

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université 08 mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences et de la Technologie

Département : Génie des Procédés

Mémoire du Projet de fin d'étude

2^{ème} Année Master

Etude théorique du complexe d'inclusion « acide férulique/Hydroxypropyle- β -cyclodextrine » par les méthodes quantiques

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Génie des Procédés des Matériaux

Présenté par :

BENAISSA Rokaya

Sous la direction de :

Dr. MERABET Nora

2020

A mes parents

A Nassim (رحمه الله)

A toute ma famille

A tous ceux que je ne nomme pas, mais qui se reconnaîtront.

Rokaya.

Remerciements

Tout d'abord, je souhaite exprimer toute ma gratitude à « الله » qui m'a mis sur bon chemin, puis m'a guidé avec sa bienveillance jusqu'à la fin de mon parcours de master.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de recherche de chimie computationnelle et nanostructure (LCCN) à l'université 8 Mai 1945 Guelma.

*Je tiens à exprimer mes remerciements à madame **MERABET NORA** ; docteur à l'université de **GUELMA** pour m'avoir guidé durant la durée de stage avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances et sa grande expérience dans le domaine de la Chimie computationnelle.*

Je tiens aussi à exprimer mes remerciements aux membres de jury d'avoir accepté de juger mon modeste travail.

*Je tiens à adresser un remerciement immense et particulier à **IMENE** et **YASMINE** ; doctorantes au **LCCN** pour m'avoir guidé au début de mon travail avec une disponibilité sans faille et m'avoir fait bénéficier de leur connaissances*

Enfin, je tiens également à associer à ces remerciements toutes les personnes, qui m'ont soutenu tout au long de ce travail.

SOMMAIRE

Sommaire	i
Liste des figures	iv
Liste des tableaux	v
Liste des abréviations	vi
Résumé	vii
Introduction générale	1

Chapitre I : Les complexes d'inclusion

I.1. Introduction.....	4
I.2. Présentation générale et structure des cyclodextrines	4
I.3. Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines	6
I.4. Les cyclodextrines modifiées.....	6
I.5. Applications des cyclodextrines.....	8
I.6. Les complexes d'inclusion	9
I.6.1. Caractéristiques des complexes d'inclusion	10
I.6.2. Conséquences de la complexation.....	11
I.7. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines.....	11
I.7.1. Introduction.....	11
I.7.2. Les forces électrostatiques.....	12
I.7.2.1. Les interactions ioniques	12
I.7.2.2. Les interactions de Van der Waals.....	12
➤ Effet de Keesom (interactions dipôle/dipôle)	12
➤ Effet d'induction de Debye (interactions dipôle/dipôle induit)	13
➤ Effet de dispersion de London (interactions dipôle induit/dipôle induit)	13
I.7.3. Les liaisons hydrogène.....	13
I.7.4. Les interactions hydrophobes	14
I.8. L'acide férulique.....	14
I.8.1. Introduction.....	14
I.8.2. Les caractéristiques de l'acide férulique.....	15
I.9. HP- β -CD	16

Chapitre II : Modélisation moléculaire

II.1. Introduction	18
II.2. La modélisation moléculaire	18

II.2.1. Les méthodes de calculs utilisées.....	19
II.2.1.1. Méthodes quantiques	19
II.2.1.1.1. La méthode ab-initio	19
Ab-Initio : avantages et inconvénients.....	19
II.2.1.1.2. Les méthodes semi-empiriques.....	20
II.2.1.1.3. La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT).....	20
Objectif.....	21
II.2.1.1.4. Les fonctions de bases	21
II.2.1.2. Méthodes empiriques	22
II.2.1.2.1. Mécanique moléculaire.....	22
Principe de la mécanique moléculaire	23
II.2.1.3. La dynamique moléculaire	23
II.3. Méthode d'analyse de la fonction d'onde.....	23
II.3.1 : Orbitales Frontières HOMO-LUMO	24
II.3.2. Descripteurs globaux de réactivité dérivant de la DFT	25
II.3.3. Analyse NBO (Natural bond orbital).....	26
II.3.4. Analyse de Populations de Mulliken.....	27
II.4. Présentation des logiciels utilisés lors de nos calculs.....	28
II.4.1. Le logiciel de Modélisation Moléculaire.....	28
Construction, visualisation, manipulation	28
II.4.1.1. HyperChem 7.1.....	29
Fonctionnalités.....	29
II.4.1.2. Gaussian 09.....	30
Fonctionnalités.....	30
Chapitre III : Calculs,résultas et discussion	
III.1. Introduction	32
III.2. Méthodologie de calculs	32
III.3. Procédure de l'inclusion.....	33
III.4. Recherche de minimum globale	35
Energie de déformation.....	36
III.5. résultats et discussions.....	36
III.5.1. Complexation	38
III.5.1.1 Energies de complexation.....	39
III.5.1.2 Energies HOMO-LUMO.....	39
III.5.1.3 Les descripteurs globaux.....	40

III.5.1.4 Moment dipolaire.....	40
III.5.2.1 Energies de complexation.....	42
III.5.2.2 Energies HOMO-LUMO.....	42
III.5.2.3 Les descripteurs globaux.....	43
III.5.2.4 Moment dipolaire.....	43
III.5.3. Transfert de charge	45
III.5.4. Analyse NBO	46
Conclusion générale	48
References bibliographique	50

LISTE DES FIGURES

I.1 : Structure cyclique des trois principales CDs	4
I.2 : La structure tridimensionnelle de CD	5
I.3 : Structure moléculaire de la carboxyméthyl- β -Cyclodextrine (CMCD)	8
I.4 : Mécanisme de l'inclusion	9
I.5 : Représentation schématique de quelques types de stœchiométrie	10
I.6 : Structure en 2D, 3D et Crystal de l'acide férulique	15
I.7 : Poudre de l'acide férulique pure	15
I.8 : Acide férulique cru (riz).	15
I.9 : La structure chimique de HP- β -CD	16
I.10 : Structure géométrique de l'HP- β -C	17
II.1 : Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO	24
III.1 : Les structures géométriques initiales de l'AF(a), (AF- β -CD) (b) optimisé par PM3	33
III.2 : Les deux orientations de l'AF (a) et (b) respectivement pour les complexes A et B	35
III.3 : Energie d'interaction du complexe d'inclusion AF/HP- β -CD à différentes positions pour les deux orientations utilisant PM3	37
III.4 : Structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM3 pour les deux orientations	38
III.5 : Orbitales frontières HOMO et LUMO respectivement pour les complexes A (a),(a') et B(b), (b') par PM3	41
III.6 : Orbitales frontières HOMO et LUMO respectivement pour les complexes A (a),(a') et B(b), (b') par PM6	44
III.7 : Orbitales frontières HOMO (a) et LUMO(b) pour la molécule invité AF par PM6	44

LISTE DES TABLEAUX

I.1 : Propriétés physico-chimiques des trois principales cyclodextrines	6
I.2 : Caractéristiques de l'acide férulique	16
III.1 : Différentes composantes énergétiques des complexes d'inclusion A et B calculées par la Méthode PM3	39
III.2 : Différentes composantes énergétiques des complexes d'inclusion A et B calculées par la méthode PM6	42
III.3 : Charges atomiques de Mulliken de l'AF isolé et dans les complexes A et B optimisées par les méthodes PM3 (PM6)	45
III.4 : Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour le complexe A obtenues par la méthode NBO	46
III.5 : Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour le complexe B obtenues par la méthode NBO	47

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviation	Détails
α-CD	Alpha-CycloDextrine
β-CD	Bêta-CycloDextrine
γ-CD	Gamma- CycloDextrine
AF	Acide Férulique
HP-β-CD	La (2-hydroxypropyl) - β -cyclo dextrine
CDs	Cyclodextrines
DFT	Density Functional theory
PM3	Parametric Method 3
PM6	Parametric Method 6
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
NBO	Natural Bond Orbital
Sp	Single point
MQ	Mécanique Quantique
DM	Dynamique Moléculaire
MM	Mécanique Moléculaire
OM	Orbitales Moléculaires
ZDO	Zéro Differential Overlap
NDDO	Neglect Diatomic Differential Overlap
HF	Hartree-Fock
STO	Slater Type Orbital
HMO	Huckel Molecular Orbital
RMN	Résonnance Magnétique Nucléaire

Abstrait

Dans ce présent travail, nous avons investi théoriquement, la structure et les propriétés électroniques du complexe d'inclusion Acide Férulique avec l'Hydroxypropyle- β -Cyclodextrine.

Le procédé d'inclusion concerne l'Hydroxypropyle- β -cyclodextrin (HP- β -CD) et l'Acide férulique (AF), a été étudié en utilisant la méthode semi empirique de la mécanique quantique PM3, PM6, et NBO. Dans cette étude nous avons tenu compte seulement du stochiometrie 1:1.

Dans le cas de ce complexe, deux orientations sont envisagées ; l'orientation A dont le groupement alcool pénètre en premier à l'intérieure de la cavité de la HP- β -CD. Tandis que dans l'orientation B, le groupement acide pénètre en premier dans la cavité.

Les résultats semi empiriques montrent que les deux complexes formés sont thermodynamiquement favorables et que le complexe B est le plus stable avec PM6.

L'analyse NBO nous a permis d'identifier les interactions responsables de la stabilité de ces complexes qui sont de nature électrostatiques telles que : les liaisons hydrogènes, les interactions de Van Der Waals, transfert de charge..

Mots clés : AF, HP- β -CD, PM3, PM6, NBO, complexes d'inclusion, modélisation moléculaire.

Abstract

In this present work, we have investigated theoretically, the structure and electronic properties of the Ferulic Acid inclusion complex with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin.

The inclusion process is for Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) and Ferulic Acid (FA) has been investigated using the semi-empirical method of quantum mechanics PM3, PM6, and NBO. In this study we only considered stoichiometry 1: 1.

In the case of this complex, two orientations are considered; orientation A whose alcohol moiety first penetrates inside the cavity of the HP- β -CD. While in orientation B, the acidic moiety enters the cavity first.

The semi-empirical results show that the two complexes formed are thermodynamically favorable with the complex B being the most stable with PM6.

The NBO analysis allowed us to identify the interactions responsible for the stability of these complexes which are electrostatic in nature such as: hydrogen bonds, Van Der Waals interactions, charge transfer.

Keywords: AF, HP- β -CD, PM3, PM6, NBO, inclusion complexes, molecular modeling.

ملخص

في هذا العمل قمنا بالدراسة النظرية للهيكل والخصائص الإلكترونية لمركب إدراج حمض الفيروليك مع هيدروكسي بروبيل-بيتا-سيكلودكسترين

تمت دراسة عملية الإدراج ، التي تشمل هيدروكسي بروبيل-بيتا-سيكلودكسترين (HP- β -CD) وحمض الفيروليك (FA) ، باستخدام الطريقة شبه التجريبية لميكانيكا الكم PM3 و PM6 و NBO. في هذه الدراسة ، نظرنا فقط في قياس العناصر المتكافئة 1:1.

في حالة هذا المجمع، يتم النظر في إتجاهين؛ الإتجاه A الذي يخترق جزء الكحول أولاً داخل تجويف HP- β -CD. بينما في الإتجاه B، تدخل الجزء الحمضي التجويف أولاً.

تظهر النتائج شبه التجريبية أن المركبين المتكونين مفضلان من الناحية الديناميكية الحرارية وأن المركب B هو الأكثر استقراراً بواسطة PM6.

سمح لنا تحليل NBO بتحديد التفاعلات المسؤولة عن استقرار هذه المجمعات ذات الطبيعة الكهروستاتيكية مثل: روابط الهيدروجين ، تفاعلات Van Der Waals ، نقل الشحنة.

الكلمات المفتاحية: AF، HP- β -CD، PM3، PM6، NBO، مجمعات الإدراج، النمذجة الجزيئية.

Introduction Générale

Introduction générale

Ces derniers temps de nombreux groupes de recherche de diverses disciplines (synthèse organique, biochimie, chimie supramoléculaire etc...) ont marqué des progrès significatifs dans l'étude des grands systèmes moléculaires.

Dans ce contexte, la chimie supramoléculaire a été considérée comme l'une des plus importantes et les plus prometteuses de la science moderne. La formation et la stabilisation des structures supramoléculaires est basée principalement sur des interactions intermoléculaires telles que les forces électrostatiques, liaisons hydrogènes et les interactions de Van Der Waals.

De nombreuses études expérimentales et théoriques ont été réalisées ces dernières années pour mieux prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires des systèmes supramoléculaires. Une combinaison entre les approches, expérimentale et théorique, s'est avérée très efficace dans la résolution des problèmes liés à la formation des complexes d'inclusion

Les complexes d'inclusions formés à partir des cyclodextrines sont considérés parmi les structures les plus intéressantes en raison de la diversité des structures et le nombre important de leurs applications.

Le 2-hydroxypropyl- β -CD (HP- β -CD), est plus soluble dans l'eau et moins toxique que le β -CD naturel, et convient mieux aux applications pharmaceutiques. Certaines études récentes ont rapporté l'encapsulation de l'AF par HP- β -CD afin d'augmenter sa stabilité à la lumière et sa capacité antioxydante pour les applications de protection solaire cosmétique.

Une étude expérimentale du complexe d'inclusion FA-HP- β -CD a été rapportée pour des applications hépatiques dans lesquelles l'AF agit comme un médicament hépato protecteur. Par conséquent, le but de cette étude était d'étudier l'effet protecteur du complexe d'inclusion FA-HP- β -CD pour le foie à la fois in vitro et in vivo. Le complexe d'inclusion FA-HP- β -CD est préparé sous un rapport 1 :1 de FA à HP- β -CD [1]

Notre objectif est de confirmer l'étude expérimentale par une étude computationnelle en expliquant la nature des interactions intermoléculaires impliquées dans la formation de ces complexes.

