

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
Université 8 Mai 1945 Guelma

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



Mémoire de fin d'études
Master



17/540. 737

Spécialité : Chimie Physique

Présenté par :

BOULAHA Nada

Intitulé

**Investigation computationnelle sur le processus d'inclusion hôte-invité
de deux acides aminés dans la β -cyclodextrine**

Sous la Direction de :

Pr. NOUAR Leila

Juin 2018

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
Université 8 Mai 1945 Guelma

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

Mémoire de fin d'études
Master



Spécialité : Chimie Physique

Présenté par :
BOULAHA Nada

Intitulé

**Investigation computationnelle sur le processus d'inclusion hôte-invité
de deux acides aminés dans la β -cyclodextrine.**

Sous la Direction de :

Pr. NOUAR Leila

Juin 2018

REMERCIEMENTS

Avant tout, je remercie Dieu qui m'a donné le pouvoir et le courage pour faire ce modeste travail.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie
Computационnelle et Nanostructures (LCCN) de l'Université 8 Mai 1945
- Guelma.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude à ma directrice de mémoire Madame **NOUAR Leïla**, professeur à l'université 8 Mai 1945 Guelma; pour avoir accepté de diriger ce mémoire. Je lui remercie vivement pour le temps qu'elle a consacré pour réaliser mon travail. Merci pour vos explications, pour vos conseils et pour votre patience.

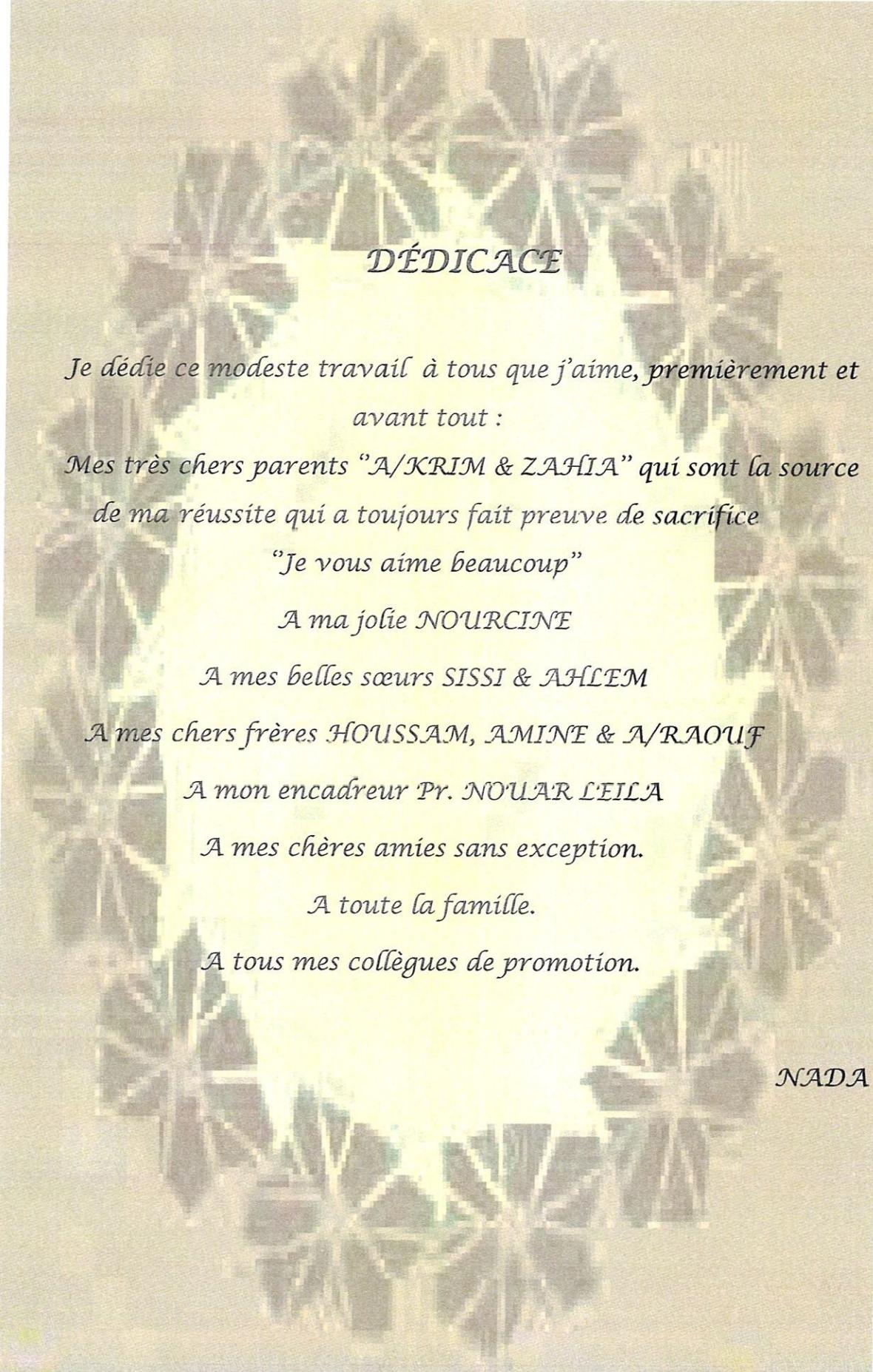
J'exprime mes vifs remerciements au président du jury ainsi que tous les membres qui auront à apporter leurs soins dans l'évaluation de ce travail.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à Monsieur **GUENDOUZI Abdelkrim**, docteur à université de Saida, Madame **Madī Fatiha** professeur à l'université de Guelma pour leurs aides.

Je tiens à adresser un remerciement particulier à **M^{me} CHERIET Mouna** pour m'avoir guidé tout au long de ce travail et encouragé d'aller jusqu'au bout et surtout sa gentillesse.

Je remercie l'ingénieur du Laboratoire LCCN, **M^{me} ARAAR Nassira** pour son soutien tout au long de la période de la pratique et sa gentillesse.

Enfin, j'adresse mes remerciements à tous mes collègues et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



DÉDICACE

Je dédie ce modeste travail à tous que j'aime, premièrement et avant tout :

Mes très chers parents "A/KRIM & ZAHIA" qui sont la source de ma réussite qui a toujours fait preuve de sacrifice

"Je vous aime beaucoup"

À ma jolie NOURCINE

À mes belles sœurs SISSI & AHLEM

À mes chers frères HOUSSAM, AMINE & A/RAOUF

À mon encadreur Pr. NOUAR L'EILA

À mes chères amies sans exception.

À toute la famille.

À tous mes collègues de promotion.

NADA

SOMMAIRE

Sommaire	i
Liste des Figures	iv
Liste des Tableaux	vi
Liste des abréviations	viii
Résumé	
Introduction Générale	1
Références bibliographiques	3

Chapitre I : Les méthodes de chimie quantique

I.1. Introduction.....	4
I.2. Equation de Schrödinger	5
I.3. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DF'T)	6
A. Le premier théorème	6
B. Le deuxième théorème (principe variationnel)	6
I.3.1. Différents types de fonctionnelles	7
A. Fonctionnelles locales (LDA)	7
B. Fonctionnelles non-locales (approximation des gradients généralisés GGA)	7
C. Fonctionnelles hybrides	7
I.4. Bases d'orbitales atomiques	7
I.5. Théorie de la fonctionnelle de la densité-D3	9
I.6. Erreur de Superposition de Base (BSSE)	10
I.7. Méthode d'analyse de la fonction d'onde	11
I.7.1. Orbitales Moléculaire de Frontière (OMF) HOMO-LUMO	11
I.7.2. Descripteurs globaux de réactivité	12
I.7.3. Analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO)	13

I.7.4. Théorie des atomes dans les molécules (AIM)	14
I.8. Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO)	14
I.9. Effets de la solvatation	15
A. Solvatation explicite	15
B. Solvatation implicite	15
Références bibliographiques	17

Chapitre II : Molécules Hôte, Invitée et complexes d'inclusion

II.1. β -Cyclodextrine	19
II.1.1. Structure des CDs	19
II.1.2. Propriétés physico-chimiques des CDs	21
II.1.3. Application des CDs	21
II.2. Les molécules invitées	22
II.2.1. Définition et structure	22
II.2.2. Classification suivant la nature des chaînes latérales	23
II.2.3 Propriétés physico-chimiques générales des acides aminés.....	23
II.2.4. L – Glutamine.....	25
II.2.4.1. Structure de L – Glutamine	25
II.2.4.2. Propriétés physicochimiques de L-Gln	26
II.2.5. L-Méthionine	26
II.2.5.1. Structure de L-Méthionine	26
II.2.5.2. Propriétés physicochimiques de L-Met	27
II.3. Complexes d'inclusion	27
II.3.1. Forces Régissant la Complexation	28
II.3.2. Conséquences de la Complexation	29
Références bibliographiques	30

Chapitre III : Résultats & Discussions

III.1. Introduction	31
III.2. Méthodologie d'inclusion	33
III.3. Résultats et discussions	35
III.3.1. Recherche conformationnelle	35

III.3.2. Orbitale Moléculaire de Frontière (OMF)	43
III.3.3. Potentiel électrostatique moléculaire (PEM)	47
III.3.4. Paramètres géométriques	49
III.3.5. Transfert de charge de Mulliken	51
III.3.6. Les interactions intermoléculaires	53
III.3.6.1 Analyse NBO	54
III.3.6.2. Analyse des résultats des atomes dans les molécules (AIM)	56
III.3.7. Les déplacements chimiques	60
Références bibliographiques	64
Conclusion Générale	65

LISTE DES FIGURES

<i>N°</i>	<i>Intitulé de la figure</i>	<i>page</i>
<i>Chapitre I: Les méthodes de chimie quantique</i>		
<i>Figure I.1</i>	Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.	12
<i>Chapitre II: Molécules Hôte, Invitée et Complexes d'inclusion</i>		
<i>Figure II.1</i>	Représentations de la structure des cyclodextrines(α -/ β - et γ -CD de gauche à droite).	19
<i>Figure II.2</i>	(a) Représentation d'un cycle α -D glucose en conformation chaise et (b) Structure tridimensionnelle de la CD.	20
<i>Figure II.3</i>	La structure générale des acides aminés.	22
<i>Figure II.4</i>	La structure de L-Glutamine.	25
<i>Figure II.5</i>	La structure de L-Méthionine.	26
<i>Figure II.6</i>	Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion.	27
<i>Figure II.7</i>	Différentes possibilités de rapport hôte-invité pour le complexe d'inclusion.	28
<i>Chapitre III: Résultats et Discussions</i>		
<i>Figure III.1</i>	Les structures géométriques de L-Gln (a), L-Met (b) et β -CD (c) optimisées par B97-D3/6-31G*.	32
<i>Figure III.2</i>	Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion du L-Gln (a, b) et L-Met (a', b') dans la β -CD.	33
<i>Figure III.3</i>	cartes des surfaces d'énergies des complexes C1 (a), (b) et C2 (a') (b'); la variation de l'énergie a été obtenue simultanément en fonction des distances Z et des angles dièdres au niveau B97-	36

	D3/6-31G*.	
<i>Figure III.4</i>	Les cartes iso-énergétiques en fonction de Z sur un intervalle de -1.2 Å à 3.9 Å et l'angle dièdre sur un intervalle de 60° à 250°.	38
<i>Figure III.5</i>	La variation des énergies de complexation lors du processus d'inclusion du L-Gln et du L-Met dans la β -CD, pour toutes les orientations d'études A, B et A', B', aux angles optimaux lors du balayage de la distance Z calculée au niveau B97-D3 en utilisant la méthode du contrepoids.	40
<i>Figure III.6</i>	Les structures géométriques des complexes d'inclusion C1 et C2. (a) et (b) correspondent respectivement à l'orientation A et B, (a') et (b') correspondent respectivement à l'orientation A' et B' calculées par la méthode DFT au niveau B97-D3/6-31G*.	42
<i>Figure III.7</i>	Les orbitales frontières HOMO-LUMO pour l'orientation A et B du complexe C1 par le calcul B97-D3/6-31G*, HOMO (a) et (c), LUMO (b) et (d).	45
<i>Figure III.8</i>	Les orbitales frontières HOMO-LUMO pour l'orientation A' et B' du complexe C2 par le calcul B97-D3/6-31G*, HOMO (a') et (c'), LUMO (b') et (d').	46
<i>Figure III.9</i>	Potentiel électrostatique moléculaire (PEM) des quatre orientations: orientation A (a) et orientation B (b) pour le complexe C1; orientation A' (c) et orientation B' (d) pour le complexe C2.	48
<i>Figure III.10</i>	Graphique moléculaire du complexe C1 ((a) orientation A, (b) Orientation B) et du complexe C2 ((a') orientation A', (b') orientation B') optimisés par B97-D3/6-31G*.	59
<i>Figure III.11</i>	Une comparaison entre les déplacements chimiques théoriques et expérimentaux pour les deux complexes C1 (a) et C2 (b).	63

