

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université 8 mai 1945 Guelma

*Faculté des Mathématiques, de l'Informatique et des Sciences de la
Matière*



Département des Sciences de La Matière

Mémoire de fin d'études

Master II

Spécialité : Chimie Physique et Analytique

Présenté par : Oumeddour Abderrahmen

*Etude des propriétés électroniques, spectrales et des forces
stabilisantes du complexe d'inclusion de l'Emodine
/hydroxopropyl- β -cyclodextrine par la méthode DFT*

Sous la direction de :

Pr. Nouar Leila

Juin 2022

*A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le
Chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je
dédie ce travail*

A mes parents

A Mon Frère

A Ma Belle Sœur

A toute Ma Famille

A mes proches

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

Je dédie ce modeste travail.

Remerciement

*Je voudrais tout d'abord exprimer ma gratitude à **Allah** qui m'a donné le pouvoir pour faire ce modeste travail.*

*J'adresse mes plus vifs remerciements à madame **NOUAR LEILA**, Professeur à l'Université de 8 mai 1945 Guelma qui a dirigé cette étude avec intérêt et attention. Je souhaite lui exprimer toute ma gratitude et ma profonde reconnaissance pour sa disponibilité sans faille ainsi que l'aide précieuse qu'elle m'a constamment apporté pour faciliter la réalisation de ce travail. Je l'assure de ma profonde gratitude et de mon grand respect pour ses grandes qualités tant humaines que professionnelles.*

*Je remercie aussi la doctorante talentueuse **Djellala Imane** pour son aide, sa disponibilité, sa patience, ses conseils précieux et particulièrement son encouragement.*

Je souhaite également présenter mes remerciements à tous mes enseignants. Je tiens à remercier très sincèrement toutes les personnes du laboratoire LCCN le staff administratif ainsi que tous les étudiants pour l'ambiance amicale et l'esprit de groupe qu'ils ont su créer au sein de ce laboratoire.

Enfin, je n'oublierai pas mes amis et mes proches pour leurs encouragements, merci pour avoir su me soutenir jusqu'au bout.

Sommaire

Sommaire.....	i
Liste des figures.....	iv
Liste des tableaux.....	vi
Liste des abréviations.....	vii
Résumé.....	viii
Introduction générale.....	1
Références bibliographiques.....	4
Chapitre I. Les Cyclodextrines et leurs Complexes d'inclusion	
I.1. Les Cyclodextrines.....	6
I.1.1. Introduction.....	6
I.1.2. Historiques	6
I.1.3. Structure	7
I.1.4. Les caractéristiques des cyclodextrines	10
I.1.5. Domaines d'Applications des Cyclodextrines	12
I.1.5.1. Domaine alimentaire	12
I.1.5.2. Domaine environnementale	12
I.1.5.3. Domaine pharmaceutique.....	12
I.1.5.4. Domaine de l'analyse chimique.....	12
I.1.5.5. Domaine de la Cosmétologie.....	13
I.2. La molécule invitée : Emodine.....	13
I.2.1. Conclusion.....	15
I.3. Complexe d'inclusion.....	16
I.3.1. Facteurs influençant le procédé d'inclusion.....	17
I.3.1.1. Taille de la cavité	17
I.3.1.2. Influence de la température.....	17
I.3.1.3. Influence du pH.....	17
I.3.2. Thermodynamique de la complexation.....	18
I.3.3. Stoechiométrie de la complexation.....	18
I.3.4. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines.....	19
I.3.4.1. Interactions de Vander Waals.....	19
I.3.4.2. Les liaisons hydrogène.....	20

I.3.4.3. Les interactions hydrophobes.....	20
I.3.5. Les avantages de la complexation	21
I.3.6. Conséquences de la complexation.....	21
I.3.7. Méthodes de caractérisation d'un complexe d'inclusion.....	21
Références bibliographiques.....	23
Chapitre II Concepts et méthodes de la chimie quantique	
II.1. Introduction.....	26
II.2. Equation de Schrödinger.....	26
II.3. Approximation de Born-Oppenheimer (BO).....	28
II.4. L'approximation spin-orbitale.....	29
II.5. Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	29
II.5.1. Objectif.....	29
II.5.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn.....	30
II.5.3. Equations de Kohn-Sham.....	31
II.6. Fonctionnelle hybride.....	32
II.6.1. La fonctionnelle B3LYP.....	32
II.6.2. La fonctionnelle B97.....	32
II.7. Méthodes d'analyses de la densité électronique.....	33
II.7.1. Les Orbitales Frontières HOMO-LUMO.....	33
II.7.2. Les descripteurs globaux de réactivité.....	34
II.7.3. L'analyse des Orbitale de liaison naturelle (NBO).....	35
II.7.4. Analyse des interactions non covalentes (NCI).....	35
II.7.5. L'analyse QTAIM.....	37
Références bibliographiques.....	38
Chapitre III. Résultats et discussions	
III.1. Introduction.....	41
III.2. Méthodes et stratégies de calcul.....	41
III.3. Résultats et discussions..... ;.....	44
III.3.1. Les énergies et les structures géométriques.....	44
III.3.2. Propriétés électroniques.....	49
III.3.2.1. Orbitales moléculaires frontières.....	49
III.3.2.2. Charges atomiques de Mulliken.....	51
III.3.3. Analyse spectrale.....	53

III.3.4. Analyses des liaisons naturelles.....	55
III.3.5. Analyses AIM.....	56
III. 3.6. Analyse des interactions non covalentes.....	58
Références bibliographiques.....	60
Conclusion générale	63

Liste des figures

Les Chapitres	Page
Chapitre I. Les Cyclodextrines et leurs Complexes d'inclusion	
Figure I.1. Structures de l' α - (n=6) (a), β - (n=7) (b) et γ - (n=8) (c) cyclodextrine et structure de l'unité répétitive constituant les cyclodextrines et nomenclature commune des atomes.	8
Figure I.2. Structure tridimensionnelle et des différentes zones de polarité des cyclodextrines.	9
Figure I.3. Structure chimique de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP β -CD).	11
Figure I.4. Structure chimique des anthraquinones(a) et de l'émodine (b).	14
Figure I.5. Exemple d'un Complexe d'inclusion entre l'émodine et l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine.	16
Figure I.6. Représentation schématique des stœchiométries et les différents assemblages.	19
Chapitre II. Concepts et méthodes de la chimie quantique	
Figure II.1. Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.	33
Figure II.2. Le domaine d'existence des différents types d'interactions par l'analyse NCI.	37
Chapitre III. Résultats et discussions	
Figure III.1. Les deux modes d'inclusion A et B pour le complexe EM@HP β -CD.	42
Figure III.2. Les structures géométriques pour les deux conformations A et B optimisées avec la fonctionnelle B97 et la fonctionnelle B3LYP respectivement dans la phase gazeuse (a, b, c, d) et dans la phase aqueuse (a', b', c', d').	48

Schéma III.1. La structure chimique de l'émodyne.	54
Figure III.3. La représentation graphique de l'analyse AIM de la conformation A obtenue avec la fonctionnelle B3LYP-D3/6-31G (d, p) dans la phase gazeuse et aqueuse.	58
Figure III.4. Analyse des interactions non covalentes pour la conformation A dans la phase gazeuse et la phase aqueuse.	59

Liste des tableaux

Chapitres	Page
Chapitres I. Les Cyclodextrines et leurs Complexes d'inclusion	
Tableau I.1. Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines	10
Chapitre III. Résultats et discussions	
Tableau III.1. Les énergies de complexation et les paramètres thermodynamiques obtenus dans la phase gazeuse et la phase aqueuse pour les deux conformations.	45
Tableau III.2. Les liaisons hydrogènes établies dans les deux conformations.	46
Tableau III.3. HOMO-LUMO et les valeurs des descripteurs globaux de réactivité des deux conformations obtenues par la méthode B3LYP-D3 /6-31G (d, p) dans les deux phases.	50
Tableau III.4. Charges atomiques de Mulliken de l'Emodine avant et après complexation.	52
Tableau III.5. Valeurs des déplacements chimiques calculées* et expérimentales pour la conformation A.	54
Tableau III.6. Analyse des liaisons et leurs énergies de perturbation de second ordre $E^{(2)}$ pour la conformation A dans les deux phases.	56
Tableau III.7. Les paramètres topologiques obtenus par la méthode AIM.	57

Abréviations et Symboles

AIM	Atoms in molecules
B3LYP	Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr
CPCM	Cosmo- Polarizable Continuum Model
CD	Cyclodextrine
DFT	La théorie fonctionnelle de la densité
HP-β-CD	Hydroxypropyle-béta-cyclodextrine
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
IR	Infrarouge
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
LP	Bonding character of lone pair
UV	Ultraviolet
NBO	Natural Bond Orbital
NCI	Non-covalent interactions
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
TMS	TetraMethyl Silane
σ	Bonding natural orbital of sigma type
σ^*	Anti- bonding natural orbital of sigma* type
α-CD	Alpha-cyclodextrine
β-CD	Béta-Cyclodextrine
γ-CD	Gamma-cyclodextrine

Résumé

Dans ce travail, le complexe d'inclusion Emodine/hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP β -CD) a été étudié théoriquement via la méthode DFT en phases gazeuse et aqueuse. Les énergies de complexation, et les paramètres thermodynamiques ΔH° , ΔS° et ΔG° ont été calculés et analysés. Les résultats obtenus avec les deux fonctionnelles B97-D3/6-31G(d,p) et B3LYP-D3/6-31G(d,p) indiquent clairement que la conformation A est énergétiquement favorisée par rapport à la conformation B. L'écart énergétique (HOMO-LUMO) et les valeurs des descripteurs globaux de réactivité ont été évaluées. Les résultats du transfert de charge basé sur l'électrophilicité (ECT) indiquent que le transfert de charge se fait de l'hôte vers l'invité. Les analyses des résultats obtenus par AIM, NBO et NCI ont montré que le complexe est stabilisé par des interactions non covalentes de types liaisons hydrogène et les interactions de Van der Waals. Enfin, les déplacements chimiques RMN ^1H ont été calculés avec la méthode des orbitales atomiques de jauge (GIAO) et comparés aux résultats expérimentaux.

Introduction générale

Introduction générale :

La chimie supramoléculaire est la science qui étudie tous les systèmes organisés dans lequel deux entités moléculaires ou plus sont liées par des interactions non covalentes [1].

Le développement de cette branche de chimie a induit un grand intérêt pour l'étude des molécules présentant des cavités par exemple les cyclodextrines [2]. Ces molécules cages sont devenues des modèles largement utilisés en raison de leur architecture moléculaire unique adaptée à la complexation d'un large éventail des composés.

Les complexes d'inclusions formés à partir de ces molécules sont devenus des modèles très répandus en raison de leurs structures moléculaires unique et aux diversités des applications tels que : solubilisation, protection physique et chimique, réduction de volatilité... En effet, la formation de ces complexes d'inclusions est stabilisée par des interactions hôte-invité : Van der Waals, liaison hydrogène, interactions hydrophobes....[3].

La littérature montre qu'il est possible de déterminer la structure géométrique des complexes d'inclusion à partir des propriétés chimiques et physiques obtenues sur la base d'une étude envisagée à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles [4,5], par exemple UV, RMN, infrarouge.

A l'heure actuelle, le formalise de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT), est devenu le meilleur procédé alternatif du fait qu'il permet de fournir une description plus précise des interactions mutuelles des systèmes polyélectroniques [6]. Le calcul quantique basé sur le modèle de la fonctionnelle de la densité est incontestablement celui qui donne le meilleur compromis (qualité/temps).

Pour investir dans ce domaine de chimie supramoléculaire, nous avons étudié la complexation de l'émodine dans la HP β -CD afin d'améliorer sa solubilité et sa stabilité.

Dans notre travail, nous avons divisé ce mémoire en trois chapitres :

- **Le premier chapitre :** rapporte une description brève des molécules qui ont servi à la formation du complexe d'inclusion : l'émuline et les cyclodextrines, avec un aperçu sur les complexes d'inclusion, leurs caractéristiques structurales, et leurs domaines d'applications.
- **Le deuxième chapitre :** reprend brièvement les éléments théoriques en relation avec les méthodes de calculs mise à profit pendant la réalisation de cette étude.
- **Le troisième chapitre :** Présente la méthodologie suivie et l'analyse des différents résultats computationnels obtenus au cours de ce travail.
- **Le mémoire est clôturé par une conclusion générale.**

Références bibliographiques :

[1] F. M. Menger, Proc. Natl. Acad. Sci. (2002). 99, 4818-4822

[2] Szejtli J., Chem. Rev. (1998). 98, 1743.

[3] Gharbi Chiraz. (2020). Mémoire de Master Université 8 Mai 1945, Guelma.

[4] Martre AM, Mousset G, Pouillen P., J. Electroanal. Chem. (1990). 281, 279.

[5] Kriz Z., Koca J., Imberty A., Charlot A., Auzely-Velty R., Org. Biomol. Chem. (2003). 1, 2590.

[6] Kohn. W, Sham. L., Phys. Rev. (1965). 140, 1133.

Chapitre I

Les Cyclodextrines et leurs Complexes

d'inclusion

I.1. Les Cyclodextrines :**I.1.1. Introduction :**

Les cyclodextrines (CDs) naturelles ou chimiquement modifiées appartiennent à la famille des "molécules cages". Elles sont connues pour leur capacité à modifier les propriétés physico-chimiques (solubilité, stabilité, etc.) de nombreuses molécules organiques en formant des complexes d'inclusion. Cette propriété rend les cyclodextrines utiles dans une grande variété des domaines allant de la pharmacie à l'agriculture, en passant par l'industrie textile, et la chimie des parfums et des arômes, etc...

Les cyclodextrines font l'objet depuis 1980, très intéressé de la communauté scientifique internationale. Cela se traduit depuis vingt ans en publiant des centaines des publications annuelles.

I.1.2. Historiques :

Le premier document écrit sur les cyclodextrines a été publié en 1891 par un scientifique français, A. Villiers qui a décrit l'isolement de 3g de substance cristalline à partir de la digestion bactérienne de 1000 g d'amidon. La substance semblait être résistante à l'hydrolyse acide et comme la cellulose, ne présentait pas de propriétés réductrices. Ses résultats expérimentaux ont indiqué que la substance était une dextrine. Il a déterminé que sa composition était $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$ et l'a nommée "cellulosine". On pense aujourd'hui que Villiers a détecté à la fois la α - et la β -cyclodextrine dans le digest [1].

Schardinger a jeté les bases de la chimie des cyclodextrines en 1903–1911 et identifié à la fois α - et β -cyclodextrines. Dans les années 1930, Freudenberg a identifié la γ -cyclodextrine et a suggéré que des cyclodextrines plus grandes pourraient exister. Freudenberg et ses collègues ont montré que les cyclodextrines étaient des oligosaccharides cycliques formés par des unités de glucose et un peu plus tard Cramer et ses collègues décrit leur capacité à former des complexes d'inclusion [1].

Le nombre des publications concernant les cyclodextrines n'a cessé de croître depuis la fin des années 1960, période à laquelle les méthodes de production, les structures, les propriétés physiques et chimiques et la formation de complexes d'inclusion ont été découverts [2].

I.1.3. Structure :

Les cyclodextrines (CD) sont des oligosaccharides macrocycliques composés de six (α -), sept (β -), huit (γ -) ou plus glucoses liés α -D-(1 \rightarrow 4) pour former un cycle fermé. La structure présente une forme de cône tronqué creux avec les groupes hydroxyle primaires C₆ sur les bords étroits, tandis que les bords plus ouverts sont couronnés par des groupes hydroxyles secondaires, groupe de postes C₂ et C₃ basés sur des formes toriques **Figure (I.1)** [3].

