163	BD*(1) C 21 - H 100	1.24	1.27
BD (1) C 159 - H 171	BD*(1) C 17 - H 95	3.21	3.22
LP (1) O 149	BD*(1) O 59 - H 135	11.66	11.56



LP (2) O 149	BD*(1) O 59 - H 135	7.65	7.33
---------------	----------------------	------	------

Références bibliographiques

- [1] Lyng, S.M.O., Passos, M., Fontana, J.D.: Bixin and α -cyclodextrin inclusion complex and stability tests. *Process Biochem.* 40, 865–872 (2005)
- [2] Breslow, R., Dong, S.D.: Biomimetic reactions catalyzed by cyclodextrins and their derivatives. *Chem. Rev.* 98, 1997–2012 (1998)
- [3] Dodziuk, H.: (2006) Cyclodextrins and their complexes: chemistry, analytical methods, applications pp. 459–466. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
- [4] G. petrović, B.stojčeva radovanović, O.jovanović, characterization of pesticide- β cyclodextrin inclusion complexes in aqueous solutions: physics, chemistry and technology vol. 3, no 2, 2005, pp. 151 – 155
- [5] Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc
- [6] Chem 3D Version 6.0, Cambridge software.
- [7] Gaussian, Inc., Wallingford CT, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D.J. Fox (2009).
- [8] Liu, L., Guo, Q.-X.: Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 50, 95–103 (2004)
- [9] Karelson, M., Lobanov, V.S., Katritzky, R. *Chem Rev* 96 (1996) 1027–1043. [10] Karelson, M., Lobanov, V.S., Katritzky, R. *Chem Rev* 96, 1027–1043 (1996).

Conclusion générale





Conclusion générale

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

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

Notre première démarche a consisté en une recherche systématique suite à laquelle nous avons pu localiser le minimum préliminaire de la complexation avec la méthode semi empirique PM6-D3.

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.

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

L'analyse NBO montre que les interactions réciproques entre les orbitales donneuses et acceptrices des molécules chlorpropham et β -CD jouent un rôle important pour la stabilisation de ces complexes

Résumé

La complexation d'herbicide Chlorpropham par la β -cyclodextrine (β -CD) a été analysée en utilisant la méthode PM6-D3

L'objectif était d'élucider la structure électronique, les forces et les changements énergétiques qui accompagnent la complexation.

Les énergies de complexation et la réactivité chimique ont été étudiées. Une bonne corrélation a été trouvée entre l'énergie de complexation et les énergies HOMO et LUMO.

Les résultats montrent que le processus d'inclusion est exothermique.

Mots clés : herbicide, Chlorpropham, β -Cyclodextrine, PM6-D3.

ملخص

تعقيد مبيد الأعشاب كلوروفام بواسطة بيتا-سيكلوديسترين تم تحليلها باستخدام طريقة PM6-D3 .

الهدف هو توضيح البنية الإلكترونية، القوى وتحولات الطاقة المصاحبة للتعقيد. طاقة التعقيد ووسائط الديناميكا الحرارية، والتفاعل الكيميائي، والانتقائية في النظم الجزيئية تمت دراستها.

بينت النتائج أن عملية الإدماج طاردة للحرارة .

الكلمات المفتاحية : مبيد الأعشاب كلوروفام، بيتا – سيكلوديسترين PM6-D3.

Abstract

The complexation of β -cyclodextrin (β -CD) herbicide was analyzed using the PM6-D3 method.

The objective was to clarify the electronic structure energy forces and changes that accompany complexation.

The complexation energies, thermodynamic parameters, chemical reactivity and selectivity of molecular systems were studied.

The results show that the process of inclusion is exothermic.

Keywords: herbicide, B-Cyclodextrin, PM6-D3