

République Algérienne Démocratique Et Populaire  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La  
Recherche Scientifique

Université de Guelma



Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière  
Département des Sciences de la Matière

Mémoire de fin d'étude  
Master II



Spécialité : Chimie physique et analytique

*Présenté par*

**Hamaidia Djamila**

---

---

**Etude des interactions de la  $\beta$ -cyclodextrine avec la Guanine par les  
méthodes quanto chimiques**

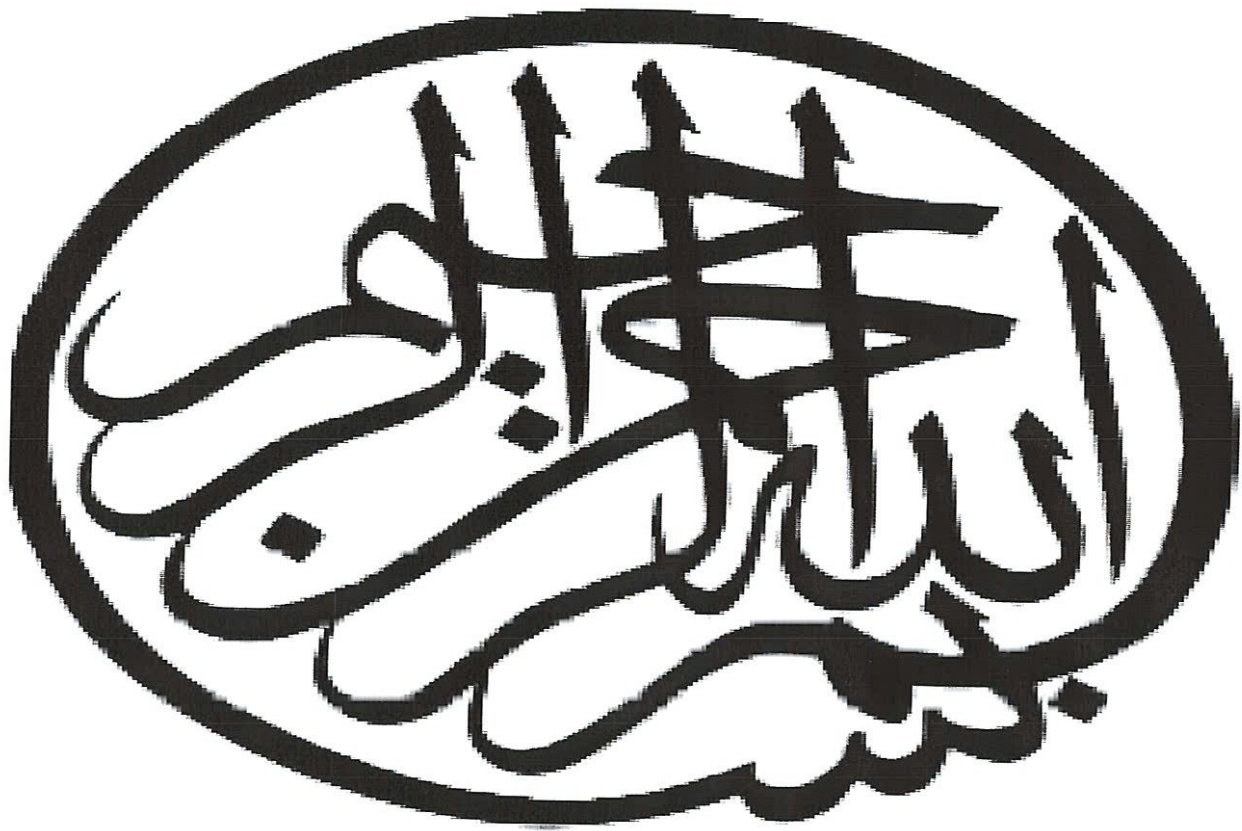
---

---

**Sous la Direction de :**

**Pr. NOUAR. Leila**

**JUIN 2016**



## ◦◦◦ REMERCIEMENTS ◦◦◦

*Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire de Chimie computationnelle et nanostructures (Département des Sciences de la matière, Université 8 mai 1945 Guelma) dirigé par Madame NOUAR Leila Professeur à l'Université de Guelma.*

*Je tiens à témoigner ma reconnaissance à toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.*

*Je tiens à remercier tout particulièrement:*

- Madame NOUAR Leila, ma directrice de mémoire, pour l'aide et le temps qu'elle a consacré à mon projet, ainsi que pour ses précieux conseils.*
- Madame MADI.F, qui a bien voulu m'accorder un peu de leur temps pour répondre à mes questions.*
- Toutes les personnes qui ont bien voulu accorder quelques instants pour répondre au questionnaire.*
- A ma famille et mes amis pour leur présence et leur patience.*
- A tous ceux qui m'ont soutenu et encouragé pendant mes études.*

*Je n'oublie pas bien surtout mes collègues de laboratoire, avec qui ce fait un plaisir de travailler tout au long de ce travail.*

## Dédicaces

*A celui qui m'a indiqué la bonne voie en me rappelant que la volonté fait toujours les grands hommes : Mon père.*

*A celle qui a attendu avec patience les fruits de sa bonne éducation : Ma mère.*

*A ma belle famille qui m'a beaucoup soutenue et encouragée d'aller jusqu'au bout.*

*A mes frères, mes sœurs et leurs enfants.*

*A Tous mes amies*

*A Tous ceux qui pensent à moi.*



## Sommaire

Liste des abréviations.....	I
Liste des figures.....	II
Liste des tableaux.....	IV
<b>Introduction générale.....</b>	<b>1</b>

### Partie A : état de l'art

#### Chapitre I : les complexes d'inclusion

I- Cyclodextrine .....	4
I.1.Introduction.....	4
I.2. Nomenclature.....	4
I.3. Structure des cyclodextrines .....	5
I.4. Propriétés des cyclodextrines .....	7
I.6. Utilisations des cyclodextrines .....	8
I.5. Toxicité des cyclodextrines .....	8
II. La Guanine .....	8
II.1.Introduction .....	9
II .2. Définition.....	10
II .3. Structure de la Guanine .....	10
II .4 . Propriétés chimiques .....	10
III-Les complexes d'inclusion .....	11
III.1.Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines.....	11
III.1.1.L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques).....	12
III.1.2.Interaction de Van der Waals.....	12
III.1.3.L'interaction hydrophobique.....	13
III.1.4.La liaison d'hydrogène.....	13
III.1.6.L'exclusion des molécules d'eau de la cavité des cyclodextrines .....	13
III.1.7.L'interaction par transfert de charge .....	14

## Chapitre II : Aspects théorique

II-1- Introduction.....	15
II .2.La méthode de la Théorie Fonctionnelle de la Densité (DFT) :.....	16
II .2.1.Généralités.....	16
II.2.2. Objectif de la DFT :.....	16
II.2.3. Descripteurs globaux de réactivité dérivant de la DFT .....	17
II.3. Orbitales Frontières HOMO-LUMO.....	18
II.4. Méthode ONIOM .....	19
Référence bibliographique	

## Partie B : Calculs

### Chapitre III : *calculs ,résultat et discussion*

III.1 Introduction.....	23
III.2. Les structures de départ.....	24
III.3. La procédure d'inclusion .....	25
III.4.Analyse des résultats.....	27
III.4.1. Calculs ONIOM2 et DFT.....	27
III.4.2. Analyse des paramètres électroniques des complexes.....	32
III.4.3. Les descripteurs globaux.....	33
III.4.4. Transfert de charge.....	35
III.4.5. Structures géométriques.....	37
III.4.6.Analyse NBO .....	41
III.4.7. Calcul GIAO/DFT.....	43
III.4.8. Spectres UV-vis .....	45
Référence bibliographique	
Conclusion général.....	47

## Résumé

La formation du complexe d'inclusion de la Guanine avec la  $\beta$ -cyclodextrine ( $\beta$ -CD) a été étudiée théoriquement en utilisant les méthodes, ONIM2, DFT, NBO,

Dans cette étude nous prenons en compte la stoechiométrie 1:1. La pénétration de la Guanine dans la cavité de la  $\beta$ -CD peut être faite selon deux orientations 1 et 2. Quand le groupe NH<sub>2</sub> est introduit en premier lieu dans la cavité de la  $\beta$ -CD le complexe est nommé complexe C1, et quand il est introduit en Cycle à cinq c'est le complexe C2.

Les résultats trouvés indiquent que le complexe Guanine/  $\beta$ -CD (C1) est plus favorable que l'autre complexe (C2). L'énergie négative des complexes suggère qu'ils sont stables.

**Mots clés:** Cyclodextrine, Guanine, complexe d'inclusion, ONIOM2, DFT, NBO, GIAO, UV-vis .

## *Liste des abréviations*

---

*CD*: Cyclodextrine.

$\alpha$ -*CD* : Alpha-Cyclodextrine.

$\beta$ -*CD*: Beta-Cyclodextrine.

$\gamma$ -*CD*: Gamma- Cyclodextrine.

CGTase: Cyclodextrine Glycosyl Transférase.

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

PDB: Brookhaven Protein Data

CSD: Cambridge Structural Data

QM : mécanique quantique.

MM: Mécanique moléculaire.

DM: dynamique moléculaire.

DFI: Density functional Theory (Théorie de la Fonctionnelle de la densité).

HF: Hartree Fock.

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital.

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

OM: orbitale moléculaire.

ONIOM: Our own N-layer Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics.

GIAO: Gauge-Including Atomic Orbital.

PM6: Parameterized Model number 6.

NBO: Natural bond orbital.

CPCM :Conductor-like polarizable continuum model

RMN: Résonance magnétique nucléaire.

UV : ultra - violet

# Liste des Figures

<i>N<sup>o</sup></i>	<b>Intitulé de la figure</b>	<i>Page</i>
<b>Chapitre I</b>		
<b>I.1</b>	Structure des CDs.	<b>5</b>
<b>I.2</b>	Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine.	<b>6</b>
<b>I.3</b>	<i>Structure de la Guanine</i>	<b>10</b>
<b>I.4</b>	<i>Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée.</i>	<b>11</b>
<b>Chapitre II</b>		
<b>II.1</b>	Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.	<b>19</b>
<b>II.2</b>	Décomposition d'un système en deux couches.	<b>20</b>
<b>II.3</b>	Principe du calcul de l'énergie par la méthode ONIOM2.	<b>20</b>
<b>Chapitre III</b>		
<b>III.1</b>	<i>les structures géométriques de la <math>\beta</math>-CD et la Guanine optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d).</i>	<b>24</b>



## *Liste des Figures*

<b>III.2</b>	<i>Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion de la Guanine dans la <math>\beta</math>-CD.</i>	<b>25</b>
<b>III.3</b>	<i>Les énergies du complexe d'inclusion Guanine/<math>\beta</math>-CD à différentes positions (Z) pour les deux complexes</i>	<b>28</b>
<b>III.4</b>	<i>Les structures géométriques des complexes C1 et C2 optimisées avec ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d); PM6).</i>	<b>29</b>
<b>III.5</b>	<i>les structure géométrique des deux complexes C1 et C2 dans l'eau par la méthode [B3LYP/6-31G (d)]</i>	<b>31</b>
<b>III.6</b>	<i>Charges atomiques de la Guanine avant et après complexation dans la CD des deux complexes C1 et C2.</i>	<b>37</b>
<b>III.7</b>	<i>Distance (<math>\text{\AA}</math>) entre les atomes d'oxygène de la <math>\beta</math>-CD avant et après complexation avec la Guanine. <math>\beta</math>-CD isolée (a), <math>\beta</math>-CD/C1 (b), <math>\beta</math>-C/C2 (c) dans le vide et <math>\beta</math>-CD/C1 (d), <math>\beta</math>-C/C2 (e) dans le solvant.</i>	<b>39</b>
<b>III.8</b>	<i>les spectres d'absorption calculés par TD- DFT des complexes C1 et C2.</i>	<b>46</b>

N <sup>o</sup>	Titre du Tableau	Page
<b>Chapitre I</b>		
<b>I.1</b>	Caractéristiques des 3 principale CDs.	7
<b>I.2</b>	<i>Caractéristiques physico-chimique de la guanine</i>	11
<b>Chapitre III</b>		
<b>III.1</b>	<i>Grandeurs énergétiques (en Kcal/mol) selon la méthode ONIOM2 pour les complexes C1 et C2.</i>	30
<b>III.2</b>	<i>Les énergies, HOMO, LUMO, Δ (HOMO–LUMO) et les descripteurs globaux des complexes d'inclusion C1 et C2 calculés par la méthode DFT [B3LYP/6-31G(d)].</i>	35
<b>III.3</b>	<i>Les Milliken Charges des atomes de la Guanine, le transfert de charge des complexes C1 et C2 calculées par le méthode NBO[B3LYP/6-31G(d)].</i>	36
<b>III.4</b>	<i>Quelques distances (Å) de la β-CD avant et après complexation avec la Guanine, calculées par [(B3LYP/6-31G(d):PM6)] // [(B3LYP/6-31G(d): HF/3-21G *)] //DFT.</i>	38
<b>III.5</b>	<i>. Paramètres géométriques de la guanine avant et après inclusion dans la β-CD, longueur de liaison (Å) et angle(°) calculés par la méthode ONIOM2 ( B3LYP/6-31G(d) /PM6)//DFT( B3LYP/6-31G(d)).</i>	40
<b>III.6</b>	<i>Les orbitales donneuses et acceptrices d'électrons, énergies correspondantes E(2), distances , et les angles pour les deux complexes C1 et C2</i>	42

<b>III.7</b>	<i>Les déplacements chimiques (ppm) de la Guanine isolé et dans le complexe C1 et C2 calculés par la méthode des orbitales atomiques invariante (GIAO).</i>	<b>44</b>
<b>III.8</b>	<i>les transitions des complexes C1 et C2 calculées par (B3LYP/6-31G(d)).</i>	<b>45</b>

# **INTRODUCTION GENERALE**

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

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

De nombreuses études expérimentales et théoriques ont été réalisées ces dernières années pour mieux prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires des systèmes supramoléculaires. Une combinaison entre les approches, expérimentale et théorique, s'est avérée très efficace dans la résolution des problèmes liés à la formation des complexes d'inclusion [1].

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

Au début des années 80 la plupart des études théoriques développées sur ces complexes d'inclusion ont été réalisées à l'aide de la mécanique moléculaire (MM) et la dynamique moléculaire (DM) basées sur les notions de champs de force empirique issues de la mécanique classique.[2]

Or ces méthodes ne peuvent pas expliquer l'effet électronique mis en jeu d'une manière explicite (chimie des boules et ressort), à cet effet il est indispensable d'appliquer un niveau de théorie plus performant pour avoir une connaissance approfondie sur le détail de la structure électronique du système moléculaire.