LISTE DES TABLEAUX

<i>N°</i>	<i>Intitulé de tableau</i>	<i>page</i>
<i>Chapitre II: Molécules Hôte, Invitée et Complexes d'inclusion</i>		
<i>Tableau II.1</i>	Caractéristiques physico-chimiques de α -, β - et γ -cyclodextrines.	21
<i>Tableau II.2</i>	Les valeurs du pHi et les codes des principaux acides aminés.	24
<i>Chapitre III : Résultats et Discussions</i>		
<i>Tableau III.1</i>	Grandeurs énergétiques (en Kcal/mol) et résultats HOMO-LUMO selon la méthode B97-D3/6-31G* pour les complexes d'inclusion C1 et C2.	43
<i>Tableau III.2</i>	Paramètres géométriques de L-Gln avant et après l'inclusion dans la β -CD, pour le complexe C1 calculées par B97-D3/6-31G*.	49
<i>Tableau III.3</i>	Paramètres géométriques de L-Met avant et après l'inclusion dans la β -CD, pour le complexe C2 calculées par B97-D3/6-31G*.	50
<i>Tableau III.4</i>	Charges atomiques de Mulliken de L-Gln libre et dans le complexe C1 pour les deux orientations A et B optimisées par B97-D3/6-31G*.	52
<i>Tableau III.5</i>	Charges atomiques de Mulliken de L-Met libre et dans le complexe C2 pour les deux orientations A' et B' optimisées par B97-D3/6-31G*.	53
<i>Tableau III.6</i>	Orbitales donneuses d'électrons, orbitales acceptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour le complexe C1 (orientation A et orientation B).	55

<i>Tableau III.7</i>	Orbitales donneuses d'électrons, orbitales acceptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour le complexe C2 (orientation A' et orientation B').	56
<i>Tableau III.8</i>	Analyse topologique de densité d'électrons ρ et de la Laplace $\nabla^2\rho$ en (au) au PCL, les distances interatomiques et l'ellipticité ε obtenus avec les calculs DFT (B97-D3/6-31G*).	58
<i>Tableau III.9</i>	Déplacements chimiques (ppm) de L-Gln avant et après complexation (<i>Orientation B</i>) calculés par la méthode GIAO au niveau B97-D3/6-31G*.	61
<i>Tableau III.10</i>	Les déplacements chimiques (ppm) de L-Met avant et après complexation (<i>Orientation B'</i>) calculés par la méthode GIAO au niveau B97-D3/6-31G*.	62

LISTE DES ABREVIATIONS

$\nabla\rho(\mathbf{r})$: Laplacien de la densité d'électrons

AA : Acide Aminé

ADN : Acide Désoxyriboses Nucléique

AE : Affinité électronique

AIM : Atome dans la molécule

ARN : Acide Ribose Nucléique

B3LYP : Becke-3 paramètres-Lee, yang, Parr

B97 : Becke 97

BLYP : Becke-Lee, yang, Parr

BSSE : Erreur de Superposition de Base

CDs : Cyclodextrines

CGTase : Cyclodextrine Glycosyl Transferase

CP : Counterpoise correction

CPCM : Modèle du Continuum Conducteur-Polarisable

DFT : Théorie de la Fonctionnelle de la Densité

DFT-D3 : Terme de correction d'énergie de dispersion

GGA : Approximation des Gradients Généralisés

GIAO : Orbitales Atomiques Invariantes de jouge

GTO : Orbital de Type Gaussienne

GTOs : Les Orbitales de Types Gaussiennes

HF : Hartree-Fock

HOMO : La plus Haute Orbitale Moléculaire Occupée

LDA : Approximation de Densité Locale

L-Gln : L-Glutamine

L-Met : L-Méthionine

LUMO : La plus basse Orbitale Moléculaire vacante

NBO : Orbitale Naturelle de liaison

OA : Orbitale Atomique

OM : Orbitale Moléculaire

OMF : Orbitale Moléculaire de Frontière

PCL : Point Critique de Liaison

PCM : Modèle du Continuum Polarisable

PEM : Potentiel électrostatique Moléculaire

PI : Potentiel d'ionisation

QTAIM : Théorie quantique des atomes dans les molécules

RMN ¹H : Résonance Magnétique Nucléaire du proton

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

STO : Orbitale de Type Slater

STOs : Les Orbitalcs dc Types Slater

TMS : TétraMéthyl Silane

α -CD : Alpha-Cyclodextrine

β -CD : Beta-Cyclodextrine

γ -CD : Gamma-Cyclodextrine

Dans ce travail, nous avons étudié le processus d'inclusion de deux acides aminés L-Glutamine (L-Gln) et L-Méthionine dans la β -cyclodextrine (β -CD). Dans cette étude nous avons tenu compte seulement de la stœchiométrie 1:1.

L'inclusion du L-Gln et L-Met dans la β -CD a été simulée en utilisant la méthode DFT au niveau B97-D3/6-31G* pour localiser les structures de plus basses énergies. Les résultats obtenus confirment que les que les orientations ou les molécules invitées sont insérées avec le groupement COO^- vers les hydroxyles primaires de la β -CD sont énergétiquement les plus favorables (orientations B et B') et présentent un bon accord avec les résultats expérimentaux. Les Orbitales Moléculaires de Frontière, les descripteurs de réactivité globale et les charges de Mulliken ont été calculés et interprétés.

Des analyses NBO et AIM sont effectuées afin de comprendre les diverses interactions de second ordre entre l'orbitale remplie d'un sous-système et l'orbitale vacante d'un autre sous-système. Les déplacements chimiques par résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H des complexes ont été étudiés en utilisant la méthode GIAO (Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge) et comparés aux valeurs expérimentales.

Mots clés: β -CD, L-Gln, L-Met, DFT, NBO, AIM, RMN

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le développement des outils informatiques a permis de mettre au point des techniques de calculs de plus en plus poussées, rendant ainsi possible l'étude des systèmes de plus en plus complexes [1,2]. Actuellement les applications de la chimie computationnelle couvrent en plus des branches de la chimie d'autres disciplines de sciences et de l'environnement. Son but n'est pas seulement l'obtention, par le calcul, de résultats appropriés aux problèmes rencontrés en chimie telles les propriétés thermodynamiques, les grandeurs géométriques,... [2], mais aussi elle s'intéresse à établir des relations mathématiques entre les propriétés physicochimiques des composés et leurs activités biologiques [3-5].

Le développement important des moyens informatiques (microprocesseur plus puissant, mémoire plus importante, calcul scientifique, infographie,...) au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils, permettant à tout chimiste de mieux comprendre les problèmes liés au domaine moléculaire : la modélisation moléculaire [6,7].

La modélisation moléculaire 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 associées [7].

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 [8].

Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules dont l'une, le substrat (invité) est encapsulé de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur (hôte) sous l'effet d'interactions faibles [9].

Dans le présent travail, dans une première partie, nous décrivons la formation des complexes entre la molécule hôte (β -CD) et deux acides aminés L-Glutamine (L-Gln) et L-Méthionine (L-Met) comme molécules invitées pour localiser les structures de plus basses énergies. Dans la seconde partie, les énergies des orbitales moléculaires de frontière ont été estimées, les descripteurs globaux ont été discutés ; les orbitales naturelle de liaison (NBO) et l'analyse topologique de la densité électronique formulée par Bader dans le cadre de la théorie des atomes dans les molécules (AIM) ont été appliquées comme des approches puissantes pour l'évaluation des interactions intermoléculaires entre les molécules; de β -CD et et les deux acides aminés.

Enfin, nous avons réalisé une comparaison systématique entre les déplacements chimiques obtenus à partir des calculs avec ceux obtenus à partir des données expérimentales.

Les chapitres de ce manuscrit seront donc organisés de la manière suivante:

Après cette **introduction générale**, Ce travail est divisé en deux parties, la partie bibliographique et la partie des résultats.

La première partie correspond à l'étude bibliographique, qui est constituée de deux chapitres :

-Le premier chapitre concertera une étude bibliographique sur les différentes méthodes de chimie quantique utilisées dans notre travail.

-Le deuxième chapitre sera réservé aux cyclodextrines, les molécules invitées et les complexes d'inclusion.

Dans la deuxième partie, **le chapitre trois** seront présentés en détail l'analyse des résultats computationnels obtenus pour chacun des complexes d'inclusion de L-Gln et L-Met dans la β -CD.

Finalement, **une conclusion générale** rassemblera les principaux résultats obtenus.

Références bibliographiques

- [1]. J. L. Rivail. CNRS Edition, Paris, **1999**.
- [2]. D. A. Mc Quarrie, J. D. Simon. Dunod, Paris, **2000**.
- [3]. J. Smith, M. Karplus. *Journal of the American Chemical Society*. **114, 1992**, 801.
- [4]. T. Takigawa, T. Ashida, Y. Sasada, M. Kakudo, *Bull. J. Chem. Soc.* **39, 1966**, 2369.
- [5]. H. Buyukuslu, M. Akdogan, G. Yildirim, C. Parlak. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. **75, 2010**, 1362.
- [6]. E. Derety. *J. Mol. Struct. (Theochem)*. **459, 1999**, 273.
- [7]. S. Belaidi. Thése de Doctorat. Université de Batna, **2002**.
- [8]. P. Jiang, H-W. Sun, R-X. Shen, J. Shi, C-M. Lai. *J. Mol. Struc. (Theochem)*. **528, 2000**, 211.
- [9]. L. X. Song, L. Bai, X. M. Xu, S. Z. P'an. *Coord. Chem. Rev.* **253, 2009**, 1276.

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE I
LES MÉTHODES DE CHIMIE
QUANTIQUE

I.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 [1]. 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 [2].

Les trois méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [1]:

- Les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [3].

La chimie quantique se base sur des postulats et sur des équations. Leurs résolution permet la compréhension de phénomènes qui, par voie expérimentale, seraient très difficiles, voir impossible. L'un des principes fondamentaux de la mécanique quantique repose sur la résolution de l'équation de Schrödinger [4].

I.2. Equation de Schrödinger

Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger qui s'écrit pour les états stationnaires.

L'état d'un système à N noyaux et n électrons est décrit en mécanique quantique par une fonction d'onde Ψ satisfaisant l'équation de Schrödinger [4].

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (I.1)$$

C'est une équation aux valeurs propres, dont \hat{H} est l'opérateur Hamiltonien, Ψ représente une fonction d'onde du système qui dépend des coordonnées des noyaux et des électrons, et E est l'énergie totale du système.

L'Hamiltonien \hat{H} total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (énergie cinétique des électrons, énergie cinétique des noyaux, répulsions électrons-électrons, répulsions noyaux-noyaux et le terme d'attractions électrons-noyaux).

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i - \frac{\hbar^2}{2M_K} \sum_K^N \Delta_K + \sum_{i>j} \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{K>L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{r_{KL}} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}} \quad (I.2)$$

La résolution **exacte** de l'équation (I.1) n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Pour les systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

I.3. 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 avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent Thomas (1927), Fermi (1927, 1928) et Dirac (1930) sur le modèle du gaz d'électrons non interagissant. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de donner une relation entre la densité électronique et l'énergie [5].

La DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [6], 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.

A. Le premier théorème

Pour un système de particules en interaction dans un potentiel extérieur V_{ext} Hohenberg et Kohn ont montré que ce dernier est une fonctionnelle unique de la densité électronique $\rho(r)$ [7].

B. Le deuxième théorème (principe variationnel)

Il existe une fonctionnelle universelle $E[\rho(r)]$ exprimant l'énergie totale en fonction de la densité électronique $\rho(r)$, valide pour tout potentiel externe $V_{ext}(r)$.

L'énergie de l'état fondamental du système est la valeur qui minimise cette fonctionnelle et la densité $\rho_0(r)$ correspondante est la densité exacte de l'état fondamental.

De ce fait l'énergie totale du système qui est une fonctionnelle de la densité électronique prend la forme suivante [7] :

$$E[\rho] = T[\rho] + \int V_{ext}(r) \rho(r) dr + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r) \rho(r')}{|r-r'|} d^3r d^3r' + E_{xc}[\rho] \quad (I.3)$$

Les théorèmes de Hohenberg-Kohn n'ont pas une grande valeur pratique. Ils déclarent fondamentalement qu'une fonctionnelle exacte de la densité existe cependant ils ne disent rien au sujet de la façon de l'obtenir. Dans cette expression les formules de l'énergie cinétique et d'échange - corrélation restent toujours inconnues.

Puisque la contribution de premier terme à l'énergie totale est importante il ne peut pas être exprimé par une expression approximative contrairement au terme E_{xc} .

