

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
Université du 20 août 1955 - SKIKDA



Faculté des Sciences
Département de Chimie

Mémoire de Master

Filière : Chimie - Spécialité : Chimie organique

Présentée par :

Boudjoghra Ouarda

THÈME

**Étude Théorique de L'inclusion de Cyclophosphamide par les composés
macrocycliques**

Soutenu le : 27/06/2024

Devant le jury :

Dr. Melais Nedjma	MCB	Univ. de Skikda	Présidente
Dr. Chekkal Faiza	MCB	Univ. de Skikda	Rapportrice
Dr. Naili Noura	MCA	Univ. de Skikda	Examinatrice

Année Universitaire : 2023/2024

Remerciements

Je remercie en premier lieu mon grand Dieu "**Allah** " le tout Puissant qui m'a éclairé le bon sentier et de m'avoir accordé la Puissance, la volonté et la santé pour terminer ce travail.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon encadreur, **Dr. Faiza Chekkal**. Je la remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

Je remercie également tous les membres du jury, **Dr. Naili** et **Dr. Melais**, pour avoir accepté d'examiner mon travail.

Je n'oublie pas de remercier le personnel administratif du département de chimie.

À la fin, j'exprime mes chaleureux remerciements à tous mes amis et à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Dédicace

À ma merveilleuse famille

*À mon père pour tout ce qu'il a fait de moi, pour son amour,
son soutien moral et*

*À ma mère pour ses sacrifices, ses encouragements et ses
prodigieux conseils.*

*À mes frères et un grand merci pour mon frère **Hocine**
pour ses aides et le*

*courage qu'il me donner tout le parcours universitaire, **et mon**
frère Bilal et n'oubliez pas **Issekander** et **Saddam Hocine**
pour leurs*

Encouragements.

*À mes Sœurs **Saliha**, qui était comme ma deuxième mère et
je n'oublie pas **Karima** et **Keltoum pour** leur soutien et leur
aide dans ma vie scolaire.*

*À mon marié **Samir** qui m'a soutenue dans les bons et les
mauvais moments.*

*Je voudrais aussi remercier Ma chère amie **Khawla Haddad**
pour tout le temps*

*que nous avons passé ensemble, surtout cette année. Et à tous
ceux que je ne*

nomme pas, mais qui se reconnaîtront.

Je dédie ce modeste travail

À toute ma famille et ma belle-famille,

*Merci pour votre amour qu'Allah vous garde et vous procure
santé et bonheur*

Liste des figures

Liste des figures

FIGURE I.1 : Schéma général de la dégradation enzymatique de l'amidon(a)	02
structure chimique (b) et structure tridimensionnelle montrant la forme en cône des cyclodextrine (c).	02
FIGURE I.2 : synthèse d'homologues (Q[n]) par condensation de glycoluryle 1 et du formaldéhyde dans des conditions acides(a). différentes représentations de la structure Q[n] (b).	05
FIGURE I.3 : la structure de cyclophosphamide.	08
FIGURE II.1 : organigramme de la moselisation moléculaire.	17
SCHEMA II.1 : dft de kohn-sham.	21
FIGURE III.1 : structure moléculaire de cyclophosphamide.	29
FIGURE III.2 : les structures géométriques de β -cd et Q7 optimisées par pm7.	30
FIGURE III.3: système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion de cyclophosphamide dans la β -cd.	31
FIGURE III.4 : les énergies de complexation cyc@ hotes a différentes positions pour les deux modèles, calculées avec la méthode pm7.	32
FIGURE III.5 : structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode pm7 des complexes cyc@ hotes.	34
FIGURE III.6. orbitales moléculaires frontières des complexes cyc @Q7 et cyc@ β -cd, calculées par la méthode pm7.	38
FIGURE III.7 : interactions hydrogène du complexe cyc @ β cd.	40

Liste des tableaux

Liste des tableaux

TABLEAU I.1: les dimensions et quelques caracteristiques des cyclodextrines α, β et γ . [3]	03
TABLEAU I.2 : proprietes physico-chimiques des principales cyclodextrines.	03
TABLEAU I.3 : proprietes de Q[n].	06
TABLEAU III.1 : principales donnees calculees de l'inclusion entre cyc@Q [7] et cyc@ β -cd, par la methode pm7.	37
TABLEAU III.2 : parametres chimiques quantiques de cyclophosphamide et les complexes cyc@Q7, cyc@ β -cd (a et b).	37

Liste des abréviations

Liste des abréviations

- CC :** la méthode de couplage cluster-molécule.
- CD :** Cyclodexrine.
- CGTase :** l'enzyme glucosyltransférase cyclodextrine.
- CI :** méthode des interactions de configurations.
- DFT :** La méthode de la densité fonctionnelle.
- HF :** La méthode Hartree-Fock.
- LCAO :** Linear Combinaison of Atomic Orbitals.
- Q[n]:** Cucurbit[n]urils.
- TDDFT :** la mécanique quantique dépendante du temps.

Remerciements

Dédicace

Liste des figures

liste des tableaux

Liste des abréviations

Sommaire

Introduction général

Référence

Chapitre I : Les Supramolécules

I.1. Introduction	01
I.2. Cyclodextrine	01
I.2. 2. Les Propriétés Des Cd	02
I.3. Cucurbit[n]urils	04
I.3.1. Définition	04
I. 3.2. Propriétés Physico-Chimiques Générales Des Cucurbiturils	06
I.3.3. Applications Des Cucurbiturils	06
I.4. Cyclofosfamide (Cyc)	07
I.4.1. Définition	07
I.4.2. Propriétés Physico-Chimiques	08
I.5. La toxicité	08
I.6. Complexes D'inclusion	09
I.6.1. Influence Des Facteurs Sur La Formation Des Complexes D'inclusion	09
I.6.2. Les interactions dans les systèmes hôte-invité	09
I.6.2.1. Les Liaisons Hydrogène	09
I.6.2.2. Les Interactions De Van Der Waals	10
I.6.2.3. Les Interactions π	10
I.6.2.4. Les Interactions Ioniques	11
I.6.2.5. L'effet Hydrophobe	11
I.7. Conclusion	11

Références	12
ChapitreII : Modelisation Moleculaire	
II.1. introduction	16
II.2. La Mecanique Quantique	16
II.2.1. L'equation de schrödinger	17
II.2.2. L'approximation de born oppenheimer	18
II.2.3. L'approximation D'orbital Moleculaires	18
II.2.4. L'approximation Lcao	19
II.2.5. Methodes Ab-Initio	19
II.2.6. La Methode De La Densite Fonctionnelle (Dft)	21
II.2.7. La Methode Semi-Empirique	22
II.3. La Mecanique Moleculaire	23
II.4. La Dynamique Moleculaire	24
II.5. Conclusion	25
Références	26
Chapitre III : Résulta et discussion	
III.1. Introduction	29
III.2.Description De La Structure De Cyclophosphamide	29
III.3. Methodologie de calcul	30
III.4.Procedure De L'inclusion	30
III.5. Logiciels Utilises	31
III.6. Analyse Des Resultats	32
III.6.1. Recherche Du Minimum	32
III .6.2 . Analyse De : Energies De Complexation, Descripteurs De Reactivite Globale	34
III.6.3. Analyses Des Orbitales Moleculaires Frontieres	36
III.7. Comparaison Entre Les Complexes D'inclusion Des Differents Hotes	39
III.8. Nature Des Interactions Non Covalentes	39
III.9. CONCLUSION	41
Reference	42
Conclusion Generale	46
Résumé	47

Introduction générale

Introduction générale

La libération contrôlée des médicaments représente l'une des avancées majeures dans le traitement du cancer. Les médicaments anticancéreux, bien qu'efficaces, sont souvent limités par leurs propriétés physicochimiques et biopharmaceutiques, leur faible spécificité et leur solubilité réduite. La cyclophosphamide (CYC), un agent alkylant couramment utilisé dans le traitement de divers néoplasmes, exerce ses effets thérapeutiques en induisant des liaisons croisées au sein de l'ADN, provoquant ainsi l'apoptose des cellules cancéreuses. Cependant, l'utilisation de la CYC est également associée à des effets secondaires significatifs, tels que la cystite hémorragique, l'alopécie, les nausées, la stérilité et l'insuffisance cardiaque[1].

Dans ce contexte, la chimie supramoléculaire offre des solutions innovantes pour améliorer la spécificité et la solubilité des médicaments. Les supramolécules sont des structures complexes formées par l'assemblage d'unités monomériques via des interactions non covalentes comme les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals et les interactions électrostatiques. Parmi les composés supramoléculaires, les cyclodextrines (CDs) et les cucurbit[n]urils (Q[n]) se distinguent par leur capacité à former des complexes d'inclusion avec diverses molécules invitées, modifiant ainsi leurs propriétés physico-chimiques[2].

Les cyclodextrines, notamment, possèdent une cavité hydrophobe capable d'incorporer des molécules invitées, améliorant leur solubilité et leur stabilité. Elles trouvent des applications variées en pharmacie, agriculture et industrie. De même, les cucurbit[n]urils, avec leur cavité hydrophobe et leurs portails polaires, offrent des propriétés de liaison exceptionnelles, particulièrement utiles dans la reconnaissance moléculaire et la libération contrôlée de médicaments[3].

L'objectif de ce mémoire est d'explorer l'utilisation des cyclodextrines et des cucurbit[n]urils comme supports pour la cyclophosphamide. Cette étude vise à réduire les effets secondaires du médicament et à améliorer son efficacité thérapeutique. Le mémoire se structure en trois chapitres : le premier chapitre traite des supramolécules, le deuxième de la modélisation moléculaire, et le troisième présente les résultats et la discussion.

Introduction Générale

Cette recherche pourrait ouvrir la voie à de nouvelles stratégies de formulation pour les médicaments anticancéreux, améliorant leur efficacité et leur sécurité pour les patients.

Références

- [1] Díaz-Saldívar, P., Araya, I., Celis, F., Cortés-Arriagada, D., Riveros, A., Rojas-Romo, C, & Jara, P. (2024). Controlled Release of the Anticancer Drug Cyclophosphamide from a Superparamagnetic β -Cyclodextrin Nanosponge by Local Hyperthermia Generated by an Alternating Magnetic Field. *ACS Applied Materials & Interfaces*.
- [2] Bakkour, Y. (2005). Étude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées (Doctoral dissertation, Lille 1).
- [3] Bardelang, D., Udachin, K. A., Leek, D. M., Margeson, J. C., Chan, G., Ratcliffe, C. I., & Ripmeester, J. A. (2011). Cucurbit [n] urils (n= 5–8): a comprehensive solid-state study. *Crystal growth & design*, 11(12), 5598-5614.

Chapitre I :
Les supramolécules

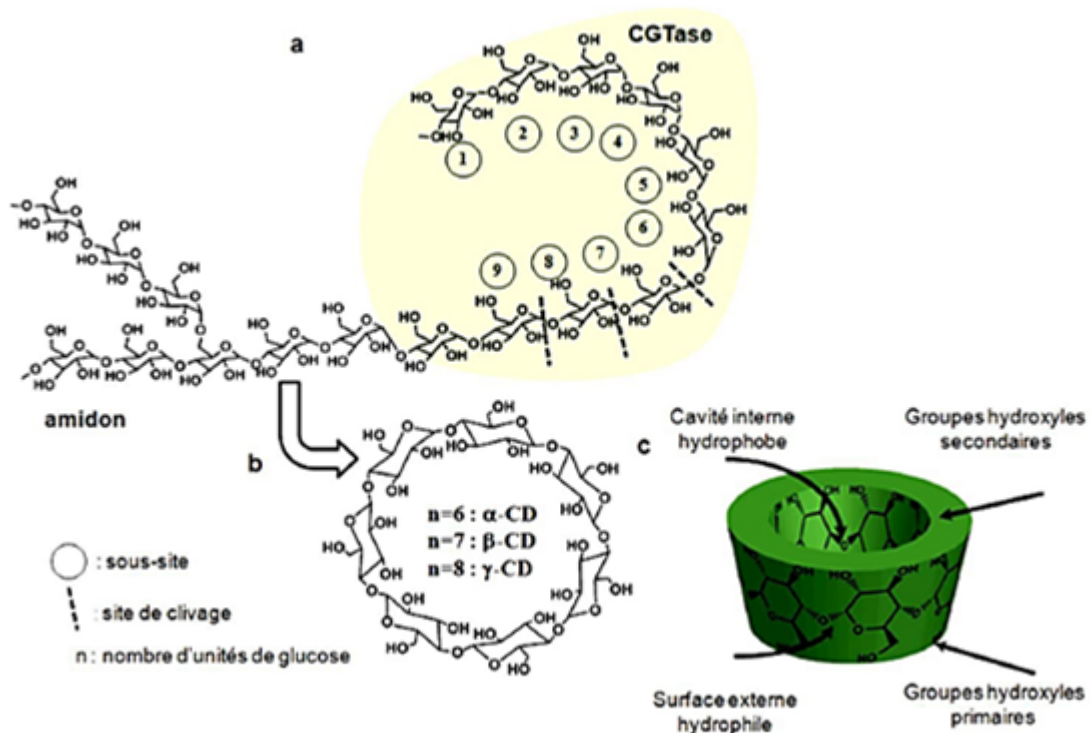
I.1. Introduction

Les supramolécules, résultant de l'autoassemblage d'unités monomériques par des interactions non covalentes telles que les liaisons hydrogène et les interactions de van der Waals, revêtent une importance cruciale en chimie supramoléculaire. Leur capacité à se former spontanément et leurs nombreuses applications en font un domaine de recherche indispensable. En pharmacologie, elles jouent un rôle crucial dans l'optimisation de la délivrance des médicaments en assurant la protection des agents thérapeutiques lors de leur transport dans l'organisme. Les supramolécules représentent non seulement un sujet fascinant de recherche en chimie, mais également une source d'innovation majeure pour le développement de nouvelles thérapies pharmaceutiques. Leur potentiel à améliorer la précision, l'efficacité et la sécurité des traitements pharmaceutiques en fait des candidats prometteurs pour relever les défis contemporains en santé et en médecine.