Les cyclodextrines sont connues pour leur capacité à former des complexes d'inclusion avec différents types des molécules organiques de dimension de polarité et de nature chimique très diverses, ceci grâce essentiellement à des interactions hydrophobes entre le macrocycle et son substrat [4]. Dans ce processus, la molécule « hôte » (le récepteur) admet à l'intérieur de sa cavité une ou plusieurs autres molécules « invitées » (le(s) substrat(s)) sans qu'aucune liaison covalente ne s'établisse.

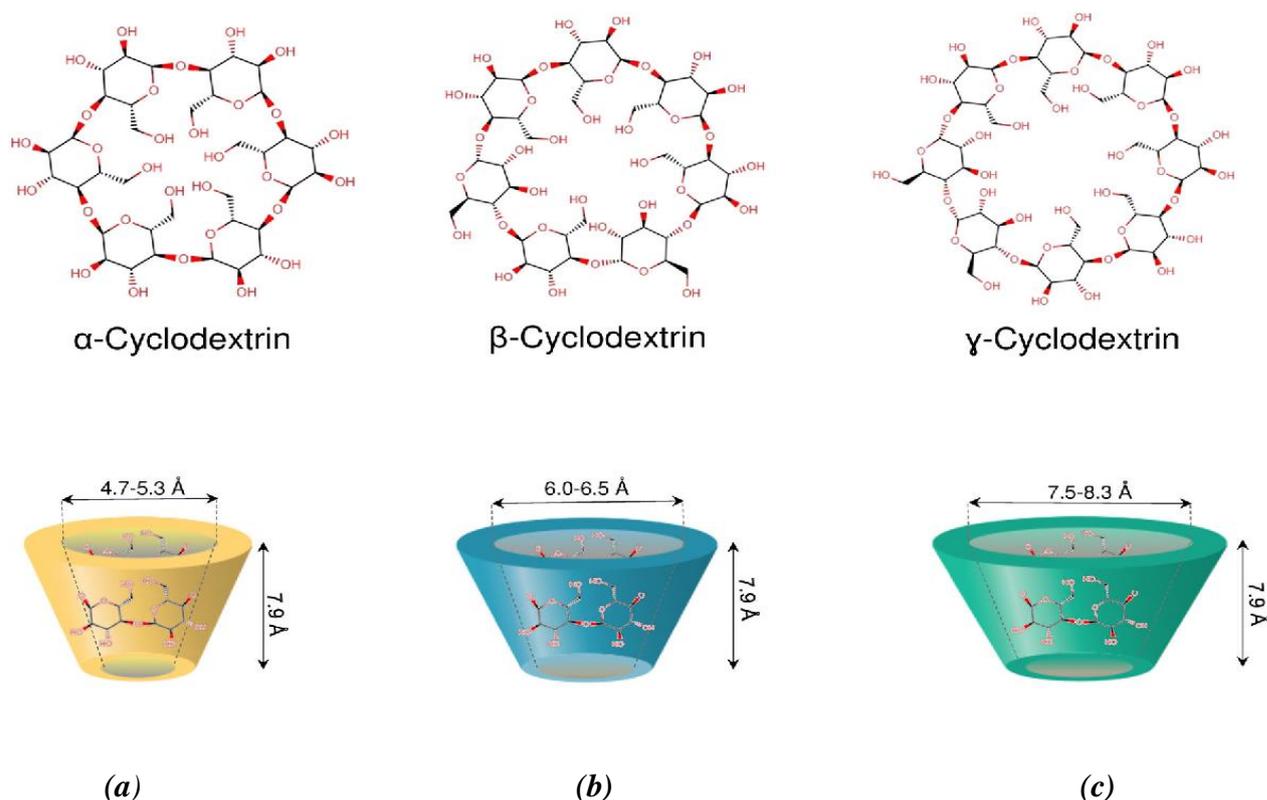


Figure I.1. Structures de l' α - ($n=6$) (a), β - ($n=7$) (b) et γ - ($n=8$) (c) cyclodextrine et structure de l'unité répétitive constituant les cyclodextrines et nomenclature commune des atomes.

Tous les hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3) sont situés sur le côté le plus grand du tronc conique (face secondaire) alors que les hydroxyles primaires (OH-6) sont localisés sur le petit côté (face primaire). De plus, la présence de ces groupements hydroxyles sur les deux bords de la couronne, confère à la partie extérieure de la CD un caractère hydrophile (surface en contact avec le solvant) ceci favorise sa solubilisation dans des solvants très polaires, en revanche l'intérieur de la cavité, tapissée d'atomes d'hydrogène (H-3, H-5, H-6) et d'oxygène inter-glycosidique (O-4), est hydrophobe (surface en contact avec la molécule invitée) [5]. Voir Figure (I.2).

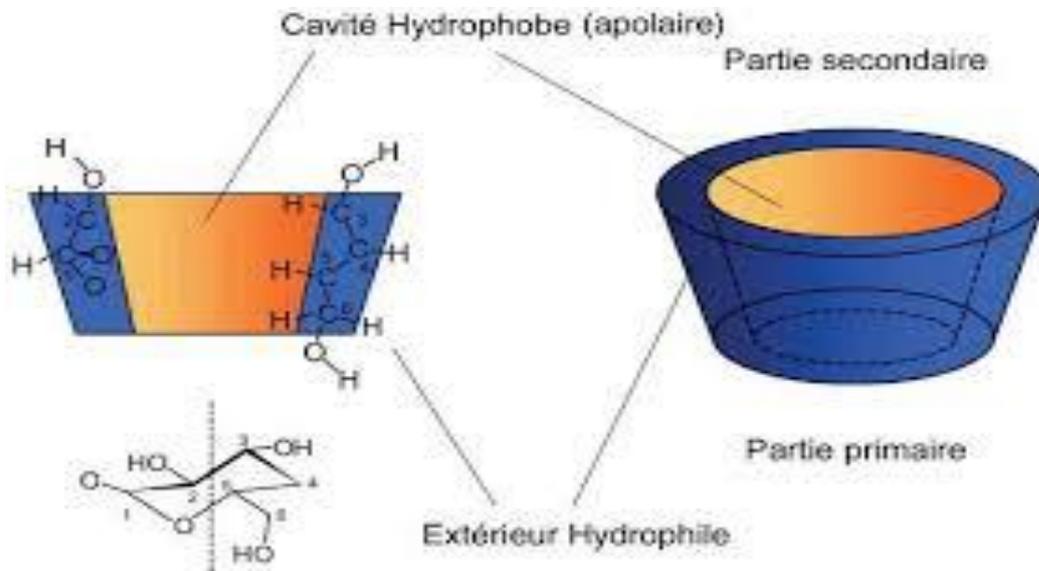


Figure I.2. Structure tridimensionnelle et des différentes zones de polarité des cyclodextrines.

I.1.4. Les caractéristiques des cyclodextrines :

Les propriétés physico-chimiques essentielles et les dimensions moléculaires des trois principales cyclodextrines sont données dans le **Tableau (I.1)**.

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

	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités glycosidiques	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)	978,85	1134,99	1297,14
Solubilité dans l'eau (mol/dm ³)	0,1211	0,0163	0,168
Diamètre externe de la cavité (Å)	14,6 ± 0,4	15,4 ± 0,4	17,5 ± 0,4
Longueur de la cavité (Å)	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1
Volume de la cavité (Å ³)	174	262	427
Pouvoir rotatoire spécifique[α]D 25°C	150 ± 0,5	162,5 ± 0,5	177,4 ± 0,5
PKa à 25°C	12,332	12,202	12,081
Diamètre interne de la cavité(Å)	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
ΔH° (solution) (KJ/mol)	32,1	34,8	32,4
ΔS° (solution) (J/mol*K)	57,8	49,0	61,6

Le tableau montre une progression régulière des principales caractéristiques en fonction du nombre d'unités de glucose de la cyclodextrine. Néanmoins la solubilité dans l'eau de la β -cyclodextrine fait d'exception puisqu'elle est extrêmement faible comparée à celle des autres cyclodextrines.

Ainsi, le diamètre externe et le volume de la cavité augmentent de l' α -CD à la γ -CD. De par la taille de sa cavité, la β -CD est celle qui complexe le plus grand nombre de

composés et elle et ses dérivés sont les plus utilisées de toutes les CDs. Mais les autres dimensions varient avec le nombre d'unités glucopyranose.

En effet, la formation de cette chaîne continue n'est pas possible pour les α - et γ -cyclodextrines, l' α -cyclodextrine possède une unité de glucose en conformation tordue ce qui ne rend possible que l'établissement de 4 liaisons hydrogène sur les six possibles. La molécule de γ -cyclodextrine est quant à elle non plane et possède une structure moins rigide, ce qui lui confère la plus grande solubilité parmi les trois cyclodextrines les plus communes.

Parmi ces CD, l'Hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD) **Figure (I.3)**, est un dérivé de la β -CD a suscité de plus en plus d'intérêt en raison de sa plus grande capacité de solubilisation, de sa solubilité aqueuse plus élevée, sa faible toxicité et de ses propriétés complexantes améliorées par rapport à la β -CD mère.

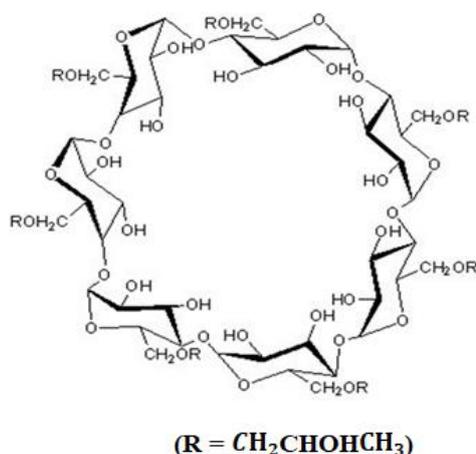


Figure.I.3. Structure chimique de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP β -CD).

I.1.5. Domaines d'Applications des Cyclodextrines :**I.1.5.1. Domaine alimentaire :**

Dans l'industrie alimentaire, les cyclodextrines ont trouvé de nombreuses applications. Elles forment des complexes d'inclusion avec une variété de molécules comprenant des graisses, des arômes et des colorants. Elles sont utilisées pour supprimer et masquer les composants indésirables et pour protéger les arômes [6]. Ces arômes naturels et artificiels sont des huiles ou des liquides volatils, et leur complexation avec des cyclodextrines fournit une alternative prometteuse aux technologies conventionnelles d'encapsulation pour leur protection.

I.1.5.2. Domaine environnementale :

Les cyclodextrines peuvent jouer un rôle important dans la science environnementale en termes de solubilisation des contaminants organiques, du déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol, de l'eau et de l'atmosphère [7]. Les cyclodextrines sont également utilisées dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminants [8].

I.1.5.3. Domaine pharmaceutique :

Dans le secteur pharmaceutique, les Cyclodextrines sont utilisées comme excipient de formulation dans les médicaments, elles transportent les principes actifs en raison de leur capacité de changer leurs propriétés par formation des complexes d'inclusion. Les recherches se sont donc orientées vers les CDs et plus particulièrement vers leurs dérivés qui présentent des meilleures solubilités que les CD natives [9].

I.1.5.4. Domaine de l'analyse chimique :

En chromatographie les cyclodextrines sont utilisées dans les séparations comme des ligands chimiquement collés ou absorbés dans la phase stationnaire ou dans la phase mobile à cause de leur capacité de distinguer entre les isomères de position, les groupes fonctionnels, les homologues et les énantiomères. Ainsi elles sont utilisées dans l'électrophorèse capillaire et l'électrophorèse sur gel, la chromatographie en phase gazeuse, la chromatographie d'échange d'ions, la chromatographie d'affinité et la séparation sur des membranes [10].

I.1.5.5. Domaine de la Cosmétologie :

Dans l'industrie cosmétique et dans la parfumerie, les cyclodextrines sont utilisées pour diminuer la volatilité des parfums. Ce qui permet la stabilité, la protection et la diffusion des senteurs [11].

I.2. La molécule invitée : Emodine

Les anthraquinones sont des dérivés de l'anthracène qui possèdent trois cycles benzéniques fusionnés et un ou plusieurs groupes hydroxyle, qui peuvent se lier aux molécules de sucre. C'est pourquoi, dans la nature, on les trouve sous forme de glycosides d'anthraquinone, le plus souvent avec le glucose ou le rhamnose comme composant du sucre. Ce sont des substances solides, généralement sous la forme de cristaux orange [12].

L'activité des anthraquinones dépend de leur structure chimique et est liée à la présence de groupes hydroxyle en C-1 et C-8 dans le cycle aromatique, à la nature d'un substituant en C-3 et au nombre de résidus de sucre. Les anthra-composés se présentent sous forme oxydée (anthraquinones) ou réduite (anthrones, anthranols), ainsi que sous forme de dimères (dianthrones). La réduction des anthraquinones conduit à des anthrahydroquinones et des oxyanthrones instables [12].

L'émodyne (EM) (1,3,8-trihydroxy-6-méthylanthracène-9,10-dione) est un dérivé naturel de l'anthraquinone que l'on trouve dans les racines et les feuilles de diverses plantes, champignons et lichens. Depuis longtemps, il est utilisé dans la médecine traditionnelle chinoise en tant qu'ingrédient actif des plantes. Entre autres sources, il est isolé de la rhubarbe *Rheum palmatum* ou du tubercule de la fleur de polaire *Polygonum multiflorum* [13].

L'émodyne a été présentée pour la première fois à la fin du XVIII^e siècle comme un dérivé trihydroxylé de la méthylantraquinone. À ce stade, les positions exactes des groupes hydroxy sur les cycles aromatiques **Figure (I.4)** ne pouvaient pas être établies (Jowett et Potter, 1903). Elle a ensuite été nommée "Frangula emodin", puis "Rheum emodin". [14].

C'est un polyphénol important et puissant avec un large éventail d'activités biologiques, telles que hépato-protecteur, anti-inflammatoire, antidiabétique, antiulcéreux, antitumoral. De nombreuses études ont rapporté que l'émodyne

présente une activité anticancéreuse contre une variété de cancers humains, Dont cancer du poumon, cancer du col de l'utérus, cancer du pancréas, leucémie, cancer du côlon et cancer du sein [15].

La littérature récente sur l'EM révèle que c'est l'une des molécules les plus étudiées dans le monde. Plusieurs essais cliniques portant sur de nombreuses maladies humaines ont été lancés pour déterminer les effets bénéfiques de l'EM [16].

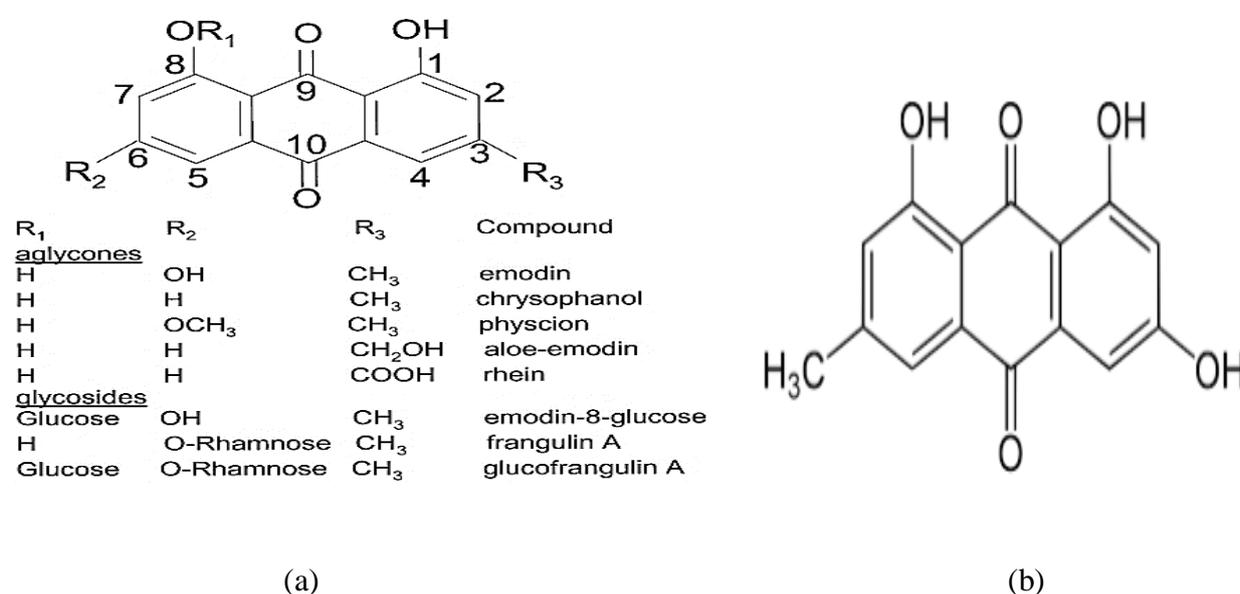


Figure I.4. Structure chimique des anthraquinones(a) et de l'émodyne (b).