I.3.1. Différents types de fonctionnelles

A. Fonctionnelles locales (LDA)

Cette méthode est dite locale, dans la mesure où la valeur de fonctionnelle en un point de l'espace ne dépend que de la densité électronique en ce point. Les résultats obtenus sont correctes si la densité électronique ne présente pas de zones inhomogènes. Par contre, ils restent du même ordre de fiabilité que ceux obtenus par HF (par exemple la fonctionnelle VWN [8] nommée du nom de ses trois auteurs Volko-Wilkes-Nusair).

B. Fonctionnelles non-locales (approximation des gradients généralisés GGA)

Dans le cas où la densité électronique présente des zones inhomogènes, il faudrait inclure des corrections aux méthodes locales. Celles-ci utilisent le gradient de la densité électronique aux points considérés, qui représentent une mesure de l'inhomogénéité en ces points là. Les méthodes les plus utilisées sont la BLYP [9] (Nommée du nom de ses auteurs Becke, Lee, Yang, Parr) et la BP86 (Becke, Perdew) [10].

C. Fonctionnelles hybrides

Cette dénomination provient du fait qu'un terme d'échange Hartree-Fock (HF) est introduit en plus des fonctionnelles classiques décrivant l'énergie d'échange. La plus connue est B3LYP (Beck-3 paramètres-Lee, Yang, Parr) [11].

La fonction hybride B97 la plus aboutie de Becke contient 9 paramètres GGA et un paramètre d'échange exact [12].

I.4. Bases d'orbitales atomiques

Le premier type de bases sont les orbitales de type Slater STO [13] qui sont les meilleures OA analytiques définies par:

$$\Psi_{nlm} = N_n r^{n^* - 1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (I.4)$$

Où N_n est le facteur de normalisation et ζ est l'exponentielle orbitale (exposant de Slater, déterminant la taille de l'orbitale), $Y_{lm}(\theta, \phi)$ sont les harmoniques sphériques.

Les fonctions de types Slater (STOs) présentent une forme analytique simple mais elles ne sont pas utilisées à grande échelle dans les programmes moléculaires ab initio. Cela est dû à la complexité du calcul d'intégrales moléculaires sur la base STO.

Les programmes ab initio de chimie quantique (Gaussian par exemple), utilisent le second type de bases, fonctions gaussiennes (GTOs) proposées par Boys [14].

$$g(\alpha, \vec{r}) = N X^n Y^l Z^m \exp(-\alpha r^2) \quad (I.5)$$

Dans cette équation, α est une constante déterminant la taille de la fonction, N constante de normalisation et n, l, m sont des nombres simulant les nombres quantiques. La somme $(n+l+m)$ définit le type de l'orbital atomique.

$$n+l+m=0 \text{ (OA de type s)}$$

$$n+l+m=1 \text{ (OA de type p)}$$

$$n+l+m=2 \text{ (OA de type d)}$$

En pratique les orbitales atomiques OA de Slater (STO) sont approchées par une combinaison de plusieurs OA gaussiennes (GTO).

La plus simple est la base **STO-3G** encore appelée **base minimale**. Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Dans la base minimale STO-3G, le sigle « 3G » signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes pour approcher chacune des orbitales de type Slater.

La base **3-21G** est constituée de deux familles des orbitales atomiques : les orbitales de cœur (couches internes) sont décrites par une contraction de 3 gaussiennes primitives, et les orbitales de la couche de valence sont reparties en deux groupes : les orbitales proches du noyau sont décrites par une contraction de 2 primitives, et les orbitales éloignées par une seule gaussienne primitive.

La base **6-31G** est constituée de deux familles des orbitales atomiques : les orbitales de cœur sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives, et les orbitales de la couche de valence sont exprimées par des contractions de 3, 1 gaussiennes respectivement. Quelques exemples de ces bases: la base 6-31G* et la base 6-31+G*.

On note par le signe «+» la présence d'orbitales diffuses, et par un astérisque «*» les orbitales de polarisation.

La base 6-31G* ou 6-31G (d) signifie qu'un jeu de fonction « d » a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, alors qu'une base 6-31G** ou 6-31G (p, d) signifie qu'un jeu de fonctions « p » a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions « d » ont été ajoutées aux autres atomes.

Dans ce travail, la base 6-31G* est celle utilisée pour tous les calculs.

I.5. Théorie de la fonctionnelle de la densité-D3

En raison de la contribution énergétique que représentent les forces de dispersion de London, des méthodes ont été développées récemment par Stefan Grimme et ses collaborateurs [15-17] pour incorporer les forces de dispersions dans la DFT classique : DFT-D, DFT-D2 et DFT-D3. Ces méthodes n'exploitent pas de nouvelles fonctionnelles mais elles constituent un mélange de fonctionnelles classiques et d'un terme d'énergie apportée par les forces de London. Le terme de correction d'énergie de dispersion (D3) est une fonction relativement simple de distances interatomiques. Dans DFT-D et DFT-D2, les corrections énergétiques ne considèrent que des paires d'atomes et dans DFT-D3, elles considèrent les triplets d'atomes pour tenir compte des effets à trois corps.

Puisque la correction de dispersion est un terme additionnel, elle ne modifie pas directement la fonction d'onde ou toute propriété moléculaire. Toutefois, les optimisations de géométrie avec correction de dispersion mèneront à une géométrie différente de celle optimisée sans correction.

Les corrections de dispersion peuvent ainsi conduire à des améliorations significatives dans la précision. L'énergie ainsi calculée dans la DFT-D3 est donnée par :

$$E_{DFT-D3} = E_{KS-DFT} - E_{disp} \quad (I.6)$$

E_{KS-DFT} : Est l'énergie Kohn-Sham usuelle obtenue par le calcul de la fonctionnelle. E_{disp} : est la correction de la dispersion.

I.6. Erreur de Superposition de Base (BSSE)

Soient deux systèmes artificiellement stabilisés : A est décrit avec une base d'orbitales atomiques a, et B est décrit avec une base b. Lorsque qu'on veut faire des calculs sur le complexe AB formé par les deux systèmes on utilise l'ensemble des deux bases (ab), et l'énergie de liaison du complexe est donnée par l'expression :

$$\Delta E_{int}(AB) = E_{AB}^{AB}(AB) - E_A^A(A) - E_B^B(B) \quad (I.7)$$

On remarque que la base du système (AB) n'est pas la même que la base des systèmes isolés. Le nuage électronique du système A présent dans le complexe AB va donc être décrit non seulement par les fonctions composant la base a, mais aussi par les fonctions de la base b alors que les systèmes isolés seront dans leurs propres bases. On a donc un abaissement artificiel de l'énergie du complexe AB qui est nommé erreur de superposition de base [18]. On corrige cet abaissement en appliquant la méthode du Counterpoise Correction (CP) introduite par Boys et Bernardi [19]. Pour estimer cette correction on évalue l'énergie de A avec la base ab, sans la présence de B. On réalise la même opération pour le système B. Ceci peut être évalué comme :

$$E_{BSSE}(A) = E_A^{AB}(A) - E_A^A(A) \quad (I.8)$$

$$E_{BSSE}(B) = E_B^{AB}(B) - E_B^B(B) \quad (I.9)$$

La correction est définie par :

$$\Delta E_{CP} = E_A^{AB}(A) + E_B^{AB}(B) - E_A^A(A) - E_B^B(B) \quad (I.10)$$

L'énergie de liaison corrigée par la méthode Counterpoise Correction est donnée par :

$$\Delta E_{int}^{CP}(AB) = E_{AB}^{AB} - E_A^{AB} - E_B^{AB} \quad (I.11)$$

I.7. Méthode d'analyse de la fonction d'onde

Après la résolution de l'équation de Schrödinger, il faut donner un sens chimique à ces résultats. Il existe plusieurs méthodes pour relier la fonction d'onde et l'énergie, nous allons présenter quelques méthodes d'analyse de la fonction d'onde dans ce qui suit.

I.7.1. Orbital Moléculaire de Frontière (OMF) 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 [20] puisque plus les orbitales sont proches, plus leur interaction est forte, on ne considérera 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 I.1*).

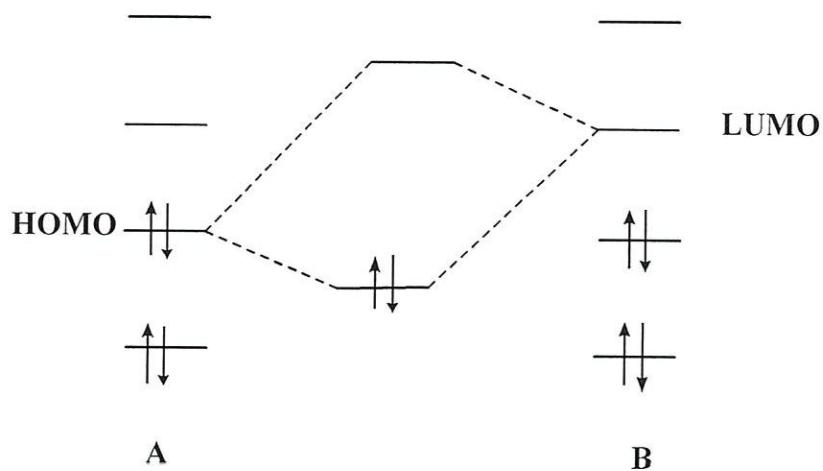


Figure I.1: Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.

I.7.2. Descripteurs globaux de réactivité

Les descripteurs globaux qui sont entre eux l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η) et l'indice de l'électrophilic (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 chimique (μ) [21,22] qui est un descripteur global, est lié à l'électrophilicité et la nucléophilie d'une molécule. Il est l'inverse de l'électronégativité de Mulliken (χ) [23].

En tenant compte des énergies de la HOMO et de la LUMO correspondant au théorème de Koopmans [24], le potentiel chimique peut être en fonction de l'énergie du potentiel d'ionisation (PI) et de la première affinité électronique (AE) comme suit :

$$\mu = \frac{1}{2} [\text{PI} + \text{AE}] = \frac{1}{2} [\text{E}_{\text{HOMO}} + \text{E}_{\text{LUMO}}] = -\chi \quad (\text{I.12})$$

La dureté chimique (η) définie comme la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électron, qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte. Il s'agit donc également d'une mesure de la stabilité [25] d'une molécule au sens où plus la résistance à un transfert de charge est élevée : le système qui a la dureté maximum est le plus stable.

L'expression de la dureté est donnée par :

$$\eta = \frac{1}{2} [\text{E}_{\text{LUMO}} - \text{E}_{\text{HOMO}}] \quad (\text{I.13})$$

L'électrophilicité ω [26] est définie comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge. L'expression approximative de ω à l'état fondamental est:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{I.14})$$

I.7.3. Analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO)

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur-accepteur (liant-antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupés (donneurs) type de Lewis et les NBOs inoccupés (accepteurs) non-Lewis et l'estimation de leurs énergies par la théorie de la perturbation de deuxième ordre.

Pour chaque NBO (i) donneur et NBO (j) accepteur, l'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j, est explicitement estimée par l'équation suivante [27]:

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (\text{I.15})$$

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

I.7.4. Théorie des atomes dans les molécules (AIM)

L’analyse topologique de la densité électronique a été formulée par Bader dans le cadre de la théorie AIM [28]. L’approche qu’il a développée consiste à considérer la densité électronique comme une fonction locale du système moléculaire. Les noyaux atomiques sont alors des attracteurs de $\nabla\rho(r)$ et les bassins qu’ils génèrent peuvent être assimilés à l’espace occupé par chaque atome au sein de la molécule.

Par ailleurs, Bader définit des chemins de liaison, correspondant aux trajectoires reliant deux attracteurs et passant par un point critique appelé point critique de liaison (PCL). Ce point correspond à un minimum local de la densité électronique suivant le chemin de liaison et à un maximum suivant le plan perpendiculaire.

I.8. Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO)

L’usage de simples orbitales atomiques dans le calcul des propriétés magnétiques moléculaires conduit à des résultats différents, selon le système des coordonnées adopté ; ainsi, des calculs menés dépendront explicitement du choix de l’origine des coordonnées des atomes au sein de la molécule. Une telle contrainte est absolument inacceptable, d’où la nécessité de préserver l’invariance de ces propriétés vis-à-vis d’un tel choix. Le cadre théorique du magnétisme moléculaire tient compte de ce fait, et c’est ainsi que plusieurs solutions ont été introduites, parmi lesquelles la méthode des orbitales atomiques invariantes de jauge et qui est la plus souvent utilisée.

Elles furent introduites dès 1937 par London [29] dans le cadre de la théorie des susceptibilités magnétiques. Un peu plus tard, Pople [30, 31] en fit usage pour le calcul des déplacements chimiques de RMN. Les premiers calculs magnétiques de type ‘ab initio’ ont été mené par Hameka [32] pour la molécule d’Hydrogène, puis par Zeroka et Hameka [33] sur la base des Orbitales de Type Slater (STO). La dénomination ‘gauge invariant atomic orbital’ est apparue la première fois en 1959 dans un article de Hameka relatif au calcul de susceptibilités magnétiques ; l’acronyme GIAO fut introduit en 1962 par ce même auteur. [34] La même année, Pople [35] suggéra l’appellation ‘gauge-dependant atomic orbital’.