I.2. Cyclodextrine

I.2.1. Définition

Les cyclodextrines (CD) sont des oligosaccharides cycliques composés d'unités de glucopyranose liées par des liaisons α -(1,4), parmi lesquelles les plus couramment utilisées sont l' α -, la β - et la γ -cyclodextrine. Leur structure unique présente une cavité hydrophobe et une surface hydrophile qui permettent l'inclusion de molécules hôtes, modifiant ainsi leurs propriétés physiques et chimiques comme la solubilité et la stabilité. Les cyclodextrines forment des complexes d'inclusion avec une variété de composés solides, liquides et gazeux, grâce à un ajustement géométrique entre leur cavité et la molécule hôte, favorisant particulièrement les molécules hydrophobes en solution aqueuse. Elles sont largement utilisées dans les industries alimentaires, pharmaceutiques, cosmétiques, agricoles et chimiques. En raison de leur capacité à se lier spécifiquement à d'autres cyclodextrines, elles peuvent être utilisées comme blocs de construction pour la création de complexes supramoléculaires, facilitant notamment la séparation de mélanges complexes de molécules et d'énantiomères. Les cyclodextrines sont produites en faisant réagir de l'amidon gélifié avec l'enzyme glucosyltransférase cyclodextrine (CGTase) résultant d'une réaction de transglycosylation intramoléculaire à partir de la dégradation de l'amidon. [2]



I.2. 2. Les propriétés des CD :

Les caractéristiques distinctives de la β -CD sont déterminées par la distribution spécifique des différents groupes fonctionnels le long des surfaces interne (hydrophobe) et externe (hydrophile). Le tableau I.1 fournit les dimensions et quelques caractéristiques physico-chimiques importantes des trois principales cyclodextrines [3].

Tableau I.1 : les dimensions et quelques caractéristiques des cyclodextrines α , β et γ . [3]

Propriétés	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre de D- glucoses	6	7	8
Formule brute (anhydre)	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse atomique (anhydre)	972,85	1134,99	1297,14
Longueur de la cavité Å	7,9 \pm 0,1	7,9 \pm 0,1	7,9 \pm 0,1
Diamètre de la cavité Å	4,7-5,3	6,0-6,6	7,5-8,4
Diamètre extérieur Å	14,6 \pm 0,4	15,4 \pm 0,4	17,5 \pm 0,4
Volume de la cavité (Å) ³	174	262	427
pKa, 250C	12,33	12,20	12,08
ΔH^0 (ionisation) Kcal.mol ⁻¹	8,36	9,98	11,22

Tableau I.2 : Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines.

ΔS^0 (ionisation) cal.mol ⁻¹ .k	-28,3	-22,4	-17,6
ΔH^0 (solution) Kcal.mol ⁻¹	7,67	8,31	7,73
ΔS^0 (solution) cal.mol ⁻¹ .k ⁻¹	13,8	11,7	14,7
Solubilité (eau, 250C) mol.l ⁻¹	0,1211	0,0163	0,168
Solubilité (eau, 250C) g/l	145	18,5	232

I. .2. 3. Applications des CD :

Les cyclodextrines ont connu un développement rapide en chimie supramoléculaire, ce qui a renforcé leur intérêt dans divers domaines. Les applications de ces molécules se sont considérablement élargies [4].

- **Solubilisation de Médicaments** : Les cyclodextrines augmentent la solubilité aqueuse des médicaments peu solubles, améliorant ainsi leur biodisponibilité.
- **Stabilisation de Médicaments** : Elles protègent les principes actifs contre la dégradation due à la lumière, à l'oxygène et à l'hydrolyse.
- **Masquage du Goût et de l'Odeur** : Les cyclodextrines masquent les goûts et odeurs désagréables des médicaments, améliorant ainsi la compliance des patients.
- **Libération Contrôlée des Médicaments** : Elles permettent une libération prolongée et contrôlée des médicaments, réduisant la fréquence des doses.
- **Réduction des Effets Secondaires** : En formant des complexes avec les principes actifs, les cyclodextrines peuvent réduire les effets secondaires indésirables.
- **Transport Ciblé des Médicaments** : Les cyclodextrines peuvent être utilisées pour diriger les médicaments vers des sites spécifiques dans le corps, améliorant ainsi l'efficacité thérapeutique.
- **Utilisation en Thérapie Génique** : Elles servent de vecteurs pour le transport des gènes et des oligonucléotides.
- **Vaccinologie** : Les cyclodextrines peuvent être utilisées pour stabiliser les antigènes et adjuvants dans les formulations vaccinales.

I.3. Cucurbit[n]urils :

I.3.1. Définition :

Les cucurbituriles sont des molécules macrocycliques [5,6] constituées d'unités de glycoluril reliées par des ponts méthylène. Elles doivent leur nom à leur ressemblance avec les citrouilles de la famille des Cucurbitacées. Synthétisées pour la première fois en 1905 par Robert Behrend [7] en condensant le glycoluril avec le formaldéhyde, leur structure n'a été élucidée qu'en 1981 sous le nom de cucurbit[6]uril. Ces molécules sont notées cucurbit[n]uril, où n représente le nombre d'unités de glycoluril, et sont abrégées en Q[n] [8].

Depuis, d'autres membres de la famille Q[n] (n = 5, 7, 8, 10, et 14) ont été isolés par Kim [9], Day [10] et Nau [11], élargissant considérablement le champ de la chimie des cucurbituriles.

En 2010, une synthèse par micro-ondes a révolutionné leur production, permettant d'accéder à ces couronnes en quelques minutes [12,13].

En 2013, Tao a découvert un homologue tordu Q [14], unique par son absence de cavité et son apparence en huit conformations. [14, 15].

Les cucurbituriles Q[n] sont caractérisés par leur haute symétrie, avec une cavité centrale hydrophobe accessible par deux portails alignés bordés de groupes carbonyle. Le Q[n] possède une profondeur de 9,1 Å, avec des portails légèrement plus étroits d'environ 2 Å par rapport à la cavité elle-même, créant une liaison étroite qui peut entraîner des barrières stériques significatives pour l'association et la dissociation des invités [16].

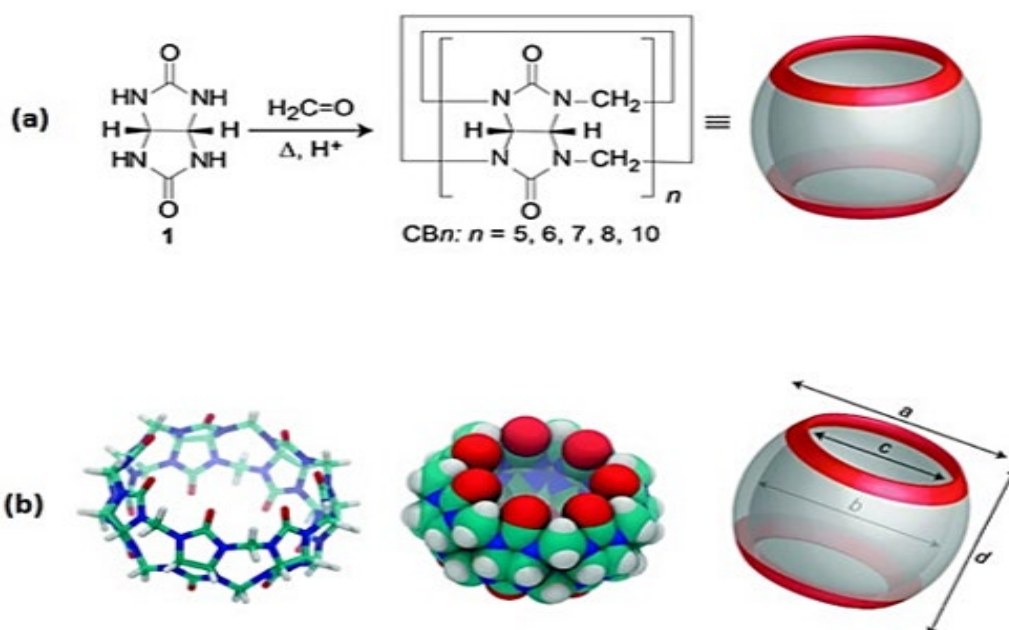


Figure I .2 : Synthèse d'homologues (Q[n]) par condensation de glycolurile 1 et du formaldéhyde dans des conditions acides(a). Différentes représentations de la structure Q[n] (b)

Le diamètre extérieur, la cavité interne, le volume et le poids moléculaire des homologues de Q[n] augmentent progressivement en fonction du nombre d'unités glycoluriles, variant de 5 à 10, comme illustré dans le Tableau 2.

Tableau I.3 : Propriétés de Q[n].

Propriétés	Q[5]	Q[6]	Q [7]	Q[8]	Q [9]
M(g.mol⁻¹)	830	996	1163	1329	1661
Diamètre extérieure (Å) a	13.1	14.4	16	17.5	-----
Cavité (Å) b	4.4	5.8	7.3	8.8	11.7
C	2.4	3.9	5.4	6.9	10
Taille (Å)	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1
Volume de la cavité (3)	82	164	279	479	870

I. 3.2. Propriétés physico-chimiques générales des cucurbiturils

L'intérieur hydrophobe des macrocycles Q[n] sert de site d'inclusion pour des molécules non polaires, facilitant la formation de complexes hôte-invité. La cavité des Q[n] présente une faible polarisabilité et une polarité inférieure à celle de l'eau, mais supérieure à celle de l'éthanol [17-18], offrant un environnement similaire à celui des alcools ou des mélanges d'alcool et d'eau.

Les ports à rebord carbonyle sont hydrophiles, possèdent une grande capacité de liaison hydrogène et d'interaction ion-dipôle [19], rendant les molécules neutres et chargées positivement préférables pour les Q[n]. Les Q[5] peuvent également accueillir des invités anioniques, comme les ions Cl⁻. La taille croissante de la cavité influence l'importance des interactions électrostatiques et de l'effet hydrophobe.

Les ports des Q[n] jouent un rôle crucial en tant que barrières stériques dans l'association et la dissociation des invités, impactant la formation de complexes stables [20-21]. Les capacités de liaison de ces macrocycles sont comparables, voire supérieures, à celles d'autres molécules hôtes telles que les cyclodextrines et les éthers couronnes.

I.3.3. Applications des cucurbiturils

Les cucurbiturils ont trouvé de nombreuses applications dans différents domaines, y compris dans l'environnement. Voici quelques-unes de leurs applications.

- 1. Chimie supramoléculaire :** Les cucurbiturils sont utilisés pour la reconnaissance moléculaire, la formation de complexes d'inclusion et la construction de nanostructures.