L'émodyne a été synthétisée pour la première fois au début du 19^{ème} siècle par Eder et Widmer (1923), mais depuis lors, un certain nombre de modifications ont été proposées à la voie de synthèse, dans le but d'améliorer le rendement en composé [17]. Peu de temps après la synthèse initiale, Jacobson et Adams (1924) ont rapporté une méthode pratique, en commençant par la condensation de l'anhydride 3,5-diméthoxy-phtalique et du m-crésol, après quoi le produit a été formé à partir d'acides benzoyl-benzoïques substitués, ce qui a donné un rendement plus élevé.

L'émodine est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase bien connu avec une activité antitumorale contre presque toutes les lignées cellulaires cancéreuses. De plus, il présente des effets anti-inflammatoires, antidiabétiques, antimicrobiens, antioxydants et anti angiogéniques à la fois in vitro et in vivo. Le composé s'est avéré efficace contre la pancréatite aiguë sévère et activité de stimulation intestinale et cardiaque Système nerveux central [18].

Cependant, l'application antitumorale de l'émodine a été limitée en raison de sa faible solubilité et instabilité. Afin d'améliorer la solubilité et la stabilité, la formation de complexe d'inclusion avec la cyclodextrine (CD) est une méthode de choix prometteuse [13].

I.2.1. Conclusion :

L'émodine est une anthraquinone naturelle avec un large éventail d'activités thérapeutiques. La détermination de l'étendue de son activité anticancéreuse au niveau moléculaire fait l'objet d'études approfondies à l'échelle mondiale.

Selon des rapports récents, l'émodine est un puissant inhibiteur des kinases, et a une fonction régulatrice dans les voies de signalisation. De plus, l'émodine combinée à d'autres agents chimio thérapeutiques et dans les thérapies ciblées inhibe la croissance des cellules cancéreuses.

Néanmoins, Il est également important de développer de nouvelles formes de délivrance des anthraquinones, dont l'émodine, à l'aide de nano-transporteurs naturels, biodégradables et non toxiques [19].

I.3. Complexe d'inclusion :

La propriété la plus intéressante des cyclodextrines sont bien sûr leur capacité de former un complexe d'inclusion [20].

Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat). La molécule « invitée » est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule « hôte » [20].

Les associations entre une molécule hôte et une molécule invitée sont généralement basées sur des interactions non covalentes multiples et simultanées entre plusieurs sites de ces molécules [21]. La Figure (I.5) montre un exemple d'un complexe d'inclusion.

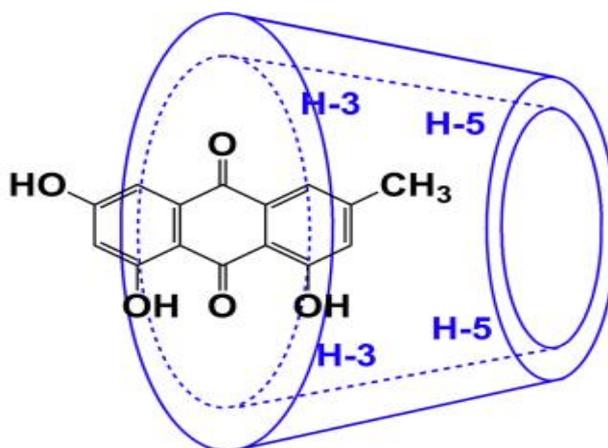


Figure.I.5. Exemple d'un Complexe d'inclusion entre l'émodyne et l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine [22].

La propriété complexant des cyclodextrines avec des molécules de dimensions inférieures à celles de leurs cavités, est attribuée au caractère amphiphile que présentent ces dernières. Le terme « complexe d'inclusion » a été présenté en 1950 [23].

I.3.1. Facteurs influençant le procédé d'inclusion :

La capacité d'une cyclodextrine à former un complexe d'inclusion avec une molécule invitée est fonction de trois facteurs clés :

I.3.1.1. Taille de la cavité :

Le premier est stérique et dépend de la taille relative de la cyclodextrine par rapport à la taille de la molécule invitée ou de certains groupes fonctionnels clés dans l'invité. Si la molécule invitée n'est pas de la bonne taille, elle ne pourra pas s'insérer correctement dans la cavité de la cyclodextrine [24].

I.3.1.2. Influence de la température :

Évidemment, les changements de température peuvent affecter le processus de complexation. Dans la plupart des cas, une augmentation de la température diminuera l'importance des constantes apparentes pour la stabilité des complexes formés. Cet effet peut s'expliquer par une réduction possible des forces d'interaction internes [25].

I.3.1.3. Influence du pH :

Le pH d'une solution affecte évidemment les propriétés (neutres ou ionisées) des molécules ionisables (selon leur constante d'acidité pKa). Pour les électrolytes faibles, la force d'interaction à CD dépend de l'état ionique de la molécule invitée, de la constante de dissociation de la molécule invitée et du pH de l'environnement. Pour la plupart La forme ionisée de la molécule a une interaction plus faible avec le CD que les molécules non ionisées ou neutres, surtout si le CD est neutre [25].

I.3.2. Thermodynamique de la complexation :

La formation des complexes d'inclusion en solution est un équilibre dynamique l'association ou la dissociation du complexe formé est alors gouvernée par un équilibre thermodynamique. Dans le cas d'une complexation de stœchiométrie 1:1 l'équilibre s'écrit :

$$K_{1:1} = \frac{[H:I]}{[H][I]} \quad \text{(I.1)}$$

Le processus de la complexation est suivi par des variations des fonctions thermodynamiques (ΔG , ΔH , ΔS) ainsi que par les diagrammes de solubilité telle que le diagramme de Higuchi et Connors.

Initialement la cavité hydrophobe contient des molécules d'eau, ce qui est défavorable du point de vue énergétique (interaction polaire-apolaire) qui seront remplacé favorablement par une molécule lipophile suite à leur exclusion menant à un état d'équilibre thermodynamique favorable ; c'est la formation du complexe d'inclusion. Cette dernière est généralement associée à un ΔH négatif à cause de l'augmentation d'une part des interactions solvant-solvant et la réduction d'autre part des interactions solvant-cavité/solvant-invité, ce qui représente un gain thermodynamique à la stabilité du complexe.

L'entropie ΔS augmente puisqu'avec l'exclusion des molécules d'eau de la cavité, celles-ci en solution acquiert plus de degré de liberté, ce qui renforce la stabilité du complexe [26].

I.3.3. Stœchiométrie de la complexation :

La stœchiométrie du complexe dépend de la taille des molécules hôtes et invitées. Dans la littérature de chimie supramoléculaire, il existe différentes stœchiométries, du plus simple 1 (1 :1) au plus complexe assemblage 6 (2 :2).

Par ailleurs, dans le vocabulaire de la chimie supramoléculaire, on utilise soit le terme inclusion ; c'est le cas où l'invité pénètre dans la cavité, et le terme association, dans ce cas l'invité interagit avec l'hôte à l'extérieur ou à la périphérie de celle-ci [26]. La **Figure (I.6)** montre toutes ces combinaisons.

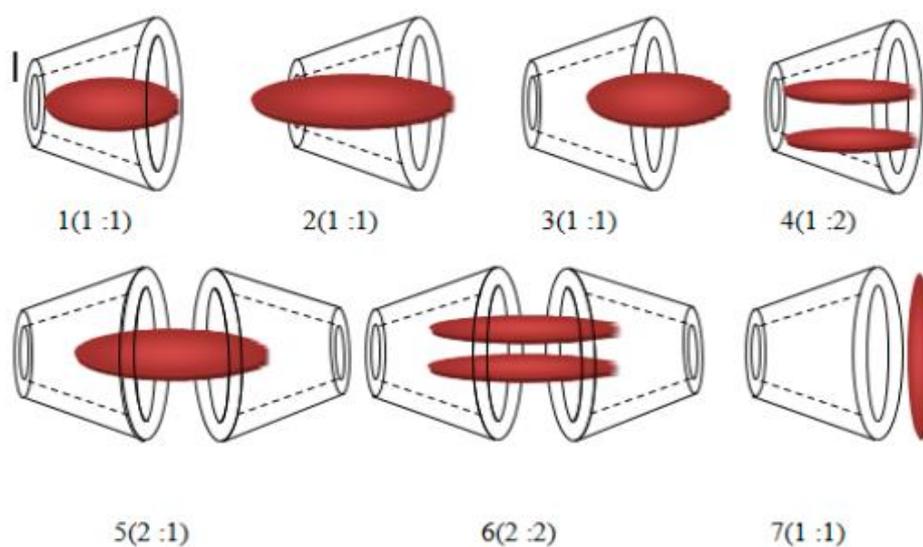


Figure I.6. Représentation schématique des stœchiométries et les différents assemblages.

I.3.4. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines :

Le phénomène de complexation est la résultante de nombreuses interactions mettant en jeu la molécule hôte, la molécule invitée et le solvant et conduisant à l'état thermodynamique le plus stable. La nature et l'importance relative des différents phénomènes responsables de la formation d'un complexe CD-soluté sont encore mal connues et font toujours l'objet d'une controverse. Les forces motrices les plus discutées sont les suivantes :

I.3.4.1. Interactions de Vander Waals :

L'interaction de van der Waals est une force électromagnétique résiduelle faible, agit entre les molécules et les atomes neutres. Elles sont une combinaison de trois forces différentes produites par diverses influences :

- Forces de Keesom (effets d'orientation ou d'attraction) établit entre deux dipôles permanents par des forces électrostatiques (deux molécules polaires).
- Forces de Debye (effets d'induction) : dues à l'attraction mutuelle d'un dipôle permanent avec un dipôle qu'il induit sur un groupement moléculaire polarisable voisin.
- Forces de London (effets de dispersion) : les forces de dispersion de London existent entre les molécules non polaires et polaires, elles sont très faibles mais leur grand nombre les rend les plus important.

Dans la chimie des cyclodextrines les forces de Vander Waals désignent soit la combinaison des forces d'induction de Debye et les forces de dispersion de London, soit les forces de dispersion de London uniquement [25].

I.3.4.2. Les liaisons hydrogène :

L'origine de la liaison hydrogène est essentiellement électrostatique et de type dipôle/dipôle induit.¹⁰¹ L'énergie totale d'une liaison hydrogène est en fait décomposée en plusieurs contributions de nature différente : électrostatique, polarisation, transfert de charge, dispersion, mais est dominée par sa contribution électrostatique à longue distance [27].

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 [28].

I.3.4.3. Les interactions hydrophobes :

Les effets hydrophobes sont également à prendre en considération.¹⁰³ 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 solvotent 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 [28].

I.3.5. Les avantages de la complexation :

- Améliorer la solubilité.
- Améliorer la biodisponibilité.
- Améliorer la stabilité.
- Formulation la plus simple.
- Convertit les liquides et les huiles en poudres fluides.
- Réduire l'évaporation et stabiliser les arômes.
- Réduire les odeurs et le goût.
- Réduit l'hémolyse.
- Prévenir l'incompatibilité des mélanges [24].

I.3.6. 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 [28] :

- Modifications de la solubilité dans l'eau.
- Modification des propriétés spectrales.
- Modifications de la réactivité chimique causées par les molécules.
- Diffusion et volatilité réduites (dans le cas de substances volatiles).
- Modification des propriétés chirales.
- Modifications des propriétés biologiques (par exemple, propriétés hémolytiques).

I.3.7. Méthodes de caractérisation d'un complexe d'inclusion :

La méthodologie suivie dans la caractérisation d'un complexe d'inclusion se fait selon deux voies qui sont dans la plupart des cas interdépendantes ou complémentaires, comme en témoignent les revues scientifiques spécialisées dans ce domaine.

La première voie est expérimentale qui englobe une série de techniques : la détermination de la stœchiométrie du complexe, analyse par calorimétrie différentielle (DSC), analyse par thermogravimétrie (TG) pour aboutir aux différentes analyses spectrales (UV, RMN, IR, diffraction par rayon X, fluorimétrie).

La deuxième voie est théorique basée sur des méthodes de la modélisation moléculaire : la mécanique classique (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire) et la mécanique quantique (Hartree-Fock, DFT) ainsi que les méthodes hybrides [26].

Références bibliographiques :

- [1] Loftsson, T., & Duchene, D. (2007),329(1-2), 1-11.
- [2] Guillaume P, (2012). Thèse de doctorat. École Doctorale Chimie et Physico-chimie Moléculaires. Université de Lorra.
- [3] CHO, Eunae, YUN, Deokgyu, JEONG, Daham, et al. (2016), 6, 1, p. 1-10.
- [4] Poutaraud A, Latouche G, Cerovic ZG, Merdinoglu D, (2010). Journal International des Sciences de la Vigne et du Vin, 44, p.27-32.
- [5] J. Szejtli. (1996), 3, 57
- [6] N. Prasad, D. Strauss, G. Reichart, European Patent1. (1999), 84,625.
- [7] C. Wu, J. Fun, ShuichuliJishu, (1998), 24, 67-70.
- [8] M.A. Parrish, Tyne NE3 3TT, England. (1988).
- [9] Pose -Vilarnovo, B., Perdomo-Lopez, I., Echezarreta-Lopez, M, Schroth-Pardo, P. Estrada, E., Torres-Labandeira, J. Pharm. (2001). Sci., 13, 325,
- [10] Romain Jacquet, (2006). Thèse de doctorat Université d'Orléans.
- [11] H.J. Bushmann, E. Schollmeyer, J. Cosmetic. Sci, (2002), 53,185-191.
- [12] Stompor–Goraćy, M. (2021). International Journal of Molecular Sciences, 22(17), 9522.
- [13] Dong, X., Fu, J., Yin, X., Cao, S., Li, X., Lin, L., ... & Ni, J. (2016).30(8), 1207-1218.
- [14] Semwal, R. B., Semwal, D. K., Combrinck, S., & Viljoen, A. (2021).190, 112854.
- [15] QIU, Neng, ZHAO, Xiu, LIU, Qiumei, et al. Journal of Molecular Liquids, (2019),289, p. 111151
- [16] Srinivas, G., Babykutty, S., Sathiadevan, P. P., & Srinivas, P. (2007).27(5), 591-608.
- [17] Liang, Y., Yu, D. (2011).31, 1324–1333.
- [18] Dwivedi, S.P.D., Pandey, V.B., Shah, A.H., Rao, Y.B., (1988). 32, 185,565.