Ainsi, la première partie de ce mémoire est divisée en deux chapitres. Une description des molécules utilisées : HP- β -cyclodextrine, AF et les complexes d'inclusion est développée dans **le premier chapitre**.

Un bref aperçu bibliographique sur les méthodes de la **Modélisation moléculaire**, est exposé dans **le deuxième chapitre**.

La deuxième partie du manuscrit présente une analyse des résultats computationnels obtenus dans cette étude.

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

Chapitre I

Les complexes d'inclusion

Chapitre I : Les complexes d'inclusion

I.1. Introduction

La molécule-cage est une molécule capable d'encapsuler d'autres molécules. En chimie supramoléculaire, la liaison hôte (récepteur) / invité (substrat) fait intervenir les différentes sortes d'interactions non-covalentes citées ci-dessous, en plus des facteurs morphologiques comme les effets de cavité (taille) et les capacités d'entrée et de sortie de l'invité dans la molécule cage, peuvent également intervenir.

En chimie supramoléculaire, on rencontre plusieurs types de molécules cages (hôtes) naturelles et synthétiques comme les cyclodextrines, les cucurbituriles, les fullerènes...etc.

I.2. Présentation générale et structure des cyclodextrines

Les cyclodextrines (CD) naturelles ou chimiquement modifiées font partie de la famille des « molécules-cage ». Les cyclodextrines sont des molécules cycliques constituées de sous-unités glucopyranose liées en α -(1,4) (des oligosaccharides cycliques). Ces produits naturels provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon par la bactérie *Bacillus macerans*, ont été découverts en 1891 par Villiers. Les trois cyclodextrines naturelles les plus courantes se composent de 6, 7 ou 8 unités α -D-glucopyranose en configuration chaise reliées entre elles par des liaisons α -1,4. [2-4]

Elles sont dénommées respectivement α -, β - et γ -cyclodextrine. Des familles de plusieurs dizaines de sous-unités ont été synthétisées dans des buts de recherche.

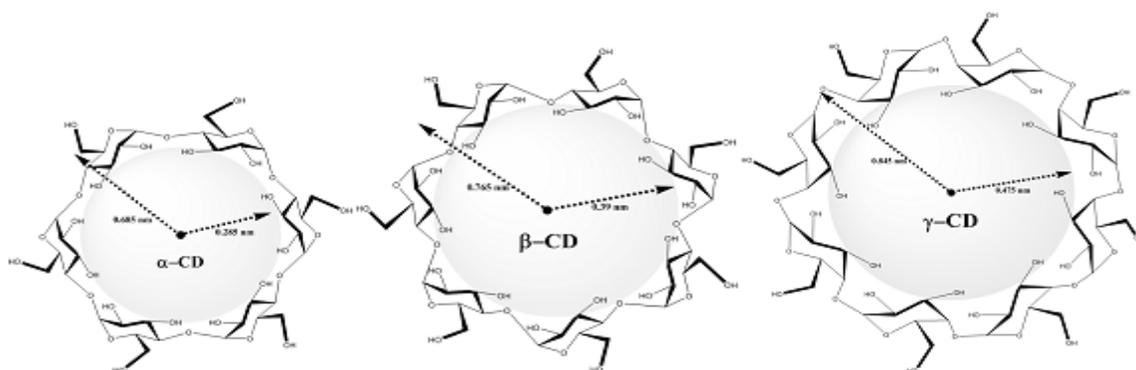


Figure I.1 : Structure cyclique des trois principales CDs.

Leur structure en trois dimensions apparaît sous la forme d'un cône tronqué à l'extérieur duquel se trouvent les groupements hydroxyles. La partie extérieure est donc hautement hydrophile.

Les hydroxyles secondaires portés par les carbones C2 et C3 se situent sur le côté le plus large du cône appelé face secondaire tandis que les hydroxyles primaires en C6 se trouvent du côté le plus étroit (face primaire). L'intérieur de la cavité est constituée par des atomes d'hydrogène portés par les carbones C3 et C5 ainsi que par les atomes d'oxygène participant à la liaison glycosidique, ce qui lui confère un caractère apolaire (hydrophobe).

Les CDs comprennent une famille d'oligosaccharides cycliques fabriqués à partir de la dégradation de l'amidon. Les CDs α , β , et γ sont les plus courant et consistent en 6, 7, ou 8 unités D-glucopyranosiques [5-6] respectivement.

Les CDs présentent des extérieurs hydrophiles et des intérieurs apolaires, ce qui les rend solubles dans l'eau et crée un microenvironnement hydrophobe dans leur cavité. Cette caractéristique unique permet aux CDs d'être utilisés pour augmenter la solubilité et donc la bioactivité des composés insolubles dans l'eau en les encapsulant dans les cavités hydrophobes des CDs.

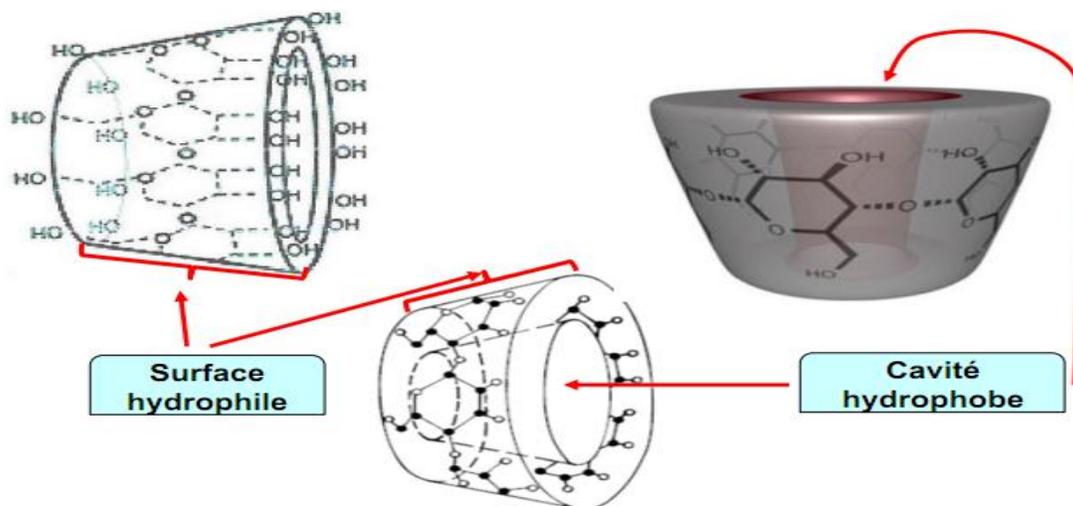


Figure I.2 : La structure tridimensionnelle de CD.

Les cyclodextrines se trouvent sous forme hydratée à l'état solide. La teneur en eau à l'équilibre dépend des conditions de cristallisation et de la nature de la cyclodextrine.

I.3. Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines

Les principales caractéristiques structurales et physico-chimiques de l' α -, la β - et la γ -CD sont regroupées dans le tableau ci-dessous : [7]

Tableau I.1 : Propriétés physico-chimiques des trois principales cyclodextrines.

Propriété	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unité glucose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau (g/100mL)	14.5	1.85	23.3
Diamètre de la cavité (Å)	4.3-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
Hauteur du tore (Å)	7.9±0.1	7.9±0.1	7.9±0.1
Volume approximatif de la cavité (Å ³)	174	262	427
Nombre de molécules d'eau retenues dans la cavité	6-8	12	13
pKa, 25°C	12.332	12.202	12.081

I.4. Les cyclodextrines modifiées

Parmi les trois cyclodextrines natives les plus courantes (α -, β -, γ -CD), la β -CD est de loin la moins coûteuse. Toutefois, son utilisation est généralement limitée en raison de sa faible solubilité aqueuse [8]. La modification chimique des CD permet d'obtenir des dérivés possédant des propriétés physico-chimiques différentes de celles des CD natives et d'élargir ainsi leurs champs d'application.

Les objectifs de ces modifications sont :

- ✚ L'augmentation de la solubilité aqueuse.
- ✚ La modification de la capacité de complexation (constante de stabilité, sélectivité).

- ✚ L'introduction de groupements à fonctions spécifiques (catalytique, complexation de cations métalliques, etc.)

Ces modifications chimiques portent sur :

- ❖ La substitution d'un ou de plusieurs groupements hydroxyles par des halogènes, des groupements amines...
- ❖ L'oxydation des alcools primaires pour former des aldéhydes ou des acides carboxyliques.
- ❖ La substitution nucléophile interne avec formation d'époxyde.
- ❖ La substitution d'un ou de plusieurs atomes d'hydrogène (des hydroxyles primaires ou secondaires) pour former des éthers ou des esters.

Il s'agit des modifications les plus courantes.

Les CD modifiées les plus étudiées et utilisées sont l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPCD), la méthyl- β -cyclodextrine (MCD) et la carboxyméthyl- β -Cyclodextrine (CMCD). Ces molécules sont obtenues par substitution de certains hydroxyles par des groupements hydroxypropyl ($-\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$), méthyl ($-\text{CH}_3$), et carboxyméthyl ($-\text{CH}_2\text{COOH}$).

Ces cyclodextrines substituées ont des performances et des coûts sensiblement différents de ceux de la forme native. Ces molécules chimiquement modifiées ont des masses molaires moyennes qui correspondent à des indices molaires moyens de substitution. Elles possèdent une spécificité et une solubilité aqueuse relativement importante qui peut être de l'ordre de 100 à 1000 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ [9]. La figure I.3 présente, pour exemple, la structure de la CMCD, une cyclodextrine modifiée avec un degré de substitution d'environ 1 (une fonction carboxylique par unité glucose).

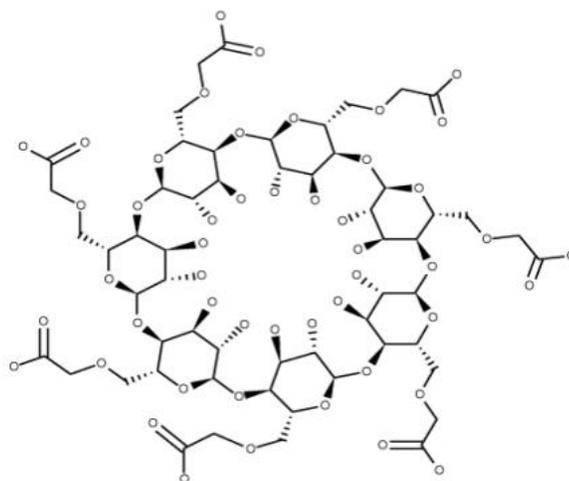


Figure I.3 : Structure moléculaire de la carboxyméthyl- β -Cyclodextrine (CMCD).

I.5. Applications des cyclodextrines

Grâce à leur toxicité nulle [10]. Le champ d'utilisation des cyclodextrines est très large. De nombreuses applications, qui utilisent en général la capacité complexant 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.
- Séparateurs énantiomériques en électrophorèse capillaire, en chromatographie en phase gazeuse, en chromatographie liquide haute performance.
- Modèles d'enzyme 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.

I.6. Les complexes d'inclusion

Un complexe d'inclusion est une espèce chimique constituée par l'association de deux ou plusieurs molécules. La molécule hôte est capable d'inclure la molécule invitée dans sa cavité, ce qui résulte en une encapsulation stable sans formation de liaison covalente.

La propriété complexante des cyclodextrines avec des molécules de dimensions inférieures à celle de leurs cavités, est attribuée au caractère amphiphile que présentent ces dernières. Le terme « complexe d'inclusion » a été présenté en 1950 [11].

En solution aqueuse, la cavité apolaire de la CD est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorables (interactions polaire / apolaire). Ces molécules d'eau pourront donc être facilement substituées par une "molécule invitée" appropriée, moins polaire que l'eau (Figure I.4)

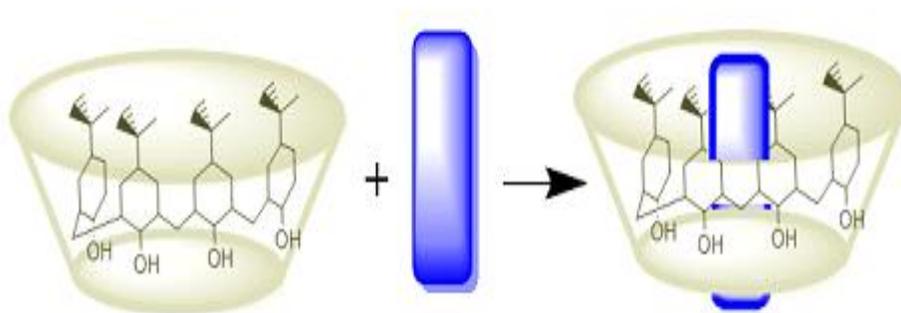


Figure I.4 : Mécanisme de l'inclusion.

Généralement, la formation du complexe suppose une bonne convenance entre la taille de la molécule invitée et celle de la cyclodextrine (la molécule hôte).

Il existe dans la littérature de nombreux exemples d'inclusion avec divers arrangements structuraux. Souvent les complexes d'inclusion ont une stœchiométrie hôte/invitée, mais suivant la taille du substrat, deux cyclodextrines sont parfois nécessaires pour l'encapsuler complètement. Cependant on distingue les complexes d'inclusion (hôte/invitée) et les complexes d'association [12-18].