I.9. Effets de la solvatation

Deux grandes stratégies se distinguent pour représenter le solvant en modélisation, les méthodes explicites, qui représentent le solvant de façon microscopique, et les méthodes implicites, qui représentent les effets du solvant de façon macroscopique [36].

A. Solvatation explicite

Traiter le solvant de manière explicite, c'est-à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié, est très certainement la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le coût calculatoire est extrêmement important puisqu'il faut tenir compte dans le calcul de la fonction d'énergie potentielle, non seulement des termes qui concernent le soluté, mais aussi de ceux qui concernent le solvant, entraînant ainsi des temps de calcul autrement plus longs que ceux résultant d'un simple traitement implicite du solvant. De plus, il est nécessaire d'avoir les paramètres physico-chimiques de la molécule de solvant calculés spécifiquement pour le champ de forces que l'on a utilisé [37].

B. Solvatation implicite

Connue aussi sous le nom de **solvatation continuum**: C'est une méthode de représentation des solvants comme un milieu continu au lieu de la présence "explicite" des molécules de solvant, le plus souvent utilisé dans la dynamique moléculaire et de simulations dans d'autres applications de la mécanique moléculaire. La méthode est souvent utilisée pour estimer l'énergie libre du soluté-solvant et des interactions dans les processus chimiques structurelles, comme le pliage ou les transitions de conformation des protéines, ADN, ARN, et polysaccharides, association de macromolécules biologiques avec des ligands, ou du transport des médicaments à travers des membranes biologiques [38]. Parmi les méthodes implicites on distingue plusieurs approches :

- La méthode PCM «Polarizable Continuum Model» [39].
- La méthode CPCM «Conductor- Polarizable Continuum Model» permettent de simplifier le calcul des densités de charge à la surface de la cavité. Cette approximation est valable tant que le constant diélectrique est supérieur à 5 [40].

- Les méthodes hybrides prennent en compte l'aspect moléculaire du solvant tout en restant implicites, et d'autre part les méthodes reposant sur la théorie de la densité fonctionnelle des liquides, qui prennent en compte les variations de la densité du solvant [41].

Références bibliographiques

- [1]. D. Liotta., 1, Ed. JAI Press, **1988**.
- [2]. J. Debord. **2004**, 37-41.
- [3]. B. Donald, K. B. Boyd. Lipkowitz. J. Chem. Educ. **59**, **1982**, pp.269.
- [4]. E. Schrödinger. Ann. Phys. Leipzig. **79**, **1926**, pp.361, 489, 734.
- [5]. E. J. Baerends, O. V. Gritsenko. J. Chem. Phys. **101**, **1997**, 5383
- [6]. P. Hohenberg, W. Kohn. J. Phys. Rev. **136**, **1964**, B846.
- [7]. P. Hohenberg, W. Kohn. J. Phys. Rev. **136**, **1964**, 864.
- [8]. S. J. Vosko, L. Wilk, M. Nusair. J. Can. Phys. **58**, **1980**, 1200.
- [9]. C. Lee, W. Yang, R. G. Parr. Phys. Rev. **B37**, **1988**, 785.
- [10]. J. P. Perdew. J. Phys. Rev. **B33**, **1986**, 8822.
- [11]. A. D. Becke. J. Chem. Phys. **98**, **1993**, 1372.
- [12]. A. D. Becke. J. Chem. Phys. **107**, **1997**, 8554.
- [13]. J. C. Slater. J. Chem. Phys. **36**, **1930**, 57.
- [14]. S. F. Boys. Proc. Roy. Soc. **A200**, **1950**, 542.
- [15]. J. Antony, S. Grimme, D. G. Liakos, F. Neese. J. Chem. Phys. A. **115**, **2011**, 11210.
- [16]. S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg. J. Chem. Phys. A. **115**, **2011**, 11210, 20.
- [17]. S. Grimme. J. Chem. Eur. **18**, **2012**, 9955.
- [18]. K. E. Merabti. Thèse de Doctorat de l'université paris-saclay, préparée à l'université paris-sud et l'université de tlemcen (algérie), **2015**.
- [19]. S. F. Boys and F. Bernardi, Mol. Phys. **19**, 1970, 553.
- [20]. K. Fukui. J. Chem. Phys. **20**, **1952**, 722-725.
- [21]. R.G. Parr, W. Yang. Oxford University Press, New York, Oxford. **1989**, 112-113.
- [22]. P. Geerlings, F. De Proft, W. J. Chem. Rev. **103**, **2003**, 1793–1874.
- [23]. Robert S.J. Chem. Phys. **2**, **1934**, 782-793.
- [24]. T. Koopmans. Physica. **1**, **1934**, 104-113.
- [25]. Albert Padwa. J. Am. Chem. Soc. **121**(9), **1999**, 1922-1924.
- [27]. Mirabdullah, S. Sadjadi, Babak Sadeghi, K. Zare. THEOCHEM **817**, **2007**, 27-33.
- [28]. R. F. W. Bader, livre Atoms in Molecules. A Quantum Theory, Oxford Science Publications, **1990**.
- [29]. F. London. J. Phys. Radium. **8**, **1937**, 397-409.
- [30]. J. A. Pople. Proc. R. Soc. London. **239**, **1957**, 541-549.

- [31]. J. A. Pople. Proc. R. Soc. London. **239**, 1957, 550-556.
- [32]. H. F. Hameka. Mol. Phys. **1**, 1958, 203-215.
- [33]. D. Zeroka, H. F. Hameka. J. Chem. Phys. **45**, 1966, 300-311.
- [34]. H. F. Hameka. Rev. Mod. Phys. **34**, 1962, 87-101.
- [35]. J. A. Pople. Faraday Soc. **34**, 1962, 7-14.
- [36]. N. L'evy. Thèse de Doctorat:. Université d'Evry Val d'Essonne, 2002.
- [37]. F. Colonna-Cesari, C. Sander. J. Biophys. **57 (5)**, 1990, 1103.
- [38]. M. Feig, B. R. Brooks. 3rd.. Curr Opin Struct Biol **14 (2)**, 2004, 217-224.
- [39]. S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi. J. Chem. Phys. **55**, 1981, 117-129.
- [40]. Adjir Khadidja. Thèse de Doctorat: Université Djillali Liabes Sidi Bel-Abbès, 2017.
- [41]. V. Barone, M. Cossi. J. Chem. Phys. **102**, 1998, 1995-2001.

CHAPITRE II

MOLÉCULES HÔTE, INVITÉE ET

COMPLEXES D'INCLUSION

II.1. β -Cyclodextrine

II.1.1. Structure des CDs

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs, obtenues industriellement par la dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase), d'origine bactérienne (*Bacillus macerans*, *Alkalophylic bacillus*,...). Les trois CDs les plus fréquemment rencontrées sont l' α -, la β - et la γ -CD constituées respectivement de 6, 7 et 8 sous unités D-glucopyranosiques, liées entre elles par des liaisons glycosidiques α (1 \rightarrow 4) (**Figure II.1**). Il existe des CDs de plus grandes tailles (δ -CD, ε -CD... respectivement constituées de 9, 10... unités) et de taille plus petite (la cyclo- α (1 \rightarrow 4)-glucopentaoside) qui ont été isolées ou totalement synthétisées [1].

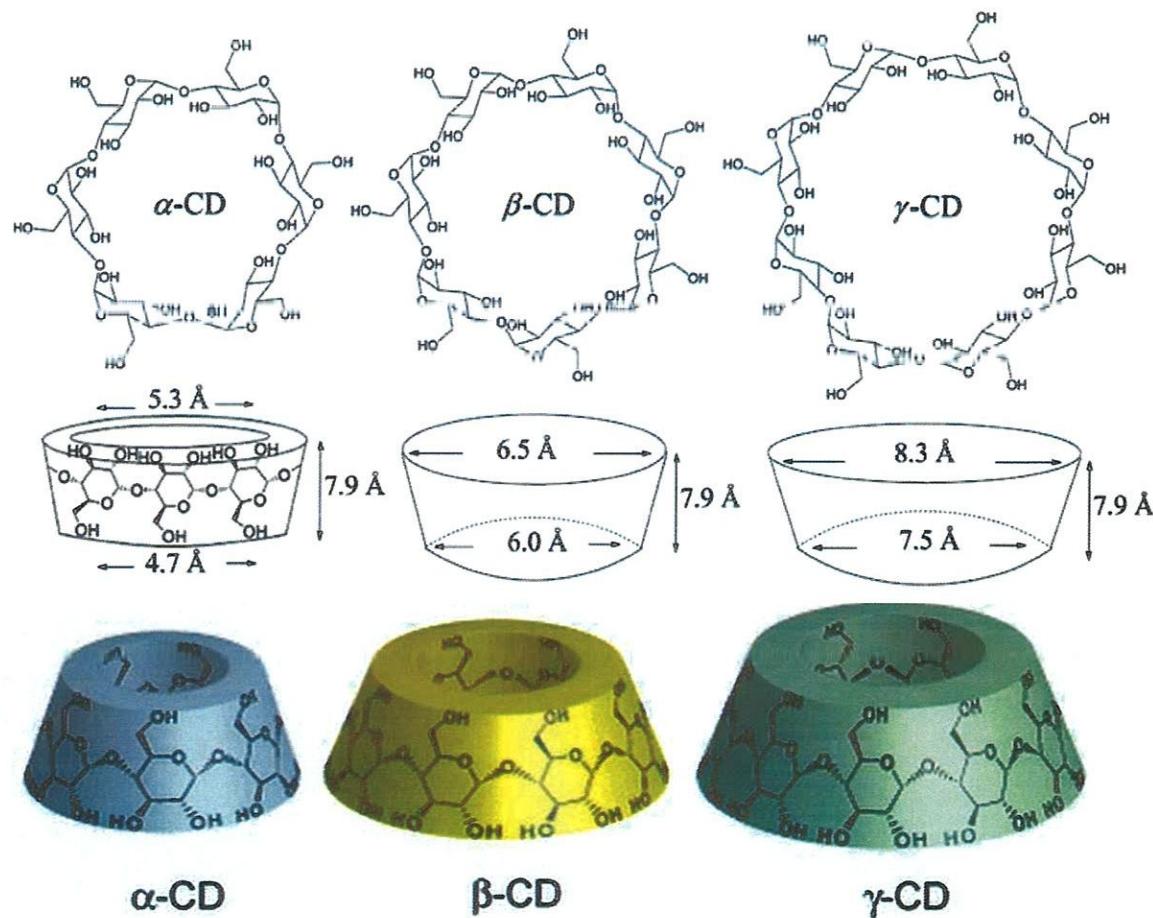


Figure II.1 : Représentations de la structure des cyclodextrines (α -/ β - et γ -CD de gauche à droite).

Les CDs ont une structure tridimensionnelle en forme de cylindre conique dont la paroi est constituée par les unités glucoses, en conformation chaise $^4\text{Cl}_1$ [2,3].

Tous les hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3) sont situés sur le côté le plus grand du tronc conique alors que les hydroxyles primaires (OH-6) sont localisés sur le petit côté (**Figure II.2**). 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), alors que 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).

La structure des CDs est stabilisée par une véritable ceinture de liaisons hydrogène inter-résidus entre les OH-2 d'une unité glucose et les OH-3 de l'unité voisine. Dans le cas de la β -CD, cette ceinture de liaisons hydrogène rend sa structure très rigide et peut justifier de sa faible solubilité dans l'eau par rapport aux autres CDs. Par contre, elle n'empêche pas la déformation de la cavité de la γ -CD. Cette déformation va en s'accentuant avec les CDs dont le nombre d'unités glucose est supérieur à 8 et agit de façon défavorable sur leurs propriétés d'inclusion [4].

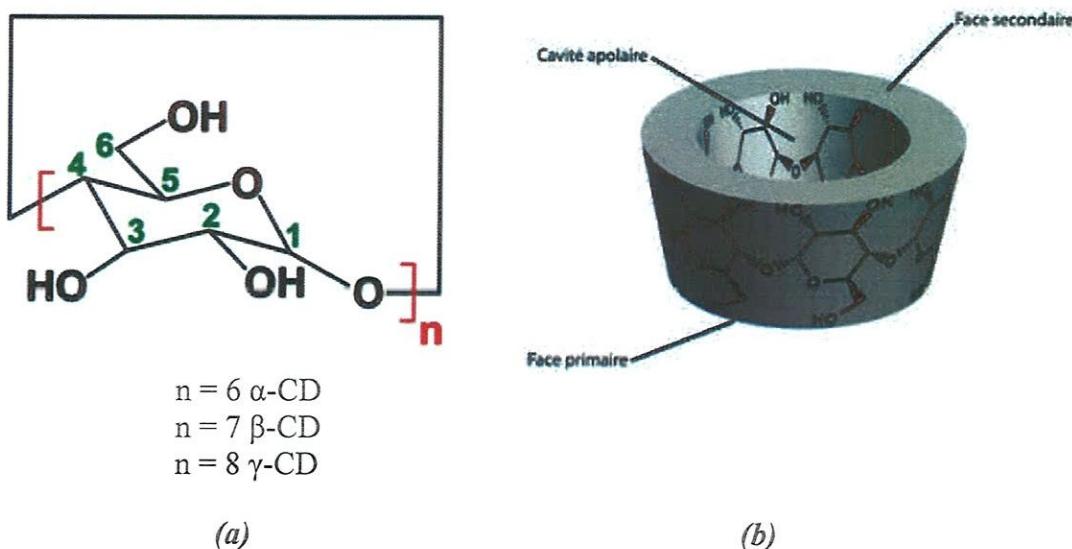


Figure II.2: (a) Représentation d'un cycle α -D glucose en conformation chaise et (b) Structure tridimensionnelle de la CD.