L'accès à cet objectif est évidemment réalisable en utilisant la théorie de la mécanique quantique, avec les méthodes ONIOM et la DFT, incluant les effets de la corrélation électronique. Mais le coût computationnel sera considérable à cause du nombre élevé des atomes dans les complexes d'inclusions.

Malgré les grands développements des outils informatiques et la technologie des microprocesseurs le coût computationnel des méthodes quantiques est resté important pour de tels systèmes, il a été réduit jusqu'à  $N^m/k$  ( $k$  est le nombre de processeur,  $N$  est le nombre d'atomes et  $m$  dépend de la méthode appliquée).



S'appuyant sur les faits que la MM est très rapide mais très approximative et la mécanique quantique est très précise mais coûteuse en temps de calcul, MAROKUMA et coll ont proposé une méthode de combinaison entre les deux approches, mécanique moléculaire et mécanique quantique, dans le but d'atteindre des résultats convenables dans des temps raisonnables. Cette méthode dénommée au départ, QM/MM, consiste à traiter les parties importantes du système avec la mécanique quantique et le reste avec de la mécanique moléculaire. Par la suite elle a été généralisée où il est devenu possible de coupler même les méthodes quantiques entre elles, QM/QM. Actuellement elles sont connues sous le nom des « méthodes hybrides » ou les méthodes « ONIOM ».[3]

Dans le but d'investir ce domaine de la chimie théorique, nous nous sommes proposé d'étudier le phénomène d'inclusion de la Guanine dans la cavité de la  $\beta$ -Cyclodextrine en utilisant les méthodes DFT et ONIOM2.

Notre objectif principal dans ce mémoire est de proposer une géométrie à ce complexe d'inclusion à l'aide de la méthode ONIOM2 et de déterminer les différentes interactions intermoléculaires existantes entre la molécule hôte et la molécule invitée. Pour cela nous allons réaliser un « docking » de la Guanine à l'intérieur de la  $\beta$ -cyclodextrine d'une manière systématique et d'envisager les différentes orientations possibles.

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

Un bref aperçu bibliographique sur les méthodes que nous allons utilisées dans ce travail, est exposé dans **le deuxième chapitre**.

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

Et se termine par **une conclusion générale**.

**PARTIE I**

**ETAT DE L'ART**

# **CHAPITRE I**

## **MOLECULES HOTE, INVITEE ET COMPLEXES D'INCLUSION**

## Présentation des éléments essentiels du sujet

### I- Cyclodextrine

#### I.1. Introduction

Bien qu'il existe une variété importante de molécules présentant les propriétés « pièges moléculaires » telles que les molécules minérales (zéolithes, kaolinites, ...) et organiques (éthers-couronnes, cyclophanes, ...), les cyclodextrines ont connu ces dernières années des applications importantes dans les domaines agro-alimentaires, cosmétiques, chimie analytique et pharmaceutiques.

Leur récente production à coûts modérés ainsi que leur caractère biodégradable confèrent à ces molécules cages de grandes potentialités économiques. Les propriétés d'auto-association des cyclodextrines ont été mises à profit pour solubiliser, stabiliser et augmenter la biodisponibilité de plusieurs molécules à visée thérapeutiques [4].

#### I.2. Nomenclature

Les cyclodextrines (CD) sont donc des oligosaccharides cycliques non-réducteurs obtenus industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) grâce à une enzyme, «la cyclodextrine glucosyltransférase» (CGTase) d'origine bactérienne. Les trois types de CD les plus rencontrés sont l' $\alpha$ , la  $\beta$  et la  $\gamma$ -CD, qui sont constitués respectivement de 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques, lié en  $\alpha$ -1,4. [5]



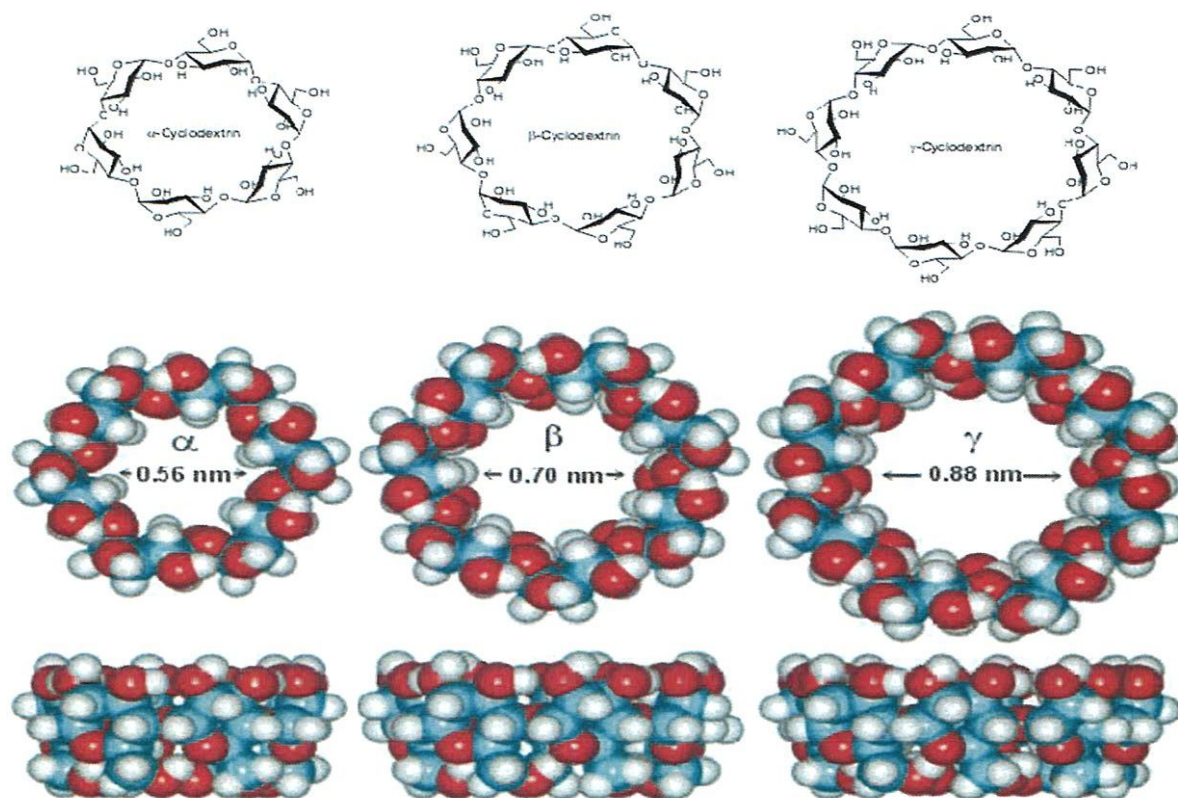


Figure I.1 : Structure des CDs.

### I.3. Structure des cyclodextrines

Les CDs ont une structure tridimensionnelle en forme de cylindre conique (ou en forme de donuts pour les gourmands) dont la paroi est constituée par les unités glucoses, en conformation chaise  $4C_1$  [6]. Tous les hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3) sont situés sur le grand côté du tronc conique alors que les hydroxyles primaires (OH-6) sont localisés sur le petit côté. 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), tandis que l'intérieur de la cavité, tapissé d'atomes d'hydrogène (H-3, H-5, H-6) et de l'oxygène interglycosidique (O-4), est hydrophobe (surface en contact avec la molécule invitée). De plus, les paires d'électrons non liantes des oxygènes inter-glycosidiques sont



dirigées vers l'intérieur de la cavité, y produisant une densité électronique élevée et conférant à la cavité un caractère de *Base de Lewis*.

La structure des CD est stabilisée par une véritable ceinture de liaisons hydrogène interrésidus entre les OH-2 d'une unité glucose et les OH-3 de l'unité voisine. Dans le cas de la  $\beta$ -CD, la ceinture de liaisons hydrogène rend sa structure très rigide et peut se justifier par sa faible solubilité dans l'eau par rapport aux autres CD. Par contre, elle n'empêche pas la déformation de la cavité de la  $\gamma$ -CD. Cette déformation s'accroît avec les CD dont le nombre d'unités glucose est supérieur à 8 et agit de façon défavorable sur leurs propriétés d'inclusion.

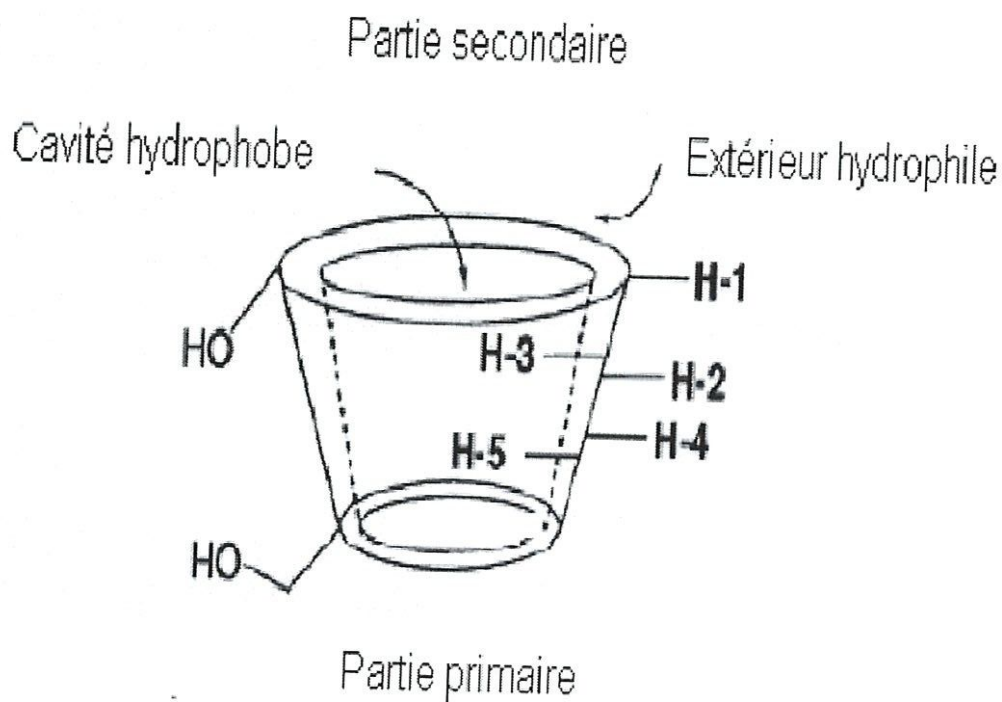


Figure I.2 : Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine

#### I.4. Propriétés des cyclodextrines

Les dimensions des cavités des CDs sont déterminées par leur nombre d'unités glucose (Tableau I-1). Ces structures ont la propriété d'être assez rigides, surtout dans le cas de l' $\alpha$  et de la  $\beta$ -CD, le contraire dans le cas de la  $\gamma$ -CD. La forme cyclique des CDs est en effet stabilisée par un enchaînement de liaisons hydrogène intramoléculaires entre les groupements hydroxyles OH(2) et OH (3) des unités glucose adjacentes.

**Tableau I.1 :** Caractéristiques des 3 Principales CDs [7] :

Propriété	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau 100g/ML	14,5	1.85	23.2
Diamètre de cavité( $A^{\circ}$ )	4,3 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Hauteur de tore ( $A^{\circ}$ )	7,9 $\pm$ 0,1	7,9 $\pm$ 0,1	7,9 $\pm$ 0,1
Volume approximatif de cavité( $A^{\circ}$ )	174	262	427
Nombre de molécule d'eau retenue dans la cavité	6 – 8	12	13
pka. 25 $^{\circ}$ C	12.332	12.202	12.081

On remarque une faible solubilité de la  $\beta$ -CD, en comparaison avec celle de l' $\alpha$  et de la  $\gamma$ -CD. Cette perte de solubilité, dont les causes n'ont pas été totalement éclaircies, semble due au réseau de liaisons hydrogène particulièrement fort dans le cas de CD à 7 unités [8].

Lors de synthèses de la  $\beta$ -CD, modifiées, mono- ou poly-modifications, les solubilités obtenues sont alors largement augmentées par rapport à la CD naturelle, même après greffage de groupements relativement hydrophobes, renforçant l'hypothèse du réseau stabilisant.

Dans le cas de l' $\alpha$ -CD, la ceinture de liaisons H est incomplète, l'une des unités est dans une position distordue, il n'y a donc que 4 liaisons formées (au lieu des 6 prévues).

Pour ce qui est des CDs de taille supérieure  $\delta$ -,  $\epsilon$ -....elles se présentent sous forme de cylindres non réguliers, effondrés en leur centre, de ce fait, leur cavité est plus petite que celle de la  $\gamma$ -CD, [9]. C'est le caractère amphiphile lié à leur structure tridimensionnelle qui donne aux cyclodextrines leur propriété la plus intéressante, celle de former des complexes supramoléculaires en solution aqueuse avec une (des) molécule(s) invitée(s).

### I.5. Toxicité des cyclodextrines

Les cyclodextrines naturelles, tout comme l'amidon, sont hydrolysées lentement en unités glucose dans le colon. Cependant, la structure cyclique et l'absence d'extrémité réductrice confèrent à ces dérivés une résistance aux enzymes amylolytiques (amylases salivaire et pancréatique) supérieure à celle des amidons natifs. Elles sont inoffensives lorsqu'elles sont administrées par voie orale car elles ne diffusent quasiment pas au travers des membranes biologiques et ne sont pas absorbées lors du transit intestinal. Par contre, elles se révèlent toxiques ( $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD) par injections intraveineuses ou intramusculaires. En effet, l'administration parentérale de ces CDs présente des effets secondaires hémolytiques liés à la chélation du cholestérol et des acides biliaires et une néphrotoxicité [10].

### I.6. Utilisations des cyclodextrines

Les cyclodextrines entrent dans la composition de nombreux produits industriels. Elles peuvent être utilisées dans divers domaines à titre d'exemple :[11]

\*En pharmacologie

\*En agroalimentaire

\*En chimie analytique

\*La dépollution de l'eau et de l'air

\*Les cosmétiques



## II-La Guanine

### II-1- Introduction

Le mot Guanine vient de l'espagnol guano (excréments d'oiseaux marins et des chauves-souris), lui-même originaire du mot Queschua huanu ou wanu, signifiant fumier, excrément. Selon le Dictionnaire de l'Académie Française, la Guanine est "ainsi nommée parce qu'on la trouve dans le guano. [12]

En 1656, François Jaquin extrait d'écailles de poisson la dite molécule sous forme de complexes cristallins appelés G-quadruplexes. Dans l'industrie cosmétique, la Guanine cristalline est utilisée comme additif dans de nombreux produits comme les shampooings afin de donner un effet irisé nacré. Ces cristaux sont aussi utilisés dans les peintures métalliques et les perles et plastiques simulés. Ils prodiguent un éclat chatoyant aux ombres à paupières et aux vernis à ongles.