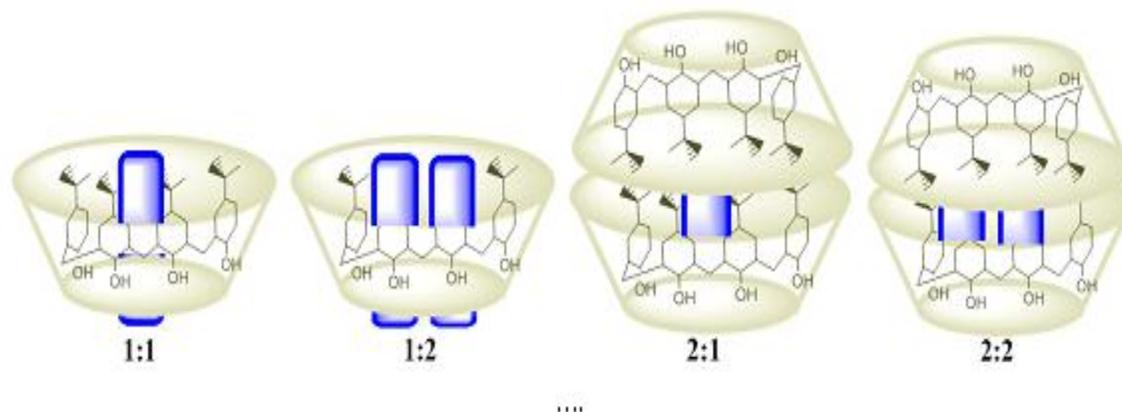


Figure I.5 : Représentation schématique de quelques types de stœchiométrie.

Le phénomène d'inclusion ne nécessite pas l'intervention des catalyseurs biologique (enzymes), il est dû essentiellement aux propriétés chimiques, électriques et géométriques des molécules concernées par la complexation.

Elle est effectuée grâce à plusieurs types de liaisons chimiques faibles, dont les forces électrostatiques, les interactions de van der Waals, la liaison hydrogène et les interactions hydrophobes que nous proposons de les décrire dans ce chapitre.

I.6.1. 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 complexes (association ou inclusion), la bi ou multimodalité, la conformation de la molécule incluse, la géométrie du complexe formé, l'énantio différenciation 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.

I.6.2. Conséquences de la complexation

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des molécules hôtes constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer [19-21]

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

I.7. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines

I.7.1. Introduction

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 liaison faible est la liaison hydrogène : $\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O} \cdots \text{HOH}$. Ce type de liaison de faible énergie de dissociation (de l'ordre de la dizaine de kJ/mol) peut être rompu 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 hélice [22].

Comprendre les interactions non covalentes est d'une grande importance en chimie supramoléculaire et biochimie. A la différence des systèmes naturels, les systèmes « hôte-invité»

synthétiques peuvent être décrits et analysés, expérimentalement et théoriquement, d'une manière précise. Les liaisons faibles ou non covalentes constituent la « boîte à outils » de la chimie supramoléculaire.

Elles sont le plus souvent basées sur des interactions de nature électrostatique. On peut citer à ce titre les interactions ioniques, les interactions π - π entre systèmes aromatiques), les interactions de Van der Waals (entre un dipôle permanent et un dipôle induit), les liaisons hydrogène et les interactions hydrophobes.

I.7.2. Les forces électrostatiques

I.7.2.1. Les interactions ioniques

Les interactions ioniques jouent un rôle primordial aussi bien dans les systèmes supramoléculaires synthétiques que dans de nombreux processus biologiques [23]. Les interactions entre molécules portant ces charges électriques sont régies par la loi de Coulomb. Elles se présentent sous des formes variables (paire d'ions, dipôle/dipôle, ion/dipôle, dipôle/quadrupôle, ...). Elles sont régies par l'énergie de Coulomb.

I.7.2.2. Les interactions de Van der Waals

Les interactions entre molécules neutres se forment à partir d'interactions électrostatiques entre dipôles permanents et/ou dipôles induits. Ces forces sont responsables d'interactions multiples entre atomes voisins non liés et sont appelées communément force de Van der Waals. On englobe sous le nom de liaison de Van der Waals trois types d'interactions intermoléculaires : les effets de Keesom, d'induction de Debye et de dispersion de London [24].

➤ **Effet de Keesom (interactions dipôle/dipôle)**

Lorsque, dans une molécule neutre, les barycentres des charges positives et des charges négatives ne coïncident pas, on dit que la molécule est polaire et qu'elle possède un moment de dipôle électrique dirigé de la charge négative vers la charge positive. Deux molécules polaires de moments dipolaires non nuls peuvent trouver des positions favorables pour maximiser l'attraction entre elles.

➤ **Effet d'induction de Debye (interactions dipôle/dipôle induit)**

Une molécule polaire de moment permanent induit une déformation du nuage électronique des molécules apolaires voisines sous l'effet de son champ électrique E .

Cette déformation du nuage électronique est caractérisée par la polarisabilité de la molécule qui augmente avec le nombre d'électrons de la molécule. Cette molécule apolaire acquiert ainsi un moment dipolaire induit. Ce dipôle induit interagit avec le dipôle permanent de la première molécule et les deux molécules s'attirent.

➤ **Effet de dispersion de London (interactions dipôle induit/dipôle induit)**

Dans le cas des molécules apolaires, le mouvement des électrons de la molécule peut créer un moment de dipôle instantané qui peut polariser les molécules adjacentes et produire un moment de dipôle induit.

Ces deux dipôles instantanés varient très rapidement au cours du temps et peuvent interagir ensemble. Les forces de London sont très faibles, cependant le grand nombre de contacts interatomiques dans les systèmes supramoléculaires fait que les forces de London jouent un rôle important dans la détermination de leurs conformations.

I.7.3. Les liaisons hydrogène

L'origine de la liaison hydrogène est essentiellement électrostatique et de type dipôle/dipôle induit [25]. L'énergie totale d'une liaison hydrogène est en fait décomposée en plusieurs contributions de nature différente : électrostatique, polarisation, transfert de charge, dispersion [26], mais est dominée par sa contribution électrostatique à longue distance.

Ainsi, un atome d'hydrogène porté par un atome fortement électronégatif va porter une fraction de charge positive qui polarisera fortement une autre molécule possédant un doublet non liant.

L'interaction forte entre le dipôle et le dipôle induit entraînera leur alignement et une grande proximité des atomes considérés par rapport aux interactions typiques de Van der Waals. La liaison hydrogène est donc fortement dirigée et d'énergie supérieure aux liaisons de Van der Waals.

I.7.4. Les interactions hydrophobes

Les effets hydrophobes sont également à prendre en considération [27]. Souvent considérés comme une force, les effets hydrophobes sont en fait la manifestation de l'exclusion des grosses molécules ou particules des solvants polaires (souvent l'eau). Ces effets ont un rôle très important dans la complexation de molécules organiques par des hôtes macrocycliques dans l'eau et peuvent être divisés en deux composantes : entropique et enthalpique.

- L'effet hydrophobe enthalpique consiste en la stabilisation des molécules d'eau qui ne solvatent plus l'hôte après la complexation avec le substrat.
- L'effet hydrophobe entropique consiste en la plus grande continuité dans la structure du solvant après complexation entre la molécule hôte et la molécule invitée.

I.8. L'acide férulique

I.8.1. Introduction

L'acide férulique (4-hydroxy-3-methoxy-acide cinnamique) de la formule ($C_{10}H_{10}O_4$) appartient à la famille des acides phénoliques et est abondant dans les aliments courants comme le riz, le blé, les fruits et les légumes.

Ces dernières années, plusieurs études ont montré que l'AF présente une grande variété de propriétés biologiques, notamment antioxydante, hépato protectrice, anti carcinogène, anti inflammatoire et la prévention de la maladie d'Alzheimer et les maladies cardiovasculaires.

Cependant, la disponibilité du FA n'est pas optimale en raison de sa solubilité aqueuse limitée. Plusieurs méthodes ont été développées pour augmenter la biodisponibilité de l'AF et renforcer son effet cytoprotecteur, soit en piégeant l'AF dans les nanoparticules lipidique solides, soit en liant des fragments organiques à l'AF pour crée un pro-pro-médicament.

En plus de l'utilisation de nanoparticules lipidiques solides et de la forme pro-pro-médicament pour augmenter la biodisponibilité de l'AF.

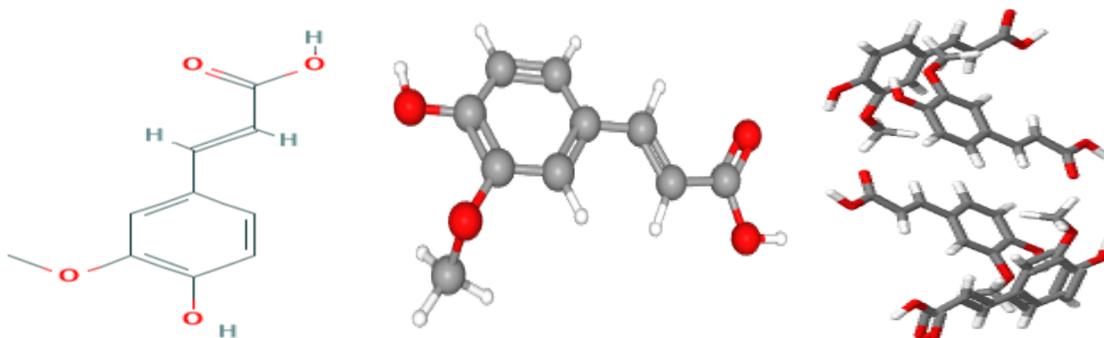


Figure I.6 : Structure en 2D, 3D et Crystal de l'acide férulique.



Figure I.7 : Poudre de l'acide férulique pure.



Figure I.8 : Acide férulique cru (riz).

I.8.2. Les caractéristiques de l'acide férulique

Les caractéristiques de l'acide férulique sont représentées dans le **tableau I.2**.

Tableau I.2: Caractéristiques de l'acide férulique

Nom UICPA	acide 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-2-énoïque
Synonymes	-acide 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl) acrylique -acide 3-méthoxy-4-hydroxycinnamique
Origine	Synthétique et/ou naturelle (végétale)

Parties utilisées	Parois cellulaires des graines de riz, avoine, blé...
Forme galénique usuelle	Sérum, crème
Propriétés cosmétiques	Antioxydant, antimicrobien...
Formule brute	$C_{10}H_{10}O_4$
Masse moléculaire	194,18 g / mol
pKa	4.58

I.9. HP- β -CD

La (2-hydroxypropyl) - β -cyclo dextrine (**Figure I.7**), un dérivé d'hydroxyalkyle, trouve une application comme véhicule de formulation qui est utilisé pour améliorer la solubilité des médicaments dans des solutions aqueuses pour la délivrance réussie d'agents médicaux à des systèmes biologiques.

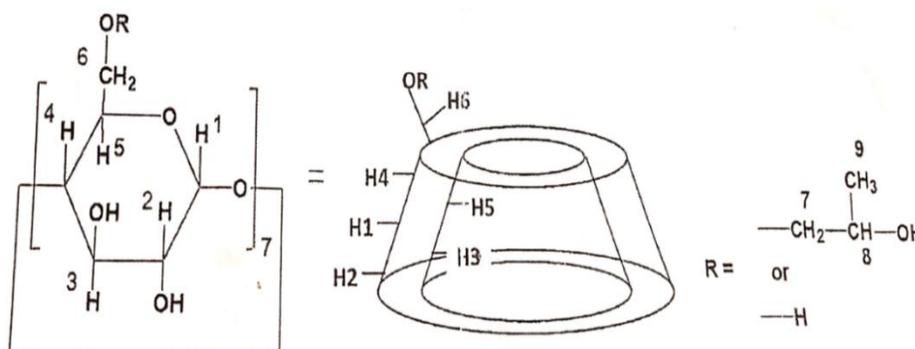


Figure I.9 : La structure chimique de HP- β -CD.

Il est généralement utilisé comme substitut des α -, β - et γ -cyclodextrines.

Le 2-hydroxypropyl- β -CD (HP- β -CD), est plus soluble dans l'eau et moins toxique que le β -CD naturel, et convient mieux aux applications pharmaceutiques. Certaines études récentes ont rapporté l'encapsulation de l'AF par HP- β -CD afin d'augmenter sa stabilité à la lumière et sa capacité antioxydant pour les applications de protection solaire cosmétique.

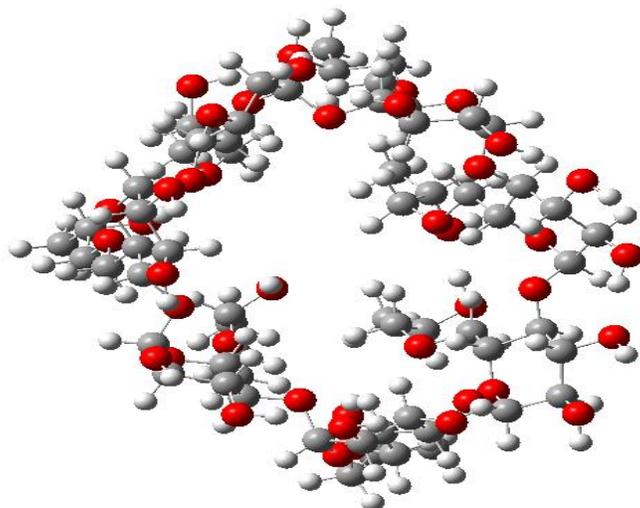


Figure I.10 : Structure géométrique de l'HP- β -CD.

Un complexe d'inclusion composé d'AF et de cyclodextrines (CDs) peut fournir une méthode alternative pour atteindre le même objectif.

Chapitre II
Modélisation moléculaire

Chapitre II : Modélisation moléculaire

II.1. Introduction

Les travaux effectués au début du vingtième siècle par Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger, et Heisenberg ont abouti à l'élaboration de la mécanique quantique.