II.1.2. Propriétés physico-chimiques des CDs

Les principales caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines α , β et γ sont rassemblées dans le *Tableau II.1*.

Tableau II.1 : Caractéristiques physico-chimiques de α -, β - et γ -cyclodextrines [5]

Propriétés	α -CD	β -CD	γ -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 à 25°C (g/l)	145	18.5	232
$[\alpha]_D$ 25°C	150 ± 0.5	162.5 ± 0.5	177.4 ± 0.5
Point de fusion (°C)	275	280	275
Diamètre de la cavité (nm)	0.47 – 0.53	0.60 – 0.65	0.75 – 0.83
Diamètre externe (nm)	1.4 – 1.5	1.5 – 1.6	1.7 – 1.8
Hauteur du tore (nm)	0.8	0.8	0.8
Volume de la cavité (nm ³)	0.174	0.262	0.427

Les cyclodextrines sont solubles dans l'eau et leur solubilité augmente avec la température. La β -CD est la moins soluble des cyclodextrines natives, à cause de l'orientation et l'intensité des liaisons hydrogènes établies entre les groupes hydroxyles (C2-OH) et (C3-OH) des entités glucosides adjacentes car ces groupes interagissent moins avec l'eau [6].

Les cyclodextrines sont des molécules chirales, chaque unité de glucose contient 5 atomes de carbone asymétrique. La β -cyclodextrine contient donc 35 atomes de carbone asymétriques [7].

II.1.3. Application des CDs

Grâce à leur toxicité nulle [8], le champ d'utilisation des cyclodextrines est très large.

De nombreuses applications, qui utilisent en général la capacité complexante des CD avec un grand nombre de molécules invitées organiques, sont décrites dans la littérature.

Parmi celles-ci :

- ✓ Stabilisateurs de substances sensibles à la lumière et à l'oxygène.

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

II.2. Les molécules invitées

II.2.1. Définition et structure

Un acide aminé est une molécule constituée d'un carbone asymétrique nommé carbone α (C_α) lié à une groupe carboxyle ($COOH$), à un groupe aminé (NH_2), à un hydrogène (H) et à une portion variable nommée radical (R) ou chaîne latérale (*Figure II.3*). À part la glycine, dont la chaîne latérale est réduite à un atome d'hydrogène, les acides aminés existent sous formes stéréoisomères distinctes, appelés D et L, selon que le groupe aminé (NH_2) se trouve respectivement à droite ou à gauche en représentation de Fischer [9].

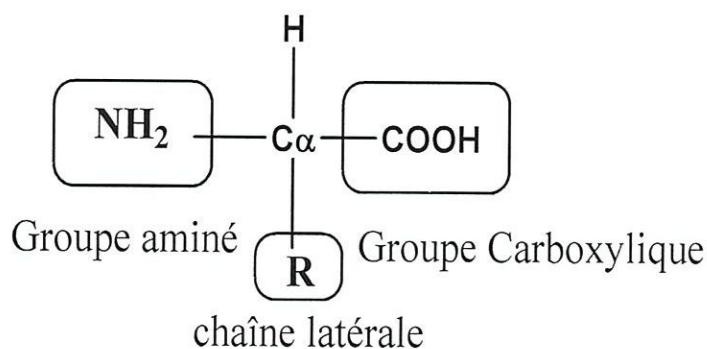


Figure II.3 : La structure générale des acides aminés.

Les acides aminés présentent deux caractéristiques qui rendent leur équilibre dans l'organisme dépendant des apports nutritionnels. D'une part, du point de vue métabolique, on distingue les acides aminés non essentiels qui peuvent être synthétisés *de novo* par l'organisme, des acides aminés essentiels qui ne peuvent être synthétisés par les cellules et doivent donc être apportés par l'alimentation [10].

II.2.2. Classification suivant la nature des chaînes latérales

Il existe 20 acides aminés naturels (20 chaînes latérales R différentes) qui composent les protéines. Un code de trois lettres et un code d'une lettre permettent de les nommer de façon synthétique (*Tableau II.2*).

On peut les répertorier en trois groupes selon leur réactivité chimique : polaires, chargés, hydrophobes.

- ✚ Les acides aminés *hydrophobes* ont des chaînes latérales *non chargées* et *non polaires*. Ce sont la glycine, lalanine, la valine, la leucine, l'isoleucine, la proline, la phénylalanine, le tryptophane et la méthionine.
- ✚ Les acides aminés *polaires* mais *non chargés* sont la sérine, la thréonine, la cystéine, la tyrosine, l'asparagine et la glutamine.
- ✚ Les acides aminés *chargés* sont l'acide aspartique, l'acide glutamique, la lysine, l'arginine et dans certains cas l'histidine. L'arginine et la lysine sont chargées positivement alors que l'acide aspartique et la glutamique sont chargés négativement à pH physiologiques. La charge positive de l'histidine dépend de son environnement (le pKa de l'acide conjugué de l'histidine, dont le cycle imidazole est protoné, vaut 6,1). [11]

II.2.3. Propriétés physico-chimiques générales des acides aminés

- ✓ 20 acides aminés ont *un carbone asymétrique* à part la glycine n'a pas cette propriété.
- ✓ Les acides aminés sont des *molécules amphotères*: Ils peuvent agir comme des acides et comme des bases.
- ✓ Les acides aminés existent à l'état de *zwitterions*, c'est à dire qu'ils peuvent contenir des charges positives et négatives par leurs groupements:

- Carboxylique, chargé négativement.
- Aminé, chargé positivement.
- Ionisables de leurs chaînes latérales.

✓ Valeurs du pHi des principaux acides aminés (à pH=pHi, la charge de l'acide aminé =0).

Tableau II.2 : les valeurs du pHi et les codes des principaux acides aminés.

Acide aminé	code	code	pH
Alanine	Ala	A	6
Arginine	Arg	R	11.15
Asparagine	Asn	N	5.41
Acide aspartique	Asp	D	2.77
Cystéine	Cys	C	5.03
Acide glutamique	Glu	E	3.22
Glutamine	Gln	Q	5.65
Glycine	Gly	G	5.97
Histidine	His	H	7.47
Isoleucine	Ilé	I	5.94
Leucine	Leu	L	5.98
Lysine	Lys	K	9.59
Méthionine	Met	M	5.74
Phénylalanine	Phe	F	5.48
Proline	Pro	P	6.30
Sérine	Ser	S	5.68
Thrénine	Thr	T	5.64
Tryptophane	Trp	W	5.89
Tyrosine	Tyr	Y	5.66
Valine	Val	V	5.96

- ✓ Les acides aminés sont *solubles dans l'eau*, mais très faiblement à un pH autour de leur pHi, plus fortement en milieu alcalin (formation de sels).
- ✓ Ils sont plus faiblement solubles dans l'alcool.
- ✓ La solubilité dans les solvants apolaires dépend de leur chaîne latérale.

- ✓ Les solutions d'acides aminés sont *incolores*.
- ✓ La plupart des AA absorbent à une $\lambda < 230 \text{ nm}$.
- ✓ Les AA aromatiques absorbent vers 280 nm. [12]

Parmi les 20 acides aminés nous allons travailler sur L-Glutamine et L-Méthionine.

II.2.4. L – Glutamine

La glutamine est l'acide aminé libre le plus abondant de l'organisme qui en contient plus de 80 g. Elle est non essentielle, puisque activement synthétisée dans un certain nombre de tissus, principalement dans le muscle. Elle joue un rôle clé dans les tissus à multiplication cellulaire active comme l'intestin et le tissu immunitaire [13].

II.2.4.1. Structure de L – Glutamine

La structure de L-Glutamine est constituée d'un groupement COO^- et d'un groupement NH_3^+ .

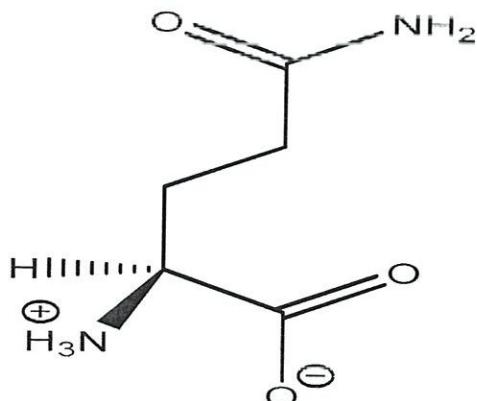


Figure II.4 : La structure de L-Glutamine.

II.2.4.2. Propriétés physicochimiques de L – Gln

- Formule moléculaire : $C_5H_{10}N_2O_3$
- La masse molaire : 146.14 g/mol
- Point de fusion : 185°C.
- La densité : 1.47 g/cm³ (20°C).
- Indice de réfraction : 6-8° (H₂O).
- Température de stockage : -20°C.
- La solubilité : H₂O : 25 mg/ml.
- Forme : solution.
- pK_a : 2.17 (à 25°C).
- Couleur : blanc.
- pH : 5.0 - 6.0 (25°C, 0.1M dans H₂O).
- Solubilité dans l'eau : soluble dans l'eau, diméthylsulfoxyde et éthanol, insoluble dans le méthanol, l'éther, le benzène, acétone, acétate d'éthyle et chloroforme. [14].

II.2.5. L – Méthionine

La méthionine est un acide aminé essentiel alimentaire qui joue des rôles uniques, à la fois dans la structure des protéines et dans le métabolisme [15]. Il sert de source de soufre disponible pour la synthèse de la cystéine et de la taurine, il est le plus important donneur de groupe méthyle dans le métabolisme cellulaire [16].

II.2.5.1. Structure de L – Méthionine

La structure de L-Méthionine est constituée d'un groupement COO^- et d'un groupement NH^{3+}

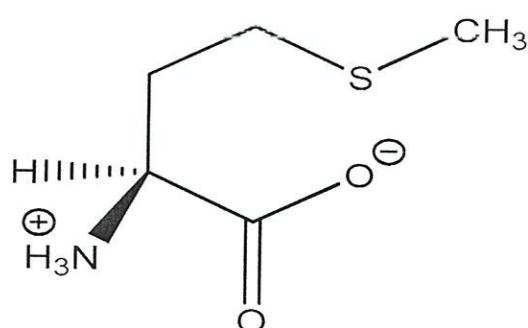


Figure II.5 : La structure de L-Méthionine.

II.2.5.2. propriétés physicochimiques de L – Met

- Formule moléculaire : C₅H₁₁NO₂S
- La masse molaire : 149.21 g/mol
- Point de fusion : 136 °C.
- Point d'ébullition : 278 °C.
- La densité : 1.373 g/cm³.
- La pression de vapeur : 0.0002 (25°C).
- La solubilité dans l'eau : très soluble.
- pK_a /pK_b : 2.28 (pK_a). [17]

II.3. Complexes d'inclusion

Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules dont l'une, le substrat (invité) est encapsulé de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur (hôte) sous l'effet d'interactions faibles (*Figure II.6*) [18].

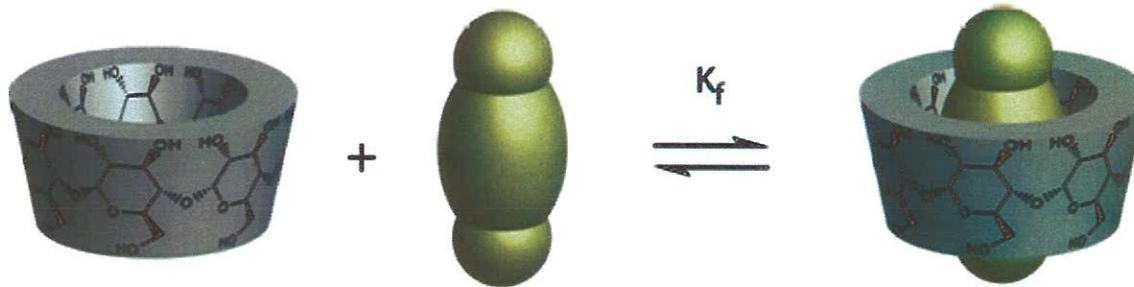


Figure II.6 : Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion.

