



THESE EN COTUTELLE

(Université d'Orléans, Universitat Autònoma de Barcelona)

PRESENTEE
A L'UNIVERSITE D'ORLEANS

POUR OBTENIR LES GRADES DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE D'ORLEANS
Discipline : Chimie et Physicochimie des Composés d'Intérêt Biologique.

et de

DOCTOR EN QUIMICA DE LA UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

PAR
PASCAL BONNET

ETUDE PAR MODELISATION MOLECULAIRE DE DIMERES DE CYCLODEXTRINES
ET DE LEURS COMPLEXES D'INCLUSION

Soutenu publiquement le 23 mai 2001 à 15h

MEMBRES DU JURY :

Président	Luc MORIN-ALLORY	Professeur, Université d'Orléans
Rapporteur	Michel ARBELOT	Professeur, Université de Marseille III
Rapporteur	Fernando COSSIO	Professeur, Université du Pays Basque
Rapporteur de soutenance	Daniel GENEST	Directeur de recherches au CNRS, Orléans
Examineur	Albert VIRGILI	Professeur, Université Autonome de Barcelone
Examineur	Carlos JAIME	Professeur, Université Autonome de Barcelone

Ce travail de recherche présenté pour obtenir le grade de *Doctor dentro del programa de Doctorado de "Química" del Departamento de Química de la Universidad Autónoma de Barcelona*, intitulé "étude par modélisation moléculaire de dimères de cyclodextrines et de leurs complexes d'inclusion" a été réalisé par Pascal Bonnet sous la direction des professeurs Carlos Jaime de l'Université Autonome de Barcelone et Luc Morin-Allory de l'Université d'Orléans (France).

Bellaterra

Pascal Bonnet

Cette thèse doctorale a été effectuée grâce aux aides institutionnelles suivantes :

Sept.- déc. 2000 : Bourse de projet : "Access to CESCO-CEPBA Large Scale Facilities" du V^{ème} programme européen IHP (Improving the Human Potential).

Sept. 1998- fév. 1999 et sept.– oct. 1999 : Bourse des projets : "Access to Supercomputing Facilities for European Researchers" du IV^{ème} programme européen TMR (Training and Mobility of Researchers).

Juin- août 2001 et fév.- juin 2001 : Bourse de formation et de support à la recherche du département de chimie de l'Université Autonome de Barcelone.

Sept. 1999- mai 2001 : Bourse "Aide à la Mobilité Internationale" du ministère français de l'éducation nationale, de la recherche et de la technologie.

Oct. 1999- juin 2000 : Bourse du ministère espagnol des affaires étrangères, direction générale des relations culturelles et scientifiques.

Publications :

-Pascal Bonnet, Carlos Jaime, Luc Morin-Allory ; α -, β - and γ -cyclodextrin dimers. Molecular modeling studies by molecular mechanics and molecular dynamics simulations, *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 689-692.

-Ivan Beà, Pascal Bonnet, Carlos Jaime, Jordi Redondo, Antoni Torrens, Jordi Frigola ; Diastereomeric β -cyclodextrin complexes with cizorlitine related carbinols. A molecular dynamics study, *Supramolecular Chemistry*, sous presse.

-Pascal Bonnet, Ivan Beà, Carlos Jaime, Luc Morin-Allory ; Molecular modeling study of the 2:1 γ -cyclodextrin:C₆₀ complex. Dummy atoms simulating bond electron distributions, soumis au *Journal of the Computational Chemistry*.

-Pascal Bonnet, Carlos Jaime, Luc Morin-Allory ; Molecular dynamics study of the effect of solvent on α -, β - and γ -cyclodextrin dimers, en préparation.

-Pascal Bonnet, Edith Botek, Carlos Jaime, Luc Morin-Allory ; Studies by molecular dynamics of complexes between methyl-glucose and cations observed in mass spectroscopy, en préparation.

-Edith Botek, Pascal Bonnet, Carlos Jaime, Luc Morin-Allory ; Ab-initio determination of the structure of complexes between methyl-glucose and cations observed in mass spectroscopy, en préparation.

REMERCIEMENTS

Le présent travail a été réalisé en cotutelle entre l'Université d'Orléans, sous la direction du professeur Luc MORIN-ALLORY et l'Université Autonome de Barcelone sous la direction du professeur Carlos JAIME. Que ce mémoire soit l'occasion de leur exprimer ma sincère reconnaissance pour m'avoir accueilli dans leur laboratoire, pour la confiance et l'amitié qu'ils m'ont toujours témoignées et pour l'enseignement de la modélisation moléculaire, l'aide constante et les conseils dont j'ai pu bénéficier.

Je tiens à exprimer au professeur Gérard GUILLAUMET ma profonde gratitude pour son accueil au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique de la Faculté des Sciences d'Orléans.

Je remercie vivement le professeur Fernando COSSIO, de l'Université de San Sebastián (Espagne) et le professeur Michel ARBELOT, de l'Université de Marseille III qui me font l'honneur de juger ce travail et d'être les rapporteurs scientifiques de ma thèse.

J'adresse également mes remerciements à monsieur Daniel GENEST, directeur de recherche du CNRS à Orléans et au professeur Albert VIRGILI de l'Université Autonome de Barcelone pour l'honneur qu'ils me font d'être examinateurs de mon travail.

Mes travaux de recherche ont été grandement facilités par le dévouement et les précieux conseils en modélisation moléculaire prodigués par Ivan BEA et par les Docteurs Xavier GRABULEDA et Enric CERVELLO de l'Université Autonome de Barcelone et par Gaël GUILIANI de l'Université Luminy de Marseille.

Que tous les chercheurs et les étudiants des laboratoires de l'Université Autonome de Barcelone et de l'Université d'Orléans soient également remerciés pour leur aide et leur soutien amical durant ces trois années et plus particulièrement, par ordre alphabétique, les Docteurs Anna MUNOZ et Eric VANGREVELINGHE et les étudiants Sandra ALMER, Eric ARNOULT, Nicolas BAURIN, Carla ESTIVILL, Núria ESTURAU, Miguel de FEDERICO,

Itziar MAESTRE, Jean-Christophe MOZZICONACCI, Miriam PEREZ, Marta POMARES et
Marta SANCHEZ.

Je ne peux clore ce chapitre sans remercier très sincèrement tous mes amis pour tous
les bons moments partagés généralement sur un vélo, une paroi d'escalade ou convivialement
autour d'un bon repas.

He heretat l'esperança dels avis i la paciència dels pares.
I de tots dos, els mots dels quals ara em serveixo per parlar-vos.

Miquel Martí i Pol (Terra)

A mes parents,

A Ségo,

A toute ma famille,

A tous ceux qui m'ont soutenu et encouragé pendant mes études.

SOMMAIRE

1	OBJECTIFS ET RESUME.....	9
2	INTRODUCTION.....	13
2.1	LA CHIMIE SUPRAMOLECULAIRE.....	14
2.2	LES CYCLODEXTRINES.....	16
2.2.1	<i>Bref historique.....</i>	<i>16</i>
2.2.2	<i>Structure et propriétés des cyclodextrines.....</i>	<i>17</i>
2.3	APPLICATIONS DES CYCLODEXTRINES.....	22
2.4	LES COMPLEXES D'INCLUSION.....	23
2.4.1	<i>Forces de liaisons stabilisant les complexes.....</i>	<i>24</i>
2.4.1.1	Energie électrostatique.....	25
2.4.1.2	Energie de répulsion.....	26
2.4.1.3	Energie de polarisation.....	26
2.4.1.4	Energie de transfert de charge.....	26
2.4.1.5	Attraction-dispersion.....	27
2.4.2	<i>Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines... 27</i>	
2.5	CARACTERISTIQUES DES COMPLEXES D'INCLUSION.....	28
2.5.1	<i>La bi- ou multimodalité.....</i>	<i>29</i>
2.6	LES DIMERES DE CYCLODEXTRINES.....	31
3	LA MODELISATION MOLECULAIRE.....	35
3.1	INTRODUCTION.....	36
3.2	LA MECANIQUE MOLECULAIRE ET LE CHAMP DE FORCE DE MM3.....	37
3.2.1	<i>Fondements théoriques.....</i>	<i>37</i>
3.2.2	<i>Le champ de force de MM3 pour une molécule apolaire.....</i>	<i>39</i>
3.2.2.1	L'énergie de <i>stretching</i> ou d'élongation.....	40
3.2.2.2	L'énergie de <i>bending</i> ou de flexion.....	40
3.2.2.3	L'énergie de torsion.....	40
3.2.2.4	L'énergie des angles dièdres impropres.....	41
3.2.2.5	L'énergie d'interaction de van der Waals.....	41