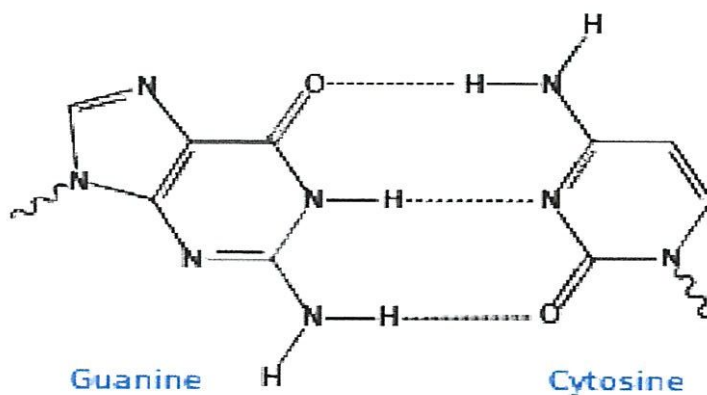
Les cristaux de Guanine sont des plaquettes de forme losange composées de plusieurs couches transparentes ayant un indice de réfraction élevé qui, partiellement, reflète et transmet la lumière d'une couche à une autre, produisant ainsi un éclat nacré. Elle peut être appliquée par pulvérisation, peinture ou trempage mais peut irriter les yeux. Ses alternatives sont notamment l'utilisation de mica, de perles de coquillage et de particules d'aluminium et de bronze.

On trouve de la Guanine dans le système tégumentaire de nombreux poissons comme l'esturgeon et dans les yeux des poissons d'eau profonde et chez certains reptiles comme les crocodiles [13]

### II -2- Définition

La Guanine (G) fait partie des bases azotées contenues dans les nucléotides (unités de base de la molécule d'ADN et d'ARN). La guanine et les autres bases azotées portent des informations vitales pour notre organisme. Dans la molécule d'ADN, la guanine est présente aux côtés des trois bases azotées suivantes : l'adénine (A), la thymine (T) et la cytosine (C). Dans la molécule d'ARN, les trois bases azotées G, A, C sont toujours présentes mais la

thymine est remplacée par l'uracile (U). Dans chacune de ces molécules, la Guanine se lie à la cytosine, formant ainsi la paire G C.[14]



### II -3- Structure de la Guanine

La Guanine est une base azotée de la famille des purines (un cycle pyrimidine fusionné à un cycle imidazole), de formule brute  $C_5H_5N_5O$ . C'est donc une molécule hétérocyclique, puisque les cycles ne sont pas composés uniquement de carbone (ils contiennent de l'azote).[15]

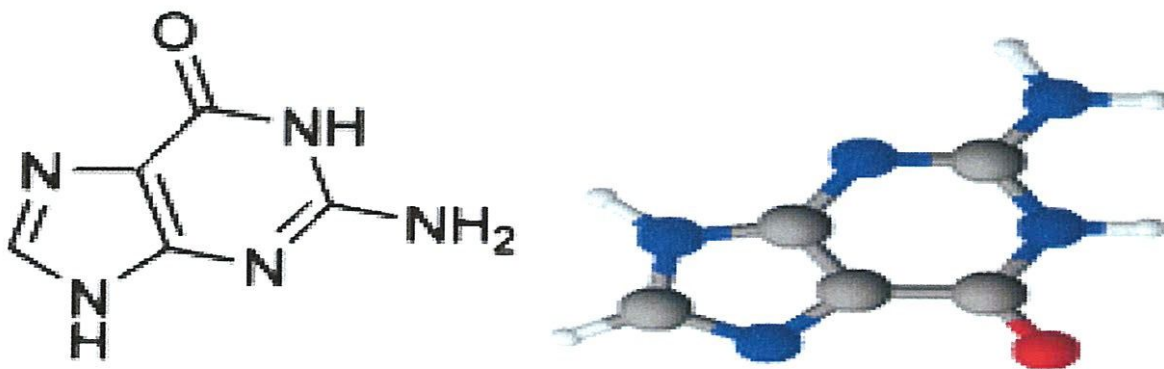
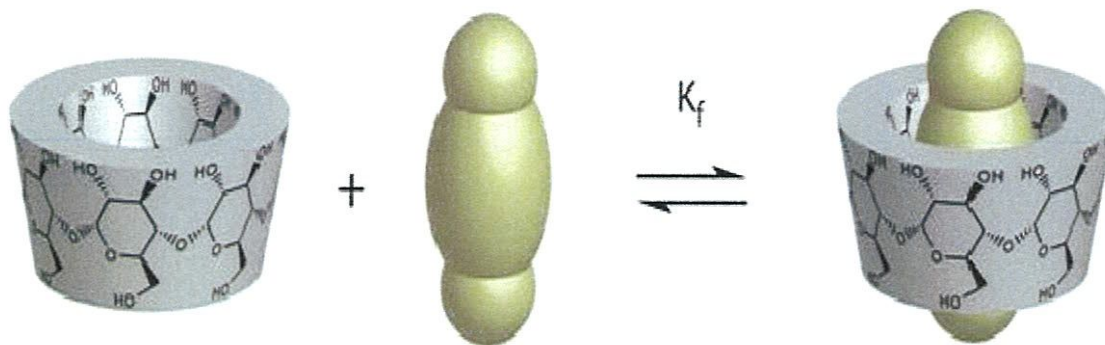


Figure I.3 : Structure de la Guanine





**Figure I.4 :** Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée.

Généralement, la formation du complexe suppose une bonne convenance entre la taille de la molécule invitée et celle de la cyclodextrine (la molécule hôte).[19]

### III-1-Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines

Comprendre les interactions non covalentes est d'une grande importance en chimie supramoléculaire et biochimie. A la différence des systèmes naturels, les systèmes « hôte-invité » synthétiques peuvent être décrits et analysés, expérimentalement et théoriquement, d'une manière précise. Les cyclodextrines sont parmi les molécules hôtes les plus utilisées en chimie supramoléculaire.

Comme elles ont une cavité hydrophobique aux dimensions appropriées, elles peuvent former avec un certain nombre de molécules invitées des complexes, nommés « complexes d'inclusion ». Cette propriété a été largement utilisée en science pharmaceutique, catalyse, la séparation technologique et d'autres applications intéressantes. En plus, les complexes d'inclusion sont considérés comme le modèle idéal d'imitation des interactions « enzyme-substrat ».

#### III-1-1-L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques)

L'énergie électrostatique correspond à l'interaction mutuelle entre des distributions de charge de deux molécules. Elle inclue toutes les forces électrostatiques produites par les charges permanentes, les dipôles et les grands multi pôles présents dans le système. Les interactions électrostatiques peuvent être divisées en trois types:

- interaction ion-ion
- interaction ion-dipôle
- interaction dipôle-dipôle.

Les CD's sont des molécules neutres, alors que l'interaction **ion-ion** ne peut pas avoir lieu dans le phénomène de complexation, sauf dans le cas où la CD soit substituée d'une manière appropriée [20]. En revanche, l'interaction **ion-dipôle** est souvent présente pour la raison apparente liée à la polarité de la CD. Malheureusement l'existence de cette interaction est très difficile à montrer.[21]

### III-1-2-Interaction de Van der Waals

Dans le domaine de complexation avec les CD's, l'interaction de Van der Waals représente soit les forces combinées d'induction et de dispersion ou seulement la force de dispersion. La force d'induction ou l'interaction « dipôle induit – dipôle », représente l'interaction induite par un moment dipolaire d'une molécule avec un moment dipolaire permanent d'une autre molécule. Alors que la force de dispersion ou la force de London-Eisenstiz, est obtenue par la synchronisation du mouvement électronique des deux molécules. Ce fait produit un moment dipolaire induit orienté de telle manière qu'il provoque une attraction entre les deux molécules. La présence de ces deux forces dans le processus de complexation est raisonnable [22]

### III-1-3-L'interaction hydrophobique

Le rôle de l'interaction hydrophobique dans le domaine de complexation est un problème controversé. Cela n'est pas étrange, car le sujet de l'interaction hydrophobique est aussi controversé [23].

Traditionnellement, l'hydrophobicité est considéré comme le résultat de l'augmentation du nombre de molécules d'eau à proximité du soluté non polaire, ce qui provoquerait souvent une perte importante d'entropie durant l'hydratation.[24]



### III-1-4-La liaison d'hydrogène

La liaison hydrogène résulte de l'interaction électrostatique entre un atome d'hydrogène (H), lié par covalence à un autre atome électronégatif (O, N, S) (donneur) et un deuxième atome électronégatif possédant une paire d'électrons non partagés (accepteur) (-O-H ... O = C). L'énergie de la liaison hydrogène est environ dix fois supérieure à celle de la force de Van der Waals. La liaison hydrogène joue un rôle considérable dans la stabilisation des édifices protéiques et des acides nucléiques, dans les échanges de protons et elle est à l'origine des particularités de la molécule d'eau. Les liaisons hydrogène sont souvent intermoléculaires. Elles peuvent être intramoléculaires si la nature des atomes et la géométrie de la molécule le permettent.[25]

### III-1-6-L'exclusion des molécules d'eau de la cavité des cyclodextrines

Comme les cavités des CD sont non polaires, les molécules d'eau à l'intérieure des cavités devraient manquer du complément énergétique dû aux liaisons d'hydrogène stabilisantes disponibles à l'extérieure, dans le volume de la solution aqueuse. De ce fait, les molécules d'eau dans les cavités de la CD ont un niveau d'énergie élevé que ceux de la solution aqueuse. Durant la formation des complexes d'inclusions, les molécules d'eau sont renvoyées de la cavité vers l'extérieure. Cela a permis de la postuler comme une force motrice menant à la formation des complexes.

### III-1-7-L'interaction par transfert de charge

L'interaction par transfert de charge est au fait un type d'interaction de Van der Waals [26]. Comme dans le champ de la chimie de la CD l'interaction de Van der Waals est expliquée comme la combinaison des forces d'inductions et de dispersions, il apparaît nécessaire de discuter le rôle de l'interaction de transfert de charge séparément. Comme il est connu, différemment la force d'induction dans la quelle la distribution électronique de la molécule impliquée dans l'interaction est tordue dans la molécule elle-même. Dans l'interaction par transfert de charge, les électrons se retrouvant sur l'orbitale occupée de plus haute énergie d'une molécule sont transférés sur l'orbitale inoccupée de plus basse énergie de l'autre molécule.[27]

## **CHAPITRE II**

### ***ASPECTS THEORIQUE***



### II-1- Introduction

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [28]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un super-ordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation des quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables [29].

Les principaux objectifs de la modélisation moléculaire sont :

- Visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales.
- Obtention d'informations sur les mouvements des molécules et sur leurs énergies.
- Détermination des géométries moléculaires.
- Reproduction et prédiction qualitative des propriétés des molécules et des macromolécules.
- Corrélation entre les propriétés et les structures.

Pour atteindre ces objectifs, différentes techniques de visualisation, manipulation, modification, construction, analyse ou calcul des structures moléculaires sont utilisées. Ainsi la construction complète d'une structure moléculaire peut se faire à partir des éléments (atomes, groupements fonctionnels, molécules simples ou complexes...) fournis par:

- Des banques de données: PDB (Brookhaven Protein Data) et CSD (Cambridge Structural Data).
- Des données expérimentales: issues des spectroscopies IR, RMN, UV ...etc. Ces méthodes de calcul sont basées sur trois théories fondamentales : la mécanique quantique (QM), la mécanique moléculaire (MM) et la dynamique moléculaire (DM).

## I-2- La méthode de la Théorie Fonctionnelle de la Densité (DFT) :

### II .2.1.Généralités

Dans ces dernières années, la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT de son acronyme anglais 'Density Functional Theory, est devenue l'une des méthodes les plus utilisées, pour le calcul de la structure électronique et la prédiction des propriétés physicochimiques des atomes, des molécules et même des solides [30].

La DFT n'est pas seulement une méthode de résolution de l'équation de Schrödinger, elle est complètement différent [31], elle est devenue assez rapidement très compétitive comparée aux méthodes ab –initio plus traditionnelles de type Hartree–Fock et post-Hartree-Fock [30].

Ces méthodes HF malgré une précision quantitative meilleure, elles sont connues d'être très coûteuses en temps de calculs CPU et en mémoire.

De plus, elles ne sont applicables que sur des systèmes petits.

Contrairement aux méthodes HF, les méthodes DFT permettent de traiter des systèmes de taille importante (plusieurs dizaines d'atomes). Grâce à son utilisation dans l'étude théorique de gros complexes inorganique et organométallique, elle devenue l'outil principal des quanto-chimistes et des théoriciens en générale [32]

### II.2.2. Objectif de la DFT :

L'objectif principal de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs. Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de  $3N$  variables (où  $N$  est le nombre total de particules du système), la densité est seulement fonction de trois variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter tant mathématiquement que conceptuellement.

Le principe de la DFT consiste en une reformulation du problème quantique à  $N$  corps en un problème mono corps (ou, à la rigueur, biocorps 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.

### II.2.3. Descripteurs globaux de réactivité dérivant de la DFT

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

Les descripteurs globaux qui sont entre autre l'électronégativité ( $\chi$ ), le potentiel chimique ( $\mu$ ), la dureté chimique ( $\eta$ ) et l'indice de l'électrophilie ( $\omega$ ) ont été calculés en utilisant les énergies des orbitales frontières  $E_{\text{HOMO}}$  (comme l'énergie d'ionisation) et  $E_{\text{LUMO}}$  (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 ( $\mu$ ) qui est un descripteur global, est lié à l'électrophilicité et la nucléophilie d'une molécule. Il est l'inverse de l'électronégativité de Mulliken ( $\chi$ )

En tenant compte des énergies de la HOMO et de la LUMO correspondant au théorème de Koopmans, le potentiel électrochimique peut être en fonction de l'énergie du potentiel d'ionisation (PI) et de la première affinité électronique (AE) comme suit :

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

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

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



La question posée est ainsi de savoir combien un électrophile pouvait acquérir d'électrons, s'il était immergé dans une mer d'électron libre. La valeur du nombre d'électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découlerait, permettrait de comparer le pouvoir électrophile de deux espèces. Soit donc un électrophile, la variation de son énergie électronique lors d'un transfert de charge à potentiel externe constant.