2. **Catalyse:** Les cucurbiturils servent de ligands dans les catalyseurs, facilitant des réactions chimiques spécifiques[22].
3. **Libération contrôlée de médicaments:** Les cucurbiturils encapsulent des médicaments et permettent leur libération contrôlée dans le corps[23].
4. **Séparation de composés :** Les cucurbiturils reconnaissent et lient sélectivement certaines molécules, permettant la séparation de composés dans diverses applications.
5. **Détection de polluants:** Les cucurbiturils forment des complexes avec des polluants, facilitant leur détection et leur quantification[24].
6. **Adsorption de contaminants :** Les cucurbiturils agissent comme adsorbants pour capturer des contaminants environnementaux tels que les métaux lourds ou les produits chimiques organiques.
7. **Dépollution de l'eau :** Les cucurbiturils sont utilisés dans des systèmes de dépollution de l'eau pour éliminer les substances indésirables.
8. **Protection de l'environnement:** Les cucurbiturils sont utilisés dans des formulations respectueuses de l'environnement pour réduire l'impact des substances actives[25].

I.4. Cyclofosfamide (CYC)

I.4.1. Définition :

Le cyclophosphamide (Figure I.4.1) est un agent alkylant de la classe des oxazaphosphorines [26], utilisé en chimiothérapie et comme immunosuppresseur. Il est administré sous forme inactive et doit être bioactivé par le foie pour se transformer en métabolites actifs, tels que la phosphoramidate moutarde et l'acroléine. Son mécanisme d'action consiste à créer des liaisons covalentes avec l'ADN des cellules cancéreuses, perturbant leur réplication et transcription, ce qui conduit à leur apoptose. Le cyclophosphamide est également utilisé pour ses propriétés immunosuppressives, en réduisant la prolifération des lymphocytes [27].

Il peut être administré par voie orale ou intraveineuse, selon les protocoles thérapeutiques. Les effets secondaires incluent la myélosuppression, la toxicité gastro-intestinale, l'alopécie, et un risque accru d'infections. La surveillance de la fonction rénale est essentielle pendant le traitement.

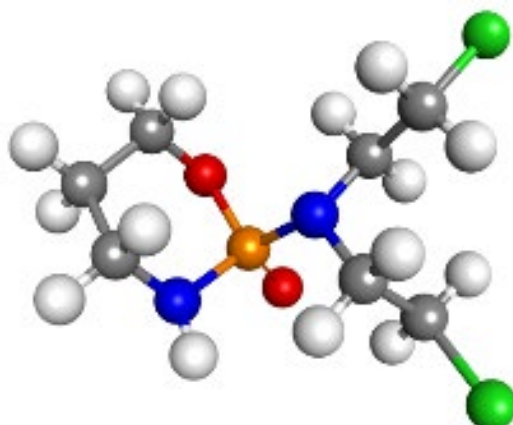


Figure I.3 : La structure de Cyclophosphamide.

I.4.2. Propriétés Physico-chimiques [28] :

- **Masse moléculaire** : Environ 261,1 g/mol
- **Apparence** : Le cyclophosphamide pur se présente sous forme de cristaux incolores à blancs.
- **Solubilité** : Il est soluble dans l'eau et dans les solvants organiques polaires.
- **pKa** : Environ 3,5 à 4,5 pour ses groupes phosphoramidate, ce qui le rend susceptible de se dissocier en milieu aqueux légèrement acide.
- **Point de fusion** : Environ 41-45°C (106-113°F) pour la forme anhydre.
- **Stabilité** : Il est stable dans des conditions normales de température et de pression, mais doit être protégé de la lumière et de l'humidité.

I.5. La toxicité :

Le cyclophosphamide, un agent cytotoxique largement utilisé en chimiothérapie, présente divers effets secondaires et toxicités aiguës. Il affecte les tissus à prolifération rapide tels que le système hématopoïétique, le tractus gastro-intestinal, les follicules pileux et les gonades, entraînant des effets comme nausées, vomissements, alopecie, immunosuppression, et dommages gonadiques. Des complications incluent la cystite hémorragique due à l'acroléine, un métabolite réactif, et des altérations hépatiques. À des doses élevées, il peut causer une toxicité cardiaque aiguë, souvent liée à la déplétion du glutathion [29].

I.6. Complexes d'inclusion :

Les complexes d'inclusion, formés par une association moléculaire à ratio 1:1, résultent de l'interaction entre un système macrocyclique hôte (comme les cyclodextrines, les cucurbiturils, etc.) et une molécule invitée, présentant des propriétés physico-chimiques remarquables. L'intérêt de la communauté scientifique pour ces complexes réside dans leurs applications variées dans des domaines tels que l'environnement, la médecine, l'agroalimentaire, l'industrie pharmaceutique et cosmétique [30].

I.6.1. Influence des Facteurs sur la Formation des Complexes d'Inclusion :

De nombreuses études scientifiques ont exploré le phénomène de complexation et les forces qui le régissent. Les interactions de van der Waals, les forces électrostatiques, l'effet hydrophobe et les liaisons hydrogène sont identifiées comme les principales forces en jeu[31]. La formation et la stabilité des complexes sont influencées par divers paramètres, tels que la taille de la molécule invitée et de la cavité de la molécule hôte, la nature de la molécule hôte (qu'elle soit native ou modifiée), la polarité et la nature de la molécule invitée (y compris l'impact des substituants), ainsi que les variations de pH et de température. Ces facteurs jouent un rôle crucial dans la compréhension et la manipulation des interactions moléculaires impliquées dans la formation des complexes d'inclusion.

I.6.2. Les interactions dans les Systèmes Hôte-Invité :

Le processus de formation des complexes hôte-invité est fortement lié à la nature des interactions, ce qui contribue de façon significative à la stabilité des complexes formés. Par conséquent, l'étude des interactions non covalentes revêt une grande importance dans le domaine de la science des matériaux, car elle permet le développement de nouvelles structures supramoléculaires dotées de propriétés uniques. Les phénomènes de complexation résultent d'interactions se produisant entre hôtes moléculaires et invités. Les principaux [31] sont les suivants :

I.6.2.1. Les liaisons hydrogène:

Les liaisons hydrogène s'établissent généralement dans les structures supramoléculaires leur conférant ainsi une stabilité supplémentaire. La liaison hydrogène se définit comme une interaction intra- ou intermoléculaire entre un groupement donneur porteur d'un atome d'hydrogène et un atome électronégatif (F, O, Cl, N) accepteur de proton, elle est notée (D-H...A). Les énergies mises en jeu dans les liaisons hydrogène varient de quelques kilocalories par mole à plus de 40 kcal/mol et peuvent être classées en faibles, modérées ou fortes selon

l'intensité de l'interaction électrostatique entre la paire libre de l'atome électronégatif et l'atome d'hydrogène et les valeurs des paramètres géométriques (angle et distance) [32].

I.6.2.2. Les interactions de van der Waals:

Les interactions de van der Waals jouent un rôle essentiel dans la stabilisation des complexes supramoléculaires. Elles résultent d'interactions électrostatiques de faible énergie entre dipôles électriques et se décomposent en trois composantes principales :

- Les forces de Keesom : elles proviennent de l'interaction entre deux dipôles permanents.
- Les forces de Debye : elles traduisent l'interaction entre un dipôle permanent et un dipôle induit.
- Les forces de dispersion de London : elles résultent de l'interaction entre deux dipôles induits.

Bien que faibles individuellement, la somme de ces interactions de van der Waals contribue de manière significative à la stabilité des assemblages supramoléculaires, en particulier lorsque de nombreuses interactions sont présentes sur de grandes surfaces de contact entre les molécules hôtes et invitées [33].

I.6.2.3. Les interactions π :

Cette catégorie regroupe plusieurs types d'interactions impliquant des systèmes π :

- L'interaction cation- π résulte de l'interaction électrostatique stabilisante entre un cation et un cycle aromatique adjacent [34]. Relativement fortes, leurs énergies peuvent atteindre plusieurs dizaines de kilocalories par mole.
- L'existence des interactions anion- π a été démontrée récemment. Elles se manifestent lorsqu'un anion se trouve au-dessus d'un système π pauvre en électrons, comme dans le cas de l'hexafluorobenzène.
- L'interaction π - π provient de l'empilement des systèmes π -délocalisés, comme dans les orbitales π .
- L'interaction CH $\cdots\pi$ joue un rôle important en chimie organique et en biologie. Son énergie d'interaction varie de 0,5 à quelques kilocalories par mole.

Bien que plus faibles que les liaisons covalentes, la combinaison de ces interactions π contribue de manière significative à la stabilisation des complexes supramoléculaires, en particulier dans les systèmes aromatiques [35].

I.6.2.4. Les interactions ioniques :

Les interactions ioniques, qu'elles soient ion-ion ou ion-dipôle, représentent des interactions électrostatiques cruciales dans les systèmes macromoléculaires [36]. Elles jouent un rôle essentiel en contribuant de manière significative à la stabilité des protéines.

I.6.2.5. L'effet hydrophobe:

L'effet hydrophobe se caractérise par l'exclusion des molécules d'eau lors de l'agrégation de molécules non polaires dans des solutions aqueuses. Dans le cas de l'inclusion de molécules organiques par des récepteurs macrocycles dans l'eau, cette interaction repose généralement sur l'effet hydrophobe [37].

I.7. Conclusion :

Les supramolécules telles que les cyclodextrines et les cucurbiturils, grâce à leurs capacités uniques d'inclusion moléculaire facilitées par des interactions non covalentes, jouent un rôle crucial en chimie supramoléculaire et en pharmacologie. Ces avancées soulignent l'importance continue de la recherche dans ce domaine pour relever les défis actuels en santé et en médecine."

Références

- [1] Khan, S. B., & Lee, S. L. (2021). Supramolecular chemistry: Host–guest molecular complexes. *Molecules*, 26(13), 3995.
- [2] Cheirsilp, B., & Rakmai, J. (2016). Inclusion complex formation of cyclodextrin with its guest and their applications, *Biology, Engineering and Medicine*.
- [3] Aimeur ; C. (2019) preparation des complexes d'insertions Nitroène / β -cyclodextrine et leurs activités antioxydantes
- [4] DJEBNOUNE, F. (2012). Etude théorique des complexes d'inclusion Edaravone/ β -cyclodextrine par la mécanique quantique basée sur les méthodes PM3 et ONIOM (Doctoral dissertation).
- [5] Lee, J. W., Samal, S., Selvapalam, N., Kim, H. J., & Kim, K. (2003). Cucurbituril homologues and derivatives: new opportunities in supramolecular chemistry. *Accounts of chemical research*, 36(8), 621-630.
- [6] Isaacs, L. (2014). Stimuli responsive systems constructed using cucurbit [n] uril-type molecular containers. *Accounts of chemical research*, 47(7), 2052-2062.
- [7] Barrow, S. J., Kasera, S., Rowland, M. J., Del Barrio, J., & Scherman, O. A. (2015). Cucurbituril-based molecular recognition. *Chemical reviews*, 115(22), 12320-12406.
- [8] Rankin, M. A., & Wagner, B. D. (2004). Fluorescence enhancement of curcumin upon inclusion into cucurbituril. *Supramolecular Chemistry*, 16(7), 513-519.
- [9] Assaf, K. I., & Nau, W. M. (2014). Cucurbiturils as fluorophilic receptors. *Supramolecular Chemistry*, 26(9), 657-669.
- [10] Márquez, C., Hudgins, R. R., & Nau, W. M. (2004). Mechanism of host– guest complexation by cucurbituril. *Journal of the American Chemical Society*, 126(18), 5806-5816.
- [11] GHERIBI, M. (2021). Quantification des interactions dans les supramoléculaires : Complexes d'inclusion (Doctoral dissertation).
- [12] Liu, S., Zavalij, P. Y., Lam, Y. F., & Isaacs, L. (2007). Refolding foldamers: Triazene-arylene oligomers that change shape with chemical stimuli. *Journal of the American Chemical Society*, 129(36), 11232-11241.
- [13] Wheate, N. J., Patel, N., & Sutcliffe, O. B. (2010). Microwave synthesis of cucurbit [n] urils. *Future Medicinal Chemistry*, 2(2), 231-236.