La cavité apolaire des cyclodextrines est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorable (association polaire-apolaire). Ces molécules sont donc facilement substituées par une molécule invitée appropriée, moins polaire que l'eau [19].

Les complexes d'inclusion formés, sont généralement du type 1:1, toutefois il existe aussi les complexes 2:1, 1:2, ou 2:2 (*Figure II.7*), et plus rarement des complexes d'ordre supérieur [20].

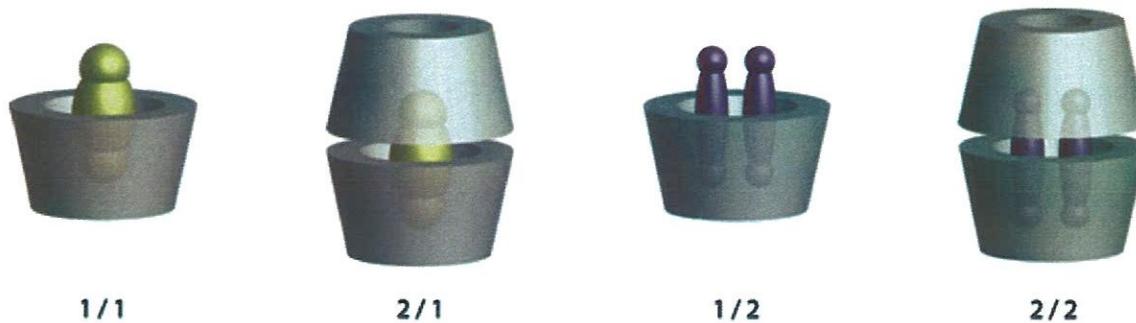


Figure II.7 : Différentes possibilités de rapport hôte-invité pour le complexe d'inclusion.

II.3.1. Forces Régissant la Complexation

Le phénomène de complexation est la résultante de nombreuses interactions mettant en jeu la molécule hôte, la molécule invitée et le solvant 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-Invitée sont encore mal connues. Les interactions les plus étudiées sont les suivantes [21]:

- ▣ Interaction électrostatiques (ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle).
- ▣ Interaction de Van der Waals (dipôle-dipôle induit, dipôle induit-dipôle induit).
- ▣ Interaction hydrophobes.
- ▣ Liaisons hydrogènes.

Les interactions hydrophobes et de van der Waals semblent être les plus importantes [20, 21]. L'existence d'interactions hydrophobes est vérifiée par plusieurs observations : la complexation du soluté concerne généralement sa partie la plus apolaire et la complexation est corrélée à l'hydrophobie de celui-ci. De plus, elle diminue par ajout de solvant et est accrue par ajout de sels. Les interactions de van der Waals sont elles aussi suspectées d'intervenir comme le prouve le fait que l'on peut observer des complexes stables dans des solvants organiques.

De même, les liaisons hydrogène et les interactions électrostatiques faisant intervenir les fonctions hydroxyle ou leurs substituants seraient impliquées, en particulier, dans l'orientation relative des deux molécules [21].

Il existe donc plusieurs interactions pouvant s'établir entre la CD et le soluté, celles-ci dépendant de la nature des substituants de la CD et de la nature du soluté complexé.

II.3.2. Conséquences de la Complexation

La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée confère à ce complexe des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la CD et de la molécule incluse prises séparément [4]:

- Modification de la solubilité dans l'eau.
- Modification des propriétés spectrales.
- Modification de la réactivité chimique due à la molécule hôte (protection à l'oxydation, réduction chirale, Diels-Alder,...) et à la molécule invitée (orientation de la régiosélectivité).
- Diminution de la diffusion et de la volatilité (dans le cas de substances volatiles).
- Modification des propriétés chirales.
- Modification des propriétés biologiques (par exemple, le caractère hémolytique).

Références bibliographiques

- [1]. Bouhadiba Abdelaziz. Thèse de Doctorat. Université de 8 Mai 1945 Guelma, **2014**.
- [2]. Cyclodextrin News. **17, 2003**.
- [3]. W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha. Chem. Rev. **98, 1998**, 1787-1802.
- [4]. Stéphane Moutard. Thèse de Doctorat. Université de Picardie Jules Verne, **2003**.
- [5]. J. Szejtli. Kluwer Academic Publisher, Dordrecht. **1988**, p 450.
- [6]. K-H. Frömming, J. Szejtli. Kluwer Academics Publischers, Dordrecht/Boston/London. **1994**.
- [7]. Pascal Bonnet. Thèse de Doctorat. Université d'Orléans, Universitat Autònoma de Barcelona, **2001**.
- [8]. FAO Nutrition Meetings, Series No. 46, A. WHO / Food AAD /70.36.
- [9]. Christine Martin. Thèse de Doctorat. Université d'Orsay Paris Sud, **2008**.
- [10]. Marine Lansard. Thèse de Doctorat. Université Bordeaux 1, **2010**.
- [11]. Isabelle Soury-Lavergne Navizet. Thèse de Doctorat. Université de Paris 6, **2004**.
- [12]. Michel Seve. Chapitre 2, Les acides aminés. Propriétés physico-chimiques. Université Joseph Fourier de Grenoble, **2009/2010**.
- [13]. Dominique. Nutrition Clinique et Métabolisme. **22, 2008**, 142–150.
- [14]. <http://m.chemicalbook.com/chemicalProductProperty-En-CB6280105.htm>.
- [15]. John T. Brosnan, Margaret E. Brosnan, Robert F. Bertolo, Janet Brunton. Methionine. Livestock Science. **112, 2007**, 2-7.
- [16]. L. Alan, N. D. Miller, S. Gregory, N. D. Kelly. Alt Med Rev. **1(4), 1996**, 220-235.
- [17]. <http://m.chemicalbook.com/ProductMSDSDetailC139208759-1.htm>.
- [18]. L. X. Song, L. Bai, X. M. Xu, S. Z. Pan. Coord. Chem. Rev, **2009**, 253, 1276
- [19]. J. Szejtli. Akadémiai Kiadó, Budapest. **1982**.
- [20]. K. Connors. Chem. Rev. **97, 1997**, 1325-1357.
- [21]. L. Liu, Q-X. Guo. J. Incl.Phenom. **42, 2002**, 1-14.

PARTIE COMPUTATIONNELLE

CHAPITRE III

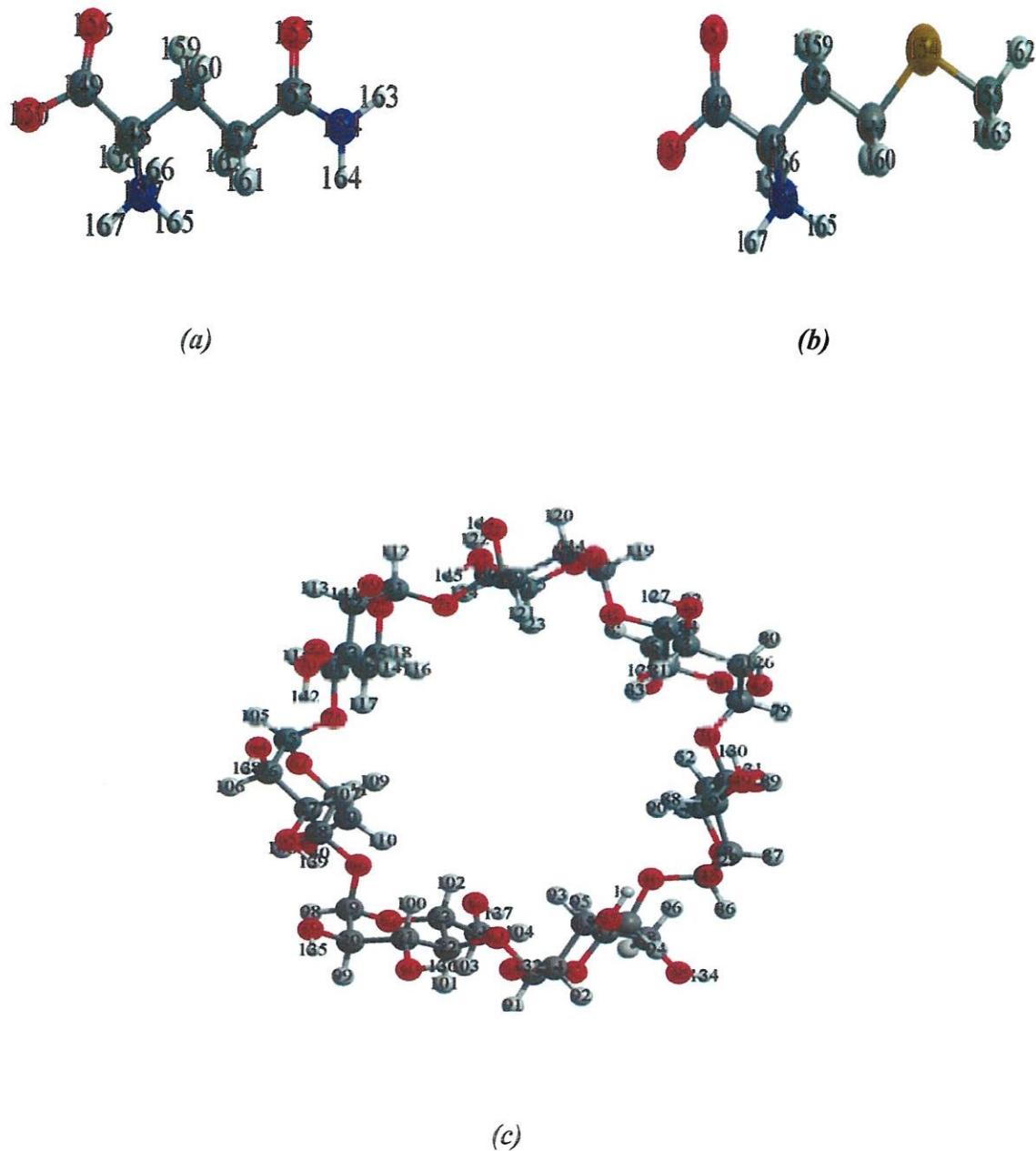
RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

III.1. Introduction

Dans le présent travail, le processus d'inclusion hôte / invité des deux acides aminés L-Glutamine (L-Gln) et L-Méthionine (L-Met) avec la β -cyclodextrine (β -CD) a été étudié en utilisant un niveau élevé de théorie basé sur des calculs de Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) avec la fonctionnelle B97-D3/6-31G*. Cette fonctionnelle inclut dans son formalisme les effets de dispersion, ce qui est un facteur important compte tenu de la taille supramoléculaire des systèmes étudiés.

Les structures initiales de L-Gln (*Figure III.1.a*) et L-Met (*Figure III.1.b*) sont extraites de la base de données du logiciel Hyperchem 7.5 [1], quant à la structure de la β -Cyclodextrine (*Figure III.1.c*), est extraite du logiciel Chem Office 3D Ultra (version 6, Cambridge Software) [2]. Les trois structures L-Gln, L-Met et β -CD ont été optimisées avec la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) / B97-D3/6-31G*

Tous les calculs sont effectués avec le logiciel Gaussian 09 W [3].



III.2. Méthodologie d'inclusion

Dans cette étude, nous avons considéré seulement les complexes d'inclusion de stœchiométrie 1:1 formés entre une molécule de la β -CD et une molécule de L-Gln ou L-Met nommés respectivement complexe 1 (C1) et complexe 2 (C2).

Deux orientations possibles de la molécule L-Gln ou L-Met ont été prises en compte pour chaque complexe (*Figure III.2*)

- **Orientation A (ou A')**: les molécules invitées sont orientées vers les hydroxyles secondaires de la β -CD par le groupement COO^- .
- **Orientation B (et B')**: les molécules invitées sont insérées avec le groupement COO^- vers les hydroxyles primaires de la β -CD.

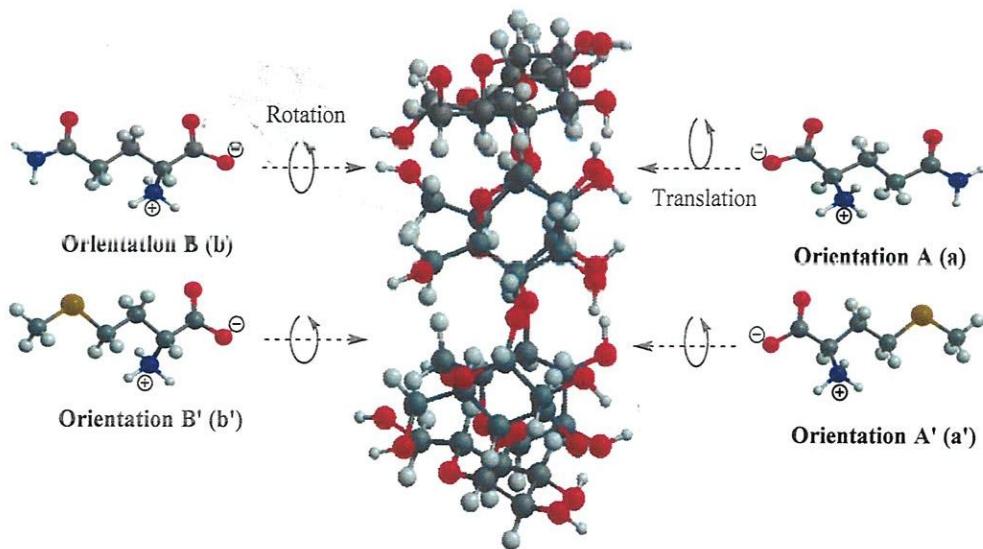


Figure III.2: Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion du L-Gln (*a, b*) et L-Met (*a', b'*) dans la β -CD.

