

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITÉ SALAH BOUBNIDER, CONSTANTINE 03
FACULTÉ DE GÉNIE DES PROCÉDÉS
DÉPARTEMENT DE GÉNIE DE L'ENVIRONNEMENT**

N° d'ordre :... ..

Série :... ..

Mémoire

**PRESENTÉ POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER
EN GÉNIE DES PROCÉDÉS
OPTION : GÉNIE DES PROCÉDÉS DE L'ENVIRONNEMENT**

**ETUDE COMPUTATIONNELLE DU COMPLEXE
D'INCLUSION DE DICLOFENAC AVEC
 β -CYCLODEXTRINE**

Présenté par :

Mebarek Douaa Nour Al Houda

Sedrati Aya

Becila Djahida

Dirigé par :

Mme MESSIAD-YOUSFI Hanane

Maître de conférences « A »

Année universitaire

2022-2023

Session : juin

Table de matières

LISTE DES FIGURES	IX
LISTE DES TABLEAUX	XI
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XII

Introduction Général	1
----------------------------	---

CHAPITRE I : Méthode de mécanique quantique

I.1.Introduction.....	3
I.2. Méthodes de la modélisation moléculaire	3
I.3. La mécanique quantique.....	3
I.4. Equation de Schrödinger pour un système polyatomiques.....	4
I.5. Les méthodes Ab initio.....	5
I.6. La méthode Hartree-Fock.....	5
I.6.1. Hartree-Fock Restreint (RHF).....	6
I.6.2. HF sans contraintes de spin.....	6
I.7. Méthodes semi-empiriques.....	6
I.8. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	7
I.9. Les fonctions de bases.....	8
I.10. Bases et Fonctionnelles Utilisées.....	8
I.10.1. La base 6-31G.....	8
I.10.2. La fonctionnelle B3LYP.....	8
I.11. La méthodologie ONIOM.....	9
I.11.1. Calcul de l'énergie ONIOM.....	10
I.12. Mécanique Moléculaire(MM).....	10
I.13. Dynamique Moléculaire (DM).....	11

CHAPITRE II : Le Diclofenac

II.1. Introduction.....	12
II.2. Généralités.....	12
II.3. Caractéristiques physico-chimiques de Diclofenac.....	13
II.4. Procédés de production du Diclofenac.....	13
II.5. Les principaux dérivés du Diclofenac.....	14

II.6. Utilisation du diclofénac.....	15
II.6.1. Dans la médecine humaine.....	15
II.7. Indications thérapeutiques.....	16
II.8. Contre-indications.....	16
II.9. Interactions médicamenteuses.....	17
II.10. Les dangers du diclofenac sur la santé humaine.....	17
II.10.1. Des méfaits sur le cœur.....	17
II.10.2. Des risques d'hémorragies digestives.....	17
II.10.3. Dans la médecine vétérinaire.....	18
II.11. Toxicité du diclofénac comme polluant.....	18

Chapitre III : Les Cyclodextrines

III.1. Introduction.....	20
III.2. Historique des cyclodextrines.....	20
III.3. Généralités sur les cyclodextrines.....	21
III.3.1. Cyclodextrines.....	21
III.3.2. Structure et propriétés des cyclodextrines.....	21
III.4. Domaines d'applications des cyclodextrines.....	23
III.4.1. Domaine pharmaceutique.....	23
III.4.2. Domaine agro-alimentaire.....	23
III.4.3. Domaine de l'environnement.....	24
III.4.4. Domaine de l'analyse chimique.....	24
III.4.5. Domaines diversés.....	24
III.5. Toxicité.....	24
III.6. Propriété physico-chimique des cyclodextrines.....	25

Chapitre IV : Complexe d'inclusion

IV.1. Introduction.....	26
IV.2. Généralité.....	26
IV.3. Mécanisme de formation des complexes d'inclusion.....	27
IV.4. Etude des complexes.....	28

Chapitre V : Résultats et Discussions

V.1. Introduction.....	29
V.2. Méthodologie d'inclusion.....	30
V.3. Analyse des résultats.....	32
V.3.1. Recherche du minimum.....	32