- [14] Cheng, X. J., Liang, L. L., Chen, K., Ji, N. N., Xiao, X., Zhang, J. X., ... & Tao, Z. (2013). Twisted cucurbit [14] uril. *Angewandte Chemie*, 125(28).
- [15] Assaf, K. I., & Nau, W. M. (2015). Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis. *Chemical Society Reviews*, 44(2), 394-418
- [16] Márquez, C., Hudgins, R. R., & Nau, W. M. (2004). Mechanism of host– guest complexation by cucurbituril. *Journal of the American Chemical Society*, 126(18), 5806-5816.
- [17] Márquez, C., Hudgins, R. R., & Nau, W. M. (2004). Mechanism of host– guest complexation by cucurbituril. *Journal of the American Chemical Society*, 126(18), 5806-5816.
- [18] Marquez, C., & Nau, W. M. (2001). Two mechanisms of slow host–guest complexation between cucurbit [6] uril and cyclohexylmethylamine: pH-responsive supramolecular kinetics. *Angewandte Chemie International Edition*, 40(17), 3155-3160
- [19] GHERIBI, M. (2021). Quantification des interactions dans les supramoléculaires : Complexes d'inclusion (Doctoral dissertation).
- [20] Liu, S., Zavalij, P. Y., Lam, Y. F., & Isaacs, L. (2007). Refolding foldamers: Triazene-arylene oligomers that change shape with chemical stimuli. *Journal of the American Chemical Society*, 129(36), 11232-11241.
- [21] Wheate, N. J., Patel, N., & Sutcliffe, O. B. (2010). Microwave synthesis of cucurbit [n] urils. *Future Medicinal Chemistry*, 2(2), 231-236.
- [22] Vallavoju, N., & Sivaguru, J. (2014). Supramolecular photocatalysis: combining confinement and non-covalent interactions to control light initiated reactions. *Chemical Society Reviews*, 43(12), 4084-4101.
- [23] Smith, L. C., Leach, D. G., Blaylock, B. E., Ali, O. A., & Urbach, A. R. (2015). Sequence-specific, nanomolar peptide binding via cucurbit [8] uril-induced folding and inclusion of neighboring side chains. *Journal of the American Chemical Society*, 137(10), 3663-3669.
- [24] Vallavoju, N., & Sivaguru, J. (2014). Supramolecular photocatalysis: combining confinement and non-covalent interactions to control light initiated reactions. *Chemical Society Reviews*, 43(12), 4084-4101.
- [25] Lee, J. W., Samal, S., Selvapalam, N., Kim, H. J., & Kim, K. (2003). Cucurbituril homologues and derivatives: new opportunities in supramolecular chemistry. *Accounts*

- of chemical research, 36(8), 621-630.
- [26] Dugheri, S., Squillaci, D., Saccomando, V., Marrubini, G., Bucaletti, E., Rapi, Mucci, N. (2024) & I. An Automated Micro Solid-Phase Extraction (μ SPE) Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Method for Cyclophosphamide and Phosphamide: Biological Monitoring in Antineoplastic Drug (AD) Occupational Exposure. *Molecules*, 29(3), 638.
- [27] Brunton, L. L., Knollmann, B. C., & Hilal-Dandan, R. (Eds.). (2018). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (p. 1808). New York : McGraw Hill Medical.
- [28] Ogino, M. H., & Tadi, P. (2020). Cyclophosphamide.
- [29] De Jonge, M. E., Huitema, A. D., Rodenhuis, S., & Beijnen, J. H. (2005). Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clinical pharmacokinetics*, 44(11), 1135-1164.
- [30] Romer, A. (1973). Magnetic repulsion: An introductory experiment. *American Journal of Physics*, 41(12), 1332-1336.
- [31] Sherburn, M. (2002). *Introduction to Supramolecular Chemistry* By Helena Dodziuk.
- [32] Steed, J. W., Turner, D. R., & Wallace, K. J. (2007). *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*. John Wiley & Sons.
- [33] Housecroft, C. E., & Sharpe, A. G. (2018). *Inorganic chemistry* (4th ed., pp. 872-895). Pearson Education Limited
- [34] Müller-Dethlefs, K., & Hobza, P. (2000). Noncovalent interactions: a challenge for experiment and theory. *Chemical Reviews*, 100(1), 143-168.
- [35] *Orbital Interactions in Chemistry* (2nd Edition) by T. A. Albright, D. E. Manzer, & A. B. Brockman (2010). Particularly Chapter 6: Conjugated π Systems. John Wiley & Sons.
- [36] Lehn, J. M. (1995). *Supramolecular chemistry* (Vol. 1). New York: Vch, Weinheim.
- [37] Ferguson, D. F. C. (1992). Solvent Effects in Molecular Recognition “. *Acta Chemica Scandinavica*, 46, 205-215

Chapitre II :
Modélisation moléculaire

II.1. Introduction :

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par la modélisation moléculaire, qui 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 par ordinateur d'une molécule implique généralement une présentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes de la molécule, suivie de l'application d'une méthode théorique [1]. Cette technique constitue une approche scientifique novatrice, originale, qui permet de travailler dans des domaines extrêmement variés, que ce soit dans un but très fondamental, ou beaucoup plus appliqué. La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe les différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant d'afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules [2].

Les méthodes de calcul utilisées comme illustrées dans la figure 1 sont mécaniques moléculaires, dynamiques moléculaires, mécaniques quantiques (ab-initio ou semi-empiriques), peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures d'ordinateur, même sur un superordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombre en quelques représentations graphiques facilement interprétables [3].

II.2. La mécanique quantique :

La mécanique quantique est la théorie fondamentale des structures et processus physique à l'échelle microscopique (atomique, moléculaire...). Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, la mécanique quantique joue un rôle fondamental pour la description et la compréhension des phénomènes naturels à l'échelle atomique ou moléculaire. Historiquement on peut dire que la physique quantique voit ses premiers jours au début du vingtième siècle, lorsque Planck, proposa une formule simple en parfait accord avec les expériences sur le spectre du rayonnement du corps noir.

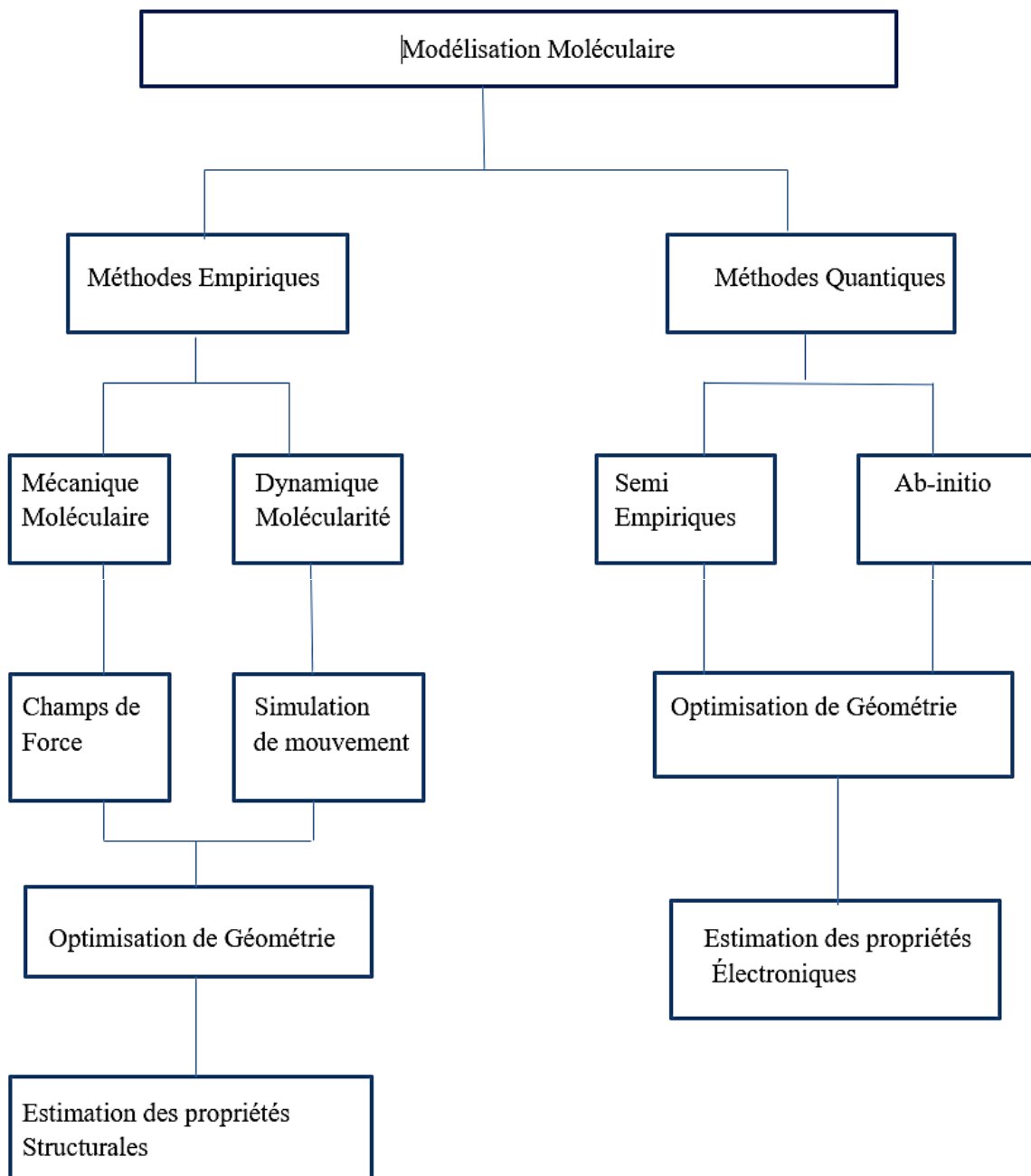


Figure II.1 :organigramme de la moselisation moleculaire

II.2.1. L'équation de Schrödinger :

L'équation de Schrödinger joue un rôle crucial dans la physique quantique. Elle donne un aperçu de l'évolution temporelle des états quantiques d'un système physique. Formulée en 1925 par le physicien autrichien Erwin Schrödinger [4], cette équation est une équation aux

dérivées partielles non relativistes qui relie l'énergie totale d'un système quantique à la fonction d'onde du système [5].

L'équation de Schrödinger s'écrit sous la forme suivante :

$$i\hbar\frac{\partial\psi}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2\psi + V\psi \dots\dots\dots (II.1)$$

Où ψ représente la fonction d'onde du système, t est le temps, \hbar est la constante de Planck réduite, m est la masse de la particule, ∇^2 est l'opérateur laplacien qui décrit la distribution de la densité de probabilité, V est le potentiel énergétique auquel la particule est soumise.

La méthode de Schrödinger a ouvert la voie à une interprétation révolutionnaire du monde microscopique, remettant en question les concepts classiques de la physique. Elle a conduit à de nombreuses applications pratiques, telles que la description de l'orbitale électronique dans les atomes, la compréhension des liaisons chimiques et la prédiction des spectres d'émission et d'absorption [6].

II.2.2. L'approximation de Born Oppenheimer :

L'approximation de Born-Oppenheimer consiste à simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger en découplant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde. Cette approximation utilise la différence de masse entre les noyaux et les électrons d'une molécule pour résoudre séparément les deux mouvements et ainsi simplifier le problème. En effet, les noyaux étant beaucoup plus lourds que les électrons, ils se déplacent beaucoup plus lentement que ceux-ci. Ces déplacements sont adiabatiques pour les électrons. Pour cela, il faut commencer par résoudre l'équation du mouvement des électrons en fixant les distances relatives entre les noyaux à une valeur r donnée. Les électrons débutent dans l'état $\psi_1(r)$ s'ils ne sont pas excités. L'énergie $E_1(r)$ jouera le rôle d'une énergie potentielle à laquelle il faut rajouter l'énergie électrostatique des noyaux. [7].

II.2.3. L'approximation d'orbital moléculaires :

Les orbitales ψ_i sont en fait des fonctions d'ondes mono-électroniques (appelées spin-orbitales) qui décrivent les états stationnaires des électrons. Dans un atome, on parle d'orbitales atomiques. Lorsque les orbitales atomiques de plusieurs atomes interagissent, on parle d'orbitales moléculaires [8]. Donc, tout comme la fonction

d'onde, une orbitale atomique indique la probabilité de présence d'un électron autour du noyau d'un atome isolé. Cette façon d'écrire la fonction d'onde sous la forme d'un déterminant est très astucieuse [9]. On tient implicitement compte de toutes les permutations possibles pour les électrons et les spin-orbitales. D'autre part, les propriétés d'un déterminant sont exactement celles que l'on recherche pour être en adéquation avec le principe d'exclusion de Pauli [10]. Si on permute deux lignes ou deux colonnes, un déterminant change de signe. Permuter deux lignes revient à changer les coordonnées de spin et d'espace de deux électrons. On a donc la propriété d'antisymétrie par rapport à cet échange. De plus, un déterminant avec deux lignes ou deux colonnes identiques est nul. Si une spin-orbitale est occupée deux fois, deux colonnes seront identiques, ce qui annule la fonction d'onde [11].