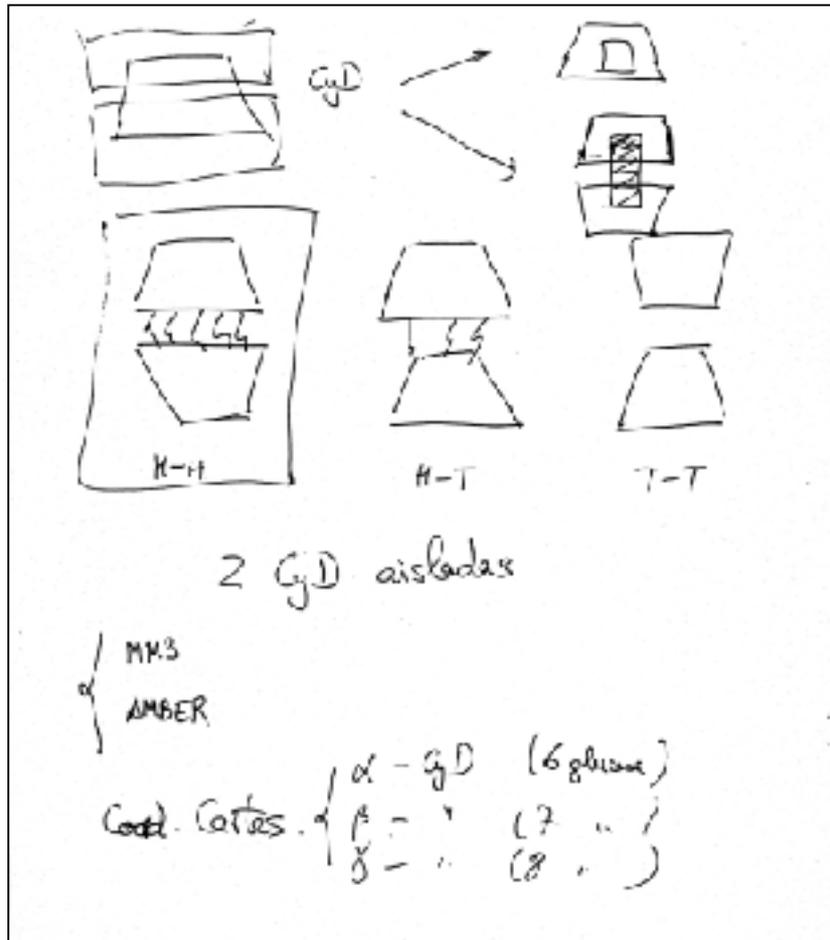
3.2.2.6 L'énergie d'interaction électrostatique.....	43
3.2.2.7 L'énergie des termes croisés.....	43
3.3 LA DYNAMIQUE MOLECULAIRE ET LE PROGRAMME AMBER.....	43
3.3.1 <i>La dynamique moléculaire</i>	44
3.3.2 <i>Le programme AMBER et son champ de force</i>	46
3.3.2.1 Obtention des charges atomiques.....	48
3.3.2.2 Structure du programme.....	50
3.3.2.3 AMBER* sous MacroModel.....	51
4 ETUDE PAR MECANIQUE ET DYNAMIQUE MOLECULAIRE DES DIMERES D'α-, DE β- ET DE γ-CYCLODEXTRINES EN MILIEU NON SOLVATE.....	53
4.1 OBJECTIFS.....	54
4.2 METHODOLOGIE UTILISEE.....	54
4.2.1 <i>Mise en place des fichiers d'entrée pour la MM</i>	55
4.2.2 <i>Simulation du rapprochement des deux cyclodextrines</i>	58
4.2.3 <i>Mise en place des fichiers d'entrée pour la DM</i>	60
4.3 RESULTATS DE LA MECANIQUE MOLECULAIRE.....	61
4.4 RESULTATS DE LA DYNAMIQUE MOLECULAIRE.....	67
4.4.1 <i>Le dimère d'α-cyclodextrines</i>	67
4.4.2 <i>Le dimère de β-cyclodextrines</i>	77
4.4.3 <i>Le dimère de γ-cyclodextrines</i>	81
4.5 CALCULS DES ENERGIES D'INTERACTION EN MM ET DM.....	85
4.6 CONCLUSION ET DISCUSSION.....	86
5 ETUDE PAR DYNAMIQUE MOLECULAIRE DES DIMERES D'α-, DE β- ET DE γ-CYCLODEXTRINES EN MILIEU SOLVATE.....	87
5.1 OBJECTIFS.....	88
5.2 METHODOLOGIE UTILISEE.....	89
5.2.1 <i>La solvation implicite</i>	89
5.2.2 <i>La solvation explicite</i>	90
5.2.3 <i>Obtention des charges atomiques</i>	91
5.2.4 <i>Les fichiers d'entrée de la dynamique moléculaire</i>	95

5.3	ANALYSES ET RESULTATS STRUCTURAUX.....	97
5.3.1	<i>Résultat des structures obtenues et des énergies finales</i>	97
5.3.2	<i>Le dimère d'α-cyclodextrines</i>	102
5.3.3	<i>Le dimère de β-cyclodextrines</i>	109
5.3.4	<i>Le dimère de γ-cyclodextrines</i>	115
5.3.5	<i>Conclusion</i>	123
5.4	ANALYSES ET RESULTATS DES ENERGIES D'INTERACTION.....	125
5.4.1	<i>La méthodologie MM-PBSA/GBSA</i>	126
5.4.2	<i>Résultats des énergies d'interaction</i>	128
5.4.2.1	Le dimère d'α-cyclodextrines.....	128
5.4.2.2	Le dimère de β-cyclodextrines.....	131
5.4.2.3	Le dimère de γ-cyclodextrines.....	132
5.5	CONCLUSION GENERALE ET DISCUSSION.....	133
6	ETUDE D'UN COMPLEXE FORME PAR LE FULLERENE (C60) ET LE DIMERE DE γ-CYCLODEXTRINES EN MILIEU SOLVATE.....	137
6.1	INTRODUCTION.....	138
6.2	HISTORIQUE DU FULLERENE.....	140
6.3	STRUCTURE MOLECULAIRE DU FULLERENE.....	142
6.4	METHODOLOGIE DE CALCUL.....	143
6.4.1	<i>Détermination des charges atomiques de la γ-cyclodextrine</i>	143
6.4.2	<i>Détermination des charges atomiques du fullerène</i>	144
6.5	RESULTAT DE DYNAMIQUE MOLECULAIRE.....	150
6.5.1	<i>Analyse énergétique des Dynamiques Moléculaires</i>	150
6.5.1.1	Résultats obtenus sans les atomes fictifs.....	150
6.5.1.2	Résultat obtenu avec les atomes fictifs.....	153
6.5.2	<i>Analyse de l'énergie d'interaction</i>	159
6.5.3	<i>Analyse structurelle des liaisons hydrogènes</i>	162
6.5.3.1	Analyse du complexe solvate sans atomes fictifs.....	163
6.5.3.2	Analyse du complexe solvate avec atomes fictifs.....	167
6.5.4	<i>Analyse de l'effet n-donneur des oxygènes</i>	171
6.5.5	<i>Etude des distances du complexe avec le solvant</i>	174

6.6	CONCLUSIONS.....	176
7	ETUDE PAR DYNAMIQUE MOLECULAIRE DE LA SELECTION CHIRALE EN ELECTROPHORESE CAPILLAIRE DES DERIVES DE β-CYCLODEXTRINE.....	177
7.1	OBJECTIF.....	178
7.2	L'ELECTROPHORESE CAPILLAIRE.....	178
7.3	RESULTATS EXPERIMENTAUX.....	182
7.4	METHODOLOGIE UTILISEE.....	185
7.4.1	<i>Les hypothèses.....</i>	<i>185</i>
7.4.2	<i>Calcul des charges atomiques.....</i>	<i>194</i>
7.4.2.1	La benzoïne.....	194
7.4.2.2	La triméthyl- β -cyclodextrine.....	196
7.4.2.3	La mono et tétrasulfobutyléther- β -cyclodextrine.....	197
7.4.3	<i>Temps de calcul utilisés.....</i>	<i>199</i>
7.5	RESULTATS.....	200
7.5.1	<i>La benzoïne seule.....</i>	<i>200</i>
7.5.2	<i>Les cyclodextrines non complexées.....</i>	<i>202</i>
7.5.3	<i>Les complexes de stœchiométrie 1 : 1.....</i>	<i>206</i>
7.5.4	<i>Les complexes de stœchiométrie 2 : 1.....</i>	<i>211</i>
7.5.4.1	Les complexes 1SBE_1SBE_BEN et 4SBE_4SBE_BEN.....	211
7.5.4.2	Le complexe 1SBE_TMBCD_BEN.....	212
7.5.4.3	Le complexe 4SBE_TMBCD_BEN.....	215
7.5.4.4	Les énergies d'interaction.....	218
7.6	DISCUSSION.....	222
7.7	CONCLUSION.....	225
8	CONCLUSION GENERALE.....	227
9	ANNEXES.....	231
9.1	ADRESSES INTERNET UTILES :.....	232
9.2	INSTALLATIONS DISPONIBLES POUR LA REALISATION DU PROJET.....	232
9.3	ABREVIATIONS UTILISEES.....	233