L'application des principes de cette mécanique aux systèmes chimiques (molécules) a donné naissance à une nouvelle discipline, appelée aujourd'hui, chimie quantique.

La chimie quantique décrit la structure moléculaire comme une série de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons. Elle s'appuie sur la résolution de l'équation de Schrödinger décrivant les interactions électroniques à l'intérieur d'une structure moléculaire.

L'un des principaux avantages de la mécanique quantique, par rapport aux autres techniques de modélisation moléculaire, est qu'elle ne fait appel qu'à un nombre minimal d'approximations et considère de manière explicite les électrons de la molécule étudiée.

Cela permet le calcul ab-initio (c'est-à-dire à partir des fondements de la mécanique quantique) de propriétés importantes telles que les charges atomiques, la topologie et l'énergie des orbitales frontières, les populations de recouvrement interatomiques ou encore le potentiel électrostatique moléculaire.

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde Ψ . Celle-ci n'a pas de signification physique en tant que telle, mais son carré caractérise la probabilité de trouver un électron dans un volume donné.

II.2. La modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire se sert pour simuler des systèmes moléculaires [28], des méthodes de calculs théoriques telles que la mécanique quantique (MQ) (ab initio ou semi empirique), la dynamique moléculaire (DM), la mécanique moléculaire (MM) et, depuis quelques années, l'association MQ/MM qui paraît très porteuse.

La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant de dessiner, afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules. Elle permet aussi de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules.

II.2.1. Les méthodes de calculs utilisées

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en deux catégories [29]

- ✚ les méthodes quantiques.
- ✚ les méthodes empiriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire).

II.2.1.1. Méthodes quantiques

Ces méthodes sont basées sur le calcul des orbitales moléculaires (OM). Leur complexité augmente rapidement avec le nombre d'électrons.

La chimie quantique repose essentiellement sur les méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger [30], qui décrit le mouvement des électrons et des noyaux d'un système moléculaire. Cette équation dans le cas stationnaire indépendante du temps s'écrit :

$$\hat{H} \Psi = E \Psi$$

Où

- \hat{H} est l'opérateur hamiltonien non relativiste du système,
- Ψ est la fonction d'onde du système,
- E est l'énergie totale du système.

II.2.1.1.1. La méthode ab-initio

Elle se base sur la résolution de l'équation de Schrodinger. Dans une première approximation les mouvements des noyaux sont séparés de ceux des électrons, c'est l'approximation de Born Oppenheimer.

Ab-Initio : avantages et inconvénients

- Plus performantes que l'additivité de groupements.
- Prise en compte de toutes les espèces comportant des atomes des première, deuxième et troisième périodes du tableau périodique.
- Estimation des données thermodynamiques des radicaux, ions et espèces excitées.
- Méthodes « compliquées ».
- Temps de calcul longs.
- Utilisation de cycles thermodynamiques basés sur un certain nombre d'espèces de référence.

II.2.1.1.2. Les méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger de dispositifs à plusieurs électrons. Contrairement aux méthodes ab-initio, les méthodes semi-empiriques utilisent des données ajustées sur des résultats expérimentaux pour simplifier les Calculs. La longueur et la difficulté des calculs est en grande partie due aux intégrales bioélectroniques qui apparaissent aux cours du processus de résolution [31].

Les particularités des méthodes semi-empiriques sont :

- Seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs (cette approximation se base sur le fait que ce sont les électrons de valence qui interviennent dans les liaisons chimiques et définissent donc les propriétés du système).
- Un grand nombre d'intégrales bioélectroniques sont négligées (celles à 3 et 4 centres dont la valeur est souvent voisine de zéro).
- Les intégrales restantes sont remplacées par des paramètres empiriques.

Les méthodes semi-empiriques sont fondées sur deux types d'approximations qui portent essentiellement sur l'évaluation des intégrales bioélectroniques [32]. Ainsi on distingue l'approximation **ZDO** (Zéro Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre les paires d'orbitales différentes. Une deuxième approximation nommée **NDDO** (Neglect Diatomic Differential Overlap) dans laquelle les interactions électron-électron sont prises en compte seulement si les orbitales atomiques sont situées sur des atomes différents. Basé sur ces types d'approximations, plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées telles que CNDO, MNDO, NDDO, ...etc. Les méthodes les plus connus sont *Austin Model 1 AM* [33] et *Parametrization Model 3 PM3* qui offrent des avantages. [34]

II.2.1.1.3. La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

Au cours des trente dernières années, la Théories de la Fonctionnelle de le Densité DFT (Density Functional Theory), venant compléter les méthodes HF et Post HF, s'est révélée comme particulièrement performante. Cette approche présente plusieurs avantages qui facilitent son utilisation dans différents domaines, surtout en chimie et sciences des matériaux.

- D'abord, elle inclut dans son formalisme une grande part de la corrélation électronique.
- Elle peut être appliquée à des systèmes aussi différents que les matériaux covalents, ioniques.
- L'aspect mono-électronique permet de donner une interprétation chimique de la fonction d'onde.

Dans le cas des méthodes Hartree-Fock, il s'agissait d'exprimer l'énergie du système en fonction de la fonction d'onde Ψ , alors que dans le cas de la DFT, l'énergie sera une fonctionnelle de la densité électronique ρ du système.

Objectif

L'objectif principal de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs. Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de $3N$ variables (où N est le nombre total de particules du système), la densité est seulement fonction de trois variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter tant mathématiquement que conceptuellement. Le principe de la DFT consiste en une reformulation du problème quantique à N corps en un problème monocorps (ou, à la rigueur, bi-corps si l'on considère les problèmes de spin) avec pour paramètre la densité électronique. L'idée centrale de la DFT est que la seule densité électronique de l'état fondamental du système détermine entièrement les valeurs moyennes des observables, comme l'énergie [35].

La DFT trouve ses origines dans le modèle développé par Llewellyn Thomas et Enrico Fermi à la fin des années 1920. Néanmoins il faudra attendre le milieu des années 1960 et les contributions de Pierre Hohenberg, Walter Kohn et Lu Sham pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode actuelle [36].

II.2.1.1.4. Les fonctions de bases

L'approximation de base est que la fonction d'onde totale est un déterminant Slater et l'expression résultante des orbitales moléculaire est une combinaison linéaire de la base des orbitales atomiques (MO-LCAO). En d'autres termes, un calcul *ab initio* peut être lancé une fois qu'une base LCAO est choisie. Mathématiquement, n'importe quel ensemble de fonctions peut constituer une base pour un calcul *ab initio*. Cependant, il y a deux choses principales à

considérer dans le choix de la base. Le premier désire est d'employer les fonctions les plus efficaces et les plus précises possibles, de sorte que l'expansion exige les quelques limites possibles pour une représentation précise d'une orbitale moléculaire. Le second est la vitesse du calcul de l'intégrale bi-électronique.

L'équation de Schrödinger qui décrit un atome d'hydrogène a une solution exacte pour la fonction d'onde de la forme $\exp(-ar)$. Ces orbitales de type de Slater (STO) sont de bonnes fonctions de base. Cependant, il est très difficile de calculer analytiquement les intégrales requises bi-centré ou multi-centré en utilisant une base des fonctions de type STO.

II.2.1.2. Méthodes empiriques

Les méthodes empiriques, comme par exemple, le **Huckel Molecular Orbital** (HMO) or **Extended Huckel Theory** (EHT) réduisent considérablement les temps de calcul en le réduisant aux parties "nécessaires" ou "intéressantes". Ces méthodes utilisent des approximations très grossières qui produisent des grandes erreurs de calcul, et donc ne sont employées que très rarement.

II.2.1.2.1. Mécanique moléculaire

L'expression "Mécanique Moléculaire" (MM) désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, a priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La MM est apparu en 1930, mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants. Aujourd'hui, la MM est utilisé pour interpréter les données de RMN. L'avantage principal de la MM par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs. Ceci est dû à une simplification des équations du champ de forces ; il est donc possible de traiter des systèmes moléculaires très grands. En revanche, cette méthode ne prend pas en compte la structure électronique moléculaire. Il est donc impossible d'étudier des systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants. Ainsi, la validité des résultats (résultats des énergies) ne dépend que de la paramétrisation originale des constantes internes au champ de force.

De plus, la valeur de l'énergie stérique obtenue en MM n'a aucun sens physique dans l'absolu; c'est uniquement la comparaison entre deux valeurs obtenues pour deux conformations différentes qui peut être interprétée.

Cette technique calcule l'énergie des atomes (et non plus des électrons) au moyen d'approximations semi classiques. La simplification considérable des calculs qui en résulte permet de travailler sur des molécules de grande taille, telles que les macromolécules biologiques (protéines, acides nucléiques), ou sur des systèmes comportant un grand nombre de molécules.

Principe de la mécanique moléculaire

L'une des méthodes empiriques qui utilisent le champ de force moléculaire est la mécanique moléculaire, qui est un outil informatique mis à la disposition du chimiste pour appréhender la structure 3D des molécules et les propriétés physico-chimiques associées. La mécanique moléculaire s'est largement développée pour permettre de déterminer la conformation des molécules, leurs propriétés thermodynamiques et leurs spectres vibrationnels. C'est une méthode empirique résultant de l'ajustement (filtrage) de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples.

La mécanique moléculaire représente les atomes par des sphères et les liaisons entre les atomes par des ressorts. Cette théorie présente donc la molécule comme une espèce de modèle moléculaire flexible [37]. Les calculs de la mécanique moléculaire constituent une méthode d'analyse conformationnelle quantitative. Le but de la mécanique moléculaire est de prédire l'énergie associée à une conformation donnée d'une molécule. Bien que cette énergie n'ait aucun sens physique, les différentes conformations d'une même molécule peuvent être comparées aux propriétés physiques observables expérimentalement.

II.2.1.3. La dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire a pour but de calculer les mouvements des molécules, le plus souvent à partir des énergies de la mécanique moléculaire, en appliquant les lois de la mécanique classique.

Elle permet de simuler l'évolution des systèmes dans le temps.

II.3. Méthode d'analyse de la fonction d'onde

Après la résolution de l'équation de Schrödinger, il faut donner un sens chimique à ces résultats. Il existe plusieurs méthodes pour relier la fonction d'onde et l'énergie.

Par exemple, la notion de distribution de charge moléculaire ou encore à différents termes d'interaction énergétiques entre fragments d'une même molécule. Nous allons présenter quelques méthodes d'analyse de la fonction d'onde dans ce qui suit.

II.3.1 : Orbitales Frontières HOMO-LUMO

Lorsque deux atomes se combinent, deux orbitales atomiques donnent naissance à deux orbitales moléculaires: une orbitale d'énergie inférieure (orbitale liante) et une autre orbitale d'énergie supérieure (orbitale antiliante). Si n_A et n_B sont les nombres des OM de A et B, le calcul des OM revient alors à traiter $n_A n_B$ problème à deux orbitales. Une première simplification peut être faite en remarquant qu'une interaction à 2 électrons est stabilisante et une interaction à 4 électrons est déstabilisante. Fukui (prix Nobel 1981) a alors introduit en 1952 une approximation [38] puisque plus les orbitales sont proche, plus leurs interaction est forte, on ne considèrera que les interactions correspondantes aux deux paires d'OM occupées vacantes les proche, et on négligera tout le reste.

La plus haute OM occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO) sont appelées par Fukui orbitales frontières car elles séparent les orbitales occupées des orbitales vacantes (figure II.1).

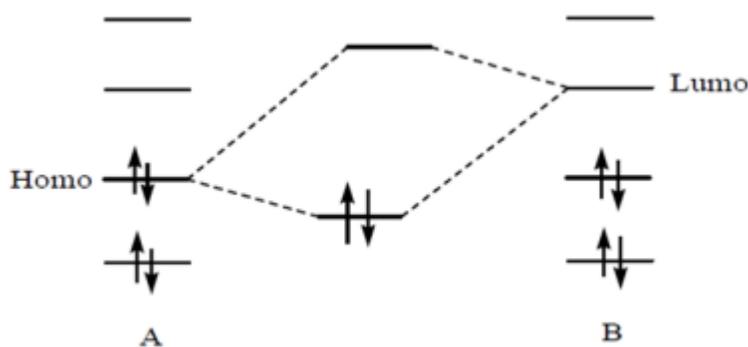


Figure II.1 : Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.

Le problème devient encore plus simple dans le cas d'une réaction à fort caractère ionique. En effet, un réactif nucléophile (ou n'importe quel composé riche en électrons) donne facilement des électrons. Il réagit donc essentiellement par son HOMO, qui est particulièrement haute en énergie. Inversement, un réactif électrophile (composé pauvre en électrons) tend à recevoir des électrons qu'il ne pourra loger que dans une orbitale vacante. Un électrophile réagit par

conséquent essentiellement par sa LUMO qui est basse en énergie. La stabilisation dépend de l'écart énergétique HOMO-LUMO et du recouvrement entre les orbitales en interaction.

II.3.2. Descripteurs globaux de réactivité dérivant de la DFT

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, la mollesse, l'électrophilicité, ...etc. La DFT est fondée sur le principe variationnel. En effet, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique.

Les descripteurs globaux qui sont entre autre l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η) et l'indice de l'électrophilie (ω) ont été calculés en utilisant les énergies des orbitales frontières EHOMO (comme l'énergie d'ionisation) et ELUMO (comme l'affinité électronique). Ces descripteurs sont indépendants de l'espace, donc ils prennent la même valeur en tout point du système auquel ils se rapportent. Ils permettent donc de décrire la stabilité ou la réactivité globale d'une molécule.