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

L'électrophilicité (eq.II.3) est définie par la capacité d'une molécule à se lier fortement à une entité nucléophile par un transfert d'électrons. Autrement-dit c'est la capacité d'acquérir des électrons pour se stabiliser.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{II.3})$$

### II.3. Orbitales Frontières HOMO-LUMO

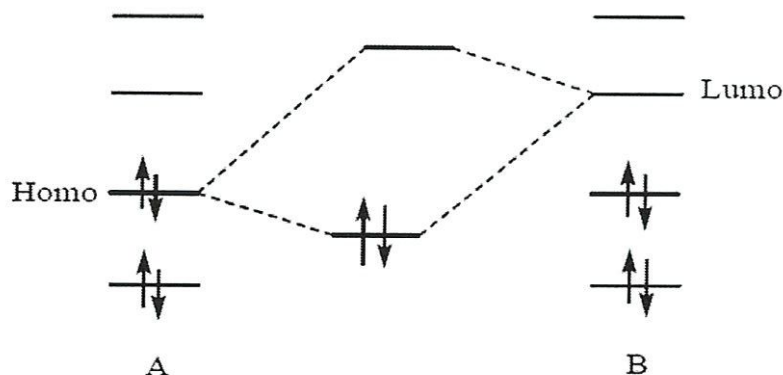
Lorsque deux atomes se combinent, deux orbitales atomiques donnent naissance à deux orbitales moléculaires : une orbitale d'énergie inférieure (orbitale liante) et une autre orbitale d'énergie supérieure (orbitale antiliante). Si  $n_A$  et  $n_B$  sont les nombres des OM de A et B, le calcul des OM revient alors à traiter  $n_A n_B$  problème à deux orbitales.

Une première simplification peut être faite en remarquant qu'une interaction à 2 électrons est stabilisante et une interaction à 4 électrons est déstabilisante.

Fukui (prix Nobel 1981) a alors introduit en 1952 une approximation [33] puisque plus les orbitales sont proches, plus leur interaction est forte, on ne considèrera que les interactions correspondantes aux deux paires d'OM occupées et vacantes les plus proches, et on négligera tout le reste.

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





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

Le problème devient encore plus simple dans le cas d'une réaction à fort caractère ionique. En effet, un réactif nucléophile (ou n'importe quel composé riche en électrons) donne facilement des électrons. Il réagit donc essentiellement par sa HOMO, qui possède une énergie élevée.

Inversement, un réactif électrophile (composé pauvre en électrons) tend à recevoir des électrons qu'il ne pourra loger que dans une orbitale vacante. Un électrophile réagit par conséquent essentiellement par sa LUMO qui a une énergie basse. La stabilisation dépend de l'écart énergétique HOMO-LUMO et du recouvrement entre les orbitales en interaction [34].

### II.3. Méthode ONIOM

La méthode ONIOM (Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics) [35] permet d'étudier des systèmes de grande taille à un niveau de calcul élevé et à un temps de calcul réduit. Elle consiste à découper le système étudié en plusieurs couches, chacune des couches étant traitée à un niveau de calcul différent.

Cette méthode permet donc de décrire de façon précise la partie du système qui présente un intérêt particulier pour l'étude, appelée couche interne ou encore système modèle. C'est une méthode qui permet également de décrire de façon moins précise le reste du système, appelé couche externe ou environnement. La couche interne et la couche externe constituent le système en entier, appelé système réel. La décomposition du système en ces deux couches est illustrée sur la figure II.2.

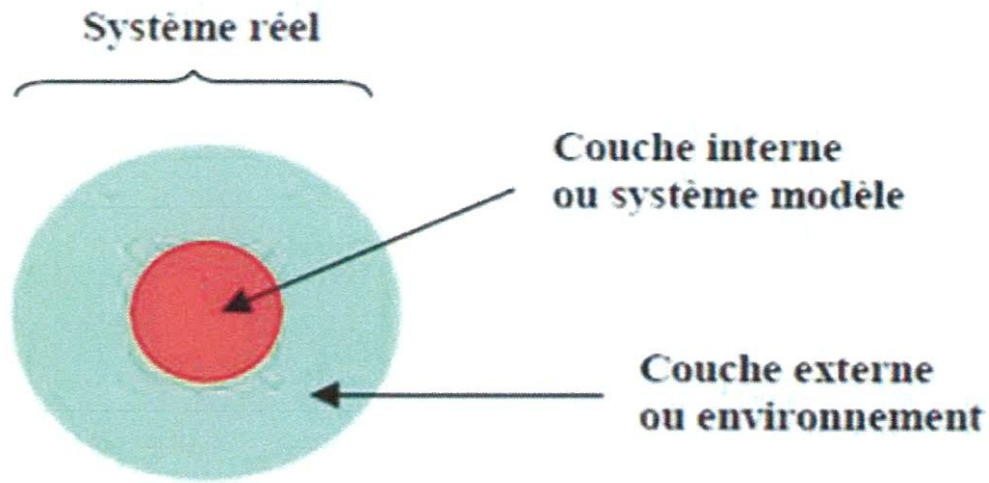


Figure II.2 : Décomposition d'un système en deux couche

La méthode ONIOM permet d'obtenir l'énergie du système réel à un niveau de calcul élevé, appelé haut niveau, ( $E$  (haut, réel)) à partir de :

- l'énergie du système réel calculée à un niveau de calcul moins élevé, appelé bas niveau, ( $E$  (bas, réel)) et de
- l'énergie du système modèle calculée à haut niveau ( $E$  (haut, modèle)) et à bas niveau ( $E$  (bas, modèle)).

Le principe du calcul est schématisé sur la figure II.3.

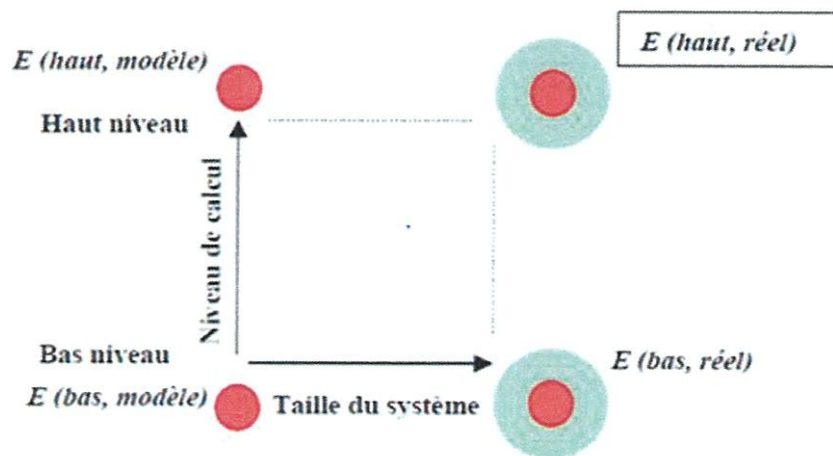


Figure II.3 : principe du calcul de l'énergie par la méthode ONIOM2.

D'après le schéma de la figure II.3, l'énergie du système réel peut donc être calculée au haut niveau selon la formule suivante : [36]

$$E(\text{haut, réel}) = (E(\text{bas, réel}) + E(\text{haut, model}) - E(\text{bas, model})) \quad (\text{II.4})$$

# **REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE**



## Référence bibliographique

---

- [1] Jiang P., Sun H-W., Shen R-X., Shi J., Lai C-M., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 211 (2000) 528.
- [2] Tabushi I., Kiyosuke Y-O., Sugimoto U., Yamamura K., *J. Am. Chem. Soc.* 100, (1978), , 916-919.
- [3] Syed Mashhood A., Fahmeena A., Mamoru K., *Bull. Korean Chem. Soc.* 27.(2006) , 9, 1397-1400.
- [4]. Harata K.: Structural Aspects of Stereodifferentiation in the Solid State. *Chem. Rev.* 98 (1998). 1803-1828.
- [5]. József Szejtli: Past, present, and future of cyclodextrin research\*. *Pure Appl. Chem.* 76.(2004) . 1825–1845.
- [6]. Saenger W., Jacob J., Gessler K., Steiner T., Hoffmann D., Sanbe H., Koizumi K., Smith SM, Takaha T. : *Chem Rev.* 5. (1998). 1787-1802
- [7]. J. Szejtli.: *Academic Publisher, Dordrecht*, 1 (1988) 1-78
- [8]. K-H. Frömming, J. Szejtli.: *Academic Publisher.* 5 (1994) 45-82.
- [9] K.B. Lipkowitz.: *Chemistry Review.* 98. (1998). 1829-1873
- [10]. M. Zhang, D. C. Rees. *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* 9. (1999). 1697-1717.
- [11]. Uccello-Barretta, G., Balzano, F., Sicoli, G., Paolino, D., Guccione, S. *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 447–458.
- [12]. Dictionnaire de l'Académie Française, 9<sup>e</sup> édition, "guanine"
- [13]. Fox, D.L. (1979). *Biochromy, natural coloration of living things.* University of California Press. ISBN 978-0-520-03699-4
- [14] Guanine – Définition Novembre 2014.P1.
- [15]. [futura-sciences.com/magazines/sante/.../d/genetique-guanine-748/P1](http://futura-sciences.com/magazines/sante/.../d/genetique-guanine-748/P1)
- [16]. [nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1902/fischer-bio.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1902/fischer-bio.html) [archive]

## Référence bibliographique

---

- [17]. Masse molaire calculée d'après « Atomic weights of the elements (2007) » [archive], sur [www.chem.qmul.ac.uk](http://www.chem.qmul.ac.uk).
- [18]. Cramer F., "Einflussverbindungen", Springer, Berlin, (1954).
- [19]. Van Etten R.L., Sebastian J.F., Glows G.A., Bender M.L., J. Am. Chem. Soc. 89. (1967), 3242.
- [20]. (a) Y. Matsui Y., Okimoto A., Bull. Chem. Soc. Jpn., 51 (1978), 3030  
(b) Yatsimirskii A.K., Eliseev A.V., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, (1991), 1769.  
(c) Xie H.Z., Sun Z.Y., Zhang X.-K., Wu S.K., Acta Chim. Sin. 59. (2001), 793.  
(d) Liu Y., You C.C., Chin. J. Chem. 19, (2001), 533.
- [21]. Suzuki M., Ito K., Fushimi C., Kondo T., Chem. Pharm. Bull. 41, (1993), 942.
- [22]. Casu B., Rava L., Ric. Sci. 36, (1966), 733.
- [23]. Blokzijl W., Engberts J.B.F.N., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 32, (1993), 1545.
- [24]. Komiyama M., Bender M.L., J. Am. Chem. Soc. 100, (1978), 2259.
- [25]. Steiner T., Saenger W., J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1995), 2087.
- [26]. Bender C.J., Chem. Soc. Rev. 15, (1986), 475.
- [27]. CHEMELLE Julie-Anne. Thèse soutenue 2010. *Université Claude Bernard LYON 1*.
- [28] - D. Liotta, Advances in Molecular Modeling, 1, Ed. JAI Press, (1988).
- [29] - J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, (2004), 37-41.
- [30] - C. Corminboeuf, F. Tran, J. Weber, Journal of Molecular Structure: Theochem. (2006), 762.
- [31] - The ABC of DFT, Kieron Burke and friends, (2003).
- [32] - H. Chermette, Coordination Chemistry Reviews, 699, (1998), 178-180
- [33] - J. P. Perdew, K. Burke, Y. Wang, Phys. Rev. B, 54, (1996), 16533.
- [34]. K. Fukui. : A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *J. Chem. Phys.* 20 (1952) . 722-725.

## Référence bibliographique

---

- [35]. K. Morokuma.: ONIOM and its applications to material chemistry and catalyses. *Bull. Korean Chem. Soc.* 24 (2003). 797-801.
- [36]. Djilani Imane. Thèse de Doctorat soutenue le 22/05/2014 à l'université de Guelma .
- [37]. F. London. : Théorie quantique des courants interatomiques dans les combinaisons aromatiques. *J. Phys., Radium.* 8 (1937) 397–409.
- [38]. J. A. Pople.: The theory of chemical shifts in nuclear magnetic resonance. I. Induced current densities. *Proc. R. Soc., London.* 239 (1957) 541–549.
- [39]. H. F. Hameka.: On the nuclear magnetic shielding in the hydrogen molecule. *Mol. Phys.* 1 (1958) 203–215.
- [40]. D. Zeroka, H. F. Hameka.: Calculation of magnetic shielding constants of diatomic molecules. I. General theory. *J. Chem. Phys.* 45 (1966) 300–311.
- [41]. H. F. Hameka.: Theory of magnetic properties of molecules with particular emphasis on the hydrogen molecule. *Rev. Mod. Phys.* 34 (1962) 87–101
- [42]. J. A. Pople. : Nuclear magnetic resonance in diamagnetic materials. The theory of chemical shifts. *Discuss. Faraday Soc.* 34 (1962) 7–14.

**CHAPITRE III**

**CALCULS, RESULTATS ET**

**DISCUSSIONS**



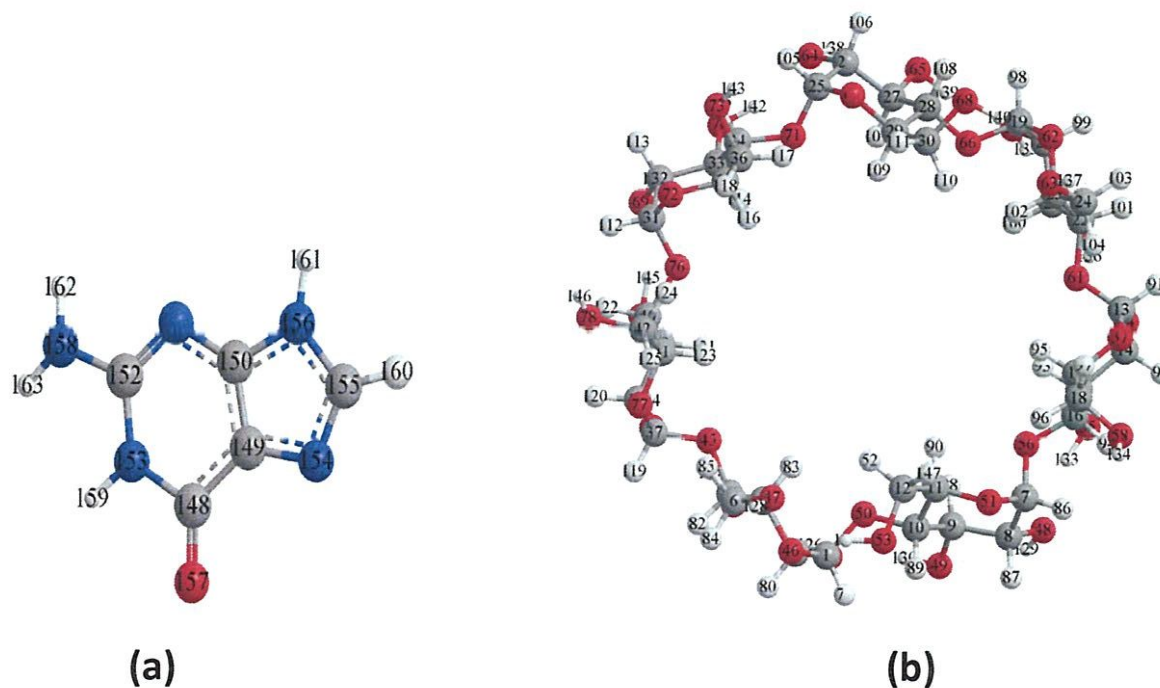
### III.1 Introduction

Dans une étude expérimentale, Elena Iulia Cucolea et col [1], ont proposé un modèle d'inclusion du complexe Guanine/ $\beta$ -cyclodextrine. Selon cette étude, ils confirment la formation du complexe d'inclusion avec une stoechiométrie 1:1 , en se basant sur diverses techniques d'analyses physico-chimiques comme l'UV-vis et la fluorescence.