- [19] M. Svensson, S. Humbel, K. Morokuma, J. Chem. Phys. (1996). 105(9), 3654.
- [20] Attoui Y. H. (2017). Thèse de doctorat. Université de Annaba.
- [21] CHERIET Mouna. (2019). Thèse de doctorat. Université de 8 Mai1945 Guelma.
- [22] Qiu, Neng, et al. (2019). Journal of Molecular Liquids. 289 .111151.
- [23] Cramer, F. (1954). Springer, Berlin.
- [24] Chaudhary, V. B., & Patel, J. K. (2013). International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 4(1), 68.
- [25] MokhtariAbdelaali. (2018). Thèse de doctorat. Université de 8 Mai1945 Guelma.
- [26] Bouchemella Houria. (2020). Thèse de doctorat. Université de 8 Mai1945 Guelma.
- [27] Holland B.T., Abrams L., Stein A., J. Am. Chem. Soc. (1999), 121, 4308-4309.
- [28] Merabet Nora. (2017). Thèse de doctorat. Université de 8 Mai1945 Guelma.

Chapitre II

*Concepts et méthodes de la chimie
quantique*

II.1. Introduction :

La connaissance de la structure électronique des molécules est très importante pour comprendre la géométrie, les propriétés et la réactivité. Les modèles purement classiques de l'atome et des molécules ne peuvent rendre-compte de certaines propriétés comme les spectres d'absorption et d'émission. Le besoin d'expliquer ces phénomènes a conduit au développement de la mécanique quantique qui a permis de développer des théories précises et quantitatives de la structure électronique des molécules [1].

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. De ce fait, elle implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi-empirique, ...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. Aussi en association à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées [2].

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 [3].

II.2. Equation de Schrödinger :

L'équation de Schrödinger indépendante du temps constitue un concept fondamental de la chimie quantique. La résolution de cette équation donne accès à l'énergie totale E ainsi qu'à la fonction d'onde Ψ associée à tout système moléculaire [4].

$$\mathcal{H}\psi = E\psi \quad (\text{II.1})$$

Où :

ψ : Fonction d'onde du système.

\mathcal{H} : Opérateur Hamiltonien

E : Énergie totale du système. L'Hamiltonien \mathcal{H} associé à un système à plusieurs particules en interaction (N noyaux et n électrons) est défini par la somme de cinq termes d'énergie cinétique et potentielle (électrostatique)

Soit :

$$\mathbf{H} = \mathbf{T}_e + \mathbf{T}_N + \mathbf{V}_{eN} + \mathbf{V}_{NN} \quad (\text{II.2})$$

Où

$$\mathbf{T}_e = -\sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 : \quad \text{Energie cinétique des n électrons}$$

$$\mathbf{T}_N = -\sum_{A=1}^N \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 : \quad \text{Energie cinétique des N noyaux}$$

$$\mathbf{V}_{eN} = -\sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} : \quad \text{Energie d'attraction noyaux- électrons}$$

$$\mathbf{V}_{ee} = \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} : \quad \text{Energie de répulsion électrons-électrons}$$

$$\mathbf{V}_{NN} = \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} : \quad \text{Energie de répulsion noyaux- noyaux}$$

M_A Est la masse du noyau, r_{iA} est la distance entre l'électron i et le noyau A, R_{AB} est la distance entre les noyaux de l'atome A et de l'atome B dont les charges nucléaires sont respectivement Z_A et Z_B , ∇_i^2 est le Laplacien du ième électron défini de la manière suivante :

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (\text{II.3})$$

Ainsi l'énergie du système peut être déterminée par intégration de l'équation de

Schrödinger:

$$E = \frac{\int \psi^* H \psi}{\int \psi^* \psi} \quad (\text{II.4})$$

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Pour les systèmes polyélectroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de Schrödinger [2].

II.3. Approximation de Born-Oppenheimer (BO) :

C'est la première et la plus fondamentale des approximations utilisées dans toutes les méthodes de mécanique quantique (MQ). Elle consiste à considérer que les électrons évoluent dans un champ des noyaux fixes, dont les coordonnées $\{R_j\}$ sont des paramètres et non plus des variables du système [5].

Cette approximation se justifie par la grande différence de masse entre noyaux et électrons (un noyau est en effet 1836 fois plus lourd qu'un électron), qui fait tendre vers zéro le terme d'énergie cinétique qui leur est associé, et rend l'énergie potentielle répulsive (noyaux-noyaux) comme constante pour une géométrie donnée [6].

Dans le cadre de cette approximation, l'Hamiltonien du système est réécrit comme la somme d'un opérateur électronique et d'une constante correspondant directement à l'énergie des noyaux.

$$\mathbf{H} = \mathbf{H}_{\text{ele}} + \mathbf{E}_{\text{nucl}} \quad (\text{II.5})$$

Avec :

$$\mathbf{H}_{\text{ele}} = -\sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^n \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{II.6})$$

L'approximation de Born-Oppenheimer a ainsi permis de simplifier le problème en le réduisant à la résolution de l'équation de Schrödinger électronique suivante :

$$\mathbf{H}_{\text{ele}} \Psi_{\text{ele}} = \mathbf{E}_{\text{ele}} \Psi_{\text{ele}} \quad (\text{II.7})$$

Où E_{ele} est l'énergie électronique, valeur propre de l'hamiltonien électronique H_{ele} associé à la fonction d'onde électronique ψ_{ele} . L'énergie totale du système est calculée en fonction de l'ensemble des coordonnées des noyaux $\{R_j\}$ et est appelée surface d'énergie potentielle.

II.4. L'approximation spin-orbitale :

L'évaluation des énergies associées à la répulsion électron-électron dans les systèmes multi-électrons reste un problème majeur en chimie quantique. Pour surmonter cette difficulté, en 1928 Hartree introduit l'approximation spin-orbitale qui consiste à écrire la fonction d'onde pour un système polyélectronique sous forme de produit de spin-orbitales mono-électroniques supposées normalisées [7].

$$\Psi_e = (\mathbf{1}, \mathbf{2}, \mathbf{3}, \dots, \mathbf{n}_e) = \phi_1(\mathbf{1}), \phi_2(\mathbf{2}), \phi_3(\mathbf{3}), \dots, \phi_{n_e}(\mathbf{n}_e) \quad (\text{II.8})$$

Sachant que chaque spin-orbitale est le produit d'une fonction de position de l'électron ϕ_i et d'une fonction de spin $\eta(s_i)$.

$$\phi_i(\mathbf{n}_i) = \phi_i(\mathbf{r}_i) \cdot \eta(s_i) \quad (\text{II.9})$$

On associe à la fonction de spin $\eta(s_i)$ deux formes : α pour le spin $+1/2$ et β pour le spin $-1/2$.

II.5. Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) :

Dans le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité, on exprime l'énergie en fonction de la densité électronique. Les premiers à exprimer l'énergie en fonction de la densité ont été Llewellyn Thomas et Enrico Fermi à la fin des années 1920. Le modèle de Thomas-Fermi développé en 1927 a été le premier à utiliser le concept de densité électronique. Calculer l'énergie d'un atome [8].

II.5.1. Objectif :

L'objectif principal de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde multi-électronique par la densité électronique comme quantité fondamentale 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 ; c'est donc une quantité plus facile à manipuler mathématiquement et conceptuellement.

Le principe de la DFT consiste en une reformulation du problème quantique à N corps en un problème mono corps (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 [9].

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 [10].

II.5.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn :

La DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohnen 1964[11], qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique. Les deux théorèmes montrent l'existence d'une fonctionnelle de la densité qui permet de calculer l'énergie de l'état fondamental d'un système

L'hamiltonien d'un système de n électrons en interaction se déplaçant dans un potentiel extérieur fixe $V_{ext}(r)$ est donné par :

$$H_{ele} = T + V_{ee} + V_{ex} \quad (\text{II.10})$$

T et V_{ee} sont respectivement les termes d'énergie cinétique et d'interaction électron-électron

Le premier théorème de Hohenberg et Kohn lie de manière univoque le potentiel $V_{ext}(r)$ à la densité électronique. C'est à dire, à une densité électronique donnée correspond un potentiel extérieur unique $V_{ext}(r)$. En connaissant la densité, le terme $V_{ext}(r)$ est donc connu, ce qui permet de déterminer l'expression de l'Hamiltonien H_{ele} utilisé dans le calcul des différentes propriétés d'un système quelconque (exemple : énergie)

L'énergie totale du système $E[\rho(r)]$ sera donc une fonctionnelle de la densité électronique qui s'exprime par :

$$E[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + V_{ext}[\rho(r)] \quad (\text{II.11})$$

$[\rho(\mathbf{r})]$ la fonctionnelle d'énergie cinétique, $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ le potentiel d'interaction électronique et $V_{ext}[\rho(\mathbf{r})]$ le potentiel externe. Les deux premières quantités sont rassemblées en une fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn (E_{HK}), indépendante du potentiel extérieur :

$$E[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + E_{HK}[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{II.12})$$

Ce second théorème stipule que la fonctionnelle de la densité qui permet d'accéder à l'énergie de l'état fondamental donne la plus basse énergie si la densité est celle de l'état fondamental. Ce théorème se base sur le principe variationnel analogue à celui proposé dans l'approche de Hartree-Fock pour une fonctionnelle de la fonction d'onde, mais appliqué cette fois à une fonctionnelle de la densité électronique :

$$\frac{\partial E[\rho(\mathbf{r})]}{\partial \rho(\mathbf{r})} = 0 \quad (\text{II.13})$$

Ce deuxième théorème peut être énoncé de la façon suivante : L'énergie associée à toute densité d'essai satisfaisant aux conditions aux limites, et à un potentiel $V_{ext}(\mathbf{r})$, est supérieure ou égale à l'énergie associée à la densité électronique de l'état fondamental [2].

II.5.3. Equations de Kohn-Sham :

En 1965, Kohn et Sham ont développé une méthode pratique pour trouver l'énergie de l'état fondamental à partir de la densité électronique de l'état fondamental. Car les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donne pas de procédure pour calculer cette énergie. L'idée de Kohn-Sham est d'utiliser un système imaginaire de n électrons sans interaction avec la même densité d'électrons que le système réel dans l'interaction [2].

$$E[\rho_r] = T[\rho_r] + \int \rho_r(\mathbf{r}) V(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + V_{ee}[\rho_r] + E_{xc}[\rho_r] \quad (\text{II.14})$$

Dans laquelle le terme $T[\rho_r]$ représente l'énergie cinétique d'un système de particules sans interaction et possédant la même densité que le système réel.

Les deux termes suivants décrivent respectivement l'énergie d'attraction électron-noyau et le terme répulsif biélectronique électron-électron. Le dernier terme, E_{xc} est défini comme l'énergie d'échange-corrélation.

Il caractérise les contributions d'échange et de corrélation (directement pris en compte en DFT, contrairement aux méthodes HF). Malheureusement, ce dernier terme est inconnu, et il convient de l'approximer afin de pouvoir résoudre l'équation de Kohn-Sham.

Différents types de fonctionnelles ont été développés afin de représenter au mieux les contributions d'échange et de corrélation. Nous pouvons citer :

- Les fonctionnelles LDA (Local Density approximation).
- Les fonctionnelles GGA (Generalized gradient approximation).
- Les fonctionnelles méta-GGA.
- Les fonctionnelles hybrides méta-GGA

II.6. Fonctionnelle hybride :

II.6.1. La fonctionnelle B3LYP :

La fonctionnelle B3LYP est une fonctionnelle hybride GGA, c'est une combinaison entre la fonctionnelle d'échange B88 proposée par Becke en 1988[12]. La fonctionnelle décorrélation LYP développée par Lee, Yang et Parr [13], s'écrit :

$$E_{xc} = (1 - a)E_x^{LSD} + aE_x^{HF} + bE_x^{B88} + cE_c^{LYP} + (1 - c)E_c^{LSD} \quad (II.15)$$

Avec les coefficients égaux à : $a=0,20$, $b=0,72$, $c=0,81$. sont des quantités semi-empiriques déterminées par un lissage des chaleurs de formation d'un ensemble standard de molécules. Cette fonctionnelle donne des résultats remarquablement précis pour un grand nombre de systèmes [14].

La fonctionnelle B3LYP est comptée parmi les fonctionnelles hybrides les plus utilisées pour l'étude de systèmes moléculaires.

II.6.2. La fonctionnelle B97 :

La fonctionnelle de densité B97 introduit par Becke en 1997, elle est basée sur un mappage de la variable de gradient réduit. Elle est évaluée dans une orbitale gaussienne de taille moyenne [15].

II.7. Méthodes d'analyses de la densité électronique :

II.7.1. Les Orbitales Frontières HOMO-LUMO :

Lorsque deux atomes se combinent, les deux orbitales atomiques créent deux orbitales moléculaires : une orbitale d'énergie inférieure (orbitale liante) et une autre orbitale d'énergie supérieure (orbitale anti liante). 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 notant l'interaction à 2 électrons sont stables, tandis que les interactions à 4 électrons sont instables.

Fukui (Prix Nobel 1981) introduisit alors une approximation en 1952, puisque plus les orbitales sont proche, plus leur interaction est forte, on ne considèrera que les interactions correspondantes aux deux paires d'OM occupées vacantes les proches, et on négligera tout le reste.

La plus haute OM occupée HOMO (Highest Occupied Molecular Orbitals) et la plus basse vacante LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbitals) sont appelées par Fukui orbitales frontières car elles séparent les orbitales occupées des orbitales vacantes **Figure (II.1)**.

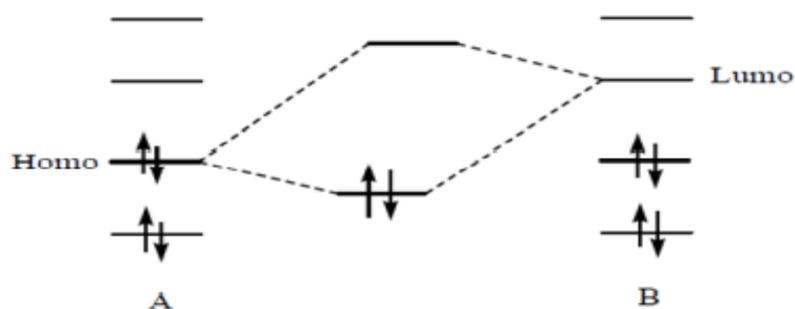


Figure II.1. Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.

Le caractère donneur et accepteur d'électron peut être déduit à partir des valeurs de l'énergie des orbitales moléculaires (HOMO, LUMO).

- **HOMO** : traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons
- **LUMO** : traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons.

II.7.2. Les descripteurs globaux de réactivité :

Les descripteurs globaux qui sont entre autres 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 E_{HOMO} (comme l'énergie d'ionisation) et E_{LUMO} (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), est lié à l'électrophilie et la nucléophilie d'une molécule [16], Il est l'inverse de l'électronégativité de Mulliken (χ) [17].

$$\text{S'écrit : } \quad \mu = -\frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) = -(\chi) \quad (\text{II.16})$$

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 [18] :

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (\text{II.17})$$

L'électrophilie (ω) s'écrit :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{II.18})$$

Et on a :

$$\Delta N = \frac{\mu}{\eta} \quad (\text{II.19})$$

Et :

$$ECT = (\Delta N_{max})_{Hôte} - (\Delta N_{max})_{invité} \quad (II.20)$$

II.7.3. L'analyse des Orbitales de liaison naturelle (Natural Bond Orbital NBO) :

L'idée originale de la méthode NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis [21]. Ainsi la densité est décrite sur et entre les atomes avec des doublets de cœur (CR), des doublets non-liants (LP), des doublets de liaison (BD) résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des orbitales hybrides.