1 OBJECTIFS ET RESUME.

L'objectif initial et principal de cette thèse pourrait être représenté par cette première page écrite par le Pr. Carlos Jaime, le premier jour de notre entretien :



Sur cette page sont représentées les trois cyclodextrines les plus courantes : l' α -, la β - et la γ -cyclodextrine. Membres de la famille des molécules-cages, les cyclodextrines (CDs) proviennent de la dégradation de l'amidon par une enzyme et sont composées uniquement d'atomes de carbone, d'oxygène et d'hydrogène. Leur structure moléculaire en forme de cône présente une surface externe hydrophile et une cavité hydrophobe. Elles peuvent ainsi encapsuler un grand nombre de molécules organiques hydrophobes et prennent alors le nom

de complexes d'inclusion de cyclodextrines. Ceux-ci ont de multiples applications aussi bien en pharmacie, en agroalimentaire qu'en chimie organique et en chromatographie. Les cyclodextrines sont souvent utilisées en reconnaissance chirale des molécules invitées (*guest*) ou bien comme vecteurs et stabilisateurs. Souvent les complexes d'inclusion ont une stœchiométrie CD:*guest* 1:1, mais suivant la taille de la molécule invitée, deux cyclodextrines (ou dimère) sont parfois nécessaires pour l'encapsuler complètement. Dans ce cas, il existe trois orientations possibles des cyclodextrines pour complexer la molécule invitée : *Head-Head*, *Head-Tail* et *Tail-Tail*. Notre travail sera de déterminer l'orientation préférentielle des cyclodextrines parmi les trois orientations possibles et de connaître les interactions intermoléculaires responsables de cette dimérisation. Les différents dimères seront étudiés grâce à des méthodes de mécanique moléculaire (champ de force MM3) pour couvrir tout l'espace conformationnel et obtenir ainsi une première idée de l'orientation la plus stable dans chaque cas. En réalité rien n'est statique ; les molécules sont sujettes à un mouvement continu dû à l'agitation thermique produite par la température ambiante. La mécanique moléculaire ne pouvant pas reproduire ce mouvement, et afin que la simulation soit plus réelle, nous devons avoir recours à des méthodes de dynamique moléculaire. Par conséquent, une fois les minima énergétiques les plus probables obtenus par mécanique moléculaire, nous ferons une étude de ceux-ci en utilisant la dynamique moléculaire (champ de force AMBER*). En plus de ce travail, que nous pourrions intituler "dans le vide", le projet s'étendra sur l'étude du phénomène de la dimérisation des CDs dans un milieu similaire à un milieu biologique, c'est à dire en présence de molécules d'eau (solvatation) qui peuvent altérer la formation de liaisons hydrogènes entre les CDs, en en créant de nouvelles.

Ensuite, nous analyserons les fondements de la stabilité et de la conformation d'un complexe d'inclusion formé par un dimère de γ -cyclodextrines incluant une structure sphérique : le fullerène. Ce dernier étant uniquement composé de 60 atomes de carbones, est très hydrophobe. Dans un milieu polaire, en présence de γ -cyclodextrines, il se formera un complexe d'inclusion composé de dimère de cyclodextrines.

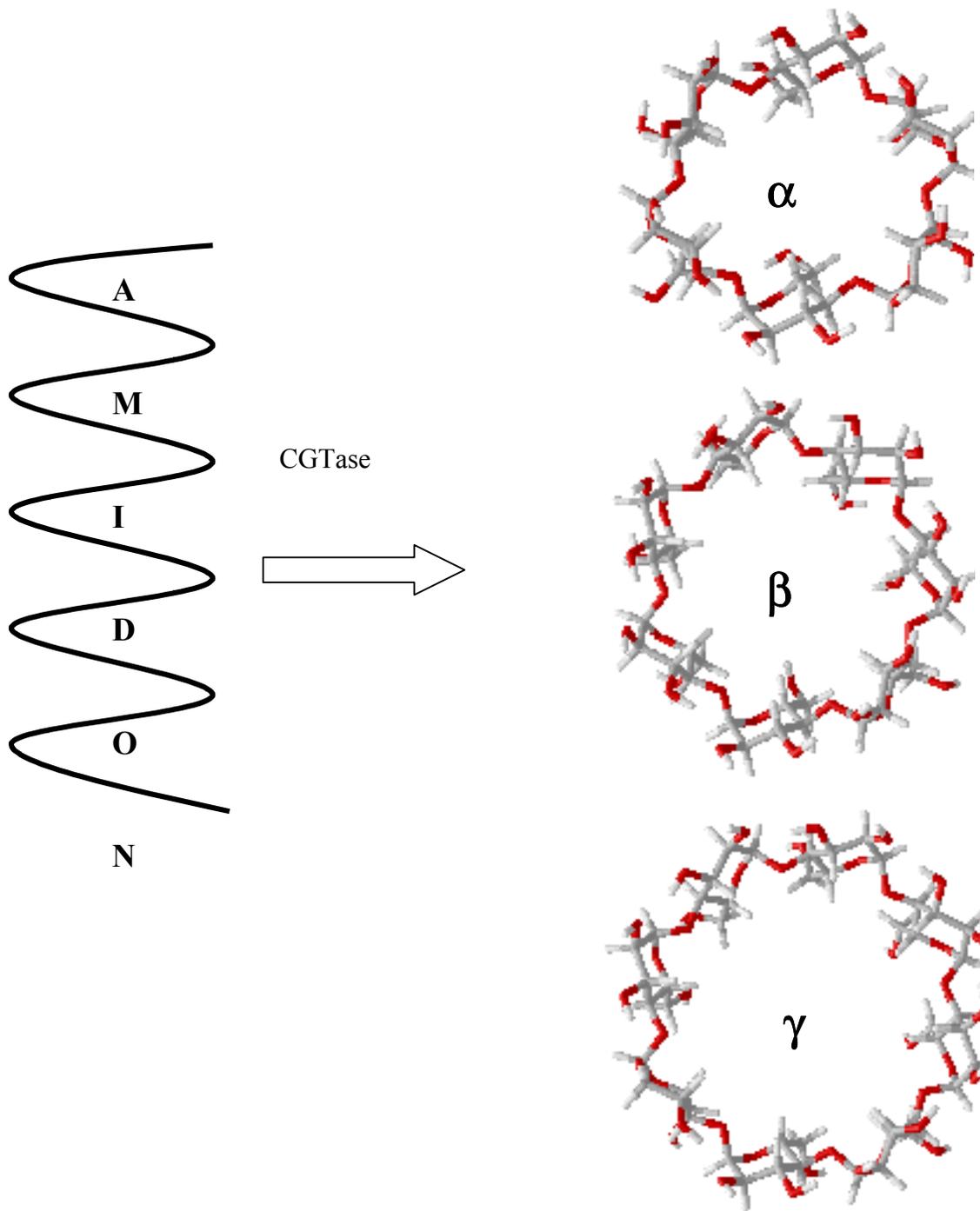
Enfin, grâce à des résultats expérimentaux d'électrophorèse capillaire, nous reproduirons puis analyserons l'énantiodifférenciation d'un complexe d'inclusion formé par un dimère de dérivés de β -cyclodextrines neutres et anioniques incluant une molécule chirale : la benzoïne. Celle-ci étant asymétrique, il existe deux orientations possibles d'inclusion: ce

phénomène s'appelle la bimodalité. Nous étudierons donc les différents complexes d'inclusion des dimères de dérivés de β -cyclodextrines comme la β -cyclodextrine triméthylée, la β -cyclodextrine monosulfatée et la β -cyclodextrine tétrasulfatée, avec pour chaque complexe les trois orientations différentes *Head-Head*, *Head-Tail* et *Tail-Tail*, ainsi que les 2 orientations de chaque énantiomère de la benzoïne.

Conventions typographiques :

Les nombres réels seront repris en utilisant la notation anglo-saxonne du point comme séparateur décimal. Certains termes anglo-saxons seront utilisés lorsque la traduction française est peu habituelle.

2 INTRODUCTION.



Les cyclodextrines (CD) sont de séduisantes macromolécules naturelles, composées uniquement d'atomes de carbone, d'oxygène et d'hydrogène, qui attirent les chercheurs de diverses disciplines (en biologie, en physique, en synthèse chimique, en chimie supramoléculaire, etc.). Ces oligosaccharides cycliques ont aidé à développer la voie de la chimie supramoléculaire qui se situe à l'interface de la synthèse organique, de la physico-chimie et de la chimie-biologie, et qui a complètement explosé durant les deux dernières décennies.