Pour la formation des complexes d'inclusion entre la molécule hôte et les deux molécules invitées nous avons suivi la méthode décrite dans la littérature [4]. Les atomes d'oxygène glycosidiques de la β -CD sont placés dans le plan XY, et leur centre est défini comme l'origine du système de coordonnées. Ensuite, L-Gln (ou L-Met) est déplacé vers la cavité du β -CD le long de l'axe Z de $-7,5 \text{ \AA}$ à $+7,5 \text{ \AA}$ avec un pas de $0,3 \text{ \AA}$.

Afin de trouver une structure encore plus stable des complexes, la molécule invitée a subi des rotations autour de l'axe Z par angle de 3° dans l'intervalle $[0^\circ, 360^\circ]$.

Pour quantifier les interactions entre l'hôte et les deux invités, les variations des énergies de complexation ΔE sont calculées selon l'équation **III.1** avec la prise en compte des effets de l'erreur de superposition de base (BSSE).

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\beta\text{-CD isolée}} + E_{\text{invitée isolée}}) + \text{BSSE} \quad (\text{III.1})$$

E_{complexe} : L'énergie du complexe.

$E_{\beta\text{-CD isolée}}$: L'énergie de la β -CD avant la complexation.

$E_{\text{invitée isolée}}$: L'énergie de la molécule invitée avant la complexation.

BSSE: L'erreur de superposition de base proposée par Boys et Bernardi [5,6].

Les structures de plus basse énergie trouvées dans la recherche conformationnelle sont utilisées pour les calculs des paramètres géométriques, les charges Mulliken, le Potentiel Electrostatique Moléculaire (PEM), l'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO), l'analyse des atomes dans les molécules (AIM) et la Résonance Magnétique Nucléaire de proton RMN (^1H).

III.3. Résultats et discussions

III.3.1. Recherche conformationnelle

Dans ce travail, nous avons fait une recherche conformationnelle des structures de plus basses énergies avec la méthode B97-D3/6-31G*. La représentation graphique des changements d'énergies impliqués au cours du processus d'inclusion de L-Gln (ou L-Met) dans la cavité de β -CD à différentes positions Z et angles pour les quatre orientations est illustrée sur *les Figures III.3 et III.4.*

Etape 1 :

L'invité L-Gln (L-Met) est déplacé vers la cavité de la β -CD le long de l'axe Z de -7,5 Å à +7,5 Å avec un pas de 0,3 Å. Pour chaque étape, la molécule invitée a subi des rotations autour de l'axe Z par angle de 3° entre 0° à 360°. Les cartes iso-énergétiques conformationnelles générées pour le complexe C1 et le complexe C2 avec les grilles (50 x 120) sont données sur *la Figure III.3.*

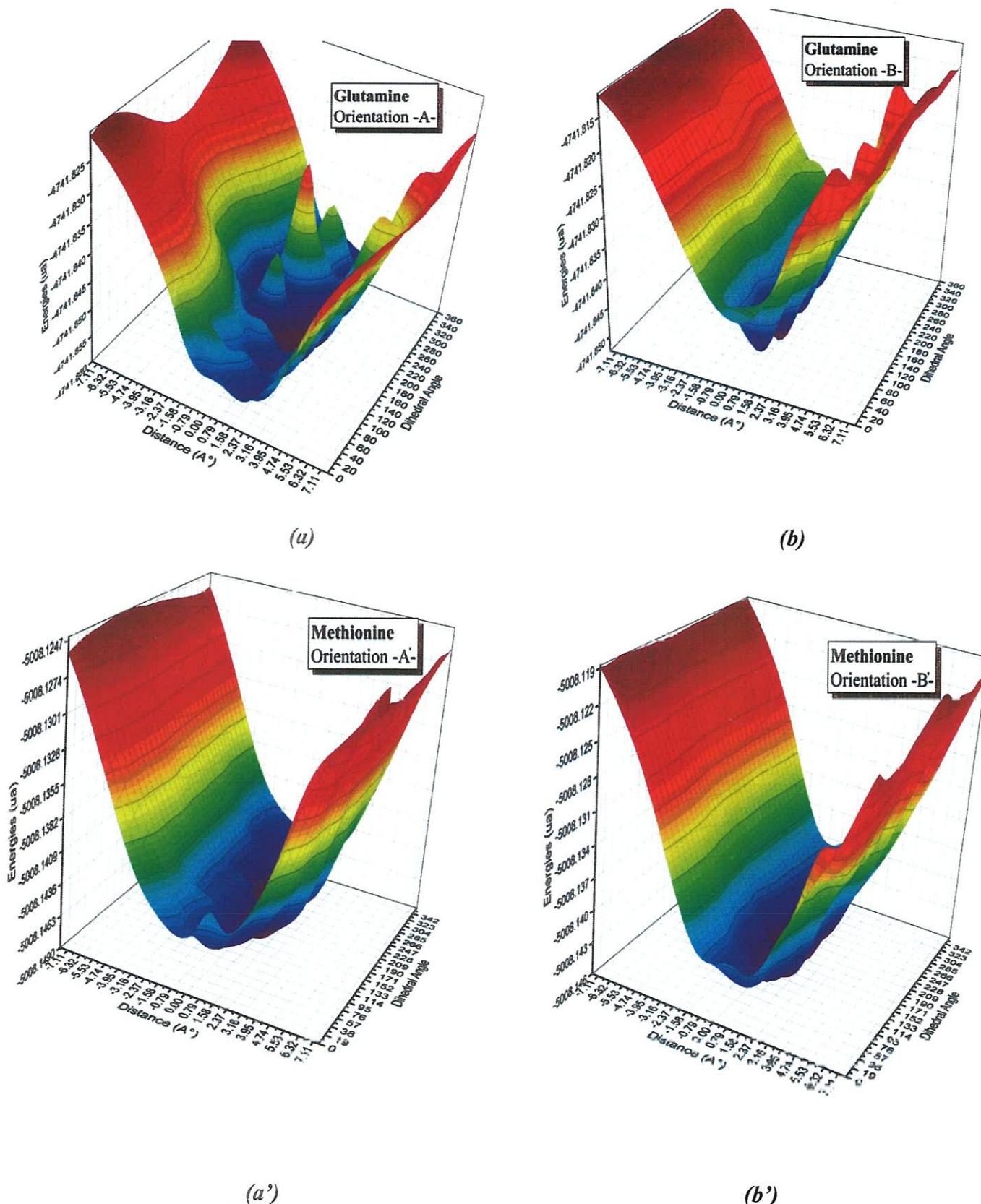


Figure III.3: cartes des surfaces d'énergies des complexes C1 (a), (b) et C2 (a') (b'); la variation de l'énergie a été obtenue simultanément en fonction des distances Z et des angles dièdres au niveau B97-D3/6-31G*.

A partir de la **Figure III.3** nous nous trouvé que les structures avec les plus basses énergies des complexes d'inclusion C1 et C2 sont situées respectivement à (2.40 Å, 180°), (0.90 Å, 24°) pour l'orientation A, B et (0.10 Å, 297°), (-0.80 Å, 87°) pour l'orientation A', B'.

Etape 2 :

Dans le but d'effectuer une recherche plus précise des structures des deux complexes, nous avons limité notre recherche conformationnelle sur un intervalle de -1.2 Å à 3.9 Å avec un pas de 0,01 Å et de 60° à 250° avec un pas de 0,1° voir **Figure III.4**.

D'après la **Figure III.4** les structures les plus stables (basse énergie) des complexes C1 et C2 sont localisées respectivement à (2.38 Å, 180.4°), (0.89 Å, 24.3°) pour les orientations A, B et (0.24 Å, 297.1°), (-0.75 Å, 88.5°) pour les orientations A', B'.

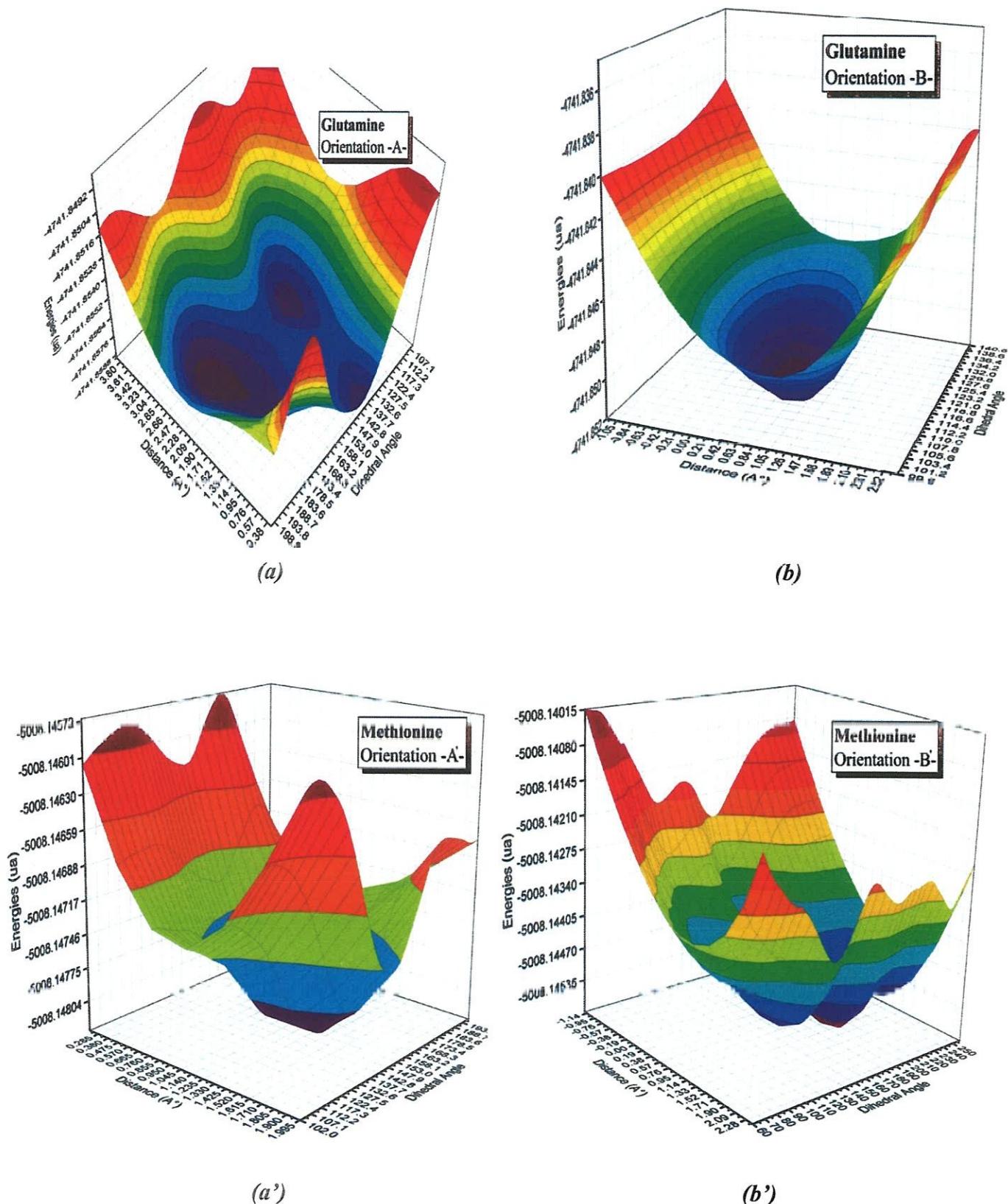


Figure III.4: Les cartes iso-énergétiques en fonction de Z sur un intervalle de -1.2 \AA à 3.9 \AA et l'angle dièdre sur un intervalle de 60° à 250° .

Etape 3 :

Pour améliorer la précision de nos résultats théoriques, les énergies de complexation ont été corrigées pour l'erreur de superposition de base (BSSE) en utilisant la méthode du contrepoids (voir *l'équation (III.1)*).

La représentation graphique des énergies de complexation impliquées au cours du processus d'inclusion des deux invitées dans β -CD dans l'intervalle [-7.5, +7.5] avec un pas de 0.02 Å est donnée sur la *Figure III.5*.