Le potentiel électrochimique (μ) qui est un descripteur global, est lié à l'électrophilicité et la nucléophilie d'une molécule. Il est l'inverse de l'électronégativité de Mulliken (χ) En tenant compte des énergies de la HOMO et de la LUMO correspondant au théorème de Koopmans, le potentiel électrochimique peut être en fonction de l'énergie du potentiel d'ionisation (PI) et de la première affinité électronique (AE) comme suit :

$$\mu = \frac{1}{2} [\text{PI} + \text{AE}] = \frac{1}{2} [E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}] = -\chi$$

La dureté globale (η), exprime la résistance de la molécule au transfert de charge qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte, elle mesure donc la stabilité de la molécule.

$$\eta = \frac{1}{2} [E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}]$$

La question posée est ainsi de savoir combien un électrophile pouvait acquérir d'électrons, s'il était immergé dans une mer d'électron libre. La valeur du nombre d'électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découlerait, permettrait de comparer le pouvoir électrophile de

deux espèces. Soit donc un électrophile, la variation de son énergie électronique lors d'un transfert de charge à potentiel externe constant.

La mollesse (s) est donnée par l'équation :

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

Des études expérimentales menées en 1998, ont conduit à penser que l'indice d'électrophilicité (ω) pouvait être un bon descripteur de la réactivité d'une molécule.

L'électrophilicité est définie par la capacité d'une molécule à se lier fortement à une entité nucléophile par un transfert d'électrons. Autrement-dit c'est la capacité d'acquérir des électrons pour se stabiliser.

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

II.3.3. Analyse NBO (Natural bond orbital)

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur–accepteur (liant–antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupés (donneurs) type de Lewis et les NBOs inoccupés (accepteurs) non-Lewis et l'estimation de leurs énergies par la théorie de la perturbation de deuxième ordre. Pour chaque NBO (i) donneur et NBO (j) accepteur, l'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j , est explicitement estimée par l'équation suivante [39]

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i, j)^2}{E_i - E_j}$$

Où :

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

II.3.4. Analyse de Populations de Mulliken

La charge totale d'une molécule est naturellement répartie sur tous les atomes qui la constituent. Chaque atome est ainsi porteur d'une charge partielle, aussi appelée charge atomique, qui dépend de sa nature et de son environnement. Si la notion de charges partielles est très utile pour interpréter la réactivité d'une espèce chimique, elle n'en reste pas moins délicate à formuler d'un point de vue théorique puisque celles-ci ne correspondent à aucune grandeur observable. Il existe bien des données expérimentales qui leur sont régulièrement associées, comme le déplacement chimique en RMN ^{13}C ou le moment dipolaire, mais ces quantités ne donnent pas accès à des valeurs « exactes ». En revanche, il existe de nombreux modèles théoriques permettant de calculer les charges partielles. Tous ces modèles reposent sur une partition de la population électronique entre les atomes du système. Le choix du schéma de partition est crucial puisque c'est lui qui définit, la qualité de la distribution de charges obtenue.

Parmi les méthodes de calcul des charges partielles, nous citons :

- ✚ Les méthodes Basées sur le Moment Dipolaire
- ✚ Les méthodes Basées sur la Densité Electronique
- ✚ Les méthodes Basées sur les Orbitales Moléculaires, cette dernière est basée sur deux types d'analyses :
 - Analyse de Population Naturelle (NPA)
 - Analyse de Population de Mulliken.

En 1955, Mulliken propose une première approche pour le calcul de charges partielles. L'approche qu'il propose à l'époque se distingue par sa simplicité numérique et conceptuelle et reste l'une des plus utilisées aujourd'hui. La charge de Mulliken portée par l'atome i est définie comme la différence entre la population électronique de l'atome isolé (z_i) et celle de l'atome au sein de la molécule.

Cette dernière est définie comme la somme des électrons situés dans les orbitales atomiques centrées sur i et la moitié des électrons situés dans les orbitales moléculaires construites à partir d'orbitales atomiques centrées sur i . Sa formulation mathématique est donc :

$$q_i = Z_i \left[\sum_{\mu \in i} (DS)_{\mu\mu} + \frac{1}{2} \sum_{V \neq \mu} (DS)_{\mu\nu} \right]$$

Où :

S : est la matrice des recouvrements,

D : est la matrice densité et μ : désigne une fonction de base quelconque (la somme des fonctions $\mu \epsilon_i$ correspond à la base décrivant l'atome i).

Les résultats de l'analyse de Mulliken sont très dépendants des bases utilisées pour la description des orbitales atomiques. Mulliken lui-même reconnaît que cette instabilité constitue une sérieuse limitation à sa méthode [40]. Une autre faiblesse de l'analyse de Mulliken provient de la répartition arbitraire des électrons situés dans les orbitales moléculaires. En effet, ces derniers sont attribués pour moitié à un atome et pour moitié au second, sans tenir compte de l'extension spatiale des orbitales moléculaires. Par conséquent, plus la base est étendue, moins l'analyse de Mulliken est fiable. Les composés présentant des liaisons fortement ioniques sont également mal décrits [41].

En revanche, l'analyse de Mulliken se montre peu dépendante de la corrélation électronique puisqu'elle conduit à des résultats similaires quel que soit la méthode de calcul utilisée.

II.4. Présentation des logiciels utilisés lors de nos calculs

II.4.1. Le logiciel de Modélisation Moléculaire

Un logiciel de modélisation moléculaire comprend de manière générale les modules suivants:

- Construction, visualisation et manipulation des molécules.
- Calculs
- Sauvegarde des structures et gestion des fichiers
- Etude des propriétés moléculaires.

Construction, visualisation, manipulation

a) La construction des molécules peut se faire selon plusieurs méthodes :

- à partir de fragments préexistants (Chem 3D). Ceux-ci sont associés par substitution, la structure est alors élaborée par des modifications successives du squelette initial (type de liaison, type d'atome, stéréochimie). Les paramètres sont ajustés au fur et à mesure des substitutions et modifications.

- à partir d'une structure dessinée en deux dimensions (Hyperchem). La transformation en structure en trois dimensions est ensuite obtenue par ajustement global des paramètres. La stéréochimie aléatoire peut alors être modifiée.

- à partir de données géométriques (coordonnées des atomes provenant d'une structure de RX) ou à partir de bases de données courantes (ex : Cambridge Structural Data Base, Brookhaven Protein Bank).

b) La visualisation des molécules peut être faite dans une grande variété de modes graphiques permettant dans chaque cas de mettre en valeur les informations demandées.

II.4.1.1. HyperChem 7.1

Hyperchem[42] est un logiciel conçu par la société Hypercube, il rassemble dans une même interface un ensemble d'outils dédiés à la modélisation moléculaire. Il possède plus de méthodes de calculs (mécanique moléculaire, semi-empirique, ab initio et DFT) pour que nous puissions calculer plus de propriétés. HyperChem 7.1 propose d'autres modules (QSAR, recherche conformationnelle, ..) nous permettant d'aller plus loin. Il propose également des outils

nous permettant d'adapter HyperChem à nos besoins (scripts, Chemist's Developer Kit, module d'impression de qualité).

Fonctionnalités

HyperChem inclut les fonctions suivantes :

- Dessiner des molécules à partir des atomes et les convertir en modèles à trois dimensions (3d)
- Construction des protéines et des acides nucléiques à partir des résidus standards
- Employer des molécules d'autres sources; par exemple, des fichiers Brookhaven de la banque de données de protéine (PDB).
- Réarranger des molécules par rotation et translation.
- Installer et diriger des calculs chimiques, incluant la dynamique moléculaire, ab initio, DFT ou les méthodes semi-empiriques de la mécanique quantique.
- Détermination des effets isotopique en calculs vibratoires pour des méthodes SCF semi-empiriques et ab initio.
- Présenter les résultats des calculs chimiques sous une forme graphique.

II.4.1.2. Gaussian 09

Gaussian 09 est le dernier des programmes de structures électronique de la série Gaussian. Gaussian 09 est utilisé par de nombreux chimistes, ingénieurs chimistes, biochimistes, physiciens et autres pour une recherche dans des domaines connus, mais surtout pour faire émerger des propriétés inconnues dans le domaine concerné.

Fonctionnalités

Se basant sur les lois basiques de la mécanique quantique, Gaussian[43] prédit les énergies, structures moléculaires et fréquences de vibration des systèmes moléculaires, en même temps que de nombreuses propriétés moléculaires. Il peut être utilisé pour étudier molécules et réactions dans une large gamme de conditions, incluant à la fois les espèces stables et les composés difficiles ou impossibles à observer expérimentalement, comme des intermédiaires à courte durée de vie ou des états de transition.

Chapitre III
Calculs, résultats et discussions

Chapitre III : Calculs, résultats et discussions

III.1. Introduction

Notre travail consiste à étudier les complexes d'inclusion de stœchiométrie « hôte-invité » = 1 :1 dans le vide par les méthodes semi-empirique PM3 et PM6, et la méthode NBO ces méthodes nous permettent de prédire l'énergie d'interaction ainsi que l'énergie de complexation.

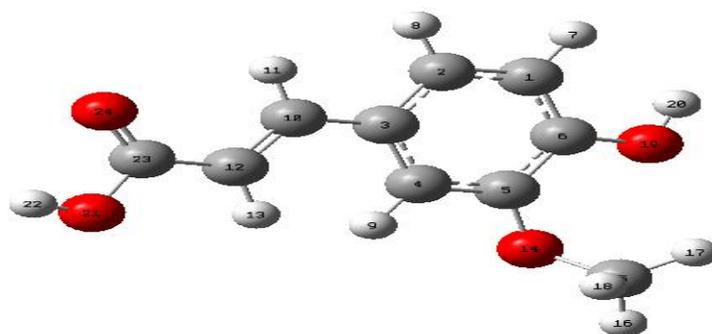
Les complexes étudiés sont formés à partir d'une molécule de HP- β -CD (hôte) et une molécule d'acide férulique (invité).

III.2. Méthodologie de calculs

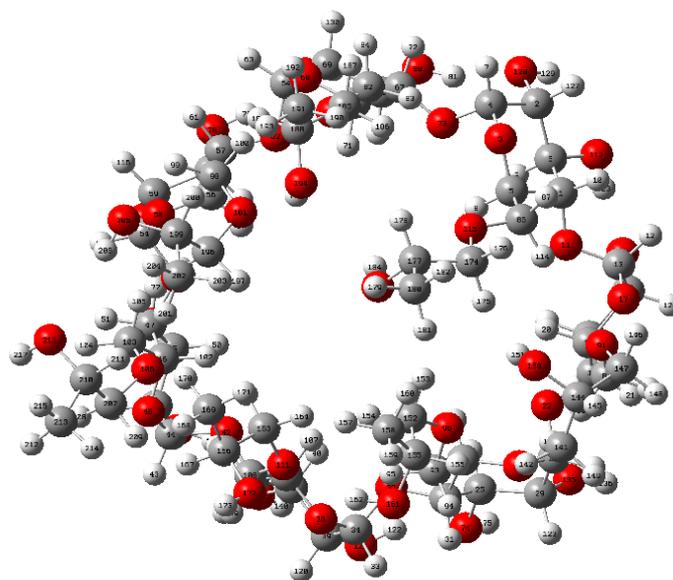
La modélisation d'un complexe d'inclusion passe par plusieurs étapes ; construction des molécules qui le forme, optimisation des géométries et recherche de la structure du complexe le plus stable et enfin l'analyse des résultats.

La structure initiale de l'AF (Figure III.1.a) et de (HP- β -CD) (Figure .III.1.b) ont été construites en utilisant l'interface graphique du logiciel Hyperchem. Le programme assigne des données standards à la structure dessinée (angle, longueurs,...) et la transforme en une molécule à trois dimensions.

Les calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussian 09W, et la visualisation et le traitement des résultats sont réalisés par Gauss View [44].



(a)



(b)

Figure.III.1. Les structures géométriques initiales de l'AF(a), (AF- β -CD) (b) optimisé par PM3.

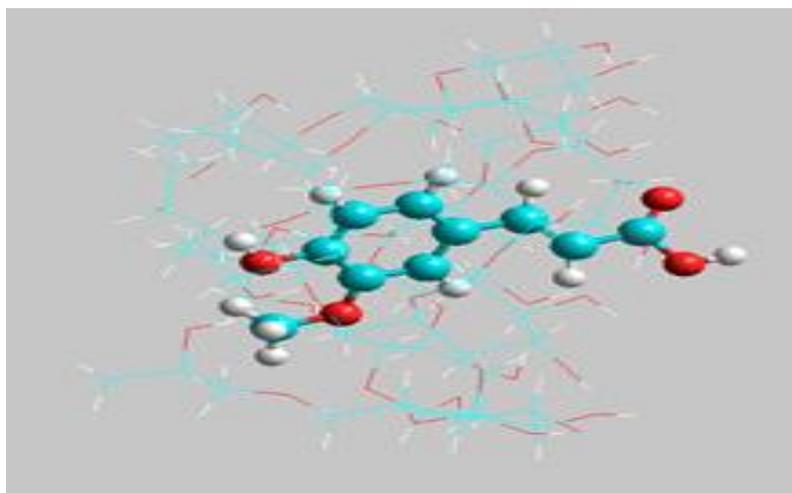
III.3. Procédure de l'inclusion

Dans le but de déterminer la structure, les propriétés électroniques ainsi que les différentes interactions responsables de la formation des complexes AF / (HP- β -CD), nous avons réalisé une série des calculs pour étudier ces complexes. Les différentes interactions établies entre l'acide férulique et (HP- β -CD) ont été identifiées en calculant les énergies de déformation des deux molécules hôte et invitée, liaisons hydrogènes, interactions de VDW, transfert de charges. ... etc. Qui sont identifiées par : un calcul des charges atomiques, transfert de charge, calcul de l'énergie des orbitales frontières HOMO, et LUMO.