2.1 La chimie supramoléculaire.

La discipline de la chimie supramoléculaire¹ implique des interactions intermoléculaires où aucune liaison covalente n'est établie entre les espèces qui interagissent, c'est à dire molécules, ions ou radicaux. La majorité de ces interactions sont de types *host-guest* (hôte-invité), récepteur-substrat ou complexe d'inclusion.

En 1987, D. J. Cram (USA), J.-M. Lehn (France) et C. J. Pedersen (USA) se partagent le prix Nobel de chimie pour leurs travaux sur le développement et les applications de molécules ayant des interactions "structure-spécifiques" hautement sélectives, c'est à dire des molécules qui peuvent se reconnaître entre-elles et choisir avec quelles molécules elles formeront un complexe. Les trois chercheurs travaillaient respectivement sur les sphérants, les cryptates et les éthers couronnes (Figure 1).

1 - Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.

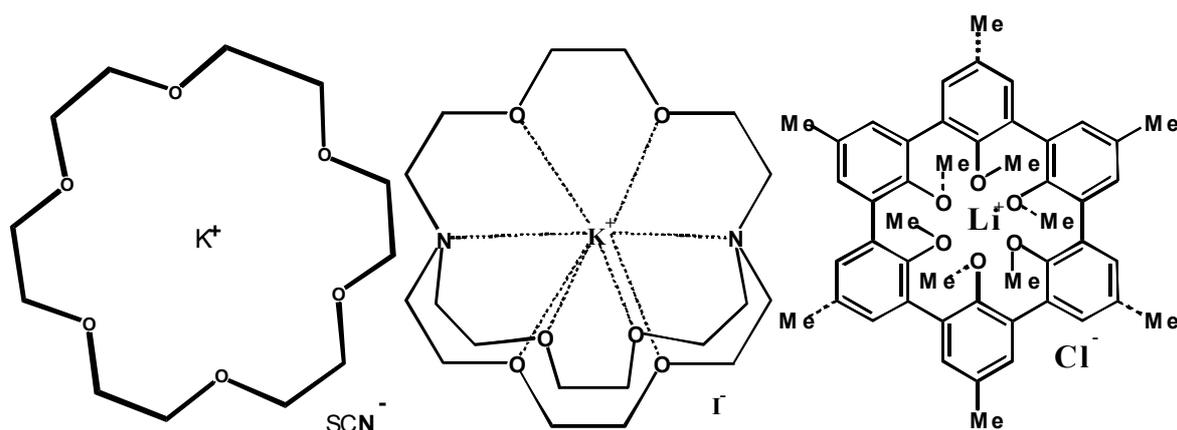


Figure 1 : Structure d'un éther couronne, d'un cryptant et d'un sphérant

Les complexes sont composés de deux molécules (un invité et un hôte) et généralement stabilisés à l'aide de liaisons hydrogènes, de liaisons ioniques, d'interactions π - π , de liaisons de van der Waals, etc. Ainsi, les processus d'interactions et de reconnaissances moléculaires sont gouvernés uniquement par des forces dites "faibles" ; ce type d'interaction est présent dans le domaine de la biochimie lors du processus de reconnaissance entre le ligand et le récepteur biologique, entre un anticorps et un antigène, ou encore entre l'ARN et l'ADN lors de la transcription. De nombreuses classes de macromolécules peuvent ainsi former des complexes d'inclusion, comme par exemple, les xéolithes, les clathrates, les éthers couronnes, les calixarènes, les cyclodextrines, etc. Ces molécules-cages, qui sont capables d'encapsuler d'autres molécules et qui ont des applications aussi bien en pharmacie, en agroalimentaire qu'en agriculture, intéressent de nombreux secteurs industriels. Parmi tous les hôtes potentiels, les cyclodextrines semblent être très intéressantes pour plusieurs raisons :

- Ce sont des produits "seminaturels" issus d'une simple conversion enzymatique de l'amidon.
- Elles sont fabriquées en grande quantité utilisant des technologies non-polluantes.
- Le prix initial élevé est devenu abordable grâce à une augmentation de la production (15 francs environ le kilogramme de β -cyclodextrine).
- A partir des complexes d'inclusion formés, les propriétés des substances complexées peuvent être modifiées.

- Les effets secondaires toxiques peuvent être éliminés grâce à une sélection appropriée des dérivés des cyclodextrines.
- D'après le résultat précédent, les CD peuvent être consommées par l'homme sous forme de médicaments, de nourriture ou de cosmétique.

2.2 Les cyclodextrines.

2.2.1 *Bref historique.*

Les cyclodextrines ont été isolées pour la première fois par Villiers² en 1891, grâce à l'expérience de la dégradation de l'amidon par une souche de micro-organismes (l'amylase de *Bacillus macerans* : cyclodextrinase). Villiers met en évidence deux produits (probablement l' α - et la β -cyclodextrine) ayant des propriétés physico-chimiques proches de celles de la cellulose. Les cyclodextrines ont été caractérisées en 1903 par Schardinger³ en tant que oligosaccharides cycliques ; c'est pour cette raison qu'elles sont nommées dextrines de Schardinger dans les premières publications traitant des cyclodextrines. En 1938 Freudenberg *et al.*⁴ ont mis en évidence que les cyclodextrines sont construites à partir d'unités de D-glucoses liées entre elles par des liaisons $\alpha(1\rightarrow4)$ glucosidiques. Freudenberg⁵ *et al.* ont découvert que les cyclodextrines étaient capables de former des complexes d'inclusion, et déterminent entièrement la structure de la γ -cyclodextrine. Dans les années 1950, le groupe de French⁶ et de celui de Cramer⁷ ont intensément travaillé sur la synthèse et la purification de complexes de cyclodextrines. Le premier brevet concernant l'application des cyclodextrines pour la mise en forme d'un composé à activité biologique sera déposé par Freudenberg⁸ en

2 - Villiers, A. *C. R. Acad. Sci.* **1891**, 112, 536.

3 - Schardinger, F. *Wien. Klin. Wochenschr.* **1904**, 17, 207.

4 - a) Freudenberg, K. ; Meyer-Delius, M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, 71, 1596. b) Freudenberg, K. ; Plankenhorn, E. ; Knauber, H. *Chem. Ind. (London)* **1947**, 731.

5 - Freudenberg, K. ; Cramer, F. *Z. Naturforsch* **1948**, B.3, 464.

6 - French, D. ; Levine, M.L. ; Pazur, J.H. ; Norberg, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 353, 71.

7 - Cramer, F. ; Henglein, F.M. *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2561.

8 - Freudenberg, K. ; Cramer F. ; Plieninger H. *German Patent* 895769 **1953**.

1953. A partir de ce moment, l'étude des cyclodextrines prend un essor considérable : fabrications industrielles, synthèse de cyclodextrines modifiées, synthèse de complexes d'inclusion, etc. Dans les années 1970-80, Szejtli^{9,10}, appelé aussi "godfather" des cyclodextrines apporte une importante contribution dans le domaine. Depuis 1970, on dénombre un peu plus de 130000 documents traitant des cyclodextrines (publications, brevets, abstracts).

2.2.2 Structure et propriétés des cyclodextrines.

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques non-réducteurs de l' α -D-glucopyranose obtenues industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase).

Les cyclodextrines les plus courantes sont l' α -, la β - et la γ -cyclodextrine contenant respectivement 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques (Figure 2) liées en α -1,4. Il existe aussi des cyclodextrines plus grandes (appelées géantes) qui peuvent contenir jusqu'à 14 unités glucopyranosiques^{11,12}.

9 - Szejtli, J. *Cyclodextrins and their inclusions complexes*, Akadémiai Kiadó, Budapest 1982.

10 - Szejtli, J. "Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry". *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743-1753.

11 - Jacob, J. ; Geßler, K. ; Hoffmann, D. ; Sanbe, H. ; Koizumi, K. ; Smith, S. M. ; Takaha, T. ; Saenger, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 606.

12 - Saenger, W. ; Jacob, J. ; Geßler, K. ; Steiner, T. ; Hoffmann, D. ; Sanbe, H. ; Koizumi, K. ; Smith, S. M. ; Takaha, T. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1787.