II.2.4. L'approximation LCAO :

D'une façon générale, la méthode L.C.A.O. (Linear Combinaison of Atomic Orbitals) montre que chaque orbitale moléculaire peut se développer en une combinaison linéaire d'orbitales atomiques (L.C.A.O.). L et k orbitales moléculaires doublement occupées sont de la forme :

$$\Psi_i = \sum_{\mu=1}^k C_{\mu i} \chi_{\mu} \quad i=1,2.$$

Il s'agira de déterminer les coefficients C_{μ} . Le déterminant de Slater, solution de l'équation à N électrons, est construit à partir des N/2 orbitales de plus basses énergies.

II.2.5. Méthodes Ab-initio :

En chimie, les méthodes dites "quantiques" s'appuient sur les principes fondamentaux de la physique quantique pour étudier et prédire les propriétés des systèmes chimiques. Elles exploitent l'équation de Schrödinger, qui régit le comportement des particules quantiques, pour décrypter les interactions et les structures à l'échelle atomique et moléculaire [12].

Parmi ces méthodes, les approches ab initio permettent de calculer avec précision divers aspects des systèmes chimiques [13], tels que les énergies, les structures électroniques, les forces, les spectres, les réactions chimiques et bien d'autres. Elles reposent sur l'hypothèse fondamentale que l'état quantique d'un système peut être décrit

par sa fonction d'onde électronique et que son énergie totale peut être obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger.

Pour rendre les calculs réalisables, les méthodes *ab initio* intègrent généralement des approximations. Parmi les plus courantes, on trouve l'approximation de Born-Oppenheimer, qui sépare les mouvements électroniques et nucléaires, et l'approximation de champ auto-consistant [14], qui itère entre le calcul de la fonction d'onde électronique et l'énergie totale du système.

En fonction de l'approximation utilisée pour représenter l'interaction électron-électron et électron-noyau, on distingue différentes catégories de méthodes *ab initio*, comme la méthode de Hartree-Fock, la méthode de la densité fonctionnelle (DFT), la méthode de la théorie de la perturbation, la méthode de la théorie du groupe de renormalisation, etc.

La méthode Hartree-Fock (HF) [15], constitue une approche *ab initio* qui repose sur l'approximation du champ moyen, où chaque électron évolue dans un champ moyen généré par les autres électrons et les noyaux. Cette approche, bien que simple et efficace, ne prend pas en compte les interactions électroniques instantanées, ce qui peut engendrer des erreurs significatives pour les systèmes où les corrélations électroniques sont prépondérantes.

Contrairement à la méthode HF qui se concentre sur la fonction d'onde, la DFT s'articule autour de la densité électronique, une quantité accessible expérimentalement et plus facile à manipuler mathématiquement. Cette approche permet une meilleure prise en compte des corrélations électroniques, sources d'erreurs dans la méthode HF, et offre ainsi une description plus précise des interactions électroniques au sein des systèmes moléculaires.

Il existe une variété de techniques avancées qui vont au-delà des méthodes *ab initio* traditionnelles. Il existe notamment la théorie fonctionnelle à N corps, également connue sous le nom de théorie de Møller-Plesset [16], ainsi que la théorie complète des perturbations de configuration (méthode des interactions de configurations CI) [17], la méthode de couplage cluster-molécule (méthode CC). Ces méthodes offrent un traitement plus précis des corrélations électroniques, même si elles nécessitent des ressources de calcul plus importantes.

II.2.6. La méthode de la densité fonctionnelle (DFT) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une méthode de calcul quantique qui permet d'étudier la structure électronique des systèmes de manière exacte. Elle repose sur les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn : la première stipule qu'à une densité électronique donnée correspond une fonction d'onde unique, et le second postule que l'énergie, en tant que fonctionnelle de la densité électronique, obéit au principe variationnel. Ainsi, la DFT permet de déterminer entièrement l'état d'un système électronique en se basant sur sa densité électronique, et d'obtenir des propriétés telles que l'énergie de manière précise.

La DFT est largement utilisée en physique de la matière condensée et en chimie quantique pour étudier une gamme variée de systèmes, allant de quelques atomes à plusieurs centaines. Contrairement aux méthodes traditionnelles basées sur une fonction d'onde multiélectronique, la DFT remplace cette fonction d'onde complexe par la densité électronique, une quantité plus simple à traiter mathématiquement et conceptuellement. Cette approche permet une meilleure compréhension et prédiction des propriétés des systèmes étudiés.

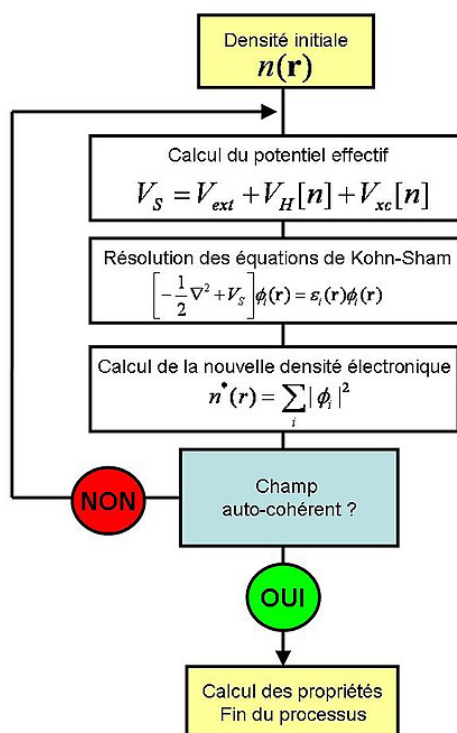


Schéma II.1 : DFT de kohn-sham

La DFT a été développée à partir des années 1960, et elle constitue l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques de la structure des molécules et des solides. Elle a été étendue pour inclure la mécanique quantique dépendante du temps (TDDFT) et le domaine relativiste. En résumé, la DFT offre une approche puissante et efficace pour étudier la structure électronique des systèmes complexes en se basant sur la densité électronique comme paramètre clé.

II.2.7. La méthode semi-empirique :

Les méthodes semi-empiriques constituent une classe importante de techniques de résolution de l'équation de Schrödinger pour les systèmes moléculaires à plusieurs électrons. Contrairement aux approches *ab initio* qui reposent uniquement sur les principes fondamentaux de la mécanique quantique, ces méthodes font appel à des paramètres ajustés sur des données expérimentales afin de simplifier considérablement les calculs. La principale simplification consiste à ne traiter de manière explicite que les électrons de valence, considérés comme les principaux acteurs des liaisons chimiques, tout en négligeant ou remplaçant de nombreuses intégrales biélectroniques par des paramètres empiriques. Il existe ainsi différentes variantes de méthodes semi-empiriques, comme CNDO, INDO, NDDO, AM1 ou PM3, PM7 qui se distinguent par le type d'approximations utilisées et les paramètres introduits. Bien que ces méthodes permettent de calculer rapidement de nombreuses propriétés moléculaires telles que les énergies, les géométries, les spectres ou les propriétés électriques et magnétiques, elles reposent sur une approche phénoménologique qui peut parfois conduire à des interprétations erronées pour certains systèmes complexes. Leur utilisation doit donc être accompagnée d'une analyse critique des résultats obtenus.

Parmi les méthodes semi-empiriques existantes, la méthode PM7 se distingue par ses nouvelles paramétrisations qui offrent des résultats plus précis pour l'étude des éléments du groupe principal et des métaux de transition. Cette méthode intègre de nouvelles fonctions de dispersion et de nouveaux termes pour les liaisons hydrogène, ce qui en fait un outil de choix pour la modélisation des systèmes moléculaires de grande dimension. En effet, la méthode PM7 permet de réduire significativement le nombre d'intégrales calculées, ce qui la rend particulièrement adaptée pour des calculs complexes nécessitant une précision accrue. Dans le cadre de notre travail, nous avons

utilisé la méthode PM7 pour ses capacités à fournir des résultats précis et efficaces dans la modélisation de systèmes moléculaires complexes.

II.3. La mécanique moléculaire :

La mécanique moléculaire est une approche en chimie computationnelle qui analyse les interactions et les déplacements des atomes au sein d'une molécule. Elle utilise des modèles mathématiques pour représenter l'énergie potentielle d'une molécule, en prenant en compte les interactions entre les atomes. Les champs de force en mécanique moléculaire sont utilisés pour calculer l'énergie stérique totale d'une molécule, en prenant en compte des termes tels que :

- ❖ Elongation des liaisons : l'énergie due à la variation de la longueur des liaisons chimiques entre les atomes.

- ❖ Déformation angulaire : l'énergie due à la variation de l'angle entre les liaisons chimiques.

- ❖ Torsion : l'énergie due à la rotation des groupes fonctionnels dans une molécule.

- ❖ Interactions électrostatiques : l'énergie due aux interactions entre les charges électriques des atomes.

- ❖ Forces de Van der Waals : l'énergie due aux interactions entre les molécules, causées par les fluctuations des électrons dans les molécules.

- ❖ Liaisons hydrogène : l'énergie due aux interactions entre les atomes hydrogène et les atomes plus électropositifs.

Les champs de force en mécanique moléculaire sont souvent de nature empirique, ce qui signifie qu'ils sont dérivés de données expérimentales plutôt que de principes fondamentaux. Cela permet de simplifier les calculs, mais peut également limiter la précision des résultats. Les calculs en mécanique moléculaire sont basés sur des approximations telles que :

- ❖ Considération de chaque atome comme une particule : les atomes sont considérés comme des particules pointues, sans structure interne.

- ❖ Traitement des atomes comme des sphères rigides : les atomes sont considérés comme des sphères rigides, sans flexibilité.

❖ Calcul des énergies à l'aide de formules dérivées de la mécanique classique : les énergies sont calculées en utilisant des formules dérivées de la mécanique classique, plutôt que de la mécanique quantique.

Malgré ces approximations, la mécanique moléculaire est largement utilisée pour modéliser des systèmes moléculaires de grande dimension, en raison de sa capacité à réduire le nombre

II.4. La dynamique moléculaire :

La dynamique moléculaire est une méthode de simulation numérique avancée qui permet de modéliser l'évolution temporelle des systèmes moléculaires en utilisant les principes de la mécanique classique. Voici des explications basées sur les sources fournies :

1. Principe de fonctionnement : La dynamique moléculaire repose sur l'intégration numérique des équations du mouvement de Newton pour chaque particule du système, en prenant en compte les forces interatomiques dérivées de potentiels d'interaction. Cette approche permet de calculer les positions et les vitesses des particules à chaque instant de la simulation.

2. Interactions et potentiels : Les interactions entre les particules sont décrites par des potentiels d'interaction empiriques, tels que les potentiels de Lennard-Jones, qui simplifient les calculs en approximant les interactions réelles. Ces potentiels capturent les effets de l'élongation des liaisons, des forces de Van der Waals, des liaisons hydrogène, et d'autres interactions intermoléculaires.

3. Applications diverses : La dynamique moléculaire est utilisée dans une variété de domaines, notamment pour étudier la structure des protéines, les réactions chimiques, les propriétés des matériaux, la dynamique des fluides, et d'autres processus moléculaires et biologiques. Elle permet de simuler des phénomènes complexes à l'échelle atomique.

4. Limitations et défis : Malgré ses avantages, la dynamique moléculaire présente des limitations telles que la taille restreinte des systèmes pouvant être simulés en raison de contraintes de puissance de calcul, la nécessité de choisir des modèles de

force appropriés, et la durée limitée des simulations qui ne permettent souvent que de capturer des événements à l'échelle de la nanoseconde.

II.5. Conclusion :

La modélisation moléculaire est une technique puissante et polyvalente qui joue un rôle crucial dans la recherche chimique et biologique. Elle permet de représenter, simuler et analyser les propriétés et comportements des molécules, facilitant la compréhension des phénomènes à l'échelle atomique et moléculaire. Grâce aux méthodes de la mécanique quantique, de la mécanique moléculaire et de la dynamique moléculaire, cette approche offre des outils essentiels pour la conception de nouveaux matériaux, médicaments et catalyseurs, contribuant ainsi significativement aux avancées scientifiques et technologiques.