La construction des NBO permet de déterminer une énergie E_{Lewis} de la fonction d'onde. La différence entre E et E_{Lewis} permet d'évaluer la qualité du schéma de Lewis proposé. Une analyse perturbatrice des interactions « donneuses-acceptrices », appelée analyse perturbatrice au second ordre est effectuée entre les NBO occupées (donneuses) type de Lewis et les NBO inoccupées (acceptrices), non-Lewis [22]. Elle traduit l'interaction « donneuse-acceptrice ». Elle mesure le transfert d'énergie engendré par la combinaison d'une NBO (i) occupée (donneuse) et une NBO (j) vacante (acceptrice).

L'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j, est explicitement estimée par l'équation suivante [23] :

$$E^2 = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\varepsilon_i \varepsilon_j} \quad (II.21)$$

Où q_i est l'occupation de l'orbitale donneuse, $F(i, j)$ est l'opérateur de Fock et $\varepsilon_i, \varepsilon_j$ sont les énergies des orbitales NBO [24].

II.7.4. Analyse des interactions non covalentes (NCI) :

La méthode d'analyse des interactions non covalentes est parmi les conséquences de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant d'une part la densité électronique du système, ρ qui est la quantité clé à partir de laquelle toutes les propriétés chimiques peuvent en principe être obtenue et d'autre part le gradient de

la densité réduite (DRG); $s(\rho)$ utilisé pour analyser la nature de ces interactions [25], tel que:

$$S(\rho) = \frac{|\nabla\rho|}{2(3\pi^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}} \quad (\text{II.22})$$

Deux situations se présentent :

- $S(\rho) \rightarrow \infty$ pour lequel ρ est prédominante par rapport à $\nabla\rho$ ($\rho \rightarrow 0$), cette situation correspond à des régions de faible densité.
- $S(\rho) \rightarrow 0$ dont $\nabla\rho \rightarrow 0$ est prédominant par rapport à ρ , c'est à dire que même pour des valeurs élevées de ρ , le gradient réduit reste relativement très faible. Les points de l'espace concernés correspondant à cette situation, sont généralement les points critiques de liaisons (PCL) [26].

Les liaisons non covalentes correspondent à l'espace de faible densité et afin de déterminer leurs types, la méthode NCI utilise le Laplacien de la densité $\nabla^2\rho$ qui est décomposé en la somme de trois valeurs propres de la matrice Hessienne de la densité électronique selon les trois axes principaux de la variation maximale, tel que :

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (\text{II.23})$$

λ_2 caractérise la variation de la densité dans un plan perpendiculaire à l'axe internucléaire et elle peut être positive ou négative, c'est cette grandeur qui est utilisée dans la méthode NCI. Les types d'interaction peuvent être mieux compris par les valeurs de ρ ainsi que le signe de λ_2 , on distingue trois types d'interactions : interactions attractives comme liaison hydrogène, interactions faibles de Van der Waals et interactions de répulsion stérique [27]. La Figure (II.2) montre le domaine d'existence des différents types d'interactions par l'analyse NCI.

Références bibliographiques :

- [1] Lahcene Abdelmalek. (2017). Thèse de doctorat. Université de 8 Mai1945 Guelma.
- [2] Himri Safia. (2019). Thèse de doctorat. Université de 8 Mai1945 Guelma.
- [3] Merabet Nora. (2017). Thèse de doctorat. Université de 8 Mai1945 Guelma.
- [4] Schrödinger, Ann. Phys. (1926). 79, 489.
- [5] Born, M., Oppenheimer, R., Annalen der Physik. (1927). 84, 457.
- [6] I. N. Levine, I.N, Quantum Chemistry. (1999). 455.
- [7] Hartree, D.R. John Wiley and Sons. (1957).
- [8] Cardey, Bruno. (2007). Thèse de doctorat. Université de Franche-Comté.
- [9] L.H. Thomas : Proc. Cambridge Phil. Soc. (1927). 23 452.
- [10] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev A. (1964). 136 864.
- [11] D. CATALINA, Thèse, Université de Franche-Comté. (2009). 77.
- [12] A.D. Becke, Phys.Rev. A. (1988). 38, 3098.
- [13] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Phys. Rev. B. (1988). 37, 785.
- [14] V. Barone, Chem. Phys. Lett. (1994).226, 392.
- [15] Becke, A. D. (1997). The Journal of chemical physics, 107. 8554-8560.
- [16] P. Geerlings, F. De Proft, and W. Langenaeker, Chem Rev. (2003). 103, 1793–1874.
- [17] R.S. Mulliken, J Chem Phys. (1934). 2. 782-793.
- [18] R.G. Pearson, J Chem Educ. (1987). 64, 561-567.
- [19] Bouchemella Houria. (2020). Thèse de doctorat. Université de 8 Mai1945 Guelma.
- [20] Abed Meriem. Rahabi Fatima. (2020). Mémoire de mater 2. Université de 8 Mai1945 Guelma.

- [21] Lewis, G.N., J. Am. Chem. Soc. (1916). 38, 762.
- [22] A.E. Reed, L.A. Curtiss, et F. Weinhold, Chem Rev. (1988). 88 ,899–926.
- [23] Y. Zhao, D.G. Truhlar, Chem. Acc. (2008). 120, 215.
- [24] M. MERCY. (2010). Thèse, Université de Toulouse.
- [25] Erin R. Johnson et al , J. Am. Chem. Soc. (2010). 132, 6498–6506.
- [26] Belarouci S. (2019). Thèse de doctorat. Université Abou Baker Belkaid Tlemcen.
- [27] Vanessa Riffet. (2014). Thèse de doctorat. Ecole polytechnique France.
- [28] Bader, R. W. F. (1990). Oxford, U.K., 1–438.
- [29] Cremer, D., Kraka, E.: Angew Chem. Int. Ed. (1984). 23, 627–628

Chapitre III

Résultats et discussions

III.1. Introduction :

Le modèle d'inclusion du complexe de l'émodine (EM) avec l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP β -CD) proposé par, NengQio et al [1], sur la base d'une étude expérimentale a confirmé la formation du complexe d'inclusion avec une stœchiométrie 1:1, en se basant sur diverses techniques d'analyses physico-chimiques comme la résonance magnétique nucléaire du proton (^1H RMN), spectroscopie infrarouge (IR), diffractométrie des rayons (RX) et microscopie électronique à balayage (MEB).

Afin d'obtenir des informations complémentaires et utiles sur le phénomène de complexation, qui est inaccessible expérimentalement, nous avons envisagé une étude théorique de la complexation par inclusion de l'émodine avec l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine. L'objectif de ce travail est de fournir des informations approfondies sur la géométrie structurale du complexe d'inclusion et de souligner les principales interactions intermoléculaires responsables à la stabilité du complexe formé via l'analyse NBO, QTAIM et interaction non covalente (NCI).

Enfin, une corrélation entre les déplacements chimiques calculés avec la méthode de l'orbitale atomique de jauge (GIAO) et les données expérimentales de RMN ^1H est obtenue.

III.2. Méthodes et stratégies de calculs :

L'inclusion de l'EM dans la cavité de HP β -CD a été simulée selon deux modèles [voir Figure (III.1)]. La molécule invitée EM peut être insérée à l'intérieur de la cavité en supposant deux Conformations différentes. A : le groupe méthyle (CH_3) de l'invité face aux hydroxyles secondaires de la cavité HP β -CD, tandis que pour la conformation B la fonction alcool (OH) face aux hydroxyles secondaires.

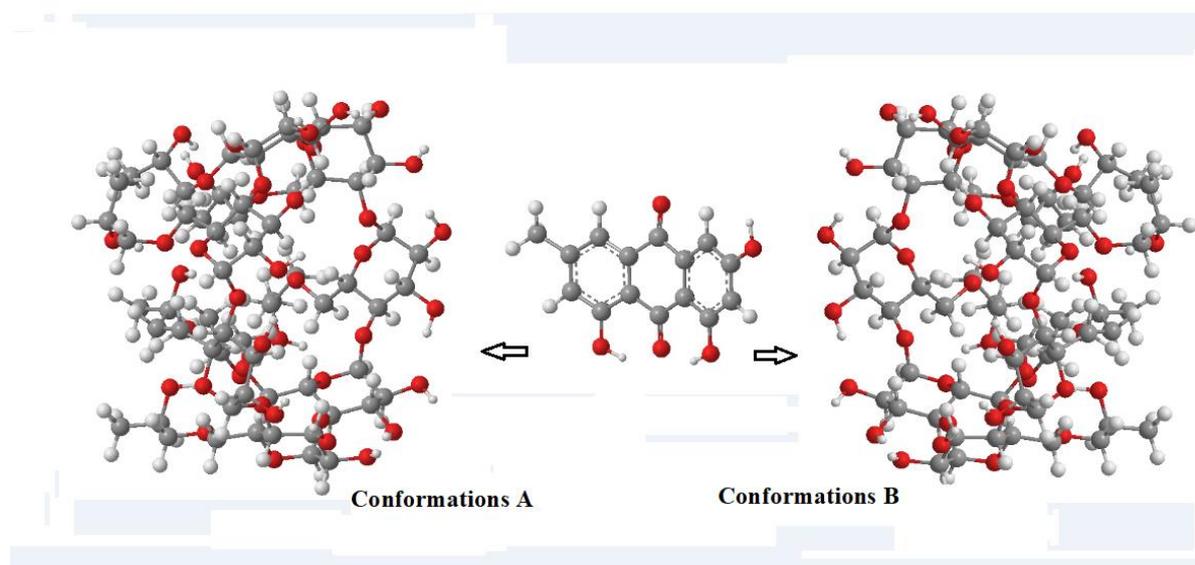


Figure III.1. Les deux modes d'inclusion A et B pour le complexe EM@HP β -CD.

Pour la formation du complexe nous avons suivi la méthode décrite dans la littérature [2]. La molécule invitée est placée au centre de la molécule hôte, aucune contrainte n'a été imposée c'est à dire les deux molécules (hôte et invitée) étaient libres de se placer lors de l'optimisation. Les structures géométriques des molécules hôte et invitée ainsi que leur complexe d'inclusion ont été optimisées via la fonctionnelle B97-D3/6-31G (d,p) et B3LYP-D3/6-31G (d,p). Le choix de ces deux fonctionnelles B97-D3 [3,4] et B3LYP-D3 [5,6] a montré qu'elles prédisaient des interactions non covalentes satisfaisantes. Dans notre travail nous avons utilisé la dernière version D3 [7,8] développée par Grimme's inclus le terme de corrections de dispersion, afin de fournir une description raisonnable des interactions non covalentes. Plus précisément les interactions faibles comme la liaison hydrogène et les interactions de Van der Waals responsables de la stabilisation de ces complexes.

Après, une fois la conformation la plus favorable est obtenue, les interactions intermoléculaires non covalentes détaillées entre l'EM et HP β -CD ont été analysées par la méthode de gradient de densité réduite (RDG) des interactions non-covalentes (NCI), atomes dans les molécules (AIM) et l'orbitale de liaison naturelle (NBO). Les résultats pourraient fournir des informations importantes sur le mécanisme

d'inclusion et les forces motrices responsables à la formation et à la stabilité de complexe d'inclusion formé.

Tous les calculs de la théorie fonctionnelle de la densité ont été effectués avec le logiciel Gaussian 09 [9], l'analyse NCI-RDG a été réalisée en utilisant le programme Multiwfn [10], et AIM par le logiciel ADF [11].

L'énergie de complexation (ΔE complexation) lors de la complexation entre EM et HP β -CD a été calculée selon l'équation (III.1).

$$\Delta E \text{ complexation} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{HP}\beta\text{-CD libre}} + E_{\text{EM libre}}) \quad (\text{III.1})$$

Où E_{complexe} , $E_{\text{HP}\beta\text{-CD libre}}$ et $E_{\text{EM libre}}$ représentent respectivement les énergies du complexe de HP β -CD libre et de l'EM libre.

Les effets de solvants ont été pris en compte en utilisant la méthode de modèle de continuum polarisable implicite (PCM) implémenté dans le logiciel Gaussian09. Les énergies libres (ou l'enthalpie libre) de Gibbs de solvation ont été calculées dans l'environnement diélectrique de l'eau ($\epsilon = 78,4$). Des calculs de fréquence vibratoire harmonique ont été effectués pour confirmer le caractère minimum des structures obtenues.

Les énergies libres de Gibbs pour l'inclusion dans l'eau, ΔG_{sol} , ont été calculées comme la somme de deux contributions : L'énergie libre en phase gazeuse ΔG_{gas} et l'énergie libre de solvation ΔG_{solv} comme le montre l'équation (III.2) [12].

$$\Delta G_{\text{sol}} = \Delta G_{\text{gas}} + \Delta G_{\text{solv}} \quad (\text{III.2})$$

Où

$$\Delta G_{\text{gas}} = (G_{\text{complexe}} - (G_{\text{invité}} + G_{\text{hôte}}))_{\text{gaz}}$$

$$\Delta G_{\text{solv}} = (G_{\text{complexe}} - (G_{\text{invité}} + G_{\text{hôte}}))_{\text{solvate}}$$

III.3. Résultats et discussions :

III.3.1. Les énergies et les structures géométriques :

L'énergie de complexation pour les deux conformations en phase gazeuse et en solution aqueuse sont résumées dans le **Tableau (III.1)**. D'après les résultats obtenus, la conformation A avait une énergie de complexation relativement faible, ce qui suggère que la conformation A était la plus énergétiquement favorisée. De plus, la comparaison des résultats montre que la fonctionnelle B3LYP prédit des structures géométriques plus stables pour les deux conformations que la fonctionnelle B97. Pour cette raison les structures géométriques obtenues avec la fonctionnelle B3LYP seront utilisées pour la suite de notre travail.

D'autre part les paramètres thermodynamiques ΔH° , ΔG° et ΔS° pour les complexes d'inclusion EM/HP β -CD montrent que :

- Les valeurs de ΔG° sont négatives pour les deux conformations, ce qui suggérerait que la formation du complexe d'inclusion EM/HP β -CD est un processus spontané dans les conditions standards (1 atm et 298,15 K).
- ΔH° étaient également négative, indiquant que le processus de formation du complexe d'inclusion EM/HP β -CD était exothermique. Selon Ross et al. [13], le type d'interactions intermoléculaires peut être distingué selon le signe de ΔH° et ΔS° :
 - Une interaction est électrostatique lorsque $\Delta H^\circ < 0$ et $\Delta S^\circ > 0$.
 - Interaction de van der Waals et liaisons hydrogène lorsque $\Delta H^\circ < 0$ et $\Delta S^\circ < 0$.
 - Interaction hydrophobe lorsque $\Delta H^\circ > 0$ et $\Delta S^\circ > 0$.

Par conséquent, dans notre cas l'interaction Van der Waals et les liaisons hydrogène sont les principales forces motrices dans la formation et la stabilisation du complexe d'inclusion EM/HP β -CD. La comparaison des valeurs de ΔG° et ΔH° pour les deux conformations dans les deux phases et avec les deux fonctionnelles a montré que la conformation A étaient relativement faibles, suggérant que du point de vue thermodynamique, la formation de la conformation A est plus facile, stable et spontanée par rapport à la conformation B.

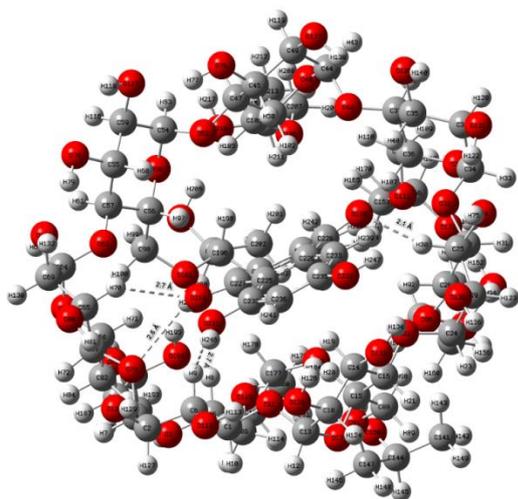
Tableau III.1. Les énergies de complexation et les paramètres thermodynamiques obtenus dans la phase gazeuse et la phase aqueuse pour les deux conformations.