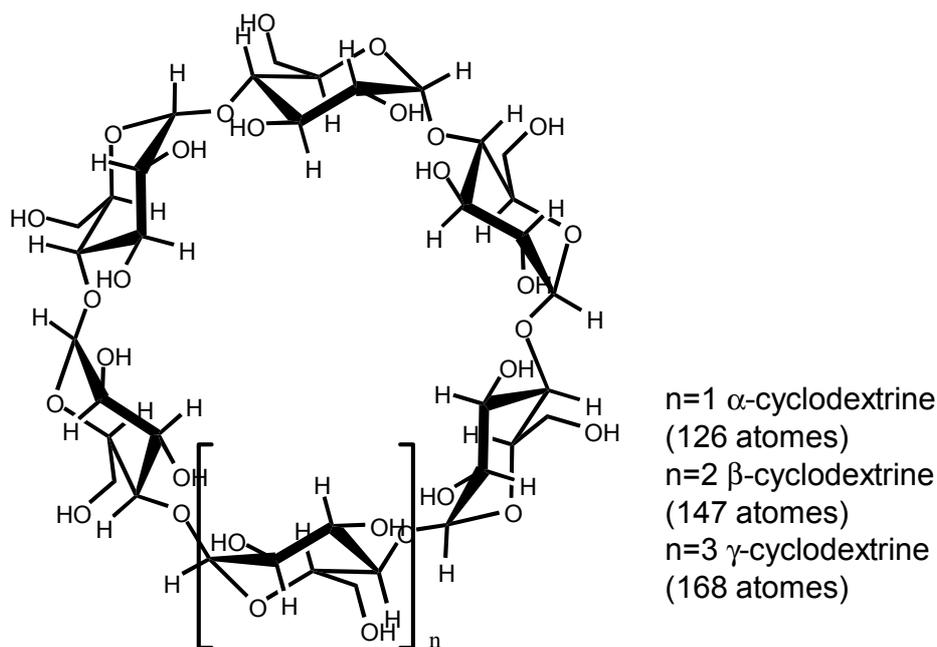


Figure 2 : Structure générale des cyclodextrines (vue de haut).

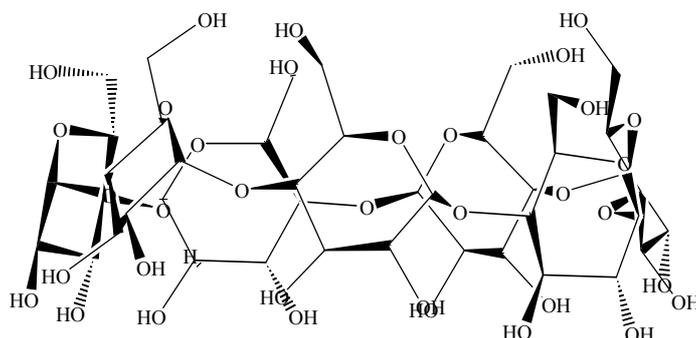


Figure 3 : Structure générale de la β -cyclodextrine (vue de face).

Les cyclodextrines possèdent une cavité d'environ 5 à 8 Å de diamètre qui leur permet d'inclure de nombreux composés organiques pour former des complexes d'inclusion à l'état solide ou en solution. De nombreuses nomenclatures différentes sont utilisées pour désigner les cyclodextrines. Ainsi, la β -cyclodextrine est appelée β -dextrine de Schardinger, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucone, cycloheptaamylose, β -CD, β -CyD ou bien encore C7A. Toutes ces nomenclatures simplifient la nomenclature IUPAC qui est : 5,10,15,20,25,30,35-heptakis(hydroxyméthyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29,32,34-

tétradécaoxaocyclo[31.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{18,21}.2^{23,26}.2^{28,31}] nonatétracontane-36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49-tétradécole.

Grâce aux structures tridimensionnelles obtenues par diffraction des rayons X, la forme tronconique (Figure 4) des cyclodextrines a pu être déterminée, ainsi que le réseau de liaisons hydrogènes interglucosidiques des hydroxyles primaires et des hydroxyles secondaires.

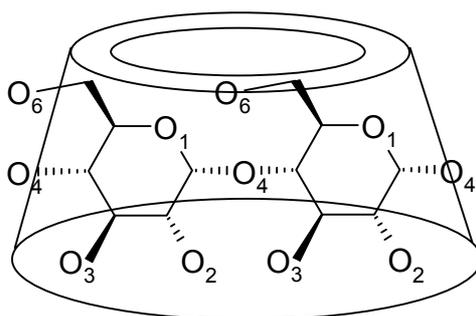


Figure 4 : Structure simplifiée montrant la forme tronconique.

La Figure 5 contient la numération communément employée dans la chimie des cyclodextrines.

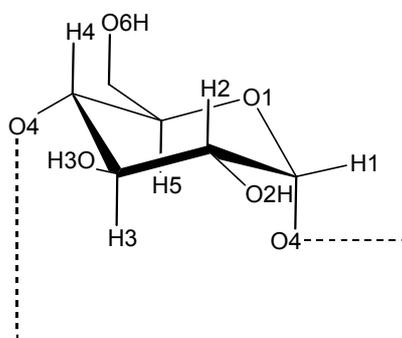


Figure 5 : Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation α -1,4 ou 4C_1 .

Sur la partie la plus large du cône se trouvent les hydroxyles secondaires (O2 et O3) (Figure 3) et sur l'extrémité la plus étroite se trouvent les hydroxyles primaires (O6). Les oxygènes interglucosidiques (O4) sont situés sur l'équateur du cône et dirigés vers l'intérieur

de la cavité. Les hydrogènes H1, H2 et H4 sont dirigés vers l'extérieur de la cavité tandis que les hydrogènes H3 et H5 sont orientés vers l'intérieur. Ces derniers sont les seuls pouvant interagir avec un substrat inclus dans la cavité.

Les cyclodextrines sont des molécules chirales ; chaque unité de glucose contient 5 atomes de carbone asymétrique. La β -cyclodextrine contient donc 35 atomes de carbone asymétriques.

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 interglucosidiques, est moins polaire (polarité de type éther) et cette zone est plus hydrophobe (surface de contact avec la molécule invitée).

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines.

Propriétés	α -CD	β -CD	γ -CD	réf.
N° de 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±0.1	7.9±0.1	7.9±0.1	10
Diamètre de la cavité, Å	4.7-5.3	6.0-6.6	7.5-8.4	10
Diamètre extérieur, Å	14.6±0.4	15.4±0.4	17.5±0.4	10
Volume de la cavité, Å ³	174	262	427	10
pKa, 25°C	12.332	12.202	12.081	10

Introduction.

ΔH° (ionisation), kcal. mol ⁻¹	8.36	9.98	11.22	13,14
ΔS° (ionisation), cal. mol ⁻¹ . K ⁻¹	-28.3	-22.4	-17.6	13,14
ΔH° (solution), kcal. mol ⁻¹	7.67	8.31	7.73	15
ΔS° (solution), cal. mol ⁻¹ . K ⁻¹	13.8 ^a	11.7 ^a	14.7 ^a	15
Solubilité (eau, 25°C), mol l ⁻¹	0.1211	0.0163	0.168	15
Solubilité (eau, 25°C), g/100ml	14.5	1.85	23.2	-
^a : Etat standard de fraction molaire				

C'est ce caractère amphiphile qui donne aux CD leur plus intéressante propriété : former des complexes supramoléculaires en solution aqueuse avec une molécule invitée. Il existe dans la littérature de nombreux exemples de complexes d'inclusion avec divers arrangements structuraux tels que des stœchiométries *host:guest* 1:1^{16,17}, 2:1^{18,19,20}, 1:2²¹ et 2:2²². Toutes les valeurs du Tableau 1 montrent une évolution régulière pour les séries α -CD, β -CD et γ -CD. Le pKa, les enthalpies et les entropies d'ionisation et les valeurs structurales concordent dans cette progression. Néanmoins, le comportement de la solubilité est très différent. Les CD s'avèrent être moins solubles que sous forme d'oligosaccharides acycliques et la β -CD est une anomalie parmi les trois CD. Les termes thermodynamiques en solution montrent que la solubilité relativement faible de la β -CD est associée à un ΔH° et un ΔS°

13 - Gelb, R. I. ; Schwartz, L. M. ; Bradshaw, J. J. ; Laufer, D. A. *Bioorg. Chem.* **1980**, *9*, 299.

14 - Gelb, R.I. ; Schwartz, L. M. ; Laufer, D. A. *Bioorg. Chem.* **1982**, *11*, 274.

15 - Jozwiakowski, M. J. ; Connors, K. A. *Carbohydr. Res.* **1985**, *143*, 51.

16 - Van Etten, R. L. ; Sebastian, J. F. ; Glowes, G. A. ; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3242.

17 - Tabushi, I. ; Yamamura, K. ; Fujita, K. ; Kawakubo, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1019.

18 - Cramer, F. ; Saenger, W. ; Spatz, H. Ch. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 14.

19 - Kondo, H. ; Nakatani, H. ; Hiromi, K. *J. Biochem.* **1976**, *79*, 393.