Références

- [1] T. Clark, 'Handbook of Computational Chemistry', Wiley, London, 1985.
- [2] P. Kollmann, *Acc. Chem. Res.*, 29 (1996) 462.
- [3] D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling*, JAI Press Inc, London, 1988.
- [4] Schrodinger, E. (1926). Quantisierung als Eigenwertproblem (Eigenvalue Problem). *Ann. Phys.*, 79, 361-376.
- [5] Elhouda, N., & Zeggar, B. C. (2020). L'équation de Schrödinger en mécanique quantique (Doctoral dissertation, Abdelhafid boussouf university Centre mila).
- [6] Stanton, J. F. (2001). *A Chemist's Guide to Density Functional Theory* By Wolfram Koch (German Chemical Society, Frankfurt am Main) and Max C. Holthausen (Humbolt University Berlin). Wiley-VCH: Weinheim. 2000. xiv+ 294 pp. 79.95.
- [7] Renaud-Desjardins, L. R. D. (2011). *Optimisation et approximation adiabatique*
- [8] Tsapralis, G. (1997). Atomic orbitals, molecular orbitals and related concepts: Conceptual difficulties among chemistry students. *Research in Science Education*, 27, 271-287.
- [9] Slater JC, *Phys. Rev.* 1930, 35: 509; *ibid*, 1929, 34: 1293
- [10] Pauli, W. (1946). Remarks on the History of the Exclusion Principle. *Science*, 103(2669), 213-215.
- [11] Boutheina, B., & Ismahan, G. (2019). Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives des dérivés du composé organique naphthoquinone (Doctoral dissertation, université ibn khaldoun- tiaret)
- [12] Chekkal, F., Zendaoui, S. M., Zouchoune, B., & Saillard, J. Y. (2013). Structural and spin diversity of M (indenyl) 2 transition-metal complexes: a DFT investigation. *New Journal of Chemistry*, 37(8), 2293-2302.
- [13] Hehre, W. J. (1976). Ab initio molecular orbital theory. *Accounts of Chemical Research*, 9(11), 399-406.
- [14] Roothaan, C. C. J. (1960). Self-consistent field theory for open shells of electronic systems. *Reviews of modern physics*, 32(2), 179.
- [15] Blinder, S. M. (2019). Introduction to the Hartree-Fock method. In *Mathematical Physics in Theoretical Chemistry* (pp. 1-30). Elsevier.
- [16] Binkley, J. S., & Pople, J. A. (1975). Møller–Plesset theory for atomic ground state

energies. International Journal of Quantum Chemistry, 9(2), 229-236.

- [17] Shavitt, I. (1977). The method of configuration interaction. In Methods of electronic structure theory (pp. 189-275). Boston, MA : Springer US.

Chapitre III :
Résultats et discussion

III.1. Introduction :

La complexation de certains composés avec des macrocycles tel que cyclodextrines (CDs) et cucurbit[7]ril a émergé comme une solution pour améliorer la spécificité et la solubilité des médicaments.

Dans ce chapitre, nous nous concentrons sur l'analyse théorique des propriétés énergétiques, structurales et électroniques des systèmes à la stœchiométrie 1 :1. Nous aborderons également la caractérisation des interactions non covalentes impliquées dans le processus d'encapsulation.

III.2. Description de la structure de cyclophosphamide :

La cyclophosphamide (Figure III.1) est un agent alkylant largement utilisé en chimiothérapie [1]. C'est une molécule cyclique contenant un groupe phosphamide. Sa structure chimique est représentée comme suit :

- ❖ Elle comprend un cycle phosphoré relié à un groupe N,N-bis(2-chloroéthyl)amine.
- ❖ Le cycle phosphoré est responsable de la réactivité de la molécule, facilitant la formation de liaisons covalentes avec l'ADN des cellules cancéreuses.

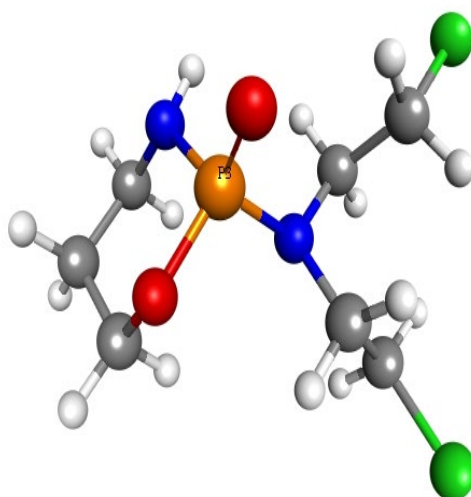


Figure III.1 : Structure moléculaire de

III.3. Méthodologie de calcul :

La modélisation d'un complexe d'inclusion passe par plusieurs étapes, construction des molécules qui le forme, optimisation des géométries et recherche de la structure du complexe le plus stable et enfin l'analyse des résultats.

Tous les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel MOPAC 2016 [2].

Les structures initiales de la β -CD et Q7 (**Figure III.2. a**) sont extraite par Chembio3D Ultra (version 14, logiciel Cambridge) [3], les molécules hôte, invité ont été construite avec l'interface graphique du logiciel Hyperchem 7.5 (package de modélisation moléculaire) [4] (**Figure III.2.**) et entièrement optimisée par les méthodes semi empirique PM7 [5].

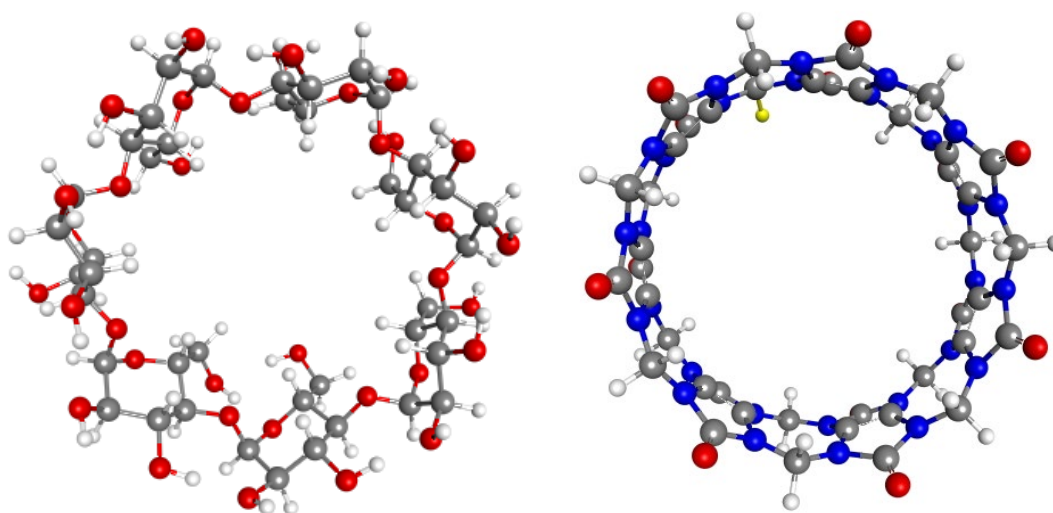


Figure III.2 : Les structures géométriques de β -CD et Q7 optimisées par PM7.

III.4. Procédure de l'inclusion :

Le processus d'inclusion suivi dans notre travail a été décrit dans les travaux de Liu et col [6] dans lesquels les molécules hôte sont placées dans le plan XY, et 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 d'hôte et en déplaçant la molécule invitée, placée sur l'axe OZ, par translation de 1 Å. Les différentes positions relatives entre le cyclophosphamide et (β -CD ; Q7) sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de référence (O) dans la molécule invitée et l'origine des coordonnées (du plan équatorial de l'hôte).

Nous avons envisagé deux modèles d'inclusion pour s'introduire dans la cavité de la β -CD et cela pour permettre de voir l'influence des deux types des hydroxyles (Figure III.3).

- L'orientation dans laquelle le cyclophosphamide face aux trois atomes de Cl est pointée vers les hydroxyles primaires de la β -CD est nommée le « modèle A ».
- L'orientation dans laquelle le cyclophosphamide face aux deux atomes de Cl est pointée vers les hydroxyles primaires de la β -CD est nommée le « modèle B ».

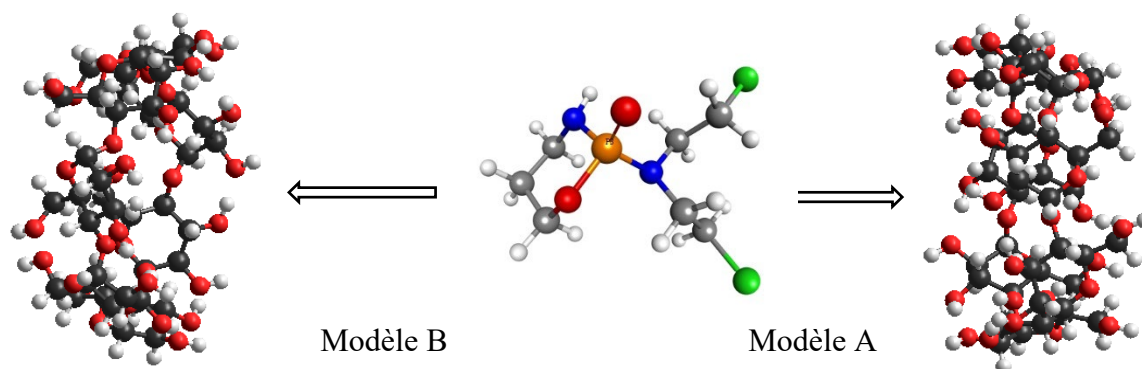


Figure III.3: Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion

Même principe avec le cucurbit[7]ril sauf qu'il y a une seule orientation .

IV.5. Logiciels utilisés :

Notre travail a été réalisé à l'aide de trois logiciels : MOPAC [2], ChemOffice 3D Ultra [3], HyperChem [4] et Avogadro [7].

1. MOPAC (Molecular Orbital PACKage) : Logiciel utilisé en chimie computationnelle pour effectuer des calculs quantiques sur des systèmes moléculaires. Il utilise des méthodes semi-empiriques pour approximer les calculs quantiques, fournissant des résultats relativement rapides et efficaces par rapport aux méthodes ab initio plus rigoureuses. MOPAC permet d'étudier la structure électronique, l'énergie et les propriétés des molécules, fournissant des informations sur la géométrie moléculaire, les fréquences de vibration, les voies de réaction, etc.

2. HyperChem : Suite logicielle de modélisation moléculaire offrant une gamme étendue de fonctionnalités en chimie computationnelle. Il permet la visualisation et la manipulation de structures moléculaires, ainsi que la réalisation de simulations de dynamique moléculaire, de calculs chimiques quantiques et d'autres analyses. HyperChem est utilisé dans

des domaines tels que la découverte de médicaments, les sciences des matériaux et la recherche chimique.

3. Avogadro : Avogadro est un logiciel de chimie moléculaire open source qui offre des fonctionnalités pour la modélisation moléculaire, la visualisation 3D et l'analyse des structures chimiques. Il permet de créer et de manipuler des structures moléculaires, de calculer les énergies et les gradients, et de réaliser des simulations de dynamique moléculaire. Avogadro est largement utilisé dans la recherche académique et industrielle pour la conception de nouvelles molécules et la prédiction de leurs propriétés.

III.6. Analyse des résultats :

On rappelle que l'énergie de complexation est obtenue à partir de l'équation (III.1) [8] :

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{hôte}} + E_{\text{invité}}) \dots\dots\dots \text{(III.1)}$$

$E_{\text{hôte}}$: L'énergie de l'hôte avant la complexation.

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

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

III.6.1. Recherche du minimum :

La recherche préliminaire du minimum global a été réalisée par les méthodes semi empirique PM7, 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.