Nous proposons donc, d'envisager une étude théorique du complexe Guanine/ $\beta$ -CD en utilisant un ensemble de méthodes de calculs computationnels spécifiquement pour déterminer sa structure géométrique optimale et la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôte et invitée. Ces méthodes sont également utilisées pour décrire les changements subis par la guanine suite de la complexation, ainsi que quelques propriétés électroniques.

### III.2. Les structures de départ

La structure initiale de la Guanine (*Figure III.1.a*) a été construite par le constructeur du module Hyperchem [2], quand à la structure  $\beta$ -CD (*Figure III.1.b*) a été extraite de la base de données implantée dans le logiciel Chem Office 3D ultra (Version6, Cambridge Software) [3]. Les deux structures sont ensuite optimisées avec la méthode DFT avec Becke3-Lee-Yang-Parr (B3LYP) au niveau 6-31G(d).



*Figure III.1* : les structures géométriques de la  $\beta$ -CD et la Guanine optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d).

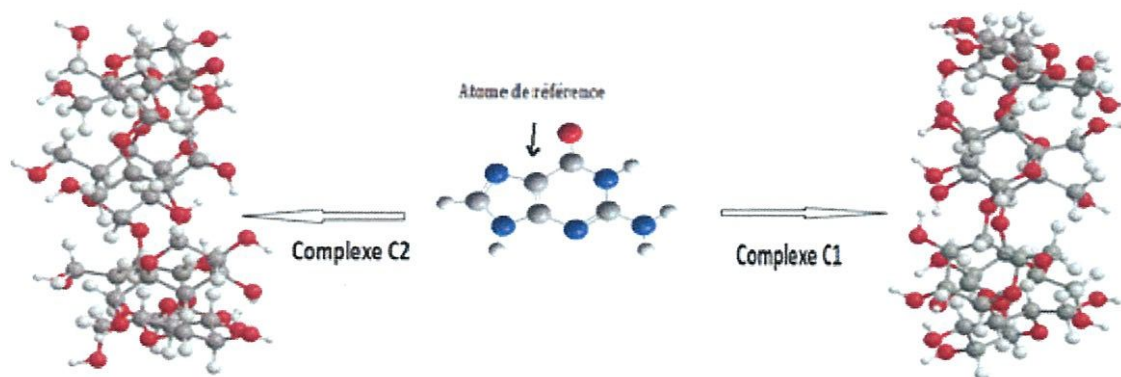
Tous les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel Gaussian 09W.

### III.3. La procédure d'inclusion

Les atomes d'oxygène glucosidiques de la  $\beta$ -cyclodextrine sont placés sur le plan XY et leur centre a été défini comme le centre du système de coordination. Les hydroxyles secondaires sont orientés vers la direction positive de l'axe Z, puis l'invitée a été placée sur l'axe Z [5]. La molécule de la  $\beta$ -cyclodextrine a été maintenue dans une position fixe tandis que la molécule invitée s'approche de la face large vers la face étroite de la  $\beta$ -CD selon l'axe Z. Les différentes positions relatives entre la Guanine et la  $\beta$ -CD sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de référence (149) dans la molécule invitée et l'origine des coordonnées (du plan équatorial du  $\beta$ -CD). Le procédé d'inclusion a été réalisé le long de l'axe Z pour un intervalle allant de  $[-5 \text{ \AA}, 5 \text{ \AA}]$  avec un pas de  $1 \text{ \AA}$ .

nous envisageons les deux modes d'inclusion suivants :

- Quand la Guanine est orientée vers le centre de la  $\beta$ -CD par le groupe  $\text{NH}_2$  est nommé complexe C1.
- le cycle à cinq de la Guanine est orienté vers le centre de masse du  $\beta$ -CD, nommé complexe C2 (voir *Figure III.2*).



*Figure III.2* : Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion de la Guanine dans la  $\beta$ -CD.

Chaque complexe dérivé a été entièrement optimisé sans aucune restriction en utilisant la méthode ONIOM2. Dans l'approche ONIOM2, notre complexe d'inclusion est réparti en deux régions distinctes. Comparée à la molécule invitée, la  $\beta$ -Cyclodextrine comprend un nombre important d'atomes, elle joue le rôle d'environnement dans le complexe d'inclusion, elle peut donc être traitée avec un calcul quantique QM de bas niveau telle que la méthode semi empirique PM6, en revanche la partie de taille moins importante (Guanine) sera l'objet d'un calcul de haut niveau tel que la théorie de la fonctionnelle de la densité [B3LYP/6-31G(d)]. Ensuite, les deux complexes générés ont été traités avec des niveaux supérieurs de calculs ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d) : HF/3-21G\*).

En outre, pour améliorer la précision des résultats théoriques, les complexes les plus favorables énergétiquement résultant du calcul ONIOM2 ont été entièrement optimisés au niveau élevé de théorie DFT (B3LYP/6-31G(d)).

En fin, la détermination de l'énergie  $E^{(?)}$  de stabilisation liée à la délocalisation des électrons à partir des orbitales donneuses et acceptrices obtenus à partir de l'analyse NBO étaient déterminées et discutées.

Afin de quantifier l'interaction entre l'hôte et l'invitée des géométries optimisées, nous avons utilisé différentes formules permettant de caractériser les complexes d'inclusion. Ainsi, l'énergie d'interaction est définie comme la différence d'énergie du complexe et l'énergie des géométries optimisées des composants individuels à partir du complexe.

$$\Delta E_{\text{interaction}} = E_{\text{complexe}} - ( E^{\text{sp}}_{(\beta\text{-CD}) \text{ opt}} + E^{\text{sp}}_{(\text{invité}) \text{ opt}} ) \quad (\text{III.1})$$



L'énergie de déformation (DEF) pour chaque composant (la molécule hôte ou la molécule invitée) tout au long de la formation du complexe, est définie comme la différence entre l'énergie du composant totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe Eq. (III.2) [6]

$$E_{\text{déformation}}(\text{composant}) = E[\text{composant}]_{\text{sp}}^{\text{opt}} - E[\text{composant}]_{\text{opt}} \quad (\text{III.2})$$

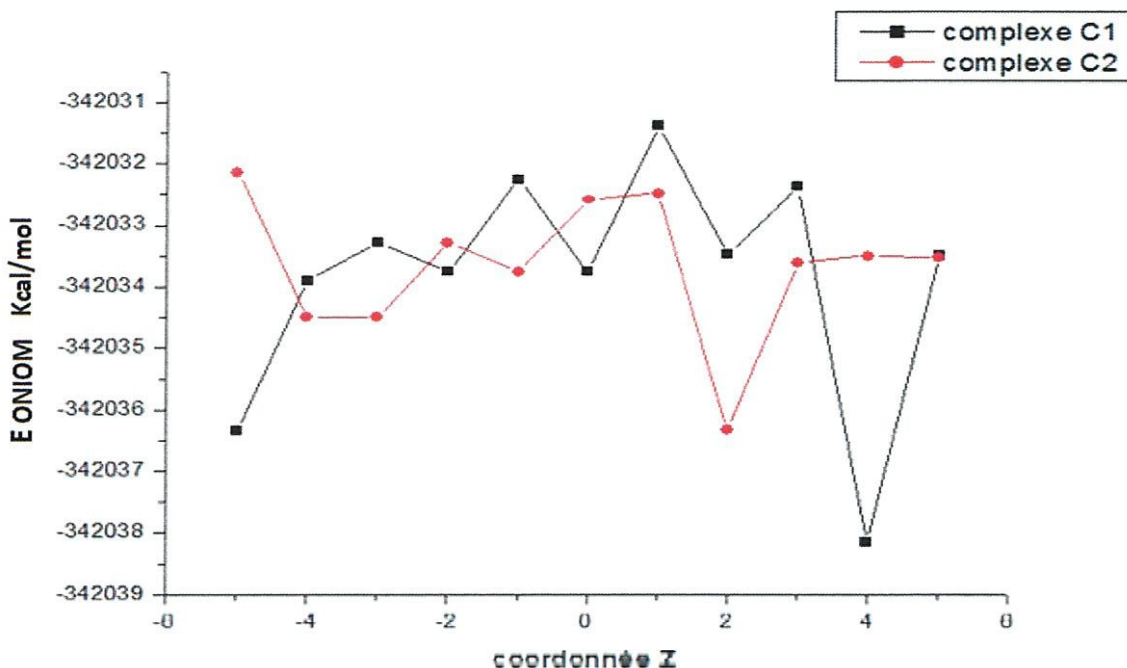
Il est important de connaître l'effet des molécules d'eau sur la stabilité du complexe Guanine /  $\beta$ -CD, donc les géométries obtenues par le calcul ONIOM2 des complexes ont été optimisées dans l'eau. Nous avons représenté le solvant implicitement par calcul (CPCM) [7].

### III.4. Analyse des résultats

#### III.4.1. Calculs ONIOM2 et DFT

Dans cette étude, nous avons considéré seulement les complexes d'inclusion de stœchiométrie 1:1 formés entre une molécule de la  $\beta$ -CD et une molécule de la Guanine.

Nous avons adapté la méthode ONIOM2 pour rechercher des structures de plus basse énergie. La représentation graphique des changements énergétiques impliqués au cours du processus d'inclusion aux différentes positions Z pour les deux complexes est illustrée dans la *Figure III.3.*



**Figure III.3** : Les énergies du complexe d'inclusion Guanine/ $\beta$ -CD à différentes positions (Z) pour les deux complexes.

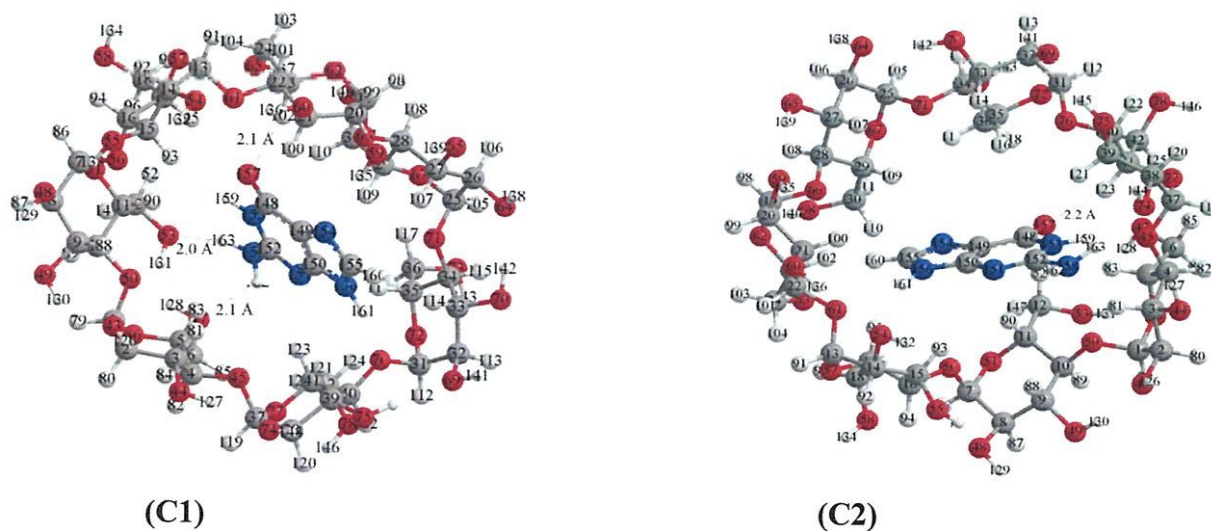
Les valeurs des énergies d'interaction calculées sont négatives, cela démontre clairement que le  $\beta$ -CD peut former des complexes stables avec la Guanine. Elles montrent que le processus d'inclusion de la Guanine avec la  $\beta$ -CD est thermodynamiquement favorable.

Les courbes montrent deux minima globaux, où l'énergie minimale la plus basse est située à la valeur Z égale à 4 Å et 2 Å respectivement pour les complexes C1 et C2.

Les structures optimisées des deux complexes C1 et C2 obtenues au moyen de la méthode ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d)/ PM6) illustrées dans la **figure III.4**, montrent que la molécule invitée est totalement incluse dans la cavité hydrophobe. Pour le complexe C1 trois liaisons hydrogène intermoléculaires sont établies.

La première entre l'atome d'hydrogène H(163) du groupement amine H(163)-N(158) et celui d'oxygène O(53) du groupement hydroxyle primaire de la  $\beta$ -CD avec une distance d O...H de 2.0 Å, la deuxième entre l'atome d'hydrogène H(162) du groupement amine H(162)-N(158) et celui d'oxygène O(47) du groupement hydroxyle de la CD avec une distance d O...H de 2.1 Å. La troisième avec une distance caractéristique d O...H de 2.1 Å entre l'atome d'hydrogène H(102) du groupement hydroxyle secondaire et l'oxygène O157 de l'invité. Ceci peut justifier l'importance de l'énergie d'interaction entre la Guanine et la  $\beta$ -CD

Par contre, la structure du complexe C2 le moins stable montre la formation d'une seule liaison hydrogène intermoléculaires entre l'atome d'hydrogène H(123) du groupement groupement hydroxyle secondaire et celui d'oxygène O(157) de la Guanine avec une distance d O...H de 2.2 Å, D'après ces résultats, on conclut que les liaisons hydrogènes jouent un rôle très important dans la stabilité des complexes d'inclusion c'est pourquoi l'énergie d'interaction du complexe C1 est la plus petite.