20 - Ueno, A. ; Yoshimura, H. ; Saka, R. ; Osa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2779.

21 - Atwood, J. L. ; Barbour, L. J. ; Raston, C. L. ; Sudria, I. B. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 981.

22 - Hamai, S. *Recent Res. Devel. Photochem. Photobiol.* **1999**, *3*, 1.

moins favorables. Coleman et al.²³ attribuent la faible solubilité de la β -CD ayant une symétrie d'axe 7, à l'agrégation de β -CD entre elles due aux interactions défavorables de liaisons hydrogènes avec l'eau. Ceci ne peut pas expliquer la haute solubilité de la δ -CD contenant 9 unités de glucose²⁴. Szejtli²⁵ propose que les liaisons hydrogènes intramoléculaires des hydroxyles de la β -CD (plus rigide) soient responsables de sa faible solubilité. L' α -CD et la γ -CD plus flexibles et ayant une, deux ou trois unités de glucose inclinées²⁶, ne contiennent pas cette ceinture continue de liaisons hydrogènes des hydroxyles secondaires (O2 et O3). Elles favorisent donc les liaisons hydrogènes avec le solvant, augmentant ainsi leur solubilité aqueuse.

L'alkylation des hydroxyles de la β -CD augmente considérablement la solubilité, et ce phénomène, à priori étonnant, fait l'objet d'une recherche fondamentale importante²⁷.

2.3 Applications des cyclodextrines.

Grâce à leur toxicité nulle²⁸, le champ d'utilisation des cyclodextrines est très large. De nombreuses applications, qui utilisent en général la capacité complexante des CD avec un grand nombre de molécules invitées organiques, sont décrites dans la littérature. Parmi celles-ci :

- Stabilisateurs de substances sensibles à la lumière et à l'oxygène.
- Stabilisateurs de substances volatiles.
- Catalyseurs chimiques.
- Inducteurs chiraux en synthèse organique asymétrique.

23 - Coleman, A. W. ; Nicolis, I. ; Keller, N. ; Dalbiez, J. P. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **1992**, *13*, 139.

24 - Thoma, J. A., Stewart, L. In *Starch : Chemistry and Technology* ; Whistler, R. L., Paschall, E. F., Eds. Academic : New York, 1965 ; Vol. I, p 209.

25 - Szejtli, J. *Cyclodextrin Technology* ; Kluwer : Dordrecht, **1988**.

26 - Lipkowitz, K.B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6357.

27 - Uekama, K. *Pharm. Int.* **1995**, *6*, 61.

28 - FAO Nutrition Meetings, Series No. 46, A. WHO / Food AAD /70.36.

- Séparateurs énantiomériques en électrophorèse capillaire, en chromatographie en phase gazeuse, en chromatographie liquide haute performance.
- Modèles d'enzymes artificielles.
- Vecteurs en industrie pharmaceutique (solubilisation, stabilisation, masquage d'effets secondaires, augmentation de la biodisponibilité de principes actifs).
- Stabilisateurs d'arômes dans les industries agroalimentaires.

2.4 Les complexes d'inclusion.

En solution aqueuse, la cavité légèrement apolaire est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorisées (interactions polaire-apolaire), et peuvent donc être rapidement substituée par des molécules invitées moins polaires que l'eau (Figure 6).

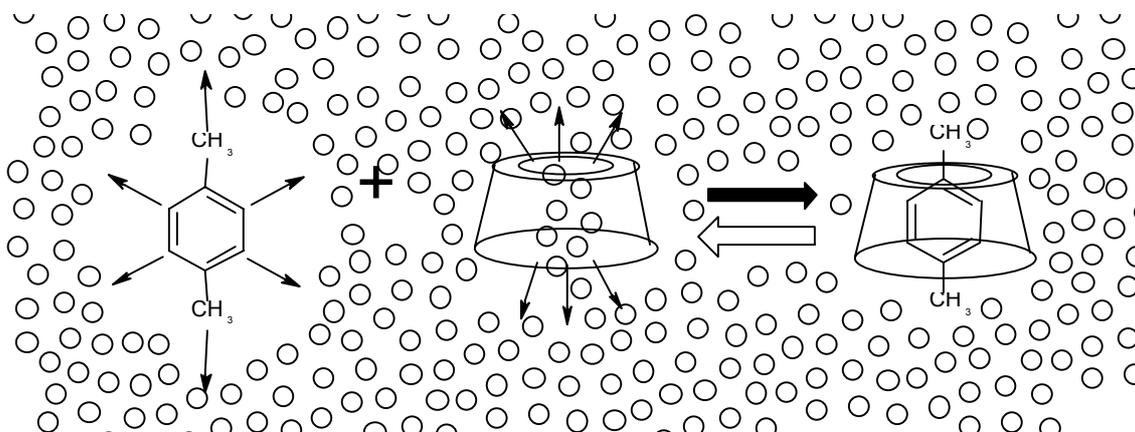
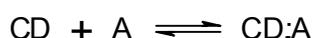


Figure 6 : Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion.

Les “driving forces” de la formation du complexe sont les gains énergétiques liés à la substitution des molécules d'eau par la molécule invitée. Le cas le plus fréquent est une stoechiométrie de 1:1. Il existe cependant des stoechiométries de 1:2, 2:1 et 2:2, parfois même des associations plus compliquées.

La formation du complexe entre la molécule invitée A et la CD, ainsi que la dissociation sont gouvernées par les lois thermodynamiques :



Cet équilibre donnera les constantes de formation ($K_{for.}$) et de dissociation ($K_{disso.}$) du complexe, mesures très importantes pour connaître la stabilité du complexe.

$$K_{for.} = \frac{(CD:A)}{(CD)(A)} = \frac{1}{K_{disso.}}$$

Les conséquences principales de cette interaction sont:

- Les propriétés spectrales des molécules sont modifiées, comme par exemple les déplacements chimiques des atomes, ceci à cause de l'anisotropie de l'environnement. Aussi, lorsqu'une molécule achirale est incluse dans la cavité chirale de la CD, le complexe devient optiquement actif. Les spectres UV sont très modifiés.
- La réactivité de la molécule invitée diminue souvent, c'est à dire que la molécule invitée est stabilisée. Parfois la CD se comporte comme une enzyme artificielle accélérant les réactions ou changeant les chemins de réactions.
- La diffusion et la volatilité de la molécule incluse sont fortement diminuées.
- La molécule invitée initialement hydrophobe devient, sous forme de complexe, hydrophile. Sa mobilité en chromatographie sera changée.
- La substance complexée se trouve protégée contre tous types de réaction sauf celles avec les hydroxyles de la cyclodextrine.

2.4.1 Forces de liaisons stabilisant les complexes.

La liaison covalente et la liaison ionique sont des interactions attractives entre deux atomes, où chaque atome contribue à la mise en commun de un (ou plusieurs) électron de valence. La liaison est localisée. La liaison covalente et la liaison ionique possèdent une énergie de l'ordre de plusieurs centaines de kJ/mol. Pour cette raison, on les appelle des liaisons fortes.

Cependant, il existe des liaisons dites faibles c'est à dire des liaisons non covalentes où les paires d'électrons sont conservées dans chaque réactif et chaque produit. Un exemple

de liaisons faibles est la liaison hydrogène : $\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{H}_2\text{O}\cdots\text{HOH}$. Ce type de liaisons de faible énergie de dissociation (de l'ordre de la dizaine de kJ/mol) peut être rompue à température ambiante. Dans de nombreux processus biologiques, les liaisons faibles (ou liaisons intermoléculaires de van der Waals) sont responsables de l'interaction entre un médicament et sa cible ou, plus connu, de l'interaction stabilisant les deux brins d'ADN où les liaisons hydrogènes stabilisent la double hélice²⁹.

Les calculs de mécanique quantique d'association de petites molécules suggèrent qu'il existe 5 composantes majeures de l'énergie d'interaction intermoléculaire. Il est intéressant de noter que l'interaction hydrogène n'est pas une composante énergétique séparée. Elle est reproduite dans les 5 composantes énergétiques, bien que l'énergie électrostatique soit la contribution la plus importante à cette complexation.

2.4.1.1 Energie électrostatique.

Le noyau et le nuage des électrons sont considérés comme une charge atomique centrée (*atomic point charge*), représentant ainsi une distribution de charges dans la molécule. L'intensité et la direction de l'interaction électrostatique entre 2 molécules A et B (ou 2 parties d'une même molécule) peuvent être représentées par le moment dipolaire M_n tel que :

$$M_n = \sum_{i=1} q_i r_{i,n} \text{ où } q_i \text{ représente les charges atomiques individuelles, } r_i \text{ le vecteur de l'origine}$$

des coordonnées du système à l' $i^{\text{ème}}$ charge et n les axes x, y et z.