<u>B3LYPD3/6-31G(d,p)</u>	<u>Dans la phase gazeuse</u>		<u>Dans la phase aqueuse</u>	
	<u>Conformation A</u>	<u>Conformation B</u>	<u>Conformation A</u>	<u>Conformation B</u>
ΔE (kcal/mol)	-80,01	-60,83	-62,61	-53,83
ΔG° (kcal/mol)	-60,65	-39,62	-44,24	-33,84
ΔH° (kcal/mol)	-77,92	-58,53	-59,92	-50,81
ΔS° (cal/mol.K)	-57,93	-63,42	-52,46	-56,94
<u>B97-D3/6-31G(d,p)</u>				
ΔE (kcal/mol)	-42,52	-37,16	-38,57	-31,64
ΔG° (kcal/mol)	-25,93	-17,23	-19,46	-9,16
ΔH° (kcal/mol)	-40,23	-34,09	-34,65	-27,15
ΔS° (Cal/mol.K)	-47,96	-56,54	-50,94	-60,33

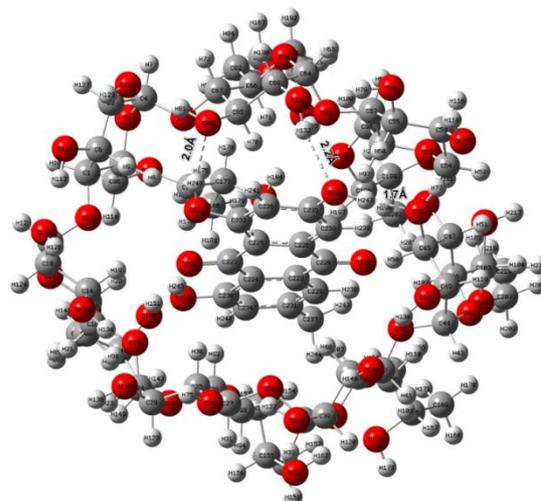
Les géométries entièrement optimisées des complexes formés dans les deux phases, sont rapportées sur la **Figure (III.2)**. D'après cette figure nous avons remarqué que pour la conformation A la fonction alcool OH de l'EM est orientée vers les hydroxyles secondaires de HP β -CD et le CH_3 et les trois cycles phényliques sont totalement inclus dans la cavité hydrophobe et orientés vers les hydroxyles primaires. Ces résultats concordent très bien avec la structure proposée expérimentalement [1]. Pour la conformation B c'est l'inverse. Pour les deux conformations la disposition de la molécule invitée à l'intérieur de la cavité de la molécule l'hôte lui a permis d'établir des liaisons hydrogènes assurant ainsi la stabilité des deux conformères [voir le **Tableau (III.2)** et **Figure (III.2)**, ainsi que l'annexe 1 pour les numérotations des atomes de HP β -CD et l'EM].

Tableau III.2. Les liaisons hydrogènes établies dans les deux conformations.

Dans la phase gazeuse		Dans la phase aqueuse	
<i>B3LYP-D3/6-31G (d, p)</i>			
Conformation A			
Liaison	d(Å)	Liaison	d(Å)
C25-H30 ...O220	2.1	O221-H246 ...O122	2.9
C6-H9.....O221	2.9	C6-H9.....O221	2.6
O218-H245....O73	2.4	O218-H245....O73	2.5
C67-H78....O213	2.7	C35-H40.....O220	2.8
C229-H238....O32	2.7	C65-H70.....O218	2.7
Conformation B			
O222-H247....O80	2.0	O222-H247....O80	1.9
C55-H60.....O220	2.3	C55-H60....O220	2.2
O221-H240...O112	2.0	O221-H240...O112	1.9
<i>B97D3/6-31G(d,p)</i>			
Conformation A			
C25-H30 ...O220	2.1	C6-H9.....O221	2.8
C6-H9.....O221	2.7	C35-H40...O220	2.8
O218-H245...O73	2.6	C65-H70...O219	2.9
C65-H70.....O218	2.7	O218-H245...O73	2.6
Conformation B			
O222-H247...O76	1.7	O222-H247...O76	1.7
O221-H246...O80	2.0	O221-H246...O80	1.9
O131-H132...O22	2.2	O131-H132...O22	2.3

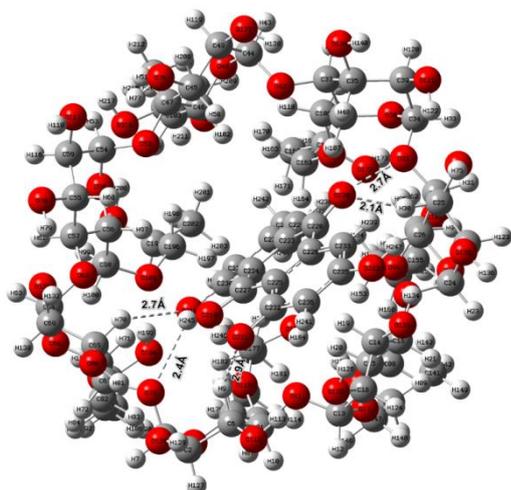


(a)

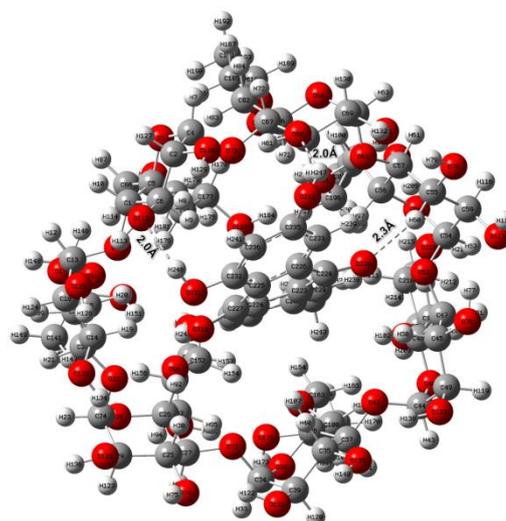


(b)

B97



(a')



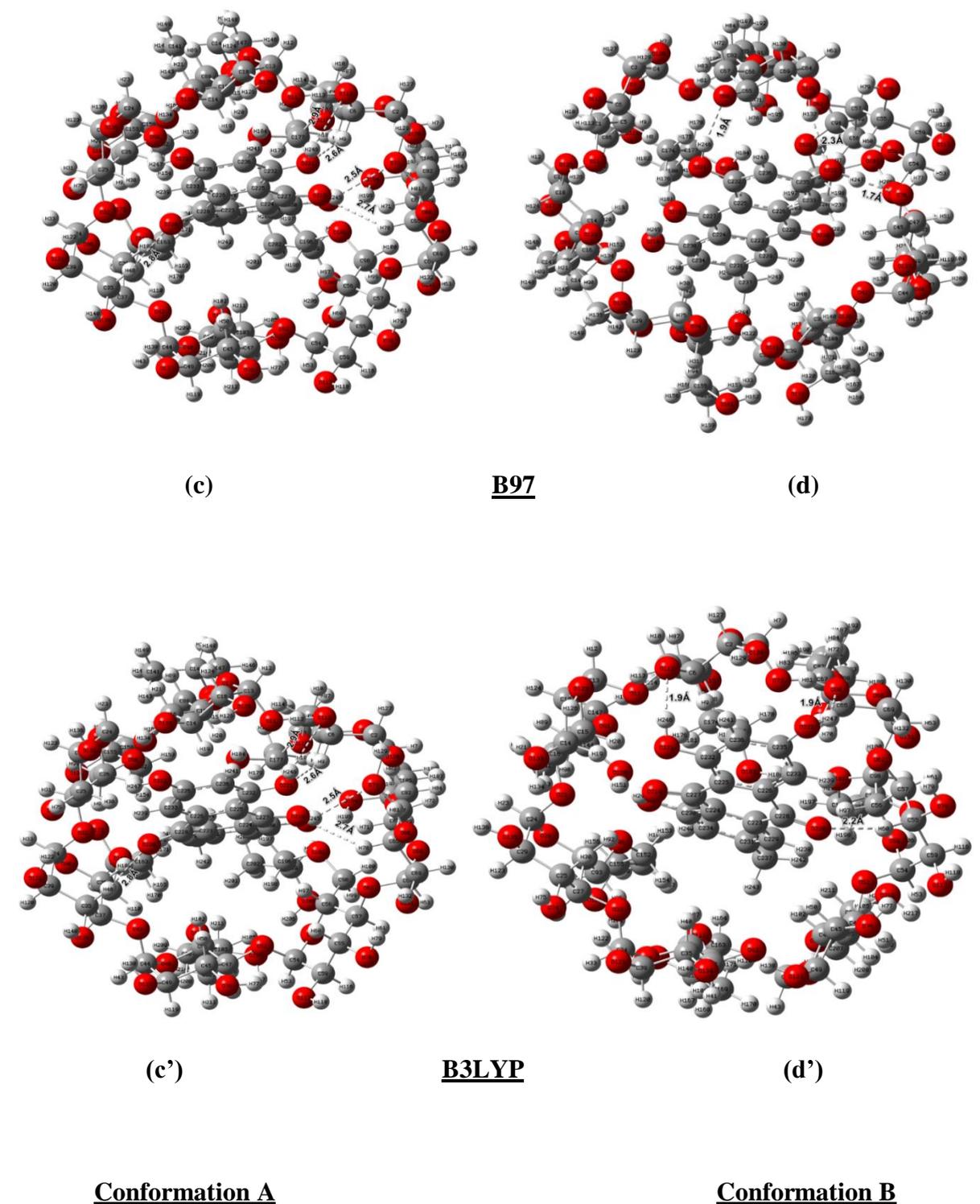
(b')

B3LYP

Conformation A

Conformation B

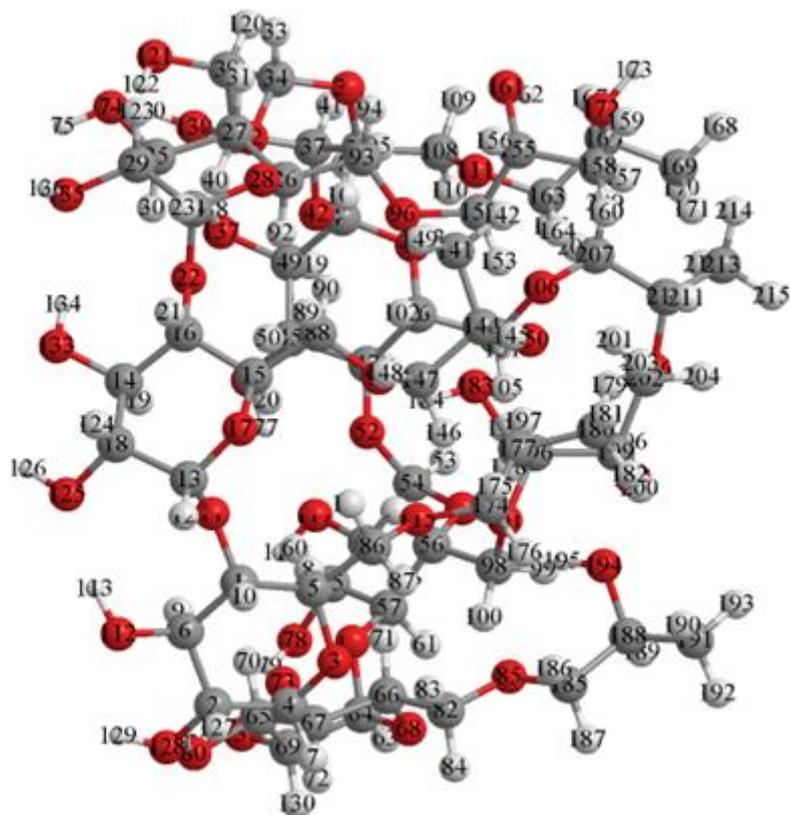
Phase gazeuse



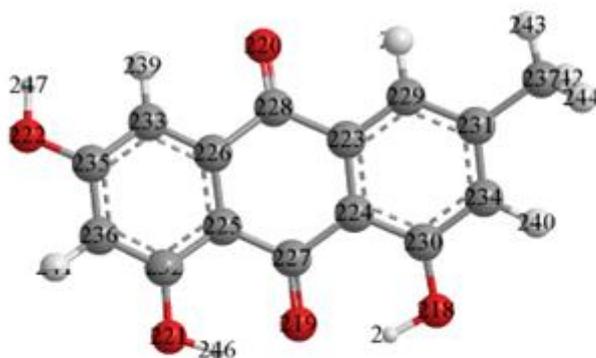
Phase aqueuse

Figure III.2. Les structures géométriques pour les deux conformations A et B optimisées avec la fonctionnelle B97 et la fonctionnelle B3LYP respectivement dans la phase gazeuse (a, b, c, d) et dans la phase aqueuse (a', b', c', d').

L'annexe 1 : numérotations des atomes de HP β -CD et l'EM].



Numérotation des atomes de HP β -CD



Numérotation des atomes de l'EM

III.3.2. Propriétés électroniques :

III.3.2.1. Orbitales moléculaires frontières :

Les orbitales moléculaires frontières sont un terme général pour HOMO et LUMO, HOMO et LUMO représentent respectivement la capacité de donner et d'accepter des électrons. La distribution spatiale des orbitales moléculaires, en particulier des orbitales frontières : la plus élevée l'orbitale moléculaire occupée par l'énergie HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et l'orbitale inoccupée la plus basse énergie LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), sont d'excellents indicateurs du transfert d'électrons dans les systèmes moléculaires. Ces orbitales sont largement impliquées dans la stabilité chimique de la molécule et jouent un rôle important dans la détermination de ses propriétés électroniques. En effet les deux bandes, la bande LUMO et bande la HOMO sont énergétiquement séparées par une énergie ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) appelée l'écart d'énergie. Cette quantité d'énergie est utilisée pour caractériser la réactivité chimique et la stabilité cinétique de la molécule, donc si $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ est élevée ; la molécule est plus stable et moins réactive. Si $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ est faible la molécule a une réactivité élevée [14]. Les résultats de calculs sont résumés dans le **Tableau (III.3)**. Il est clairement montré que la valeur de l'écart énergétique HOMO–LUMO obtenue en phase gazeuse et aqueuse est égale respectivement à -2,89 et -3,53 ev pour la conformation A -3,39 et -3,41 ev pour la conformation B. L'écart HOMO-LUMO est plus élevé pour la conformation A, qui préconise cette conformation est plus stable que la conformation B. Ce résultat est en bon accord avec l'énergie de complexation et les paramètres thermodynamiques (ΔG° et ΔH°) calculés.

Tableau III.3. HOMO-LUMO et les valeurs des descripteurs globaux de réactivité des deux conformations obtenues par la méthode B3LYP-D3 /6-31G (d, p) dans les deux phases.