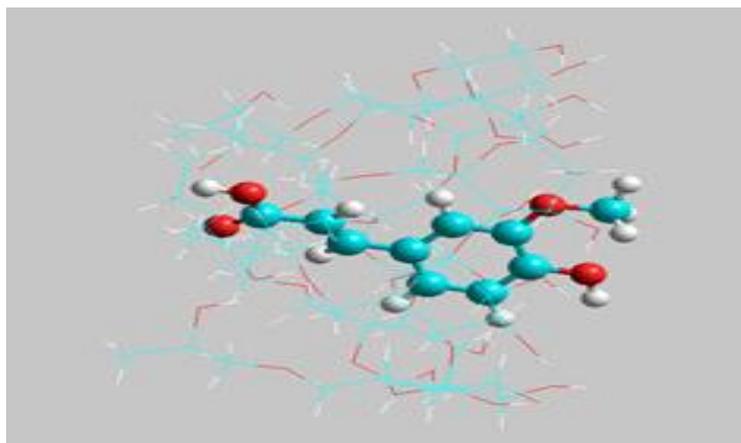
La procédure suivie pour construire le complexe d'inclusion consiste à choisir des modes d'introduction de la molécule invitée à l'intérieure de la cavité des (HP- β -CD). Divers acteurs contribuent au choix du mode d'introduction, on peut citer : la symétrie de la molécule invitée, sa taille, la présence des cycles hydrophobes, groupements polaires et surtout l'intuition du chimiste.

Nous avons donc choisi deux orientations de pénétration de la molécule invitée. Dans la première noté (A), le groupe hydroxy et méthoxy pénètrent en premier à l'intérieure de la cavité de la HP- β -CD, en revanche dans la deuxième, notée (B), le groupement acrylique pénètre en premier. (Fig. III.2)

Le centre de masse de l'AF est placée au centre référentiel xyz, de tel sorte que le centre de la cavité (HP- β -CD) soit situé à l'origine du référentiel, O (0, 0,0). Après génération des deux modèles des complexes, ils ont optimisés par la méthode PM3.



(a)



(b)

Figure.III.2. Les deux orientations de l'AF (a) et (b) respectivement pour les complexes A et B.

III.4. Recherche de minimum globale

La molécule invitée est placée selon l'axe oz et un atome de référence est choisi pour servir comme une référence de déplacement. Ensuite, l'atome de référence de la molécule AF, placé au préalable à la position 5Å, est déplacé par un pas de 1Å selon l'axe oz vers le point -5Å, en traversant la cavité de la HP-β-CD.

A chaque mouvement, le système est optimisé sans aucune contrainte en utilisant la méthode semi empirique PM3. Une fois tous les minimums locaux déterminés (à chaque point), il sera donc possible de localiser le minimum absolu

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

Les complexes obtenus constituent les structures de départ pour un calcul de :

Energie de complexation ΔE (E complexation) : L'énergie de complexation est définie comme la différence entre le complexe optimisé et les énergies de l'hôte et l'invité, elle est donnée par l'expression suivante [45] :

$$\Delta E = E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{hôte}} + E_{\text{invité}})$$

Où :

E hôte : Représente l'énergie des (HP-β-CD) avant complexation

E invité : Représente l'énergie de la molécule invitée avant complexation

E complexe : Représente l'énergie du complexe.

Energie de déformation (DEF):

L'énergie de déformation pour chaque composant, lors de la formation du complexe a été définie comme la différence entre l'énergie du composant totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe :

$$DFE = E(\text{composant})^{\text{opt}}_{\text{sp}} - E(\text{composant})^{\text{opt}}$$

Où :

$E(\text{composant})^{\text{opt}}$: énergie du composant libre.

$E(\text{composant})^{\text{opt}}_{\text{sp}}$: énergie single point du composant pris à partir du complexe optimisé.

III.5. résultats et discussions

Les deux modes d'inclusion décrits précédemment ont été étudiés grâce à la méthode PM3, les calculs théoriques génèrent avec des énergies minimales différentes qui sont représentées graphiquement dans la figure III.3

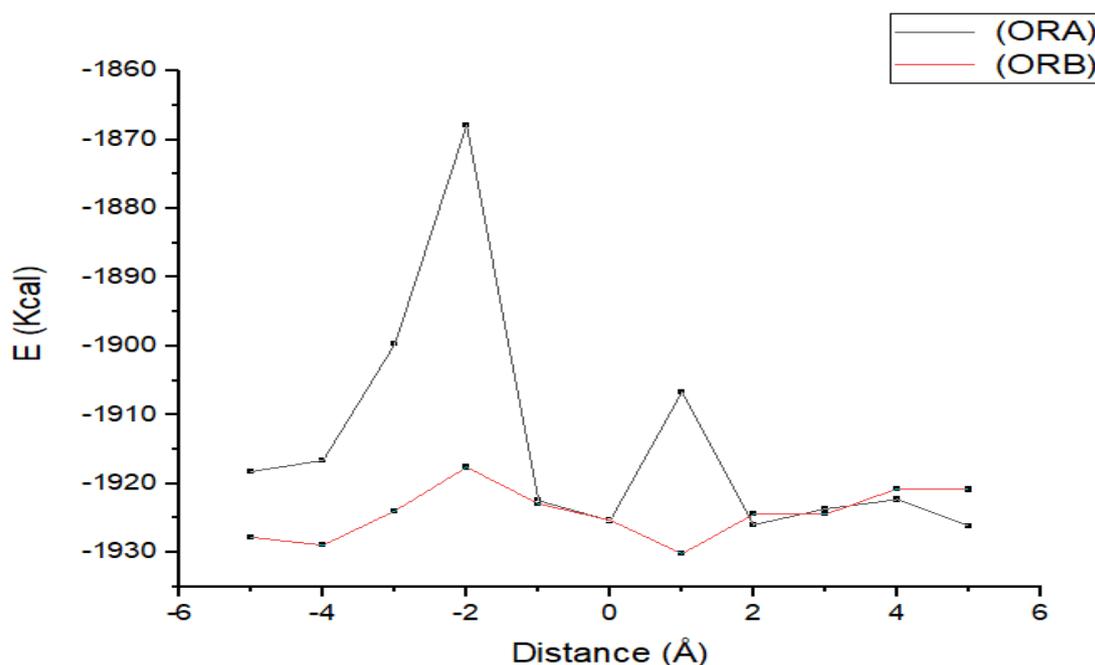


Figure III.3 : Energie d'interaction du complexe d'inclusion AF/HP- β -CD à différentes positions pour les deux orientations utilisant PM3.

Selon la figure III.3 l'orientation A présente un minimum énergétique localisé autour de 5 Å (-1926.17710545 Kcal) et l'orientation B, présente un minimum énergétique localisé autour de 1 Å (-1930.1794001 Kcal).

Les structures optimisées des deux complexes obtenues au moyen de la méthode PM3 sont respectivement représentées dans la figure III.4

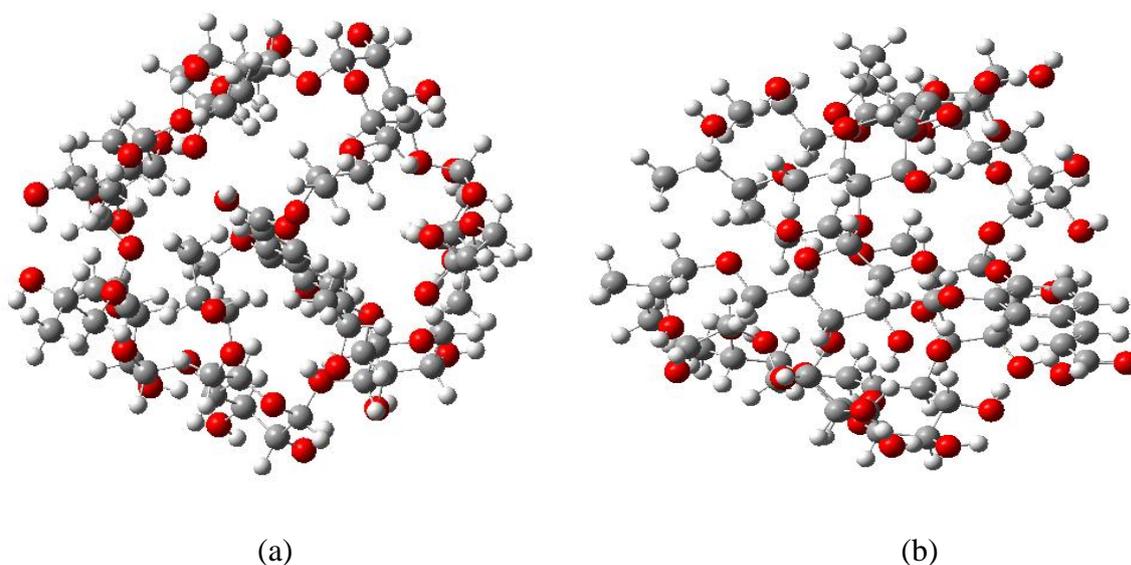


Figure III.4 : Structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM3 pour les deux orientations.

Les structures géométriques montre bien l'inclusion de la majorité de l'acide férulique à l'intérieur de la cavité de la molécule hôte.

III.5.1. Complexation

Après optimisation des complexes AF/ (HP-β-CD) dans les deux modèles A et B les différents termes énergétiques sont calculés et récapitulés dans les deux (tableaux III.1).

Les différents termes énergétiques récapitulés dans le (tableau III.1), définissent la stabilité des complexes d'inclusions AF/(HP-β-CD). L'énergie de complexation ΔE qui est définie par la différence entre l'énergie des complexes A et B et les énergies des deux molécules A HP-β-CD libres.

Nous rappelons que l'énergie de complexation est obtenue à partir de l'équation suivante :

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{hôte}} + E_{\text{invité}})$$

L'énergie de déformation est obtenue à partir de l'équation suivante :

$$E(\text{composant})_{\text{Déformation}} = E(\text{composant})_{\text{Opt}}^{\text{Sep}} - E(\text{composant})_{\text{Opt}}$$

Les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO contribuent fortement à la formation du complexe. L'écart Δ (HOMO-LUMO) mesure l'énergie d'excitation d'une molécule c'est-à-dire l'énergie qu'il faut fournir pour faire passer un électron d'un état fondamental à un état excité, quand Δ (HOMO-LUMO) augmente la molécule résiste à l'excitation et on dit qu'elle est stable.

Le (tableau III.1) récapitule les différentes composantes énergétiques des complexes étudiés. Les énergies de complexation, les énergies de déformations ainsi que l'écart énergétique entre les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO qui sont des mesures directes de la stabilité des complexes AF/ HP-β-CD.

Tableau III.1 : Différentes composantes énergétiques des complexes d'inclusion A et B calculées par la méthode PM3.

	AF	HP-β-CD	Complexe A	Complexe B
E (kcal)	-133.01	-1784.36	-1987.69	-1899.65
ΔE			-18.64	-18.54
DEF(AF)(kcal/mol)			3.55	2.25
DEF(HPβCD)(kcal/mol)			11.17	12.26
HOMO(eV)	-9.12	-10.035	-8.35	-9.22
LUMO(eV)	-0.86	1.41	1.94	-0.982
Δ(HOMO-LUMO)	-8.23	-11.45	-10.29	-8.23
μ(eV)	-9.97	-8.62	-6.40	-10.19

χ (eV)	9.97	8.62	6.40	10.19
η (eV)	4.17	5.72	5.14	4.12
s(eV)	0.24	0.17	0.19	0.24
ω (eV)	12.08	6.49	3.98	12.63
D(debey)	2.77	7.11	10.41	10.79

D'après le tableau ci-dessous, les constatations suivantes peuvent être tirées :

III.5.1.1 Energies de complexation

- Les énergies des complexes formés sont inférieures à la somme des énergies des l'AF et les (HP- β -CD), ceci se traduit par une énergie de complexation négative qui montre que les complexes AF/ HP- β -CD sont stables.
- Dans le complexe AF/(HP- β -CD), l'énergie de déformation de l'AF est négligeable devant celle du (HP- β -CD).

III.5.1.2 Energies HOMO-LUMO

Les termes les plus importants dans ce type d'interaction sont dus au transfert de charge partielle entre la HOMO d'un composant et la LUMO d'un autre. En comparant les gaps énergétiques des deux complexes, nous constatons que l'écart ($E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$) pour le complexe A est plus négatif, cela indique que ce complexe est plus stable que l'autre complexe B.