L'énergie électrostatique entre les molécules A et B (ou 2 parties d'une même molécule) sera calculée comme la somme des interactions entre les paires des charges

atomiques centrées grâce à la loi de Coulomb : $E_{el} = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_o r_{ij}}$ où q représente la charge

atomique de l'atome, r la distance séparant 2 atomes et N_A et N_B le nombre de charges centrées. L'énergie d'interaction entre deux distributions de charges est une série infinie qui inclut les interactions charge-charge, charge-dipôle, dipôle-dipôle, dipôle-quadrupôle, quadrupôle-quadrupôle, etc.

29 - Watson, J. *Molecular Biology of the Gene*, 4th ed., Benjamin Cummings, Menlo Park, Calif., 1987.

2.4.1.2 Energie de répulsion.

Ce terme d'échange d'énergie de répulsion est initialement basé sur le principe d'exclusion de Pauli, lequel interdit la présence de deux électrons ayant le même nombre quantique dans un système. En mécanique moléculaire, la faible diminution d'une distance interatomique provoque une forte augmentation de l'énergie. Bien que ce terme de répulsion soit souvent reproduit sous la forme $\frac{A}{R^n}$ ($n = 9$ ou 12) où R représente la distance entre les 2 molécules et A une constante qui dépend des types d'atomes, les calculs de mécanique quantique montrent que la répulsion diminue de façon exponentielle avec la distance entre les atomes.

2.4.1.3 Energie de polarisation.

Lorsque deux molécules se rapprochent l'une de l'autre, il existe une redistribution de charge dans chaque molécule. L'énergie d'interaction associée à cette redistribution de charge est attractive et est appelée énergie de polarisation. Par exemple, si une molécule a une polarisabilité α placée dans un champ électrique E , l'énergie de polarisation s'écrira:

$E_{pol} = -\frac{1}{2}\alpha E^2$. La formule correspondant à l'interaction dipôle-dipôle induite entre 2

molécules polaires nous donnera : $E_{pol} = -\frac{1}{2} \frac{\alpha_1 \mu_2^2 + \alpha_2 \mu_1^2}{R^6}$ où μ est le moment dipolaire de la molécule, α la polarisabilité et R la distance entre les deux molécules.

2.4.1.4 Energie de transfert de charge.

Lorsque deux molécules interagissent, une faible quantité d'électrons circulent de l'une vers l'autre. Par exemple, dans l'équilibre géométrique d'un dimère linéaire de molécules d'eau $\text{HO-H}\cdots\text{OH}_2$, la molécule d'eau accepteuse de protons a transféré environ

0.05 e⁻ à la molécule d'eau donneuse de protons³⁰. L'énergie attractive associée à ce transfert de charge est appelée énergie de transfert de charge.

Alors que l'énergie totale d'interaction peut être mesurée expérimentalement, les composantes énergétiques individuelles ne le peuvent pas. Les valeurs théoriques quantitatives de ces composantes énergétiques dépendent du choix de la méthode utilisée. Néanmoins les valeurs qualitatives sont généralement indépendantes.

2.4.1.5 Attraction-dispersion.

Il existe une force attractive entre les paires d'atomes appelée dispersion-attraction³¹. Aucune des autres forces attractives (électrostatique, polarisation, transfert de charge) ne peut expliquer l'attraction atomique des gaz rares (He, Ar, Ne, Kr, Xe) (par exemple lors de la condensation à faible température). Les gaz rares sont polarisables même s'ils n'ont pas de moment dipolaire permanent. Il existe des attractions dipôle-dipôle instantanées dans lesquelles la présence de distribution de charges asymétriques d'une molécule induit une distribution de charges asymétriques sur l'autre molécule tel que :^{δ-}He^{δ+}...^{δ-}He^{δ+}. Cette attraction appelée dispersion-attraction, force de London ou attraction de van der Waals, est dépendante de la polarisabilité et du nombre d'électrons de valence des molécules interagissant. Cette énergie varie en 1/r⁶ où r est l'interaction interatomique. La différence entre cette interaction et l'énergie de polarisation, c'est que cette dernière implique uniquement des molécules déjà polaires interagissant avec une autre molécule polaire ou apolaire.

2.4.2 Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines.

Depuis que les complexes d'inclusion utilisant les cyclodextrines sont connus, les interactions intermoléculaires responsables de la stabilité du complexe ont souvent été

30 - Umeyama, H. ; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4400.

31 - Karplus, M. ; Porter R., *Atoms and Molecules*, Benjamin Cummings, Menlo Park, Calif., **1971**.

discutées et critiquées. En fait, il a été démontré que plusieurs forces intermoléculaires existent simultanément, la relativité de chacune des forces dépend du substrat et du solvant.

La théorie la plus acceptée est l'interaction de van der Waals³² qui serait prédominante. Le substrat est lié à la cyclodextrine par des interactions faibles avec les hydrogènes H3 et H5. D'après cette théorie, si la forme générale de la molécule invitée complémente parfaitement la cavité, la complexation est favorisée. Une autre théorie propose une interaction inhérente au solvant due à une forte énergie des molécules d'eau se trouvant à l'intérieur de la cavité. Les molécules d'eau situées dans la cavité se trouvent dans un état énergétiquement défavorable (interactions polaire-apolaire) et leur expulsion à l'extérieur de la cavité par la molécule invitée (Figure 6) sera favorisée par un gain entropique et d'énergie potentielle^{33,34}. Une troisième théorie, uniquement applicable aux composés polaires, évoque la formation de liaisons hydrogènes entre les hydroxyles de la cyclodextrine et les hétéroatomes du substrat³⁵. D'autres auteurs pensent que les interactions responsables sont du type interactions dipolaires³⁶, c'est à dire que le substrat et la cyclodextrine s'orientent de façon à ce que l'interaction entre les moments dipolaires soit maximum. D'autres théories proposent des interactions coulombiques, hydrophobes³⁷, des forces d'induction (essentiellement dipôle permanent-dipôle induit, aussi appelé effet d'induction de Debye) et de dispersion³⁸, des forces de tension conformationnelle³⁹.

2.5 Caractéristiques des complexes d'inclusion.

Lors de l'étude d'un complexe d'inclusion, certains termes sont à prendre en considération ou à étudier comme la stœchiométrie du complexe, la nature du complexe

32 - Linert, W. ; Han, L. ; Lukovits, I. *Chem. Phys.* **1989**, *139*, 441.

33 - Tabushi, I. ; Kuroda, Y. ; Mizutani, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4514.

34 - Van Etten, R. L. ; Sebastian, J. F. ; Clowes, G. A. ; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3253.

35 - Park, J. H. ; Nah, T. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2* **1994**, 1359.

36 - Kitagawa, M. ; Sakurai, M. ; Hoshi, H. ; Chûjô, R. ; Inoue, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 4225.

37 - Frank, H. S. ; Evans, M. W. *J. Chem. Phys.* **1945**, *13*, 507.

38 - Ohashi, M. ; Kasatani, K. ; Shinohara, H. ; Sato, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5824.

(association ou inclusion), la bi ou multimodalité, la conformation de la molécule incluse, la géométrie du complexe formé, l'énantiodifférenciation et les calculs des constantes de complexation.

Toutes ces caractéristiques ont été étudiées expérimentalement et théoriquement depuis plus d'une dizaine d'années dans le laboratoire des professeurs Carlos Jaime, Albert Virgili et Paco Sanchez de l'Université Autonome de Barcelone. Nous développerons dans cette thèse l'étude de la stœchiométrie d'un complexe, la bimodalité de la molécule invitée, les changements de conformation de la molécule invitée et des complexes formés et l'énantiodifférenciation de la molécule invitée face à la cyclodextrine chirale.

2.5.1 La bi- ou multimodalité.

La bi- ou multimodalité est un phénomène de discrimination qui se produit lorsqu'une molécule invitée, non symétrique, peut prendre diverses orientations pour s'introduire dans la cavité de la cyclodextrine (deux orientations préférentielles dans le cas de la bimodalité). Il existe donc une reconnaissance des groupes fonctionnels de la molécule invitée avec les groupes hydroxyles de la cyclodextrine. Une étude⁴⁰ de l'oxydation asymétrique de sulfures d'alkyles et d'aryles catalysée par l' α -, la β - et la γ -cyclodextrine a montré que la différence de la stéréosélectivité peut provenir de l'orientation d'inclusion différente (Figure 7).

39 - Eftink, M. R. ; Harrison, J. C. *Bioorg. Chem.* **1981**, 10, 388.

40 - Sakuraba, H. ; Natori, K. ; Tanaka, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4124.