	Dans la phase gazeuse				Dans la phase aqueuse			
	HPβCD	EM	Conformation A	Conformation B	HPβCD	EM	Conformation A	Conformation B
Homo	-5,86	-6,14	-6,00	-5,96	-6,44	-6,30	-6,32	-6,03
Lumo	0,54	-2,70	-3,11	-2,43	1,20	-2,86	-2,93	-2,62
Δ(Homo-Lumo)	-6,40	-3,44	-2,89	-3,53	-7,64	3,44	-3,39	-3,41
μ(eV)	-2,66	-4,42	-4,55	-4,19	-2,62	-4,58	-4,62	-4,32
η(eV)	-3,20	-1,72	-1,44	-1,76	-3,82	-1,72	-1,69	-1,70
ω(eV)	1,11	5,68	7,18	4,99	0,90	6,10	6,31	5,49
ECT	/	/	-1,74	-1,74	/	/	-1,98	-1,98

D'autre part les valeurs de l'écart énergétique (HOMO-LUMO) ont été utilisées pour calculer les descripteurs globaux de réactivité. Ces descripteurs sont calculés en utilisant les équations citées dans le chapitre II [équations (II.16) (II.20)]. Les résultats de calculs sont donnés dans le **Tableau (III.3)**. D'après ce Tableau, nous avons remarqué que la valeur du potentiel chimique électronique (μ), de la dureté (η) et de l'électrophilicité (ω) pour les deux conformations diffère des molécules hôte et invitée à l'état libre. (i) Les valeurs du potentiel chimique des deux conformations sont négatives. Cela indique que le processus d'encapsulation est spontané.

Ce résultat est en bon accord avec les valeurs de l'énergie libre de Gibbs. (ii) Le potentiel chimique électronique est lié au transfert de charge d'un système à potentiel chimique plus élevé vers un système à potentiel chimique plus faible [15]. Les valeurs du potentiel chimique de l'EM libre sont inférieures à celles de HP β-CD libre. Ainsi, nous en déduisons que le transfert de charge lors de la formation du complexe se produit, dans les deux conformations, de HPβ-CD vers l'EM. (iii) La dureté chimique (η) a été utilisée comme outil pour comprendre le transfert de charge d'un système moléculaire [17]. En fait, Zhou et Parr [16] ont rapporté que la stabilité d'une molécule est liée à sa dureté chimique. D'après les résultats rapportés dans le **Tableau (III.3)** pour les calculs en phase gazeuse (et en phase aqueuse), nous avons remarqué que la valeur la plus importante de la dureté chimique est pour

la conformation A (-1,44/-1,69eV) comparativement à la conformation B (-1,76/-1,70eV), ce qui confirme l'importance du transfert de charge dans la conformation A. (iv) L'indice global d'électrophilicité (ω) est un indice important d'électrophilicité et les grandes valeurs sont caractéristiques des systèmes électrophiles [18]. D'après les résultats obtenus d'électrophilicité dans la phase gazeuse et la phase aqueuse les valeurs de la conformation A sont supérieures à celles de la conformation B. Sur la base des résultats précédents, nous pouvons conclure que la conformation A est considérée comme qualifiée la conformation la plus électrophile. (v) Le transfert de charge basé sur l'électrophilicité (ECT) a été calculé pour déterminer la direction du transfert de charge. Comme indiqué dans le **Tableau (III.3)** les valeurs ECT sont négatives dans les deux phases, ce qui prouve que le transfert de charge se fait de la molécule hôte vers la molécule invitée.

III.3.2.2. Charges atomiques de Mulliken :

Les charges atomiques de Mulliken jouent un rôle important dans la stabilisation des complexes. Elles affectent les propriétés moléculaires tels que le moment dipolaire, la polarisabilité et la structure électronique [19]. La répartition des charges atomiques calculées par l'approche NBO selon la fonctionnelle B3LYP-D3/6-31G (d,p) dans la phase gazeuse et la phase aqueuse pour l'EM avant et après complexation sont présentés dans **Tableau (III.4)**. Les résultats montrent que les charges positives se situent principalement au niveau des atomes d'hydrogènes, les charges négatives sont localisées au niveau de atomes d'oxygène. Cependant, les atomes de carbone ont à la fois des valeurs de charges positives et négatives. Lors de la complexation, une nette variation est constatée ; des charges de certains atomes sont augmentées et d'autres sont diminuées. Par exemple, la charge des atomes ; O1, O2, O3, O4 et O5 a augmentée pour les deux conformations dans les deux phases. Cependant, il y a une diminution de la charge des atomes C6 et C10. Les charges atomiques montrent que les atomes d'oxygène ont des charges atomiques plus négatives par rapport aux atomes de carbone. Ce comportement peut être le résultat des liaisons hydrogène établies entre l'hôte et l'invité. L'augmentation ou la diminution de la charge des atomes signifie qu'un transfert de charge a eu lieu. Le transfert de charge est l'un des facteurs les plus importants qui régissent la stabilité des complexes.

En conclusion, les résultats des énergies de complexation, des paramètres thermodynamiques et des orbitales moléculaires frontières ont indiqué que la conformation A était la conformation la plus énergétiquement favorisée et la plus stable par rapport à la conformation B. Par conséquent, la conformation A a été utilisée pour l'analyse ultérieure des interactions intermoléculaires.

Tableau III.4. Charges atomiques de Mulliken de l'Emodine avant et après complexation.

Atomes	Emodine libre	Conformation A	Conformation B
O1	-0,647 / -0,664	-0,581 / -0,594	-0,565 / -0,579
O2	-0,548 / -0,577	-0,567 / -0,581	-0,567 / -0,598
O3	-0,483 / -0,511	-0,500 / -0,507	-0,501 / -0,509
O4	-0,599 / -0,626	-0,514 / -0,539	-0,394 / -0,378
O5	-0,636 / -0,649	-0,550 / -0,563	-0,585 / -0,599
C6	0,048 / 0,051	0,031 / 0,032	0,036 / 0,033
C7	0,001 / 0,005	0,006 / 0,010	0,047 / 0,042
C8	0,045 / 0,045	0,051 / 0,052	-0,046 / -0,051
C9	0,019 / 0,022	0,002 / 0,004	0,103 / 0,097
C10	0,373 / 0,374	0,367 / 0,367	0,303 / 0,284
C11	0,339 / 0,346	0,342 / 0,346	0,303 / 0,294
C12	-0,238 / -0,241	-0,144 / -0,149	-0,155 / -0,174
C13	0,303 / 0,297	0,306 / 0,303	0,273 / 0,270
C14	0,184 / 0,178	0,076 / 0,074	0,119 / 0,106
C15	0,310 / 0,303	0,297 / 0,291	0,137 / 0,112
C16	-0,258 / -0,257	-0,166 / -0,166	-0,192 / -0,198
C17	-0,213 / -0,222	-0,103 / -0,103	-0,086 / -0,096
C18	0,379 / 0,377	0,342 / 0,341	0,262 / 0,249
C19	-0,234 / -0,237	-0,148 / -0,151	-0,131 / -0,138
C20	-0,532 / -0,535	-0,372 / -0,371	-0,376 / -0,377
H21	0,154 / 0,155	0,118 / 0,122	0,095 / 0,098
H22	0,159 / 0,172	0,112 / 0,130	0,174 / 0,178
H23	0,143 / 0,155	0,125 / 0,110	0,074 / 0,087
H24	0,141 / 0,171	0,100 / 0,129	0,099 / 0,130
H25	0,171 / 0,179	0,134 / 0,141	0,133 / 0,128
H26	0,171 / 0,179	0,149 / 0,144	0,098 / 0,111
H27	0,162 / 0,171	0,146 / 0,141	0,112 / 0,122
H28	0,448 / 0,446	0,409 / 0,410	0,318 / 0,340
H29	0,413 / 0,442	0,323 / 0,350	0,326 / 0,355
H30	0,419 / 0,446	0,329 / 0,355	0,340 / 0,351
Totale	0,000	0,12 / 0,128	-0,426 / -0,31

III.3.3. Analyse spectrale :

Dans cette partie, la méthode de Gauge incluant l'orbitale atomique indépendantes (en anglais GIAO) a été utilisée pour calculer les déplacements chimiques en utilisant la technique de spectroscopie RMN, du proton ^1H de l'EM libre et complexé. Les calculs ont été effectués avec la fonctionnelle B3LYP-D3/6-31G(d,p). Les valeurs des déplacements chimiques (δ en ppm) ont été référencées au tétraméthylsilane (TMS) au même niveau théorique ($\delta = \sigma_{\text{TMS}} - \sigma_{\text{EM}}$). Les déplacements chimiques du proton de l'EM libre et complexé ont été répertoriés le **Tableau (III.5)**. Nous avons remarqué que les déplacements chimiques sont affectés pendant la complexation, ainsi les changements de déplacement chimique ont été utilisés pour fournir la preuve directe de la formation du complexe d'inclusion entre l'émodine et HP- β -CD. Comme on peut le voir la variation du déplacement chimique du proton H-g (**voir schema.1**) est faible, la différence est égale à 0,02 ppm. Cependant, des changements vers des valeurs plus petites ont été observés dans les protons H-b et H-d et H-e, la différence est égale respectivement -0,03, -0,22 à -0,27ppm. La même remarque pour les autres protons. Le changement dans les déplacements chimiques des protons indique que la molécule invitée a changé d'environnement est entièrement encapsulée dans la cavité HP- β -CD. D'autre part la comparaison des déplacements chimiques du complexe calculés et expérimentale a montré un bon accord à l'exception de a-OH.

Tableau III.5. Valeurs des déplacements chimiques calculées* et expérimentales pour la conformation A.

Protons	Emodine	Complexe	$\Delta\delta$	Emodine*	Complexe*	$\Delta\delta^*$
H-b	6,58	6,60	0,02	6,58	6,55	-0,03
H-d	7,10	7,13	0,03	7,38	7,16	-0,22
H-e	7,46	7,53	0,07	7,83	7,56	-0,27
H-g	7,14	7,20	0,06	7,20	7,22	0,02
f-CH ₃	2,40	2,43	0,03	2,50	2,42	-0,08
a-OH	12,06	12,09	0,03	5,67	5,52	-0,15
c-OH	11,35	/	/	5,48	/	/
h-OH	11,98	/	/	13,78	/	/

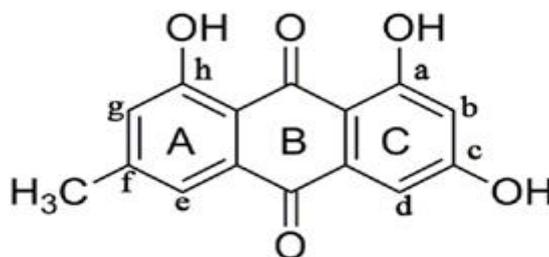


Schéma III.1. La structure chimique de l'émodyne.

III.3.4. Analyses des liaisons naturelles :

L'analyse des liaisons naturelles (Natural bond analysis (NBO)) est une méthode puissante qui nous permet d'étudier et d'identifier les liaisons et les énergies spécifiques associées aux électrons à une paire, qui jouent un rôle très important et essentiel dans les processus physico-chimiques [20]. Cette méthode a été utilisée pour établir des échanges électroniques entre donneurs-accepteurs. La valeur de l'énergie $E^{(2)}$ est directement liée à l'intensité de l'interaction entre donneur et accepteur d'électrons, plus $E^{(2)}$ est grand plus l'interaction entre donneur et accepteur d'électrons est intense. Il est suggéré, en général, que la valeur $E^{(2)}$ est supérieure à 2 kcal/mol pour une forte interaction de liaison H et de 2 kcal/mol à 0,5 kcal/mol pour une faible interaction de liaison hydrogène [21]. Le **Tableau (III.6)** montre certaines interactions donneur-accepteur significatives et leur énergies ($E^{(2)}$) de stabilisation. D'après le **Tableau (III.6)**, il a été observé pour la phase gazeuse (et la phase aqueuse), des liaisons hydrogène de type $LP(O) \rightarrow \sigma^*$ et de type $\sigma \rightarrow \sigma^*$. Les interactions les plus importantes pour ce type de liaison sont observées entre $LP(O 218) \rightarrow \sigma^*(C 66 - H 71)$ et $\sigma(O 220 - C 228) \rightarrow \sigma^*(C 25 - H 30)$ avec des énergies de stabilisation sont respectivement égales à 2.76(et 3,00kcal/mol) et 2.71kcal/mol (et 2.55 kcal/mol). Pour le reste des interactions sont faibles de type de van der Waals. En conclusion nous pouvons dire le complexe est stabilisé par l'existence des interactions de van der Waals et liaisons hydrogène. Cela confirme les résultats obtenus par les paramètres thermodynamiques ($\Delta H^\circ < 0$ et $\Delta S^\circ < 0$).

Tableau III.6. Analyse des liaisons et leurs énergies de perturbation de second ordre $E^{(2)}$ pour la conformation A dans les deux phases.

Méthode : B3LYP-D3/6-31G (d, p)			Conformation A		
Dans la phase gazeuse			Dans la phase aqueuse		
Donneur	Accepteur	E^2 (Kcal/mol)	Donneur	Accepteur	E^2 (Kcal/mol)
LP (O 73)	σ^* (O 218 - H 245)	1.36	LP (O 73)	σ^* (O 218 - H 245)	1.27
LP (O 101)	σ^* (C 234 - H 240)	1.29	LP (O 101)	σ^* (C 234 - H 240)	1.04
LP (O 183)	σ^* (C 237 - H 244)	2.12	LP (O 111)	σ^* (C 237 - H 243)	1.29
LP (O 183)	σ^* (C 237 - H 244)	0.95	LP (O 183)	σ^* (C 237 - H 244)	1.89
σ (O 219 - C 227)	σ^* (C 6 - H 9)	2.10	σ (O 219 - C 227)	σ^* (C 6 - H 9)	1.94
σ (O220 – C 228)	σ^* (C 25 - H 30)	2.71	σ (O 220 - C 228)	σ^* (C 25 - H 30)	2.55
LP (O 218)	σ^* (C 66 - H 71)	2.76	LP (O 218)	σ^* (C 66 - H 71)	3.00
LP (O 218)	σ^* (C 5 - H 8)	2.37	LP (O 218)	σ^* (C 5 - H 8)	2.17
LP (O 219)	σ^* (C 6 - H 9)	1.27	LP (O 220)	σ^* (C 25 - H 30)	1.40

III.3.5. Analyses des atomes dans la molécule (AIM) :

La nature et le type d'interaction intermoléculaires entre l'hôte et l'invité aux points critiques de liaison sont caractérisés et interprétés via les analyses topologiques (atomes dans la molécule (AIM) et la méthode d'interaction non covalentes (NCI)) [22]. La théorie de Bader est la technique la plus répandue pour comprendre les sites d'interaction de liaison entre les hôtes et les invités dans les systèmes supramoléculaires. Cette approche puissante a pu interpréter en profondeur tous les types d'interactions (comme liaison hydrogène ou interactions van der Waals). Ainsi, plusieurs paramètres seront analysés. Les plus importantes aux points critiques de la liaison H (3, -1) sont la densité électronique totale ρ (r) et son Laplacien $\nabla^2 \rho$ (r). Selon la théorie de Bader [23], elles devraient être positives et comprises entre respectivement 0,002 et 0,04 ua et entre 0,024 et 0,139 ua. Les paramètres topologiques calculés par la théorie quantique des atomes dans les molécules pour la conformation la plus stable avec la fonctionnelle B3LYP-D3/6-31G(d,p) dans la phase gazeuse et la phase aqueuse sont donnés dans le **Tableau (III.7)**. Selon ce tableau, il a été noté que l'établissement des liaisons hydrogènes entre l'EM et HP- β -CD sont confirmées, et les valeurs obtenues de ρ (r) sont estimées dans la phase

gazeuse et la phase aqueuse respectivement entre 0.0053 et 0.0137ua et entre 0.00768 et 0.01618 ua. Pour le Laplacien $\nabla^2 \rho(r)$, ses valeurs sont comprises entre 0.0196 et 0.0509ua pour la phase gazeuse et entre 0.02978 et 0.1027ua. Toutes ces valeurs respectent les critères de Bader pour l'établissement de liaisons.