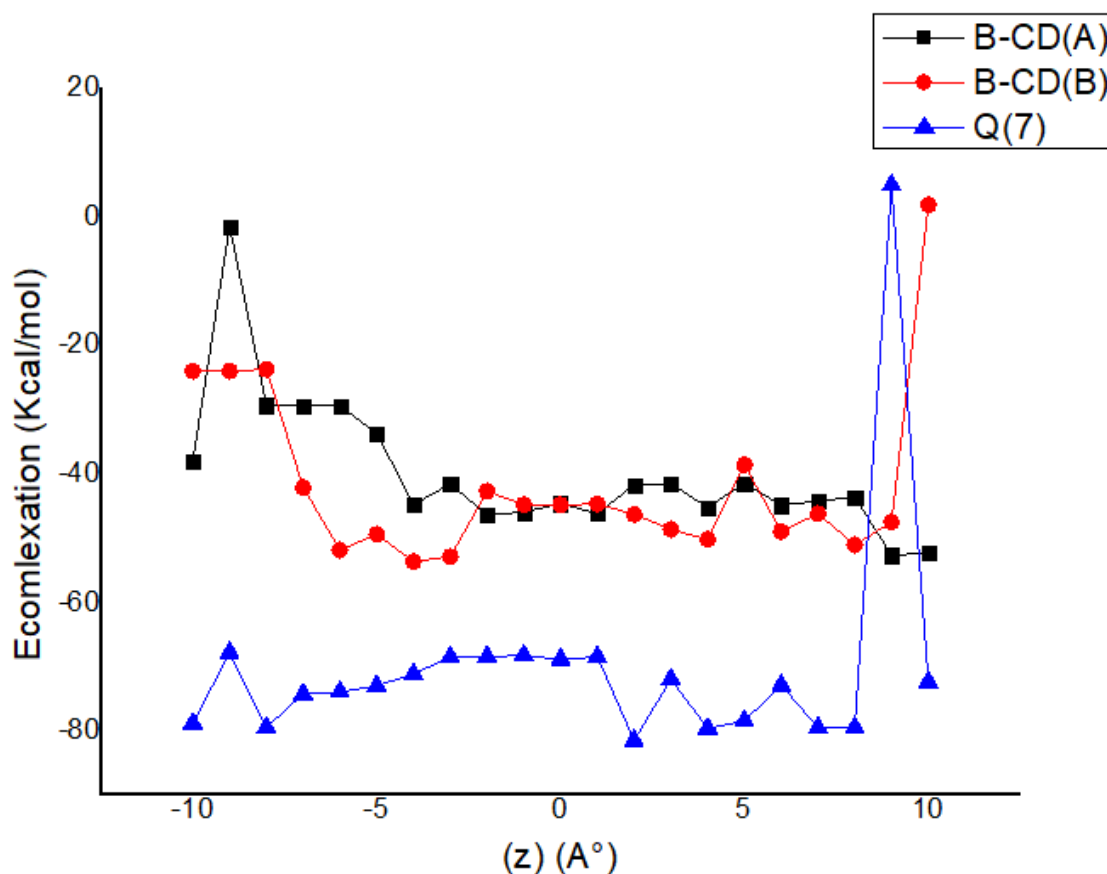


Figure III.4 : Les énergies de complexation CYC@ hôte à différentes positions pour
Les deux modèles. Calculées avec la méthode PM7

La représentation graphique de la variation de l' $E_{Complexation}$ en fonction de coordonnée Z de l'atome de référence pour toutes les structures optimisées lors de processus d'inclusion sont illustrées à la Figure III.4.

Nous remarquons que toutes les valeurs de $E_{Complexation}$ sont négatives, ce qui démontre que la complexation de cyclophosphamide dans les hôtes est thermodynamiquement favorable. La courbe présente plusieurs minimums locaux. Néanmoins, on peut distinguer une position correspondant à la structure la plus stable, de valeur énergétique plus basse : le minimum global.

Pour l'inclusion dans Q7, β -CD (A et B), les minimums sont obtenus respectivement à :

- Z= +2 Å°, l'énergie correspondante est évaluée à -81.51 kcal/mol
- Z=+9 Å°, l'énergie correspondante est -52.69 kcal/mol.

- $Z = -4 \text{ \AA}^\circ$, l'énergie correspondante est -53.66 kcal/mol .

En comparant ces valeurs énergétiques pour les inclusions étudiées, la valeur la plus basse de l'énergie de complexation est obtenue pour Q7 et β -CD (B), indiquant une préférence pour la formation du complexe CYC@Q7 . Les géométries les plus stables sont schématisées sur la figure III.5.

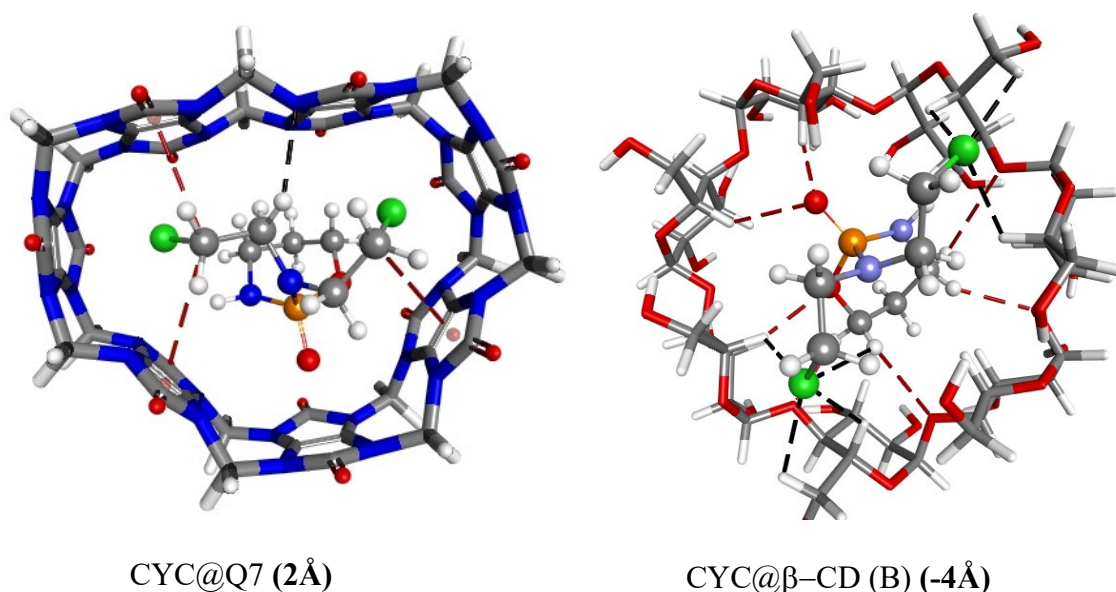


Figure III.5 : Structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode PM7 des complexes CYC@ hôtes.

III .6.2. Analyse de : énergies de complexation, descripteurs de réactivité globale

D'après le tableau III.1, on constate que toutes les valeurs des énergies de complexation sont négatives, indiquant que la formation des complexes est thermodynamiquement favorable. Le complexe CYC@Q7 a la valeur la plus négative ($-27,9 \text{ kcal/mol}$), suggérant qu'il est le plus stable parmi les complexes étudiés.

En outre, nous avons étudié les orbitales HOMO et LUMO dans chaque complexe et pour chaque hôte et calculé la différence énergétique entre ces orbitales frontières qui représente un important critère de stabilité. Les résultats obtenus selon la méthode PM7 sont récapitulés dans le tableau III.1. L'écart énergétique $\Delta E_{(L-H)}$ correspond aux valeurs 7.75, 7.68, 10.95, 9.16 eV pour les complexes CYC@Q7 , $\text{CYC@}\beta\text{-CD}$ (A et B), respectivement.

Par ailleurs, à partir des énergies des orbitales frontières on a procédé au calcul des descripteurs de réactivité globale grâce aux formules proposées par Par et Pearson utilisant le théorème de Koopmans [9-10] : il s'agit de la dureté chimique (η) et du potentiel chimique électronique (μ).

Le potentiel Chimique (μ) reflète l'énergie moyenne des électrons dans le système. Des valeurs plus faibles indiquent une plus grande stabilité électronique. La dureté Chimique (η) mesure de la résistance à la déformation électronique. Des valeurs plus élevées indiquent une plus grande stabilité et moins de réactivité.

$$\eta = -\frac{1}{2}(E_{HOMO} - E_{LUMO}) \dots \dots \dots (III.2)$$

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \dots \dots \dots (III.3)$$

A partir de ces deux paramètres on peut déterminer l'indice globale d'électrophile défini par l'équation suivante :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \dots \dots \dots (III.4)$$

ΔN (CTE) représente le transfert de charge entre les molécules lors de la formation du complexe défini par la relation suivante :

$$N(CTE) = \frac{\mu_{hote} - \mu_{invité}}{2(\eta_{invité} + \eta_{hote})} \dots \dots \dots (III.5)$$

On constate que les valeurs de potentiel chimique dans le tableau III.1 indiquent la tendance du système à perdre des électrons. Les valeurs proches montrent des tendances similaires. Par exemple, CYC@Q7 (2) à un potentiel chimique de -4,032, proche de celui de CYC (-4,199).

La dureté chimique montre la résistance du système à la déformation électronique. CYC@B-CD (9A) avec une dureté de 4,607 est plus résistant que CYC@Q7 (2) avec une dureté de 3,552.

Indices d'électrophilicité (ω) : Un indice plus élevé indique une plus grande tendance à attirer des électrons. Q7 avec un indice de 2,367 est plus électrophile que CYC (1,937).

Électronégativité (χ) : Les valeurs d'électronégativité montrent la capacité à attirer des électrons. CYC@B-CD (9A) a une électronégativité de 4,382, légèrement plus élevée que celle de CYC@Q7 (2) (4,032).

Le transfert de charge montre le transfert effectué lors de la formation du complexe. Les valeurs négatives indiquent un transfert de charge favorable vers l'invité.

III.6.3. Analyses des orbitales moléculaires frontières

Les valeurs d'EHOMO et ELUMO donnent une indication de l'énergie des orbitales électroniques les plus hautes occupées (HOMO) et les plus basses inoccupées (LUMO) pour chaque composant du système. Une différence d'énergie élevée entre HOMO et LUMO (Gap L-H) indique une faible réactivité chimique, car il faut plus d'énergie pour exciter des électrons d'une orbitale à l'autre.

Le tableau III.2 illustre que les complexes CYC@Q7 et CYC@ β -CD (B) présentent des valeurs de Gap L-H significativement inférieures à celles des hôtes isolés, suggérant une potentialisation de la réactivité chimique au sein de ces complexes. Cette observation pourrait être attribuée à des interactions favorables ayant pour effet de modifier les niveaux d'énergie des orbitales.

Le gap HOMO-LUMO (ou écart entre HOMO et LUMO) est une mesure de la stabilité chimique et de la réactivité. Un gap plus petit indique une plus grande réactivité chimique. Parmi les structures étudiées, CYC@Q7 (2) a le gap le plus petit (7.104 eV), ce qui suggère qu'elle est la plus réactive.

Tableau III.1. Principales données calculées de l'inclusion entre CYC@Q [7] et CYC@ β -CD, par la méthode PM7.

	L'invitée	Les Hôtes		Les structures les plus stables		
	CYC	Q7	B-CD	CYC@Q7 (2)	CYC@B-CD (9A)	CYC@B-CD (-4B)
E (kcal/mol)	-156.208	-48.853	-1578.305	-286.567	-1787.198	-1788.171
E complexation (kcal/mol)	-----	-----	-----	-81,506	-52,685	-53,658
ΔE (stabilité) (kcal/mol)	-----	-----	-----	0.00	28.831	27.848
Potentiel chimique (μ)	-4,199	-4,271	-4,814	-4,032	-4,381	-4,273
Dureté (η)	4,55	3,853	5,48	3,552	4,607	4,446
Indices d'électrophilicité ω	1,937	2,367	2,114	2,288	2,083	2,054
Électronégativité (χ)	4,199	4,271	4,814	4,032	4,382	4,274
$\Delta N(\text{CTE})$	-----	-----	-----	-0.004	-0 ,03	

Tableau III.2. Paramètres quantiques électronique de cyclophosphamide et les complexes CYC@Q7, CYC@ β -CD (A et B).

	L'invitée	Les Hôtes		Les structures les plus stables		
	CYC	Q7	B-CD	CYC@Q7 (2)	CYC@B-CD (9A)	CYC@B-CD (-4B)
E_{HOMO} (eV)	-8.749	-8.124	-10.294	-7.584	-8.989	-8.720
E_{LUMO} (eV)	0.351	-0.418	0.666	-0.480	0.226	0.173
Gap L-H(eV)	9.1	7.706	10.294	7,104	9,215	8,893
$\Delta E_g 1$	-----	7.706	10.294	-----	-----	-----
$\Delta E_g 2$	-----	-----	-----	7,104	9,215	8,893
$\Delta E_g = (\Delta E_{g2} - \Delta E_{g1})/\Delta E_{g1}$	-----	-----	-----	7.81	10.48	13.60

III.7. Comparaison entre les complexes d'inclusion des différents hôtes

Dans le but de déterminer quel est l'hôte le plus adéquat pour améliorer la stabilité, la solubilité et la réactivité de phosphamide, nous avons comparé les complexes d'inclusion les plus stables dans chaque cas, en utilisant le pourcentage de variation du gap énergétique, comme illustré dans le tableau III.2.