III.5.1.3 Les descripteurs globaux

Les ordres croissants des descripteurs globaux qui sont : l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η), L'électrophilicité (ω) et la mollesse (s) sont donnés comme suit : Complexe A : $\mu < s < \omega < \eta < \chi$

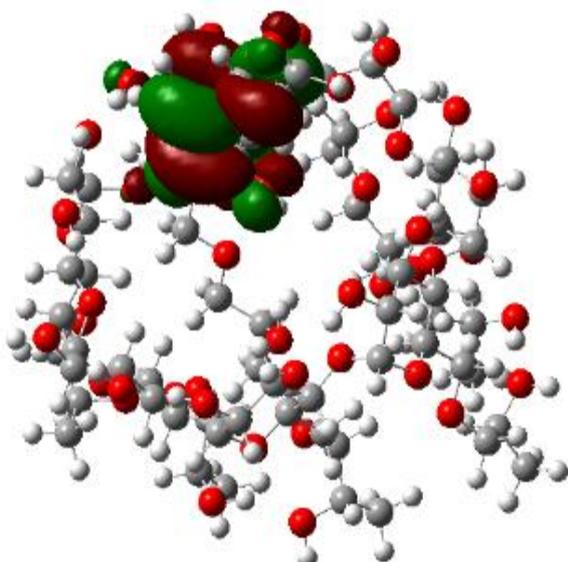
$$\text{Complexe B : } \mu < s < \eta < \chi < \omega$$

III.5.1.4 Moment dipolaire

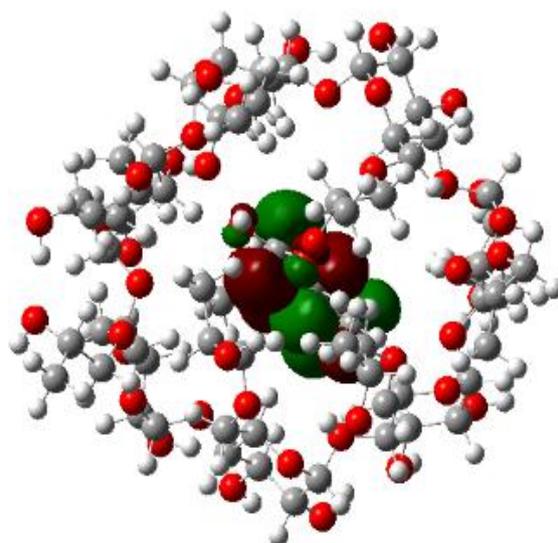
D'après les valeurs des moments dipolaires du complexe A (10.4187 D) et B (10.7909D), nous constatons qu'elles sont très voisines.

Les résultats obtenus montrent clairement que le complexe d'inclusion B est plus polaire que l'autre complexe d'inclusion.

HOMO



LUMO



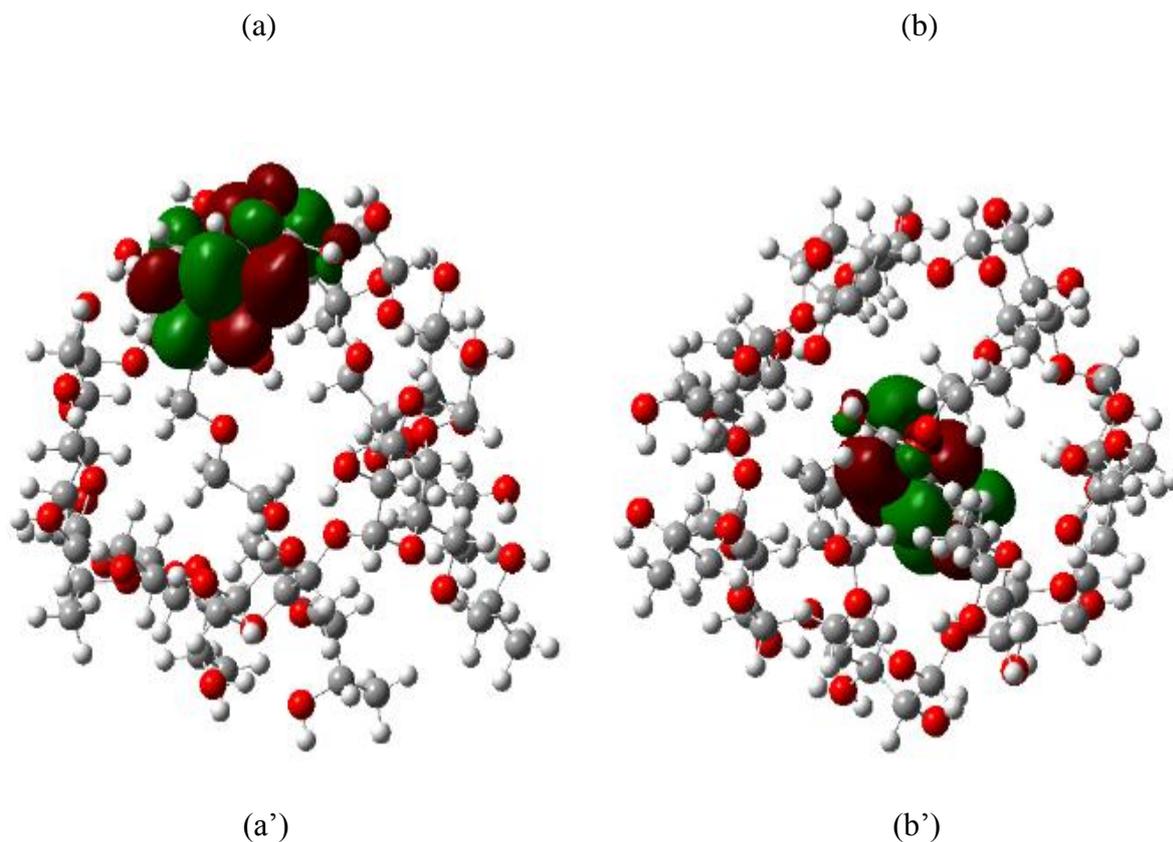


Figure III.5 : Orbitales frontières HOMO et LUMO respectivement pour les complexes A (a),(a') et B(b), (b') par PM3.

Les complexes de plus basse énergie obtenue par les calculs PM3 ont été ré optimisés en utilisant la méthode semi empirique PM6 . Le (tableau III.2) récapitule les différentes composantes énergétiques des complexes étudiés. Les énergies de complexation, les énergies de déformations ainsi que l'écart énergétique entre les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO qui sont des mesures directes de la stabilité des complexes AF/ HP- β -CD.

Tableau III.2: Différentes composantes énergétiques des complexes d'inclusion A et B calculées par la méthode PM6.

	AF	HP- β -CD	Complexe A	Complexe B
E (kcal)	-132.48	-1938.12	-2081.31	-2094.96
ΔE			-10.69	-24.35
DEF(AF)(kcal/mol)			1.68	1.02
DEF(HP β CD)(kcal/mol)			15.85	16.51
HOMO(eV)	-8.78	-9.67	-8.56	-8.96
LUMO(eV)	-0.96	-0.31	-0.58	-0.94
Δ (HUMO-	-7.82	-9.31	-7.98	-8.02

LUMO)				
μ (eV)	-4.87	-4.98	-4.57	-4.95
χ (eV)	4.87	4.98	4.57	4.95
η (eV)	3.91	4.68	3.98	4.01
s(eV)	0.25	0.21	0.25	0.24
ω (eV)	3.04	2.65	2.627	2.56
D(debey)	4.25	4.16	8.19	5.08

D'après le tableau ci-dessous, les constatations suivantes peuvent être tirées :

III.5.2.1 Energies de complexation

- Les énergies des complexes formés sont inférieures à la somme des énergies des l'AF et les (HP- β -CD), ceci se traduit par une énergie de complexation négative qui montre que les complexes AF/ HP- β -CD sont stables.
- Dans le complexe AF/(HP- β -CD), l'énergie de déformation de l'AF est négligeable devant celle du (HP- β -CD).

III.5.2.2 Energies HOMO-LUMO

Les termes les plus importants dans ce type d'interaction sont dus au transfert de charge partielle entre la HOMO d'un composant et la LUMO d'un autre. En comparant les écarts énergétiques des deux complexes, nous constatons que l'écart ($E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$) pour le complexe **B** est plus important, cela indique que ce complexe est plus stable et moins réactif que l'autre complexe **A** d'après la méthode PM6.

III.5.2.3 Les descripteurs globaux

Les ordres croissants des descripteurs globaux qui sont : l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η), L'électrophilicité (ω) et la mollesse (s) sont donnés comme suit : Complexe A : $\mu < s < \omega < \eta < \chi$

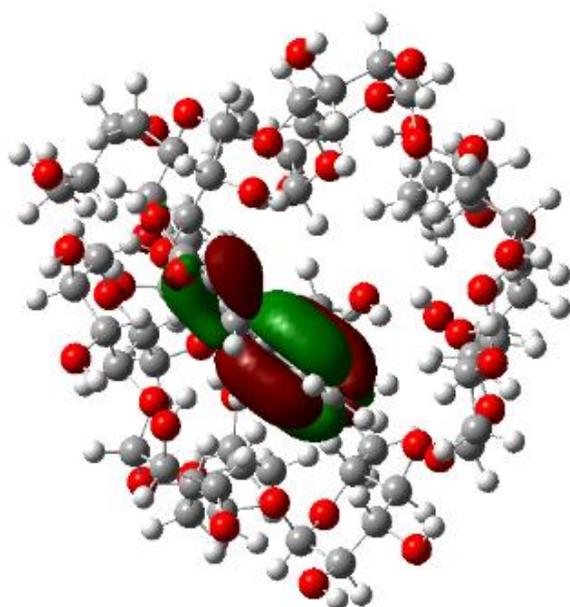
$$\text{Complexe B : } \mu < s < \omega < \eta < \chi$$

III.5.2.4 Moment dipolaire

D'après les valeurs des moments dipolaires du complexe A (8.1938 D) et B (5.0887D), nous constatons qu'elles sont voisines.

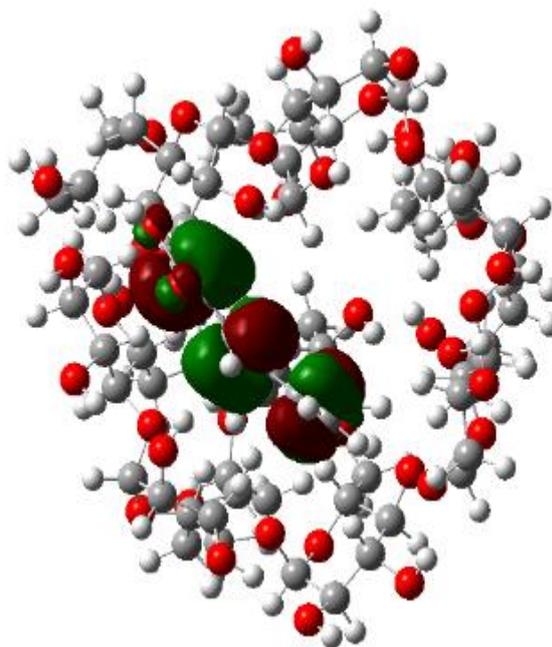
Les résultats obtenus montrent clairement que le complexe d'inclusion A est plus polaire que B résultats fournis par PM6.

HOMO

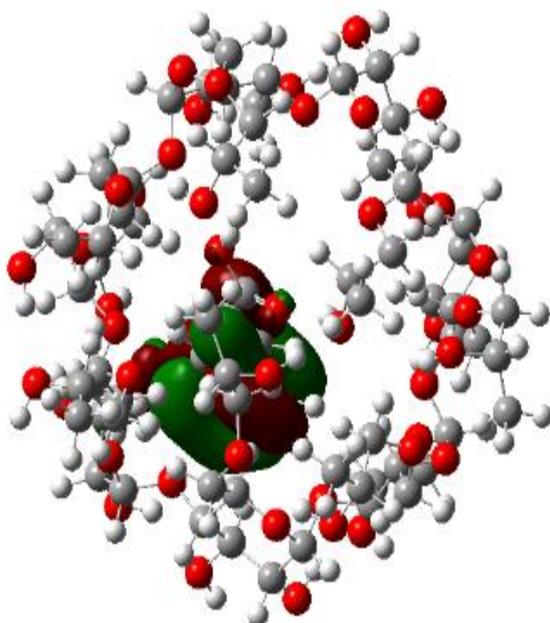


(a)

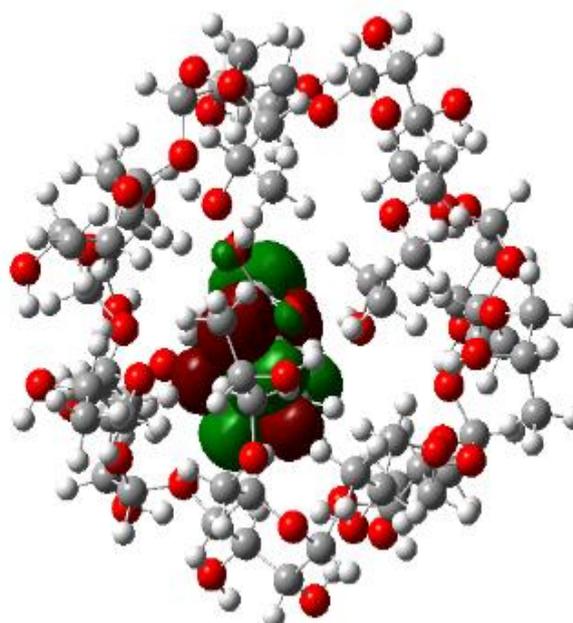
LUMO



(b)



(a')



(b')

Figure III.6 : Orbitales frontières HOMO et LUMO respectivement pour les complexes A (a),(a') et B(b), (b') par PM6.

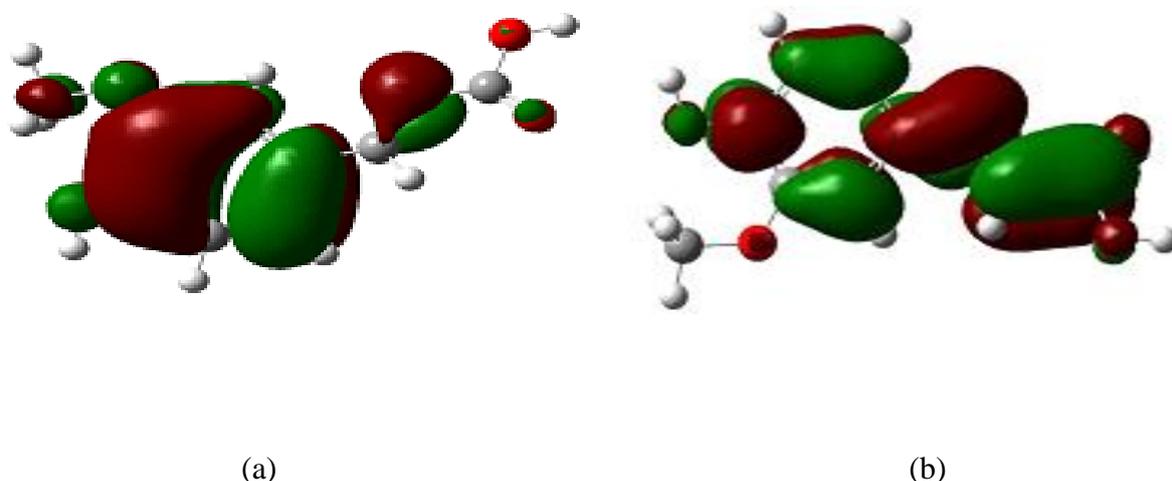


Figure III.7 : Orbitales frontières HOMO (a) et LUMO(b) pour la molécule invitée AF par PM6.