D'après la classification de Rozas et al., [24] la force des liaisons peut être déterminée par la combinaison entre le Laplacien de densité électronique $\nabla^2 \rho(r)$ avec l'énergie totale $H(r)$:

- Les liaisons hydrogènes fortes sont caractérisées par $\nabla^2 \rho(r) < 0$ et $H(r) < 0$.
- Les liaisons hydrogènes de force moyenne sont caractérisées par $\nabla^2 \rho(r) > 0$ et $H(r) < 0$.
- Les liaisons hydrogènes faible sont définies par $\nabla^2 \rho(r) > 0$ et $H(r) > 0$.

D'après les résultats obtenus nous avons observé que les valeurs la densité électronique et le Laplacien au niveau des points critiques des liaisons intermoléculaires étaient tous positifs pour, montrant la nature non covalente de la liaison intermoléculaire. Aussi, selon les travaux de Rozas et al, toutes les liaisons ont des valeurs positives pour le laplacien de densité électronique et l'énergie cinétique hamiltonienne $H(r)$ sont classées comme des interactions non covalentes et sont électrostatiques. De plus, le rapport $-G(r)/V(r)$ est >1 , ce qui confirme l'existence de faibles liaisons intermoléculaires.

Tableau III.7. Les paramètres topologiques obtenus par la méthode AIM.

Interaction	d(Å)	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	G	V	H	-G/V
<u>Phase gazeuse</u>							
O218-H245.....O70	2,1	0,0079	0,0323	0,0063	-0,0045	0,0018	1,40
C65 H7 1.....O218	2,3	0,0132	0,0509	0,0106	-0,0085	0,0021	1,25
C237-H243 ...O 96	2,9	0,0053	0,0196	0,0037	-0,0026	0,0012	1,46
C237-H243...O111	2,5	0,0113	0,0409	0,0084	-0,0067	0,0018	1,25
C237-H244 ...O183	2,3	0,0137	0,0456	0,0099	-0,0083	0,0015	1,19
<u>Phase aqueuse</u>							
C6-H9.....O221	2,6	0,00768	0,02978	0,005823	-0,0042	0,00162	1,39
C25-H30.....O220	2,2	0,01618	0,05943	0,01287	-0,01089	0,00199	1,18
C234-H240...O101	2,5	0,01027	0,1027	0,00758	-0,00588	0,0017	1,29

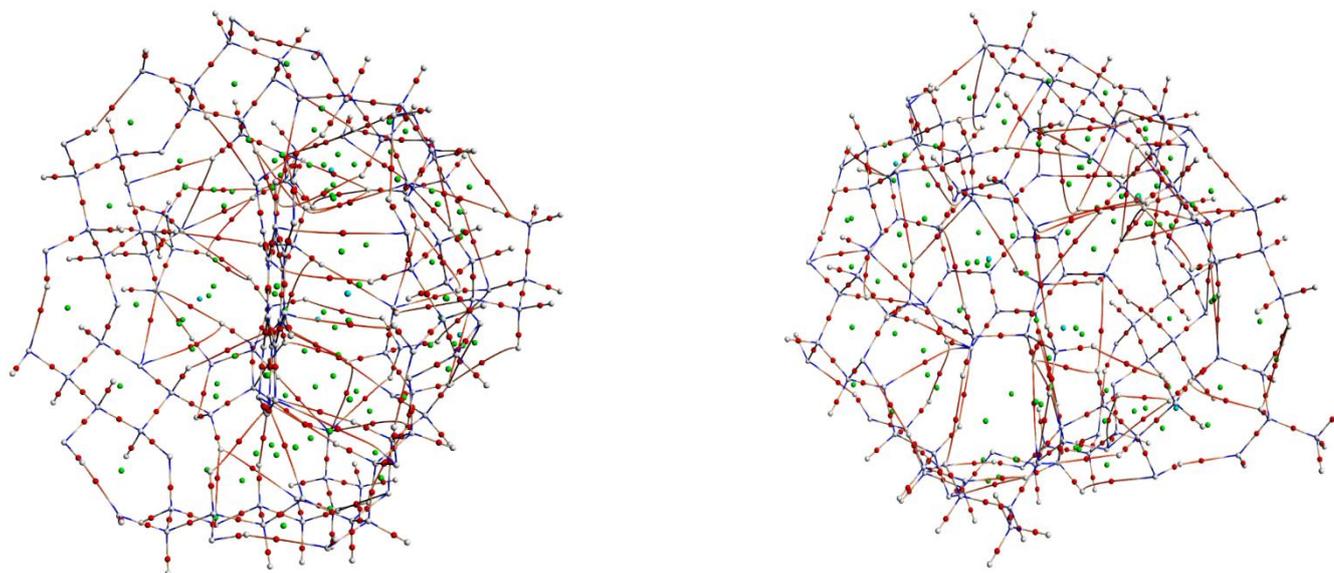
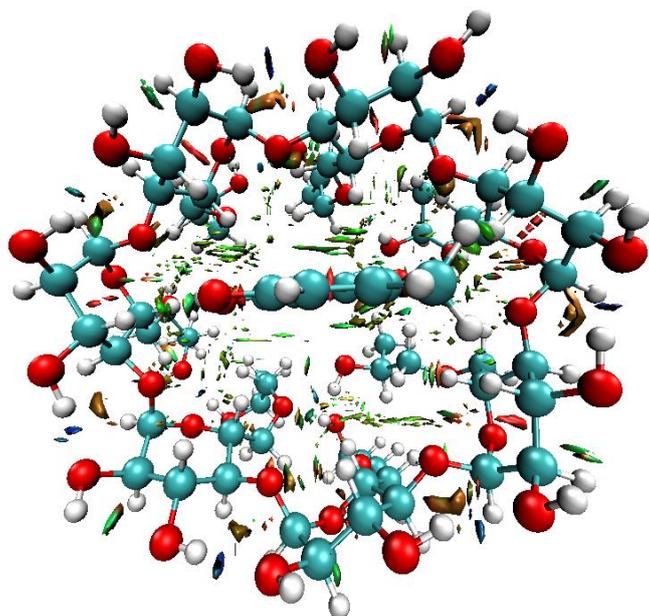


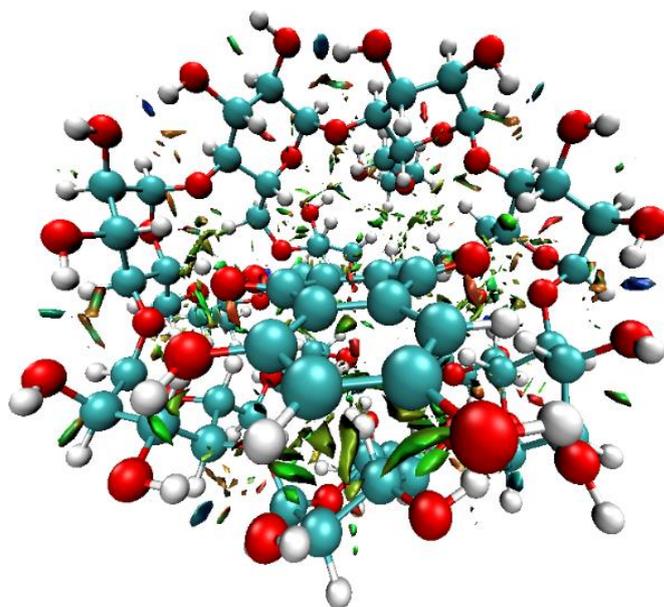
Figure III.3. La représentation graphique de l'analyse AIM de la conformation A obtenue avec la fonctionnelle B3LYP-D3/6-31G (d, p) dans la phase gazeuse et aqueuse.

III. 3.6. Analyse des interactions non covalentes :

La méthode d'analyse des interactions non covalentes fournit la visualisation graphique des régions où les interactions non covalentes se produisent dans l'espace réel et s'est avérée capable de distinguer les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals et les interactions stériques répulsives [25]. Les graphes de cette analyse dans les deux phases sont illustrés sur la **Figure (III.5)** trois couleurs ont été observées rouge, verte et bleue. Les couleurs rouge, verte et bleue représentent respectivement la répulsion stérique, les interactions faibles de van der Waals et les interactions attractives fortes comme les liaisons H. Comme le montre la Figure, dans les deux phases ils apparaissent des taches bleues indiquant la présence des liaisons hydrogène entre la molécule hôte et invitée, des taches vertes dominantes montrant l'existence des interactions faibles de van der Waals et des taches rouges ont été observées entre les oxygènes des groupements carbonyles de HP β -CD provenant de l'encombrement stérique répulsif.



Conformation A dans la phase gazeuse



Conformation A dans la phase aqueuse

Figure III.4. Analyse des interactions non covalentes pour la conformation A dans la phase gazeuse et la phase aqueuse.

Références bibliographiques :

- [1] Qiu, Neng, et al. (2019). *Journal of Molecular Liquids*. 289 .111151.
- [2] Imane, D., Leila, N., Fatiha, M., Abdelkrim, G., Mouna, C., Ismahan, L., ... & Brahim, H. (2020). *Journal of Molecular Liquids*, 309, 113233.
- [3] L.A. Burns, A. Vazquez-Mayagoitia, B.G. Sumpter, C.D. Sherrill, *J. Chem. Phys.* (2011) .134 084107.
- [4] L. Goerigk, H. Kruse, S. Grimme, , *ChemPhysChem* .(2011). 123421–3433.
- [5] Yamei Cheng,XueyeWang,Weiwei Li Dan Chang.. *J Mol Model*. (2017).23, 21.
- [6] HimriSafia, Lafifi Ismahan , Guendouzi Abdelkrim, CherietMouna , Nouar Leila , Madi Fatiha. (2019). *Journal of MolecularLiquids* 280 218–229.
- [7] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* (2010). 132, 154104.
- [8] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* (2011). 32, 1456–1465.
- [9] 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.Star-overov. T. Keith. 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.Strat-mann. 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 G09. Revision D.01. Gaussian. Inc. Wallingford. CT. (2010).
- [10] Lu. T. Chen. F. Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. *J. Comput. Chem.* (2012). 33 580–592
- [11] ADF. (2017). SCM. Theoretical Chemistry. VrijeUniversiteit. Amsterdam. The Netherlands. <http://www.scm.com>: E.J. Baerends. T. Ziegler. A.J. Atkins. J. Autschbach. O. Baseggio. D.Bashford. A. Bérces. F.M. Bickelhaupt. C. Bo. P.M. Boerrigter. L. Cavallo. C. Daul. D.P. Chong. D.V. Chulhai. L. Deng. R.M. Dickson. J.M. Dieterich. D.E. Ellis. M. van Faassen. L. Fan. T.H. Fischer. C. Fonseca Guerra. M. Franchini. A. Ghysels. A. Giammona. S.J.A. van Gisbergen. A. Goetz. A.W.

Götz. J.A. Groeneveld. O.V. Gritsenko. M. Grüning. S. Gusarov. F.E. Harris. van den Hoek. Z. Hu. C.R. Jacob. H. Jacobsen. L. Jensen. L. Joubert.J.W. Kaminski. G. van Kessel. C. König. F. Kootstra. A.Kovalenko. M.V. Krykunov. E. van Lenthe. D.A. McCormack. A. Michalak. M. Mitoraj. S.M. Morton. J. Neugebauer. V.P. Nicu. L. Noodleman. V.P. Osinga. S. Patchkovskii. M. Pavanello. C.A.Peebles. P.H.T. Philipsen. D. Post. C.C. Pye. H. Ramanantoanina. P. Ramos. W. Ravenek. J.I. Rodríguez. P. Ros. R. Rüger. P.R.T.Schipper. D. Schlüns. H. van Schoot. G. Schreckenbach. J.S.

Seldenthuis. M. Seth. J.G. Snijders. M. Solà. M. Stener. M. Swart. D. Swerhone. V. Tognetti. G. teVelde. P. Vernooijs. L. Versluis. L.

[12] Fahmy, S. A., Ponte, F., Fawzy, I. M., Sicilia, E., & Azzazy, H. M. E. S. (2021). 11(40), 24673-24680.

[13] Ross, P. D., & Subramanian, S. (1981). *Biochemistry*, 20(11). 3096–3102.

[14] M. Karelson, V.S. Lobanov, R. Katritzky, *Chem. Rev.* (1996). 96 1027.

[15] Y. Umar, S. Abdalla, , *J.Solut. Chem.* (2017). 46 741–758.

[16] R.G. Parr, R.G. Pearson, , *J. Am. Chem. Soc.* (1983). 105 7512–7516.

[17] Z. Zhou, R.G. Parr, , *J. Am. Chem. Soc.* (1990). 112 5720–5724.

[18] R.G. Parr, L.V. Szent paly, S. Liu, , *J. Am. Chem. Soc.* (1999).121 1922.

[19] Liu, L., Song, K.S., Li, X.S., Guo, Q.X.. *J. Incl. Phenom.* (2001). **40**, 35–39.

[20] A. E.Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, ,*Chem. Rev.* (1988). 88 899-926.

[21] G.Uccello-Barretta, F. Balzano, G.Sicoli, C.Frígolola, I.Aldana, A.Monge, D. Paolino, S. Guccione, *Med. Chem.* (2004). 12 447-458.

[22] B. Gassoumi, M. Echabaane, F.E. Ben Mohamed, L. Nouar, F. Madi, A. Karayel, H. Ghalla, M.E. Castro, F.J. Melendez, S. Özkınalı, A. Rouis, R. Ben. (2022). 264 120242.

[23] R.F.W. Bader, (1990). Oxford University Press, Oxford.

[24] Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.* (2000). 122,11154–11161.

[25] SEBANE Nouhed et BOUNAR Ferial. (2021) Mémoire de Master Université 8 Mai 1945, Guelma.

Conclusion générale

Conclusion générale

Conclusion générale :

Au cours de ce travail, nous avons réalisé une étude théorique du complexe d'inclusion Emodine avec HP β -CD dans les deux phases gazeuse et aqueuse, en utilisant deux fonctionnelle B97-D3/6-31G (d,p) et B3LYP-D3/6-31G (d,p).

- D'après les résultats obtenus, la conformation A avait une énergie de complexation relativement faible, ce qui suggérait que cette conformation était la plus énergétiquement favorisée.
- La comparaison des résultats montre que la fonctionnelle B3LYP prédit des structures géométriques plus stables pour les deux conformations que la fonctionnelle B97.
- Les valeurs de ΔG° sont négatives pour les deux conformations, ce qui suggérait que la formation du complexe d'inclusion EM/HP β -CD est un processus spontané dans les conditions standards (1 atm et 298,15 K).
- ΔH° était également négative, indiquant que le processus de formation du complexe d'inclusion EM/HP β -CD était exothermique.
- À travers les résultats obtenus ($\Delta H^\circ < 0$ et $\Delta S < 0^\circ$) l'interaction van der Waals et les liaisons hydrogène sont les principales forces motrices dans la formation et la stabilisation du complexe d'inclusion EM/HP β -CD.
- La comparaison des valeurs de ΔG° et ΔH° pour les deux conformations dans les deux phases et avec les deux fonctionnelles a montré que la conformation A étaient relativement faibles, suggérant que du point de vue thermodynamique, la formation de la conformation A est plus facile, stable et spontanée par rapport à la conformation B.
- L'écart HOMO-LUMO est plus élevé pour la conformation A, qui préconise cette conformation est plus stable que la conformation B.
- Le transfert de charge basé sur l'électrophilicité a prouvé que le transfert de charge se fait de la molécule hôte vers la molécule invitée.
- L'augmentation ou la diminution de la charge des atomes signifie qu'un transfert de charge a eu lieu. Le transfert de charge est l'un des facteurs les plus importants qui régissaient la stabilité des complexes.

Conclusion générale

- La comparaison des déplacements chimiques du complexe calculés et expérimentales a montré un bon accord.
- Les résultats d'analyses AIM, NCI et NBO ont montré que la conformation A est stabilisé par l'existence des interactions de van der Waals et liaisons hydrogène.