**Figure III.4** : Les structures géométriques des complexes C1 et C2 optimisées avec *ONIOM2* (B3LYP/6-31G(d); PM6).



Les résultats obtenus pour tous ces calculs énergétiques sont regroupés dans le *Tableau III.1*.

Plusieurs commentaires peuvent être formulés à partir des résultats regroupés dans le *Tableau III.1*.

Dans le vide, On remarque que les énergies ONIOM2 sont en faveur du complexe C1 avec un écart énergétique entre les deux complexes C1 et C2 respectivement de 1.83 et 0.3 Kcal/mol pour les calculs (B3LYP/6-31G(d):PM6) et B3LYP/6-31G(d):HF/3-21G\*.

En présence d'eau, le complexe C1 est toujours le plus favorable; l'écart énergétique entre les deux complexes respectivement est de 0.43 et 3.44 kcal/mol pour les calculs (B3LYP/6-31G(d):PM6) et B3LYP/6-31G(d):HF/3-21G\*.

Ces résultats sont confirmés avec l'énergie d'interaction qui montre que le complexe C1 est plus favorable dans le vide et dans l'eau. L'écart énergétique des deux complexes dans le vide et dans l'eau sont respectivement 0.33 et 3.44 Kcal/mol avec la méthode (B3LYP/6-31G(d); HF/3-21G\*).

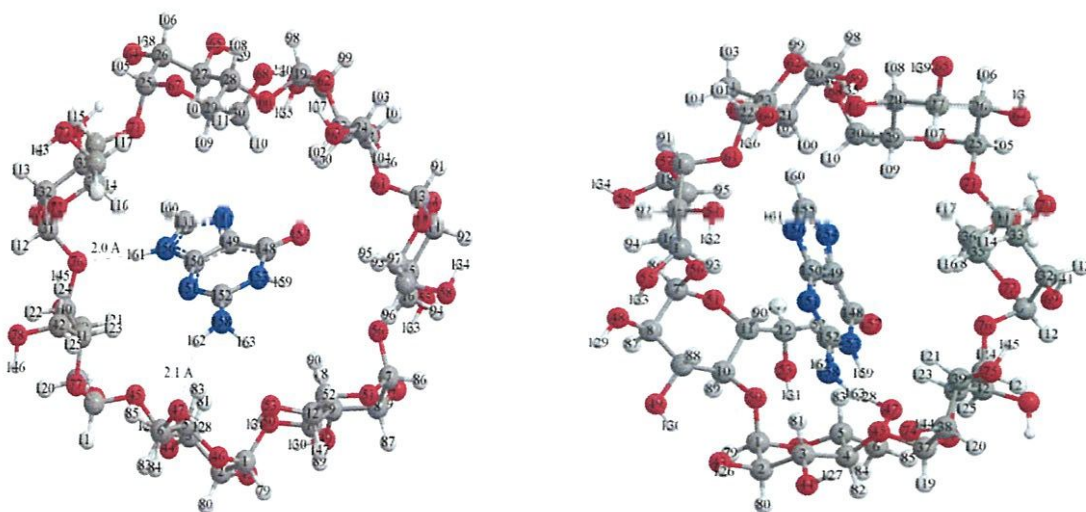
*Tableau III.1* : Grandeurs énergétiques (en Kcal/mol) selon la méthode ONIOM2 pour les complexes C1 et C2.

	Vide		solvant	
	C1	C2	C1	C2
(B3LYP/6-31G(d):PM6)				
$E^{\text{ONIOM2}}$	-342038.15	-342036.32	-342078.832	-342078.40
$\Delta E$ interaction	-66.96	-66.28	-96.09	-94.26
(B3LYP/6-31G(d):HF/3-21G*)				
$E^{\text{ONIOM2}}$	-2993477.54	-2993477.22	-2993527.77	-2993524.33
$\Delta E$ interaction	-73.20	-72.87	-62.08	-58.64



Pour confirmer ces résultats, nous avons fait un calcul de haut niveau avec la méthode DFT dans le vide et en présence d'eau pour les deux complexes C1 et C2. Les valeurs des énergies d'interaction obtenues par la méthode DFT sont résumées dans le **Tableau III.2**.

La méthode DFT confirme les résultats obtenus avec la méthode ONIOM2 dans le vide et dans l'eau, mais la différence énergétique devient respectivement 0.73 Kcal/mol et 0.69 Kcal/mol pour les complexes C1 et C2. Cela suggère que le complexe C1 est plus favorable énergiquement que le complexe C2. Les structures géométriques des deux complexes C1 et C2 dans l'eau par la méthode [B3LYP/6-31G(d)] sont données dans la **Figure III.5**.



**Figure III.5** : les structures géométriques des deux complexes C1 et C2 dans l'eau par la méthode [B3LYP/6-31G(d)]

L'énergie de déformation calculée pour la molécule invitée (*Tableau III.2*), indique que la Guanine nécessite seulement  $0.29 \text{ Kcal mol}^{-1}$  dans le vide et  $0.37 \text{ Kcal mol}^{-1}$  dans l'eau pour adapter sa structure à l'intérieur de la cavité de  $\beta$ -CD dans le complexe C1. Pour le complexe C2 l'énergie de déformation dans le vide et dans l'eau égale respectivement à  $1.48$  et  $0.37 \text{ Kcal mol}^{-1}$ , tandis que pour la  $\beta$ -CD, les valeurs sont relativement plus importantes et correspondent respectivement à  $2.49 \text{ Kcal mol}^{-1}$  et  $1.82 \text{ Kcal mol}^{-1}$  dans le vide et  $4.15$  et  $3.43 \text{ Kcal mol}^{-1}$  pour les complexes C1 et C2. Ceci peut être mis sur le compte de la flexibilité de la molécule hôte qui peut être une des exigences structurelles pour la formation du complexe d'inclusion. Ces valeurs de l'énergie de déformation peuvent expliquer les distorsions des paramètres géométriques, qui sont assez remarquables dans la  $\beta$ -CD.

#### III.4.2. Analyse des paramètres électroniques des complexes.

L'optimisation géométrique des complexes C1 et C2 à l'aide du calcul DFT présente les paramètres énergétiques tels que la HOMO (orbitale moléculaire plus haut occupée), LUMO (orbitale moléculaire plus bas vacante) et la différence  $\Delta E$  (le gap énergétique) entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO.

Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons à l'état d'énergie plus élevée est difficile (stable), ce qui rend la molécule dure et moins réactif. D'autre part, le gap énergétique HOMO-LUMO plus faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci gouverné par le principe de HSAB (Hard Soft Acide and Bas) [8].

D'après les résultats obtenus on remarque que le complexe C1 dans l'eau présente le gap énergétique plus élevé entre l'HOMO-LUMO ( $-5.45\text{eV}$ ), donc il est le plus stable. (*Tableau III.2*).

### III.4.3. Les descripteurs globaux

Les descripteurs globaux qui sont entre autre le potentiel chimique, la dureté, la mollesse ou l'électrophilicité 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.

Les résultats de ces quatre paramètres sont résumés dans le *Tableau III.3*.

Le potentiel électrochimique  $\mu$  [9] qui est un descripteur global, est lié à l'électrophilicité et la nucléophilie d'une molécule. Il est l'inverse de l'électronégativité de Mulliken ( $\chi$ ) [10]. En tenant compte des énergies de la HOMO et de la LUMO correspondant au théorème de Koopmans [11], le potentiel électrochimique peut être en fonction de l'énergie du potentiel d'ionisation (PI) et de la première affinité électronique (AE) comme suit :

$$\mu = \frac{1}{2} [\text{PI} + \text{AE}] = \frac{1}{2} [E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}] = -\chi \quad (\text{III.3})$$

La dureté globale  $\eta$ , exprime la résistance de la molécule au transfert de charge (eq.III.4) qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte, elle mesure donc la stabilité de la molécule [12].

Son inverse, la mollesse globale  $S$ , décrit la réponse de la molécule à un changement de densité électronique (eq.III.5). Plus la mollesse globale d'un système est élevée, moins ce système résiste à un transfert d'électrons (charge), donc, il est plus stable.

La dureté et la mollesse globales peuvent être décrites en fonction de la HOMO et la LUMO.

$$\eta = \frac{1}{2} [E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}] \quad (\text{III.4})$$



$$S = \frac{1}{\eta} \quad (\text{III.5})$$

Des études expérimentales menées en 1998 [13], ont conduit à penser que l'indice d'électrophilicité  $\omega$  pouvait être un bon descripteur de la réactivité d'une molécule.

L'électrophilicité (eq.III.6) est définie par la capacité d'une molécule à se lier fortement à une entité nucléophile par un transfert d'électrons. Autrement-dit c'est la capacité d'acquérir des électrons pour se stabiliser.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{III.6})$$

D'après les résultats obtenus nous remarquons que : (i) Le potentiel chimique des complexes d'inclusion est négative cela suggère que l'encapsulation de la Guanine dans la cyclodextrine est un processus spontané. (ii) la mollesse globale du complexe C2 dans le vide et du complexe C1 dans l'eau est élevée cela explique que ces deux complexes résistent moins à un transfert d'électrons (charge), donc, ils sont plus stables.

(iii) L'électrophilicité global ( $\omega$ ) du complexe C1 est plus grande, cela explique que son encapsulation au sein de la cavité de la  $\beta$ -CD est favorisé.



**Tableau III.2 :** Les énergies, HOMO, LUMO,  $\Delta$  (HOMO–LUMO) et les descripteurs globaux des complexes d'inclusion C1 et C2 calculés par la méthode DFT [B3LYP/6-31G(d)].

DFT	Vide		Solvant	
	C1	C2	C1	C2
$\Delta E$ (kcal/mol)	-31.63	-30.90	-16.56	-15.87
DEF(hôte)	2.49	1.82	4.15	3.43
DEF(invité)	0.29	1.48	0.37	1.00
HOMO(ev)	-5.97	-5.75	-5.77	-5.62
LUMO(ev)	-0.50	-0.33	-0.32	-0.14
$\Delta$ (HOMO–LUMO)	-5.47	-5.42	-5.45	-5.48
D(Dcbyc)	11.27	9.27	11.44	11.90
$\mu$	-3.24	-3.04	-3.04	-2.88
$\eta$	2.74	2.71	2.72	2.74
S	0.36	0.37	0.37	0.36
$\omega$	1.92	1.70	1.69	1.51

#### III.4.4. Transfert de charge

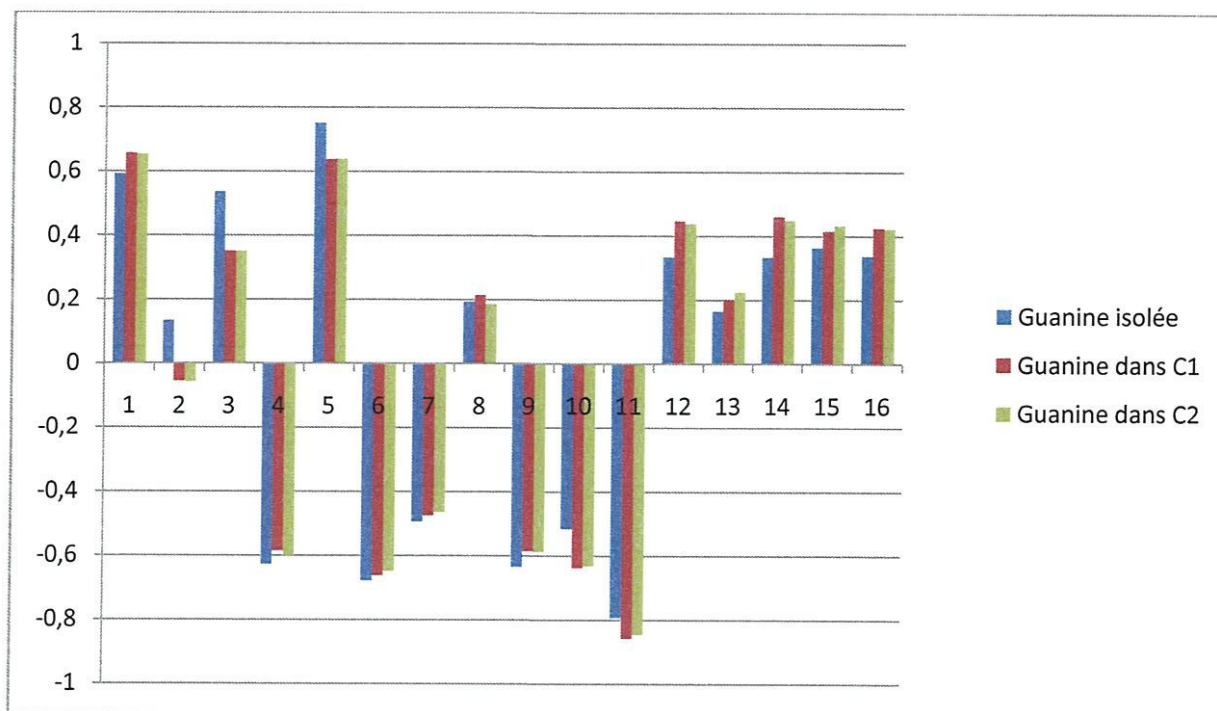
Liu et Guo suggèrent que les interactions de transfert de charge jouent un rôle important dans la stabilisation des complexes d'inclusion [14]. Les Milliken Charges des atomes de la Guanine, les transferts de charge des complexes Guanine/  $\beta$ -CD calculés par la méthode NBO sont résumés dans le *Tableau III.3* et la *Figure III.6*. Il est clair, d'après la représentation graphique que la plupart des charges atomiques sont modifiées après complexation dans les deux complexes.

Une importante modification est observée sur l'atome 2 ou sa charge est de 0.134245 avant complexation et de -0.0557 et -0.05760 dans les deux complexes C1 et C2 respectivement.

Après complexation, les atomes 1,12, 13 ,14 ,15 et 16 subissent une augmentation de charge, tandis que les atomes 2, 4,5 8, 9,10 et 11 subissent une diminution de charge .

**Tableau III.3** : Charges atomiques de la Guanine avant et après complexation dans la CD des deux complexes C1 et C2 calculées par le méthode NBO[B3LYP/6-31G(d)].