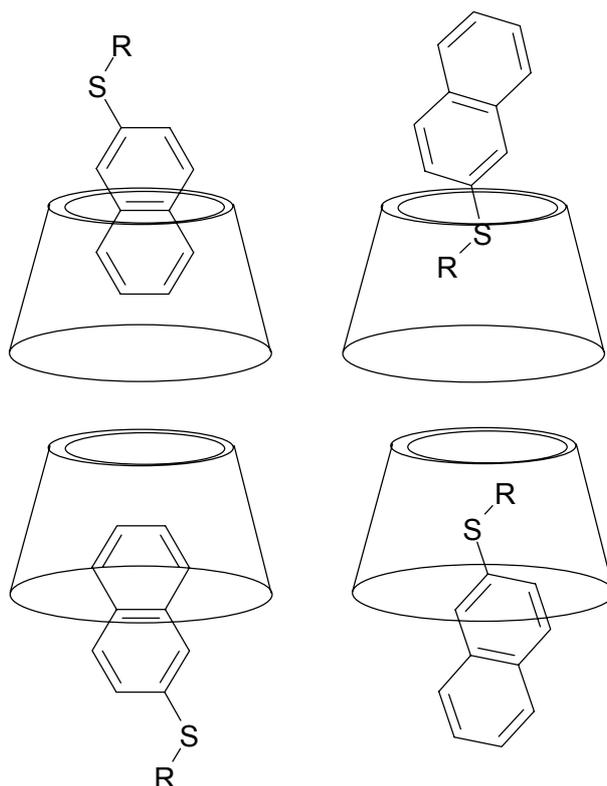


Figure 7 : Représentation de la bimodalité.

Les cyclodextrines étant des composés chiraux (ou optiquement actifs), possédant cinq atomes de carbone asymétriques par unité glucosidique, elles formeront un complexe d'inclusion diastéréoisomérique avec un mélange racémique d'une molécule invitée chirale. Ce complexe d'inclusion peut être séparé suivant plusieurs techniques d'analyse. Ainsi, l'utilisation et la synthèse de dérivés des cyclodextrines se sont considérablement développées dans le domaine de la chromatographie^{41,42}. Ces dérivés se révèlent être d'excellentes phases stationnaires chirales pour la séparation énantiomérique en chromatographie en phase

41 - Armstrong, D.W. *Anal. Chem.* **1987**, 59, 84.

42 - Pirkle, W. H. ; House, D. W. ; Finn, J. M. *J. Chromatogr.* **1980**, 192, 143.

gazeuse⁴³ ou en chromatographie liquide haute performance⁴⁴ ou de très intéressants adjuvants aux phases mobiles en électrophorèse capillaire⁴⁵.

2.6 Les dimères de cyclodextrines.

On trouve dans la littérature de nombreuses études expérimentales et théoriques sur l'énantiodifférenciation des complexes d'inclusion de stœchiométrie 1:1 et les mécanismes de la différenciation chirale sont de mieux en mieux compris. Cependant, il existe aussi des complexes d'inclusion qui adoptent une stœchiométrie *host:guest* 2:1^{18,19,20,46}, pour lesquels aucune étude théorique n'a encore été développée. Dans l'exemple de Harada *et al.*⁴⁷ utilisant des complexes d'inclusion du 1,2-dicarbadodecaborane avec l' α -, la β - et la γ -cyclodextrine, les résultats montrent une stœchiométrie 1:1 pour la β - et γ -cyclodextrine et étonnamment, pour l' α -cyclodextrine soit une stœchiométrie 2:1 (CD:*guest*), soit 1:1 qui dépendent uniquement de la préparation du complexe d'inclusion. Les voici représentés et simplifiés sur la figure suivante (la molécule invitée est représentée par un cercle) :

43 - Schurig, V. ; Nowotny, H.-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 939.

44 - Cabrera, K. ; Wieland, G. ; Schäfer, M. *Journal of Chromatography* **1993**, 644, 396.

45 - Petersson P. ; Reese, S. L. ; Yi, G. ; Yun, H. ; Malik, A. ; Bradshaw, J. S. ; Rossiter, B. E. ; Lee, M. L. ; Markides, K. E. *J. Chromatogr. A.* **1994**, 684, 297.

46 - a) Ribó, J.M. ; Farrera, J.A. ; Valero, M.L. ; Virgili, A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 3705. b) Hurthouse, M.B. ; Smith, C.Z. ; Thornton-Pett, M. ; Utlely, J.H.P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 881. c) Nishioka, F. ; Nakanishi, T. ; Fujiwara, K. ; Tomita, K. *J. Inc. Phenom.* **1984**, 2, 701. d) Hamilton, J.A. ; Sabesan, M.N. *Acta Cryst.* **1982**, B38, 3063.

47 - Harada, A. ; Takahashi, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1352.

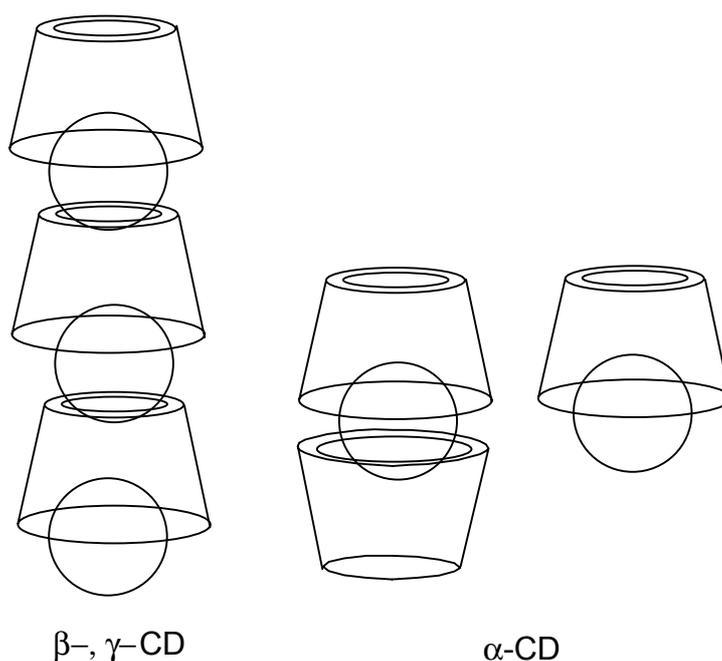


Figure 8 : Représentation schématique des complexes d'inclusion proposés par Harada *et al.*

La formation des complexes d'inclusion de stœchiométrie supérieure à 1:1 dépend de plusieurs facteurs :

- la taille de la molécule hôte.
- les propriétés de la molécule hôte (composition des fonctions chimiques, solubilité, etc.).
- les structures des cyclodextrines (ioniques, ramifiées, etc.).
- les propriétés du solvant (polarité, pH).
- le déroulement de la synthèse organique.

L'orientation d'un dimère de cyclodextrines peut être donc différente suivant la molécule invitée et les dérivés de cyclodextrines utilisés. Lorsque deux cyclodextrines se rapprochent, elles peuvent le faire suivant plusieurs géométries différentes mais, seules trois d'entre-elles ont une forte probabilité d'exister en considérant le nombre de liaisons hydrogènes formées. Elles sont nommées : Head-Head, Head-Tail et Tail-Tail (Figure 9).

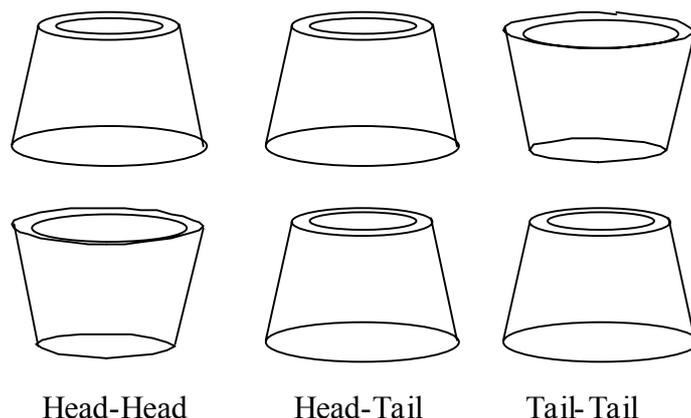


Figure 9 : Représentation de trois orientations possibles.

Pour une meilleure compréhension de la reconnaissance moléculaire, et en particulier de l'énantiodifférenciation, il est important de comprendre les processus qui interviennent pendant la formation de complexe d'inclusion, tels que l'effet de solvation, l'effet d'entropie, l'effet des interactions intramoléculaires *host:guest* ou encore l'orientation de la molécule invitée.

Il convient aussi de noter que les structures obtenues grâce à la diffraction des rayons X ne peuvent pas déduire la géométrie des dimères de cyclodextrines en milieu solvato vu le nombre et l'importance des liaisons hydrogènes intra- et intermoléculaires présentes.