V.3.2. Paramètres thermodynamiques calculés du processus de complexation Diclo/ β -CD...	36
V.3.3. Résultat du calcul ONIOM2.....	37
V.3.4. Analyses NBO (Natural bond orbital).....	38
V.3.5. Paramètre géométriques.....	41
V.3.6. Transfert des charges de Mulliken.....	43
V.3.7. Structure géométrique de la β -CD.....	44
V.3.8. Orbital moléculaire.....	46
CONCLUSION	53
Bibliothèque	55

Résumé

Dans ce travail, nous avons étudié la complexation de molécule Diclofenac avec la β -cyclodextrine. Dans cette étude nous avons tenu compte seulement de la stœchiométrie 1:1. Nous avons simulé l'inclusion de Diclofenac dans la β -CD en utilisant la méthode semi empirique PM6, DFT et les méthodes ONIOM2 et NBO. Les énergies de complexation et d'interaction pour les deux orientations considérées sont rapportées.

Nous avons trouvé que l'orientation (2) est plus stable, les calculs thermodynamique statistique à 1 atm et 298.15K ont démontré que dans le vide, le processus de complexation est exothermique et enthalpiquement favorable. L'énergie de complexation négative calculée suggère que les complexes d'inclusion sont stables.

Les investigations orbitales HOMO et LUMO confirment la meilleure stabilité de l'orientation (2).

Enfin, l'analyse NBO a été réalisée sur des complexes optimisés à la base de la méthode ONIOM2 pour quantifier les interactions donneuses accepteuses entre Diclofenac et β -CD.

Mots-clés: complexe d'inclusion, β -Cyclodextrine, Diclo, PM6, DFT, ONIOM2, NBO.

Abstract

In this work, we studied the complexation of molecules Diclofenac with β -cyclodextrin. In this study we considered only the stoichiometry of 1:1.

We simulated the inclusion of Diclofenac in the β -CD using the semi-empirical method PM6, DFT and ONIOM2 and NBO methods. The energies of complexation and interaction for both orientations considered are reported.

We found that the orientation of the amylin group or (2) is deeply inside the hydrophobic cavity of β -CD is more stable, statistical thermodynamics calculations at 1 atm and 298.15 K have shown that in a vacuum, the process complexation is exothermic and enthalpically favorable. The calculated negative complexation energy suggests that inclusion complexes are stable. HOMO and LUMO orbital investigations confirm the better stability of orientation (2).

Finally, natural bond orbital (NBO) was performed on the basis of optimized complex ONIOM2 quantify the interactions between donor acceptor Diclofenac and β -CD.

Keywords : inclusion complex, β -cyclodextrin, Diclo, PM6, DFT, ONIOM2, NBO.

ملخص

في هذا العمل، قمنا بدراسة تكوين معقدات الإدخال بين جزيء بنام مع جزيء β -سيكلودكسترين الحلقي ذو الارتباط 1:1. قمنا بدراسة نظرية لعملية احتواء جزيء الديكلوفيناك مع جزيء β -سيكلودكسترين الحلقي استعملنا الطريقة الشبه التجريبية PM6 والكثافة الوظيفية DFT و ONIOM و NBO، إن طاقات التعقيد والتجاذبات لكلا الاتجاهين تم حسابها. إن كل الطرق المستعملة تبين أن الاتجاه (2) هو الأكثر تفضيلاً من الناحية الطاقوية حيث أن مجموعة الأنيلين في جزيء الديكلوفيناك تكون جهة التجويف الضيق ل β -سيكلودكسترين الحلقي والحسابات الإحصائية القيم التارموديناميكية تمت عند الضغط الجوي ودرجة حرارة 298.15 كالفن أثبتت أن تشكيل المعقد ممكن من الناحية الطاقوية وتؤكد النتائج المدارية HOMO و LUMO استقراراً أفضل لاتجاه (2). وأخيراً NBO المطبقة على المعقد المحسوب بطريقة ONIOM2 حددت التجاذبات المعطية والاختة بين جزيء الديكلوفيناك مع جزيء β -ديكسترين الحلقي

الكلمات المفتاحية: معقد إدماج، β -سيكلودكسترين، الديكلو، PM6، DFT، ONIOM2، NBO