Atome	Guanine isolée	Guanine dans le Complexe C1	Guanine dans le Complexe C2
C(148)	0.591598	0.65665	0.65328
C(149)	0.134245	-0.05576	-0.05760
C(150)	0.536740	0.35229	0.35215
N(151)	-0.627617	-0.58509	-0.60035
C(152)	0.751768	0.63753	0.63922
N(153)	-0.678243	-0.66249	-0.64816
N(154)	-0.492765	-0.47536	-0.46390
C(155)	0.193923	0.21379	0.18650
N(156)	-0.634736	-0.58487	-0.58829
O(157)	-0.515883	-0.63847	-0.63213
N(158)	-0.515883	-0.85914	-0.84660
H(159)	0.334127	0.44729	0.43829
H(160)	0.164239	0.20135	0.22498
H(161)	0.333556	0.46070	0.44925
H(162)	0.363962	0.41668	0.43404
H(163)	0.338474	0.42590	0.42376



**Figure III.6 :** Charges atomiques de la Guanine avant et après complexation dans la CD des deux complexes C1 et C2.

### III.4.5. Structures géométriques

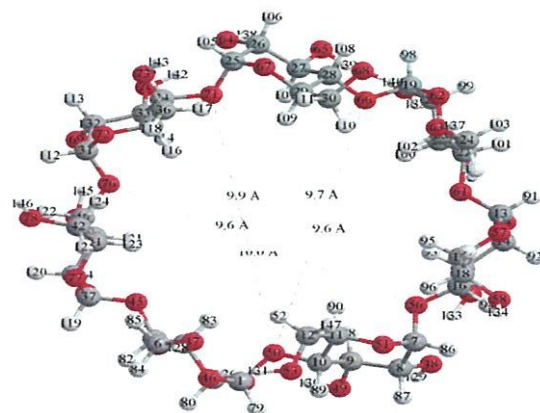
Les paramètres géométriques de la molécule hôte avant et après complexation obtenus par les méthodes ONIOM2 et DFT dans le vide et dans l'eau sont résumés dans le **Tableau III.4** et dans la **Figure III.7**.

Par rapport à la  $\beta$ -CD isolée, les distances entre les oxygènes glycosidiques, des hydroxyles primaires et secondaires sont augmentés ou diminués après complexation que ce soit dans le vide ou dans le solvant. Ce changement important dans les distances de la cavité de l'hôte est dû aux interactions entre la Guanine et la  $\beta$ -CD pour former des complexes d'inclusion stables. Ce résultat a été confirmé par les énergies de déformation (voir **Tableau III.2**).

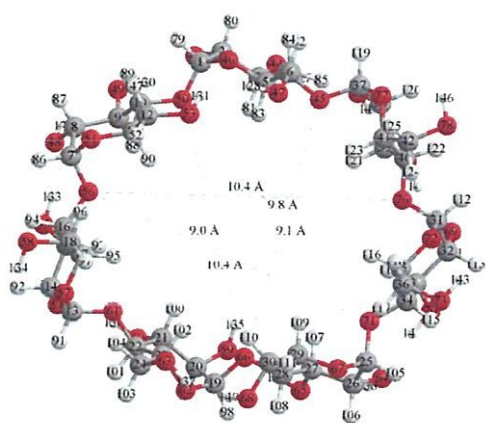
**Tableau III.4** : Quelques distances (Å) de la  $\beta$ -CD avant et après complexation avec la Guanine, calculées par [(B3LYP/6-31G(d):PM6)] // [(B3LYP/6-31G(d): HF/3-21G\*)] //DFT.

	$\beta$ -CD isolée	complexeC1		complexeC2	
		Vide	solvant	Vide	solvant
<b>Oxygènes glycosidiques</b>					
O(56)-O(71)	6.7	10.3// 10.3//10.3	9.2//9.2//10.1	9.3//9.8//10.0	9.0//9.1//10.1
O(45)-O(66)	9.9	8.6//9.1//9.1	9.2//9.2//9.6	9.3//9.3//9.3	9.3//9.3//9.3
O(50)-O(71)	9.6	9.3//9.8//8.8	8.8//9.0//9.7	8.5//8.7//8.9	8.3//8.3//9.0
O(56)-O(76)	10.0	10.6//10.2//10.44	9.6//9.6//10.3	10.1// 10.8//10.9	10.0//10.0//10.9
O(50)-O(66)	9.6	8.5//9.0//9.03	9.1//9.0//9.3	8.7// 4.4//8.6	8.7//8.7//8.6
<b>Hydroxyls primaires</b>					
O(73)-O(68)	6.3	7.0//7.3//7.2	5.6//7.4//6.9	9.6//7.2//7.4	7.4// 7.4//7.4
O(47)-O(78)	6.6	5.6//5.9//5.8	5.6//5.6//6.0	6.3// 6.6//6.5	6.5//6.5//6.4
O(53)-O(47)	3.1	3.2//5.8//3.0	8.8//3.2//3.1	2.6//2.7//2.8	2.6//2.6//2.8
O(78)-O(73)	6.2	6.0//6.0//6.1	6.0//6.0//6.2	6.9//7.0//6.9	6.7//6.7//6.8
O(68)-O(63)	3.0	3.1//3.0//3.0	2.8//2.8//3.0	2.9//3.0//3.1	2.8//2.8//3.0
<b>Hydroxyls secondaires</b>					
O(54)-O(59)	5.6	6.1//5.9//5.8	5.9//5.9//5.7	6.1//5.8//5.8	6.0//6.0//5.8
O(64)-O(69)	5.7	6.0//5.4//5.5	6.0//5.7//5.7	5.6//5.3//5.4	5.3//5.3//5.4
O(74)-O(43)	5.6	5.8//9.8//5.6	5.8//5.8//5.6	5.4//5.3//5.4	9.7//5.0//5.5
O(48)-O(54)	5.7	6.0 //5.5//5.5	5.9//5.9//5.6	6.1//5.9//6.1	6.1//6.0//5.8
O(43)-O(48)	5.6	4.8//5.4//5.5	4.8//4.8//5.5	5.2//5.5//5.6	5.2//5.2//5.6

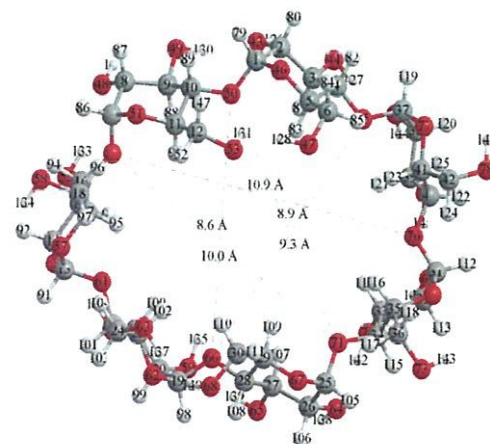




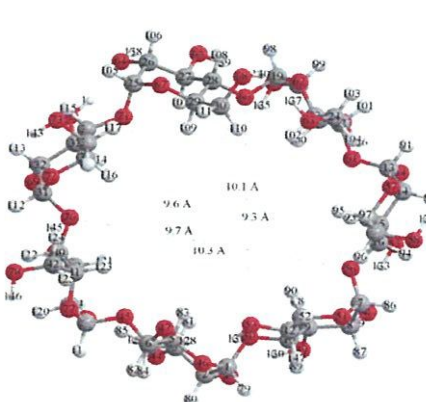
(a)



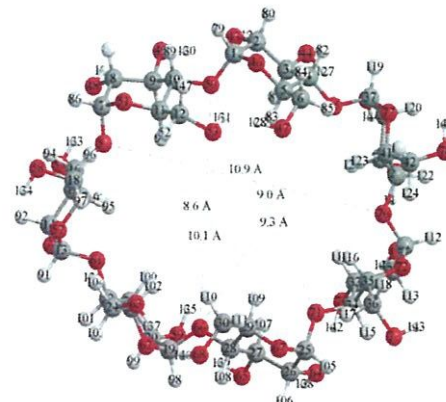
(b)



(c)



(d)



(e)

**Figure III.7** : Distance (Å) entre les atomes d'oxygène de la  $\beta$ -CD avant et après complexation avec la Guanine.  $\beta$ -CD isolée (a),  $\beta$ -CD/C1 (b),  $\beta$ -C/C2 (c) dans le vide et  $\beta$ -CD/C1 (d),  $\beta$ -C/C2 (e) dans le solvant.

**Figure III.7** : Distance (Å) entre les atomes d'oxygène de la  $\beta$ -CD avant et après complexation avec la Guanine.  $\beta$ -CD isolée (a),  $\beta$ -CD/C1 (b),  $\beta$ -C/C2 (c) dans le vide et  $\beta$ -CD/C1 (d),  $\beta$ -C/C2 (e) dans le solvant.

Dans le **Tableau III.4**, nous résumons quelques caractéristiques géométriques: longueurs de liaison, angles valentiels et angles dièdres dans la molécule Guanine avant et après complexation, calculées par les méthodes ONIOM2 et DFT dans les structures des complexes C1 et C2. A partir des résultats, nous avons remarqué que la géométrie de la Guanine complexée a été modifiée. L'alteration de la géométrie de l'invité est due à la distortion que la Guanine a subi pour adopter une conformation spécifique menant à la formation du complexe le plus stable.

**Tableau III.5** : Paramètres géométriques de la guanine avant et après inclusion dans la  $\beta$ -CD, longueur de liaison (Å) et angle(°) calculés par la méthode ONIOM2 ( B3LYP/6-31G(d) /PM6)//DFT( B3LYP/6-31G(d)).

	Guanine isolé	Complexe C1		Complexe C2	
		Vide	solvant	Vide	solvant
<b>Longueur de liaison (Å)</b>					
C152-N158 1.35 // 1.35	1.31	1.37//1.36		1.36// 1.36	1.33//1.3
N158-H162	1.01	1.01//1.011	1.01//1.01	1.01//1.01	1.01//1.01
C149-N154	1.30	1.38//1.3	1.38//1.38	1.38//1.38	1.39//1.39
N151-C150	1.39	1.35// 1.35	1.35//1.35	1.35//1.34	1.35//1.34
<b>Angle valentiels (°)</b>					
C152-N151-C150	117.56	112.90//112.90	112.59//113.01	112.7//113.51	112.58//113.71
C148-C149-C150	120.87	118.50//118.27	118.39//118.6	118.66//118.37	118.45//118.39
C149-C148-N153	116.00	110.50//110.17	109.54//110.53	110.45//110.45	109.91//11.00
O157-C148-C149	122.00	129.50// 130.46	130.79//129.32	129.77//130.25	130.83//129.38
<b>Angle dièdres(°)</b>					
O157-C148-C149-C	180.0	-179.48//179.61	175.8// -177.65	-179.90//178.40	179.61//178.26
N153-C148-C149-C	0.00	-0.70//1.23	-4.39//1.65	-0.77// -1.89	-1.36//0.34
C149-C148- N153-H	180.00	178.11// -175.01	174.19// -176.92	174.98//179.28	176.12//179.28
C148-C149-N154-C	180.00	-179.94//99178.	177.03// -179.28	179.05// -179.16	179.89//179.79

### III.4.6. Analyse NBO

L'analyse NBO a été réalisée pour identifier les différentes interactions entre les orbitales occupées et les orbitales vacantes dans les deux partenaires Guanine et  $\beta$ -CD.

D'après le *Tableau III.6*, on remarque qu'un grand nombre d'interactions entre les orbitales  $\sigma$  C-H et LP O-H (orbitale donneuse de proton) et  $\sigma^*$ C-H (orbitale acceptrice de proton) est établi entre la molécule invitée et la molécule hôte.

Les énergies d'interactions entre les deux partenaires sont comprises entre 0.91 à 8.68 kcal / mol pour le complexes C1 et entre 0.99 à 4,55 kcal / mol pour le complexe C2.

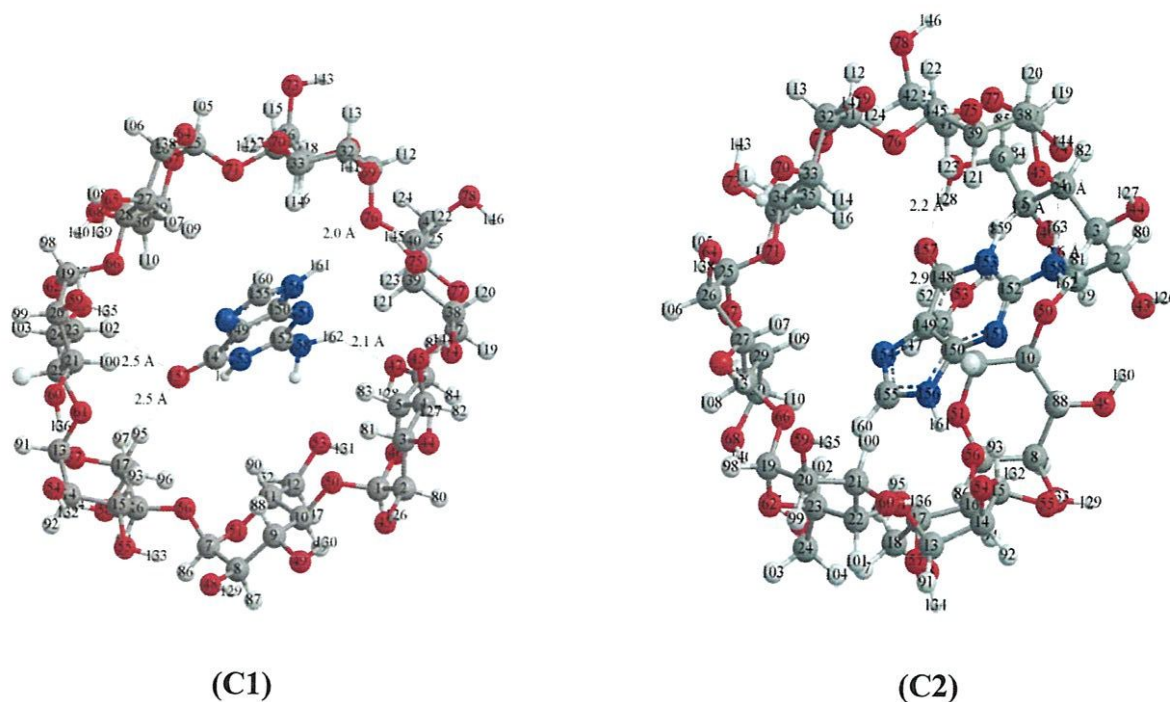
Plusieurs commentaires peuvent être formulés à partir des résultats regroupés dans le *Tableau III.6*.

la plus importante interaction est observée entre LP ( O76) et  $\sigma^*$ ( N 156 - H 161) (8.68kcal/mol) pour le complexe C1, et dans le complexe C2 l'interaction la plus importante est observée entre l'orbitale donneuse (O 45) de la  $\beta$ -CD et l'orbitale acceptrice  $\sigma^*$ ( N 153 - H 159 ), de la Guanine, l'énergie d'interaction dans ce cas est de 4.55 kcal/mol. (Voir *Tableau III.6 et Figure III.8*)

**Tableau III.6 :** Les orbitales donneuses et acceptrices d'électrons, énergies correspondantes  $E^{(2)}$ , distances  $d$ , et les angles pour les deux complexes C1 et C2 par le calcul DFT.