Nous avons observé que :

- CYC@Q7 (2) présente une variation de 7.81 %, indiquant une réactivité accrue mais modérée par rapport aux autres complexes.
- CYC@B-CD (9A) montre une variation de 10.48 %, suggérant une réactivité chimique notable après la complexation.
- CYC@B-CD (-4B) affiche la plus grande variation à 13.60 %, indiquant une altération substantielle de la réactivité chimique et de la stabilité électronique après la formation du complexe.

Ainsi, CYC@B-CD (-4B) se distingue comme le complexe le plus réactif et le plus altéré en termes de stabilité électronique, suivi de CYC@B-CD (9A) et enfin CYC@Q7 (2).

III.8. Nature des interactions non covalentes

Les interactions hydrogène [11] entre le cyclophosphamide et la β -cyclodextrine sont essentielles pour comprendre comment cette dernière améliore les propriétés du médicament. Elles jouent un rôle crucial dans la formation et la stabilité des complexes d'inclusion, ainsi que dans l'amélioration de la solubilité et de la biodisponibilité du cyclophosphamide.

Les analyses montrent que les atomes d'hydrogène de la β -cyclodextrine interagissent avec les atomes de chlore du cyclophosphamide, formant des liaisons hydrogène de force modérée. En outre, des interactions se produisent également entre les atomes d'hydrogène de la β -cyclodextrine et les atomes d'oxygène du cyclophosphamide, avec des distances plus courtes (environ 2,15 Å), indiquant des liaisons hydrogène relativement plus fortes. De plus, les atomes d'hydrogène du cyclophosphamide forment des liaisons hydrogène robustes avec les atomes d'oxygène de la β -cyclodextrine, ces liaisons étant particulièrement courtes et donc plus solides.

Pour le complexe CYC@ β -CD, la figure III.7 montre que sa stabilisation repose principalement sur des interactions de type C-H...Cl ou C-H...O, qui sont fondamentales pour la formation et la stabilité du complexe.

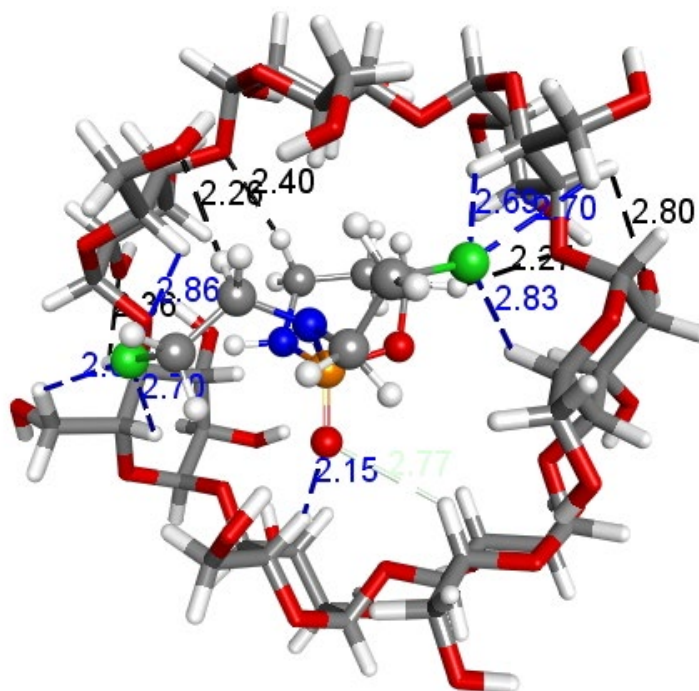


Figure III.7 : Interactions hydrogène du complexe CYC @β-CD

Il est également important de noter que la structure déterminée par la méthode PM7 démontre une prépondérance de ces interactions par rapport aux autres configurations. Cette configuration spécifique est ainsi la plus stable en raison de la présence accrue de liaisons hydrogène.

III.9. Conclusion :

Les analyses révèlent que la formation des complexes d'inclusion entre le cyclophosphamide et les macrocycles Q7 ainsi que la β -cyclodextrine est thermodynamiquement favorable, avec une préférence marquée pour le complexe CYC@Q7, le plus stable à -81.51 kcal/mol, suivi de CYC@ β -CD (B) à -52.69 kcal/mol. CYC@B-CD (-4B) présente une variation significative de 13.60 % dans le gap énergétique HOMO-LUMO, indiquant une altération notable de la réactivité chimique et de la stabilité électronique, tandis que CYC@B-CD (9A) montre une variation de 10.48 %, témoignant d'une réactivité accrue. Ces résultats suggèrent que la β -cyclodextrine, en particulier CYC@B-CD (-4B), pourrait être l'hôte optimal pour améliorer la réactivité et la stabilité du cyclophosphamide.

Les interactions observées entre la β -cyclodextrine et le cyclophosphamide, à travers les liaisons hydrogène CH...Cl et CH...O, jouent un rôle crucial dans la stabilisation du complexe d'inclusion CYC@ β -CD. Ces interactions, allant de modérées à robustes, sont essentielles pour modifier les propriétés physico-chimiques du cyclophosphamide, ce qui pourrait potentiellement améliorer sa biodisponibilité.

Références

- [1] Barnes, H., Ghazipura, M., Herman, D., Macrea, M., Knight, S. L., Silver, R. M., & Hossain, T. (2024). Cyclophosphamide in Patients with Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, 21(1), 122-135.
- [2] MOPAC, James JP, Stewart (2016) Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs. CO, USA <http://OpenMOPAC.net>
- [3] Bolton EE, Wang Y, Thiessen PA, Bryant S H (2008) PubChem integrated platform of small molecules and biological activities. In *Annual reports in computational chemistry* (Vol. 4, pp. 217-241). Elsevier
- [4] Hyperchem (2002) Release 7.51 for Windows, Hypercube Inc., Hyperchem 7.5
- [5] Dral, P. O., & Řezáč, J. (2023). Semiempirical quantum mechanical methods. In *Quantum Chemistry in the Age of Machine Learning* (pp. 67-92). Elsevier.
- [6] Liu, L., & Guo, Q. X. (2004). Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*, 50, 95-103.
- [7] Rayan, B., & Rayan, A. (2017). Avogadro program for chemistry education: To what extent can molecular visualization and three-dimensional simulations enhance meaningful chemistry learning. *World Journal of Chemical Education*, 5(4), 136-141
- [8] Oqmhula, K., Hongo, K., Maezono, R., & Ichibha, T. (2020). Ab initio evaluation of complexation energies for cyclodextrin-drug inclusion complexes. *ACS omega*, 5(31), 19371-19376.
- [9] Parr, R. G., & Pearson, R. G. (1983). Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American chemical society*, 105(26), 7512-7516.
- [10] Benaïssa, A., Bouhadiba, A., Naili, N., Chekkal, F., Khelfaoui, M., Bouras, I., . . . Madi, F. (2023). Computational investigation of dimethoate and β -cyclodextrin inclusion complex: molecular structures, intermolecular interactions, and electronic analysis. *Structural Chemistry*, 34(3), 1189-1204. doi: 10.1007/s11224-023-02162-8
- [11] Chekkal, F., Naili, N., Benaïssa, A., Zerizer, M. A., Zouchoune, B., & Redjem, N. (2024). A proposed process for trichlorfon and β -cyclodextrin Inclusion

complexation by DFT investigation. *Structural Chemistry*, 1-11.

Conclusion générale

Conclusion générale

Conclusion générale :

Ce mémoire met en lumière l'importance cruciale de la chimie supramoléculaire dans l'amélioration des thérapies anticancéreuses, en se concentrant spécifiquement sur l'utilisation des cyclodextrines et des cucurbit[n]urils pour la formulation du cyclophosphamide. Ces supramolécules offrent des solutions innovantes en améliorant la solubilité et la spécificité du médicament, tout en réduisant les effets secondaires indésirables associés à son administration. La modélisation moléculaire, présentée dans le deuxième chapitre, joue un rôle crucial en prédisant et en rationalisant les interactions moléculaires impliquées dans ces complexes d'inclusion.

Les résultats discutés dans le troisième chapitre montrent que la formation des complexes d'inclusion entre le cyclophosphamide et les macrocycles Q7 et β -cyclodextrine est thermodynamiquement favorable, avec une préférence marquée pour le complexe CYC@Q7, le plus stable à -81.51 kcal/mol, suivi de CYC@ β -CD (B) à -52.69 kcal/mol. CYC@ β -CD (-4B) montre une variation significative de 13.60 % dans le gap énergétique HOMO-LUMO, indiquant une altération notable de la réactivité chimique et de la stabilité électronique, tandis que CYC@ β -CD (9A) montre une variation de 10.48 %, témoignant d'une réactivité accrue. Ces résultats suggèrent que la β -cyclodextrine, en particulier CYC@ β -CD (-4B), pourrait être l'hôte optimal pour améliorer la réactivité et la stabilité du cyclophosphamide grâce à ses interactions hydrogène spécifiques et à sa capacité à stabiliser efficacement le complexe d'inclusion.

Cette recherche ouvre la voie à de nouvelles stratégies de formulation pour les médicaments anticancéreux, visant à améliorer leur efficacité thérapeutique et leur sécurité pour les patients. Les résultats obtenus encouragent la poursuite des recherches dans ce domaine pour explorer davantage les applications potentielles de ces complexes d'inclusion dans le développement de nouvelles formulations pharmaceutique

Résumé

La chimie supramoléculaire propose des solutions innovantes pour améliorer les propriétés physicochimiques des médicaments. L'objectif de cette étude est d'utiliser les cyclodextrines (CDs) et les cucurbiturils (CB[n]) afin d'améliorer la solubilité et la stabilité de la CYC. Les résultats montrent que les complexes CYC@CB[7] et CYC@β-CD sont thermodynamiquement stables. Le complexe CYC@B-CD (-4B) présente une variation significative de 13,60 % dans le gap énergétique HOMO-LUMO, ce qui suggère qu'il pourrait être l'hôte optimal pour améliorer la réactivité de la CYC. Les interactions CH...Cl et CH...O jouent un rôle crucial dans la stabilisation des complexes d'inclusion. Ces découvertes ouvrent de nouvelles perspectives pour des stratégies de formulation plus efficaces dans le traitement du cancer.

Mots-clés : Complexes d'inclusion, CYC, β-CD, gap HOMO-LUMO, liaisons hydrogène.

Abstract

Supramolecular chemistry offers innovative solutions to enhance the physicochemical properties of drugs. The aim of this study is to utilize cyclodextrins (CDs) and cucurbiturils (CB[n]) to improve the solubility and stability of CYC. The results demonstrate that the CYC@CB[7] and CYC@ β -CD complexes are thermodynamically stable. The CYC@B-CD (-4B) complex exhibits a significant 13.60% variation in the HOMO-LUMO energy gap, suggesting it could be the optimal host to enhance CYC's reactivity. CH...Cl and CH...O interactions play a crucial role in the stabilization of inclusion complexes. These findings open new perspectives for more effective formulation strategies in cancer treatment.

Keywords: inclusion complexes, CYC, β -CD, HOMO-LUMO gap, hydrogen bonds.

ملخص

تقدم الكيمياء الفوق جزيئية حلاً مبتكراً لتحسين الخصائص الفيزيوكيميائية للأدوية. الهدف من هذه الدراسة هو استخدام السيكلوديسترينات (CDs) والكوكوربيتوريلز (CB[n]) لتحسين الذوبانية والاستقرار للسيكلوفوسفاميد (CYC). تظهر النتائج أن مجموعات CYC@CB[7] و CYC@β-CD ثابتة حرارياً. يُظهر المركب (CYC@B-CD (-4B) ارتفاعاً بنسبة 13.60% معنوياً في فجوة الطاقة HOMO-LUMO، مما يشير إلى أنه يمكن أن يكون المضيف الأمثل لتعزيز استجابة CYC. تلعب التفاعلات CH...O و CH...Cl دوراً حاسماً في استقرار المجموعات الإضافية. تفتح هذه الاكتشافات آفاقاً جديدة لاستراتيجيات تركيبية أكثر فعالية في علاج السرطان.

كلمات مفتاحية: مركبات الاحتواء، CYC، β-CD، فجوة HOMO-LUMO، روابط هيدروجينية.