III.5.3. Transfert de charge

Le transfert de charge est l'un des facteurs gouvernant la formation d'un complexe d'inclusion [46].

Le (tableau III. 2) présente les charges atomiques partielles de Mulliken calculées par la méthode PM3 et par la méthode PM6 pour l'AF libre et les complexes d'inclusion A et B.

D'après ce tableau nous avons constaté, que les charges sont dépendantes de l'ensemble de base et de la méthode choisie. Les résultats obtenus par la méthode PM3 sont utilisés dans notre discussion. Pour voir le changement de densité d'électrons, nous comparons les charges de l'invité libre avec celles dans les complexes. La répartition des charges calculées par l'approche PM3 révèle que les charges de certains atomes sont plus négatives et d'autres sont plus positives dans les complexes que ceux dans AF isolé. Cela signifie que lorsque la molécule invitée interagit avec (HP- β -CD), il se produit un changement de distribution de charges dont le total est égal à -0.0003 , -0.001 pour les complexes A et B respectivement.

Les (figures III.5) illustre les Charges atomiques de Mulliken de l'AF isolé et dans les complexes A et Optimisées par les méthodes PM3 et PM6

Tableau III.3 : Charges atomiques de Mulliken de l'AF isolé et dans les complexes A et B optimisées par les méthodes PM3 (PM6).

	AF isolé	AF le complexe A	AF le complexe B
C1	-0.0324(-0.0581)	-0.0324(0.0203)	-0.0834(-0.0835)
C2	0.0371(0.0179)	0.0375(0.0028)	0.0735(0.01660)
C3	-0.0711(0.004)	-0.0711(0.0505)	-0.1140(-0.00977)
C4	0.0367(-0.034)	0.0368(-0.0546)	0.0578(-0.03293)
C5	0.0621(0.209)	0.0621(0.1907)	0.0126(0.211035)
C6	0.0360(0.149)	0.0360(0.2449)	0.1073(0.151725)
C10	0.1276(0.165)	0.1277(0.1353)	0.1344(0.164649)
C12	-0.0653(-0.131)	-0.0654(-0.1029)	-0.0766(-0.14089)
O14	-0.1880(-0.344)	-0.1881(-0.3324)	-0.1913(-0.35707)
C15	0.1628(0.246)	0.1628(0.2727)	0.1520(0.273768)
O19	-0.0481(-0.165)	-0.0481(-0.3822)	-0.0083(-0.14517)
O21	-0.0757(-0.182)	-0.0757(-0.1861)	-0.0739(-0.15638)
C23	0.4073(0.641)	0.4073(0.6470)	0.4211(0.647540)
O24	-0.3891(-0.518)	-0.3891(-0.5061)	-0.4112(-0.53952)
Total	0.000(0.0001)	-0.0003(-0.0001)	0.000(0.0014)

III.5.4. Analyse NBO

L'analyse NBO fournit une base pratique pour étudier les liaisons intra et intermoléculaire et le transfert de charge dans les systèmes moléculaires.

Tableau III.4. Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes E⁽²⁾ pour le complexe A obtenues par la méthode NBO.

HP-βCD donneur	AF accepteur	E ⁽²⁾ (kcal/mol)
LP (O76)	σ* (C 221 - H 226)	7,27
LP (O101)	σ* (C 232 - H 233)	3,18
LP (O11)	σ* (O 236 - H 237)	8,25
σ (C66)	σ* (C 232 - H 235)	3,03
Total		21.73

AF donneur	HP- β CD accepteur	$E^{(2)}$ (kcal/mol)
σ (C221)	σ^* (O 131 - H 132)	2,82
σ (C232)	σ^* (C 5 - H 8)	3,10
σ (C232)	σ^* (C66 - H 77)	3,84
LP (O11)	σ^* (C 5 - H 8)	1,04
Total		10.80

A partir du tableau III.4 on peut voir un grand nombre d'interactions entre les orbitales donneuses σ (donneuses) et les orbitales σ^* (X - H) acceptrices d'électrons.

- Quand HP- β CD est donneur et AF est accepteur les orbitales donneuses de charges sont des doublets libres de l'oxygène : LP (O11) \rightarrow σ^* (O 236 - H 237) (8,25 (Kcal/mol)
- Quand AF est donneur et HP- β CD est accepteur la plus grande interaction est observée entre σ (C232) et σ^* (C66 - H 77) (3,84 (Kcal/mol)

Tableau III.5. Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour le complexes B obtenues par la méthode NBO.

HP- β CD donneur	AF accepteur	$E^{(2)}$ (kcal/mol)
LP (O52)	σ^* (C 229 - H 230)	3,01
LP (O117)	σ^* (C 221 - H 226)	4,35
LP (O137)	σ^* (O 232 - H 235)	6,65
Total		14.01

AF donneur	HP- β CD accepteur	$E^{(2)}$ (kcal/mol)
σ (C219)	σ^* (C 25 - H 30)	5,83
LP (O231)	σ^* (O 117 - H 118)	6,09

LP (O241)	σ^* (O183 - H 184)	12,29
Total		24.21

- Quand HP- β CD est donneur et AF est accepteur la plus grande interaction est observée entre
LP (O137) et σ^* (C 232 - H 235) (6,65 (Kcal/mol)
- Quand AF est donneur et HP- β CD est accepteur la plus grande interaction est observée entre
LP (O241) et σ^* (O 183 - H 184) (12,29 (Kcal/mol)

Conclusion Générale

Conclusion générale

Ce mémoire, regroupe les résultats obtenus de l'étude théorique d'un type de complexe dit : complexe d'inclusion formé entre deux partenaires, molécule hôte (HP- β -CD) et molécule invitée (AF). Les complexes étudiés ont une stœchiométrie 1 :1 (une molécule d'AF et une molécule HP- β -CD).

Le complexe AF/ HP- β -CD a été étudié dans le vide et analysé. Ce complexe présente deux orientations A et B à cause du cône asymétrique de la HP- β -CD ; les deux résultats obtenus montrent clairement que dans les deux orientations A et B, la molécule invitée AF est totalement encapsulée dans la cavité de la HP- β -CD. Ces complexes sont caractérisés par une déformation remarquable de l'AF et établissent d'un grand nombre de liaisons non covalentes (liaisons hydrogène) et interactions de Van Der Waals ce qui est observé par un transfert de charge entre les deux partenaires hôte/invité.

Les résultats obtenus par des calculs PM6 ont montré que les énergies de stabilisation des complexes sont négatives, attestent que ces complexes sont stables et confirment les résultats obtenus par la méthode PM3.

- Les complexes A et B sont thermodynamiquement favorables. La méthode PM3 donne faveur au complexe A, et la méthode PM6 donne faveur au complexe B
- Le complexe d'inclusion A est plus polaire que B.
- L'écart énergétique HOMO-LUMO de chaque complexe suggère un changement substantiel dans la structure électronique de la molécule hôte. L'écart HOMO-LUMO du complexe B est plus important, par conséquent il est plus stable et moins réactif.
- Le calcul des charges atomiques, montre que lorsque les molécules invitées interagissent avec la HP- β -CD, leurs distributions de charges changent.
- Finalement, les géométries optimisées par le calcul NBO montrent que les liaisons hydrogène entre la molécule AF et la HP- β -CD sont des interactions déterminantes et contribuent à la stabilité globale des complexes.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] Chin-Mu Hsu , Song-Cu Yu , Fuu-Jen Tsai , Yuhsin Tasi, 2019.
- [2] K. Harata: Structural Aspects of Stereodifferentiation in the Solid State. Chem. Rev.98.1803-1828., (1998)
- [3] J. Szejtli: Past, present, and future of cyclodextrin research*. Pure Appl. Chem. 76. 1825–1845., (2004)
- [4] J. Szejtli; T. Osa (Eds), “Comprehensive supramolecular chemistry”, Vol. 3, Elsevier science, New York, USA., 1996.
- [5] Freudenberg, K. ; Cramer F. ; Plieninger H. German Patent 895769, 1953.
- [6]. Szejtli, J. Cyclodextrins and their inclusions complexes, Akadémiai Kiadó, Budapest., 1982.
- [7] Szejtli J., Comprehensiv Supramolecular Chemistry, 3., 1996.
- [8] SZEJTLI J,IN; CyclodextrinsandtheirInclusionComplexes.Budapest,Hungary:Alkademiai kiado, p.100-109., 1982
- [9] GAO , S ; WANG , L ;HUANG ,Q ; HAN , S ; SolubilizationofPolycyclicAromaticHydrocarbonsby β -CyclodextrinandCarboxymethyl- β -Cyclodextrin.Chemosphere,vol.37,pp.1299-1305.,1998
- [10] FAO Nutrition Meetings, Series No. 46 , A. WHO / Food AAD /70.36.
- [11] Cramer F., “Einchlussverbindungen” , Springer, Berlin,1954.
- [12] Van Elen R.L., Sebastlen J.F., Glowes G.A., Bender M.L., J. Am Chem. Soc., 89, 3242.1967.
- [13] Tabushi I., Yamamura K., Fujita K., Kawakuba H., J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 1019.
- [14] Cramer F., Saenger W., Spatz H.Ch., J Am. Chem. Soc., 89, 14.1967
- [15] Kondo H., Nakatani H., Hironi K. J. Biochem., 79, 393.1976
- [16] Ueno A., Yoshimura H., Saka R., Osa T., J.Am. Chem. Soc., 101, 2779.1979
- [17] Atwood J.L., Barbour L.J., Raston C.L., Sudria I.B.N., Angew. Chem.Int. Ed., 37, 981.. 1998
- [18] (a) Y.Matusi Y., Okimoto A., Bull. Chem. Soc Jpn, , 51, 3030.,1978
- (b) Yatsimirskii A.K., Eliseev A.V., J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1991, 2., 1769.
- (c) Xie H.Z., Sun Z. Y., Zhang X.-K., Wu . K., Acta Chim. Sin, 59, 793., 2001

- (d) Liu Y. You C. C., *Chin. J. Chem*, 19, 533.,2001
- [19] J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.* 76, 1825-1845. (2004)
- [20] G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, *L'actualité chimique* 247, 18-25.(2001)
- [21] E. Martin del Valle, *Proc. Biochem.* 39, 1033-1046.(2004)
- [22] Watson, *J.Molecular Biology of the Gene*, 4th ed., Benjamin Cummings, Menlo Park, Calif., 1987.
- [23] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim,1995.
- [24] A. Bondi *J. Phys. Chem.* 68, 441-451,(1964).
- [25] Steiner T., *Angew. Chem.*, 114, 50-80, 2002.
- [26] Holland B.T., Abrams L., Stein A., *J. Am. Chem. Soc*, 121, 4308-4309., 1999
- [27] D. B. Smithrud, E. M. Sanford, I. Chao, S. B. Ferguson, D. R. Carcanague, J. D. Evanseck, K. N. Houk, F. Diederich, *Pure & Appl. Chem.* 62 ,2227-2236.(1990)
- [28] (a) L.H. Thomas: *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 23 (1927) 452, (b) Fermi E, *Springer Handbook of Atomic, Molecular and Optical Physics*, *Rend. Accad* 6 ,602. (1927)
- [29] www.unilim.fr
- [30] E. Schrödinger. *Ann. Phys.* 1926, 79, 361. E. Schrödinger. *Ann. Phys.*, 79,489.,1926
- [31] A.Bouzitouna mémoire de magistère, université de deBadji MokhtarAnnaba, 2009.
- [32] Rivail J.L., « *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes* », 2^{ème} édition 1998
- [33] Dewar M.J.S., Zoebisch E.G., Healy E.F., Stewart J.J.P., *J. Am. Chem.Soc.*, 107, 3902-3909., 1993
- [34] Stewart J.P.P., *J. Comput. Chem*, 10, 209-264., 1989
- [35] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev A* 136 ,864(1964)
- [36] K. Fukui and R. Hoffman the Nobel Prize in Chemistry 1981.
- [37]NL.Allinger, rev, papers 1976.
- [38] I. Djilan, Thèse de Doctorat soutenue le 22/05/2014 à l'université de Guelma.
- [39] P. Politzer; Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.*, 55, 5135-5136., 1971
- [40] "Mulliken populations involving Li compounds are wholly unreliable and should not be

given serious consideration."Collins, J. B.; Streitwieser, A. *J. Comput. Chem.*, 1, 81-87.,1980

[41] Hyperchem Release 7.51 for Windows 2001 Hyperchem. Inc., 2002.

[42] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, USA, 2009.

[43] Diana Bogdan, C. Morari . *Physics Letters A* 366 ,454–459. (2007)

[44] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Rob, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, *Gaussian 05* (Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2005).

[45] Barbiric D.J.Castro E.A De Rossi R.H , *J.MOL.Struct.*,532,171., 2000

[46] Diana Bogdan, C. Morari . *Physics Letters A* 366 ,454–459.(2007)