Donneuse	acceptrice	$E^{(2)}$	$d$ (Å)	Angle (°)
<b>Complexe C1</b>				
<b>β-CD donneuse    Guanine acceptrice</b>				
LP (O76)	$\sigma^*(N 156 - H 161)$	8.68	2.0	171.1
LP (O47)	$\sigma^*(N 158 - H 162)$	2.28	2.1	140.4
<b>Guanine donneuse    β-CD acceptrice</b>				
LP (O157)	$\sigma^*(C 17 - H 95)$	1.44	2.5	162.7
$\sigma(C 148 - O 157)$	$\sigma^*(C 23 - H 102)$	0.91	2.5	118.7
<b>Complexe C2</b>				
<b>β-CD donneuse    Guanine acceptrice</b>				
LP (O74)	$\sigma^*(N 158 - H 163)$	1.85	2.0	173
LP (O45)	$\sigma^*(N 153 - H 159)$	4.55	1.9	167.2
<b>Guanine acceptrice    β-CD donneuse</b>				
LP (O157)	$\sigma^*(C 41 - H 123)$	1.88	2.2	160.3
$\sigma(C 148 - O 157)$	$\sigma^*(C 12 - H 52)$	1.61	2.9	134.7
LP (N 158)	$\sigma^*(N 3 - H 81)$	0.99	2.6	29.2





**Figure III.8 :** Les structures géométriques des deux complexes C1 et C2 obtenues par le calcul NBO.

### III.4.7. Calcul GIAO/DFT

Basé sur les géométries optimisées obtenues par le calcul DFT, La méthode des orbitales atomiques invariantes (GIAO) telle que implantée dans le logiciel Gaussien 09 a été utilisée pour les calculs de RMN de proton en employant la densité fonctionnelle B3LYP/ 6- 31G(d) base prévue à l'utilisation correspondante au déplacement chimique de tétra méthyl silane calculée au même niveau théorique comme référence [15] . Les effets de solvant ont été étudiés selon la méthode de CPCM pour l'eau en tant que solvant ( $\epsilon = 78,35$ ) [16].

Les calculs RMN  $^1\text{H}$  de la Guanine isolée et dans les complexes C1 et C2 sont présentés dans le **Tableau III.5.**

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont calculés en soustrayant les déplacements chimiques des molécules étudiées à ceux du tétra méthyl silane, TMS, (comme une référence) en utilisant la méthode des orbitales atomiques invariantes de jauge .

**Tableau III .7.** Les déplacements chimiques (ppm) de la Guanine isolé et dans le complexe C1 et C2 calculés par la méthode des orbitales atomiques invariantes (GIAO).

<i>Déplacements chimiques (ppm)</i>					
<i>Proton</i>	$\delta$ (Guanine isolé)	$\delta$ (Guanine C1)	$\Delta \delta$	$\delta$ (Guanine C2)	$\Delta \delta$
H(159)	6.44	7.06	0.62	8.53	2.09
H(160)	7.13	7.3	0.17	7.36	0.23
H(161)	7.73	10.47	2.72	7.97	0.24
H(162)	3.83	5.22	1.39	6.63	2.80
H(163)	3.87	5.03	1.16	4.67	0.80

$$\Delta\delta = \delta_{\text{(Guanine dans le complexe)}} - \delta_{\text{(Guanine isolé)}}.$$

D'après les résultats obtenus, nous avons constaté que, les signaux de protons H(161), H(162) et H(163) de la Guanine dans complexe C1, présentent une modification de déplacement chimique remarquable. Tandis que les signaux des autres protons ont de faibles modifications.

Pour le complexe C2 les modifications des déplacements chimiques sont importantes pour les protons H(159) et H(161) et faibles pour les autres protons. Ce changement des déplacements chimiques des protons de la Guanine dans les deux complexes C1 et C2 est une conséquence de la formation des complexes d'inclusion avec la  $\beta$ -CD. Malheureusement il n'y a pas de résultats expérimentaux pour les comparer avec nos résultats théoriques.

### III.4.8. Spectres UV-vis

Pour étudier la nature des transitions électroniques, les spectres électroniques des complexes étudiés ont été calculés en utilisant la théorie fonctionnelle de la densité (TD-DFT) au niveau B3LYP /6-31G (d) le niveau sur la base de la structure entièrement optimisée de l'état fondamental. Les calculs sont effectués dans l'eau avec le modèle CPCM [16]. Les résultats de calcul des spectres UV-vis sont résumés dans la **Figure.III.8** et le **Tableau.III.9**.

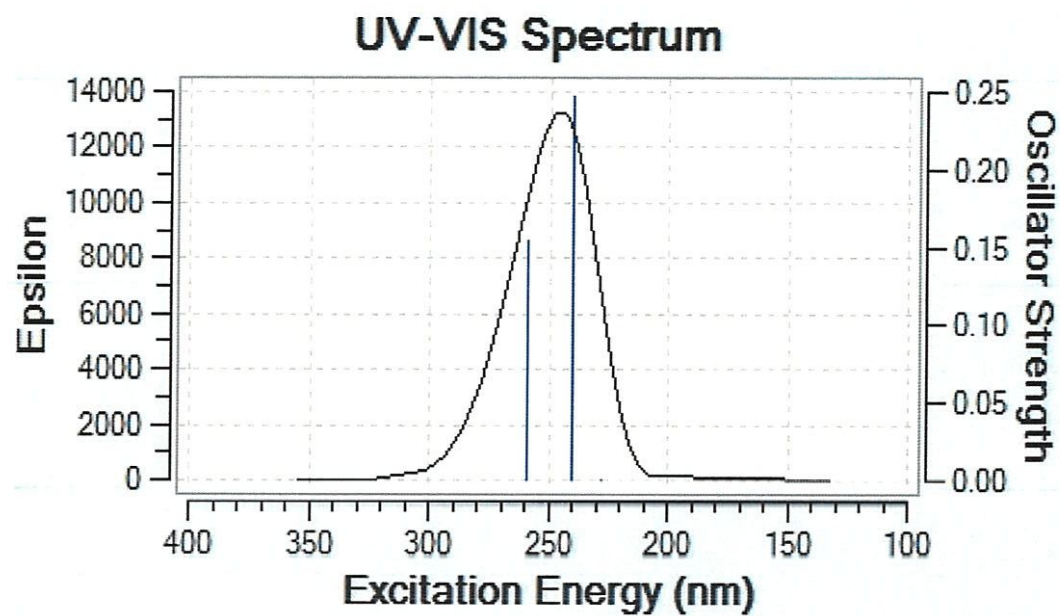
Pour le complexe C1, les bandes d'absorption sont observés à 258 nm et 240 nm. La bande d'absorption à 258 nm ayant une force d'oscillation de 0,155. Dans cette excitation, le HOMO  $\rightarrow$  LUMO (44,37%) et HOMO  $\rightarrow$  LUMO+1 (3,25%) sont responsables de cette absorption. La bande à 240 nm a une force d'oscillateur de 0,247 et l'énergie d'excitation égale à 5,17 eV. Ce résultat est en bon accord bien avec les résultats expérimentaux (248 nm) [1].

Pour le complexe C2, on observe deux bandes d'absorption situées à 257 nm et 239 nm. La bande l'absorption à 258 nm ayant une force d'oscillateur de 0,152 et une énergie d'excitation égale à 4.8110. Les transitions sont observées entre HOMO à LUMO (44,27%) et HOMO à LUMO+1 (4,19%). Ces configurations peuvent être responsables pour cette absorption. Pour la bande l'absorption à 239 nm ; La transitions est entre HOMO à LUMO+1 (44,27%) peut être responsables pour cette absorption.

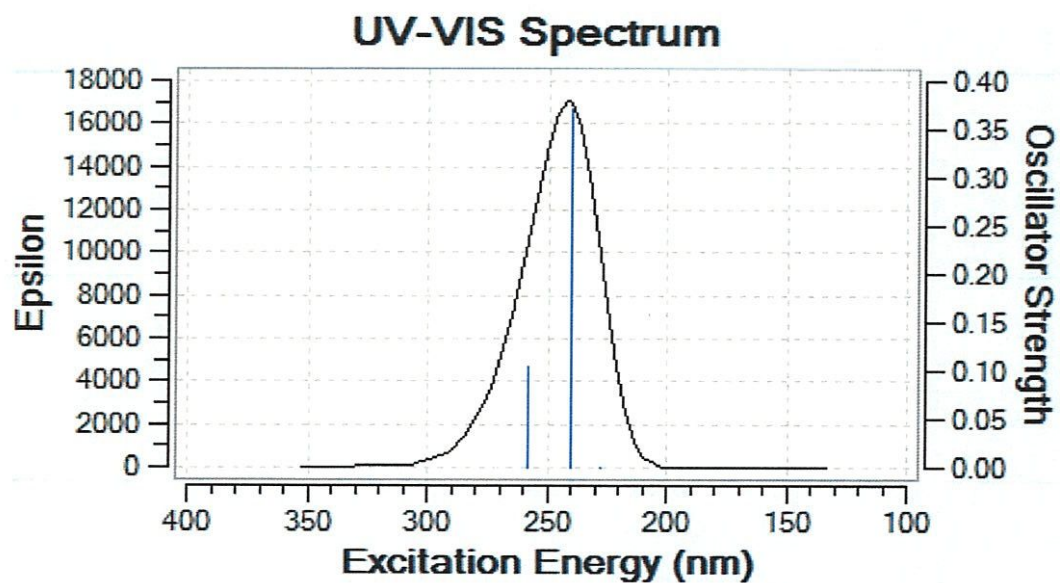
**Tableau III.8** :les transition des complexes C1et Ce calculées par (B3LYP/6-31G(d)).

		E (ev)	$\lambda_{cal}$ (nm)	$\lambda_{Exp}$ (nm)	f	configuration
<b>Complexe1</b>	Band 1	4.7914	258	248	0.1547	H $\rightarrow$ L (44.37%)
	Band 2	5.1814	240		0.2649	H $\rightarrow$ L+1 (44.28%)
<b>Complexe 2</b>	Band 1	4.8110	257.71		0.1032	H $\rightarrow$ L (44.27%)
						H $\rightarrow$ L+1 (3.32%)
	Band 2	5.1761	239.55		0.3718	H $\rightarrow$ L+1 (44.27%)





*Complexe C1*



*Complexe C2*

*Figure III.9* : les spectres d'absorption calculés par TD- DFT des complexes C1 et C2.



# **REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE**

- [1] J Incl Phenom Macrocycl Chem (2015) 83:103–110
- [2]. Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc.
- [3]. Chem 3D Version 6.0, Cambridge software.
- [4]. Wei Li , Bitai Lu, Feifei Chen, Feng Yang, Zhendong Wang : Host–guest complex of cypermethrin with  $\beta$ -cyclodextrin: A spectroscopy and theoretical investigation. J. Mol. Struct. 990 (2011) 244-252.
- [5]. Liu, L., Guo, Q.-X.: Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 50 (2004) 95–103.
- [6] Djilani Imane. Thèse de Doctorat soutenue le 22/05/2014 a l'université de Guelma .
- [7] Merabet Nora, Madi Fatiha, Nouar Leila , Haiahem Sakina, Khatm DjamelEddine Journal of Molecular Liquids 211 (2015) 40–47
- [8] G.L. Missler, D.A. Tar inorganic Chemistry, 2nd edition ,Prentice –Hallupper Saddle River, NJ, USA ,1999.
- [9]. R.G. Parr and W. Yang.: Density-functional theory of atoms and molecules. Oxford University Press, New York, Oxford. 1989.
- [10]. Robert S. Mulliken.: A New Electroaffinity Scale; Together with Data on Valence States and on Valence Ionization Potentials and Electron Affinities. J. Chem. Phys. 2 (1934) 782-793.
- [11]. T Koopmans. : Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. Physica. 1 (1934) 104-113.
- [12]. Ralph G. Pearson. : Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases. J. Chem. Educ. 64 (1987) 561-567.
- [13]. A. T. Maynard, M. Huang, W. G. Rice, and D. G. Covell. : Reactivity of the HIV-1 nucleocapsid protein p7 zinc finger domains from the perspective of density-functional theory. Pro. Natl. Acad. Sci.USA. 95 (1998) 11578-11583.
- [14]. Liu L, Song KS, Li XS, Guo QX.: Charge-transfer interaction: A driving force for cyclodextrin inclusion complexation. J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 40 (2001) 35–39.

## Référence bibliographique

---

- [15] Djilani Imane. Thèse de Doctorat soutenue le 22/05/2014 a l'université de Guelma .
- [16] .Djilani Imene, Madi Fatiha, Nouar Leila , Haiahem Sakina, Rahim Mohamed, Khatmi Djamel Eddine, Bouhadiba Abdelaziz. C. R. Chimie 18 (2015)170–177.
- [17] Merabet Nora, Madi Fatiha, Nouar Leila ° , Haiahem Sakina, Khatm DjamelEddine Journal of Molecular Liquids 211 (2015) 40–47

# **CONCLUSION GENERAL**



# Conclusion général

---

Nous avons présenté dans ce mémoire les résultats obtenus par l'application de la méthode ONIOM2 et la théorie de la densité fonctionnelle sur le complexe d'inclusion Guanine/ $\beta$ -cyclodextrine. La formation du complexe d'inclusion avec une stoechiométrie 1:1

Les résultats obtenus confirment que l'énergie de complexation du complexe C1 dans plus favorable que le complexe C2, mettant en évidence ainsi l'effet du solvant.

L'analyse de la géométrie de l'invité dans les complexes montre que des modifications ont été remarquées surtout dans les angles dièdres de la Guanine, pour qu'il puisse adopter une conformation spécifique à l'intérieur de la cavité de l'hôte ce qui lui permet de former des complexes d'inclusion stables.

L'analyse NBO a été réalisée pour identifier les différentes interactions entre les orbitales occupées et les orbitales vacantes dans les deux partenaires Guanine et  $\beta$ -CD.

L'étude des spectres UV-visible des complexes étudiés agrée avec les données expérimentales.