D'après la Figure III.5. Les énergies de complexation des complexes C1 et C2 sont égales respectivement à -15,70, -19,78 pour les orientations A, B et -14,67, -17,66 Kcal/mol pour les orientations A', B'.

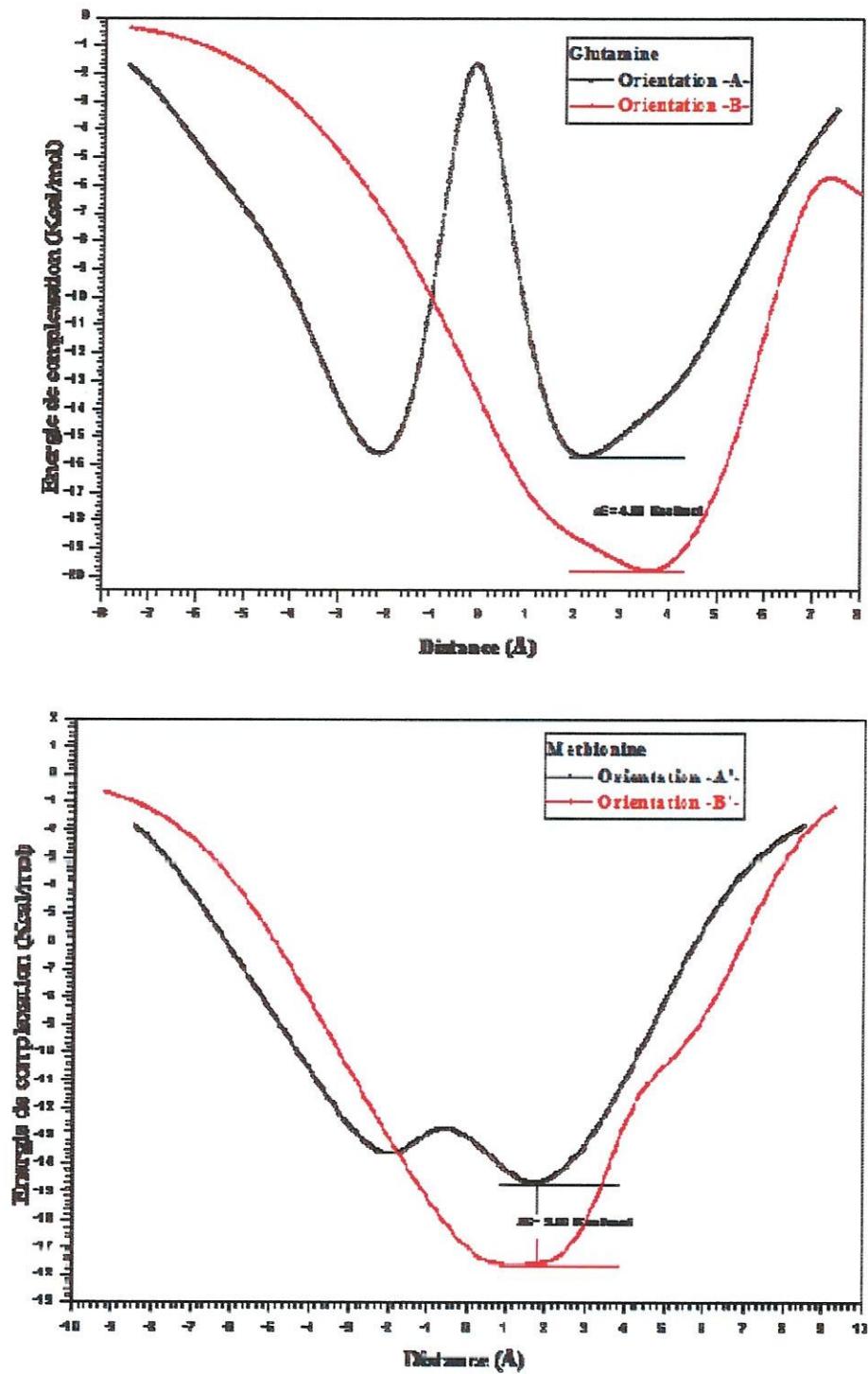


Figure III.5: La variation des énergies de complexation lors du processus d'inclusion du L-Gln et du L-Met dans la β -CD, pour toutes les orientations d'études A, B et A', B', aux angles optimaux lors du balayage de la distance Z calculée au niveau B97-D3 en utilisant la méthode du contrepoids.

Les résultats des énergies de complexation des deux complexes C1 et C2 sont illustrés sur la *Figure III.5* et dans le *Tableau III.1*.

L'analyse de ces résultats que montre :

- D'après ces courbes (*Figure III.5*) nous remarquons que les valeurs des énergies de complexation sont toutes négatives, cela justifie que les molécules L-Gln et L-Met peuvent former des complexes d'inclusion stable avec la β -CD d'une part et qui sont thermodynamiquement favorables d'autre part.
- Pour le complexe C1, les valeurs énergétiques obtenues pour les deux orientations A et B sont respectivement égales à -15,70 et **-19,78 kcal / mol**, avec une différence de -4,08 kcal /mol favorisant l'orientation B.
- Pour le complexe C2, les valeurs énergétiques correspondantes des deux orientations A' et B' sont respectivement égales à -14,67 kcal / mol et **-17,66 kcal / mol**. La différence de -2,99 kcal / mol est en faveur de l'orientation B'.
- Dans les deux complexes, les orientations B et B' sont plus favorables que les orientations A et A'. Nos résultats théoriques sont en bon accord avec les résultats expérimentaux [7]. La comparaison des valeurs énergétiques des quatre orientations étudiées, montre que l'énergie de complexation la plus négative est obtenue pour l'orientation B. Cela montre que l'orientation préférée est adoptée dans le complexe C1.

Les structures favorables proposées des deux complexes d'inclusion sont présentées graphiquement sur la *Figure III.6*. Comme on peut le voir sur cette figure, les structures des complexes d'inclusion obtenus montrent que les invités sont totalement inclus dans la cavité β -CD.

Nous avons pu remarquer que la stabilité du complexe C1 dans l'orientation B (*Figure III.6.b*) est régie par la présence de trois liaisons d'hydrogène intermoléculaires dans la structure. Pour l'orientation A, (*Figure III.6.a*) il y'a seulement une seule liaison hydrogène intermoleculaire. Pour le complexe C2, dans l'orientation A' (*Figure III.6.a'*) aucune liaison hydrogène entre l'hôte et l'invité. Dans l'orientation B' (*Figure III.6.b'*) il y'a établissement de deux liaisons hydrogène intermoléculaire.

D'après ces résultats, nous pouvons conclure que les liaisons hydrogène peuvent être considérées comme les forces motrices responsables de la différence de stabilisation entre les complexes.

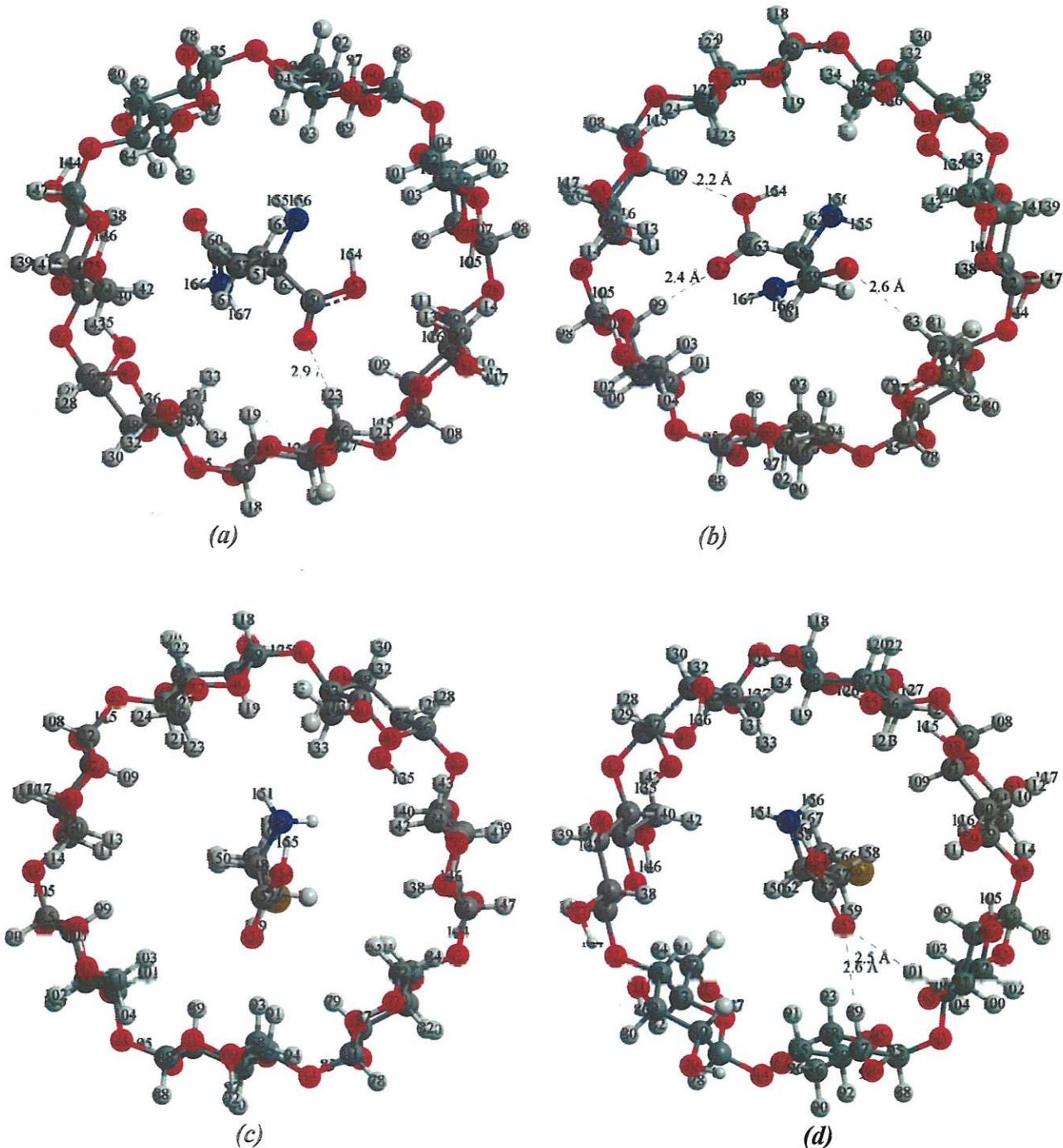


Figure III.6: Les structures géométriques des complexes d'inclusion C1 et C2. (a) et (b) correspondent respectivement à l'orientation A et B, (a') et (b') correspondent respectivement à l'orientation A' et B' calculées par la méthode DFT au niveau B97-D3/6-31G*.

III.3.2. Orbitale Moléculaire de Frontière (OMF)

Comme on le sait, les orbitales moléculaires de frontière (OMF) qui sont, la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) sont les orbitales principales participant à la stabilité chimique et jouent un rôle important dans la caractérisation des réactions chimiques. L'HOMO est le donneur d'électrons et LUMO comme l'accepteur d'électrons. L'écart énergétique $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ est par conséquent un indice de stabilité important [8] et les produits chimiques avec des valeurs plus élevées ont tendance à avoir une stabilité plus élevée. Nous avons donc calculé les valeurs propres des OMF, l'écart énergétique $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ et déduit les descripteurs de réactivité globale. Les résultats des calculs E_{HOMO} , E_{LUMO} , $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$, le potentiel chimique (μ), l'électronégativité (χ), la dureté chimique (η) et l'électrophobicité (ω) pour les partenaires libres et leurs complexes, sont indiqués dans le **Tableau III.1**.

Tableau III.1: Grandeurs énergétiques (en Kcal/mol) et résultats HOMO-LUMO selon la méthode B97-D3/6-31G* pour les complexes d'inclusion C1 et C2.

	$\beta\text{-CD}$ isolé	$L\text{-Gln}$ isolé	$L\text{-Gln} @ \beta\text{-CD}$		$L\text{-Met}$ isolé	$L\text{-Met} @ \beta\text{-CD}$	
			Orientation A	Orientation B		Orientation A'	Orientation B'
$\Delta E_{\text{complexation}}$ (Kcal/mol)			-15,70	-19,78		-14,67	-17,66
E_{HOMO} (ev)	-5,74	-5,48	-5,31	-5,43	-5,14	-5,35	-5,13
E_{LUMO} (ev)	-0,42	-0,52	-1,35	-1,52	-0,50	-1,01	-1,05
$E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ (ev)	-5,32	-4,96	-3,96	-3,91	-4,64	1,33	-4,08
μ (ev)	-3,08	-3,00	-3,33	-3,47	-2,82	-3,18	-3,09
χ (ev)	3,08	3,00	3,33	3,47	2,82	3,18	3,09
η (ev)	2,66	2,48	1,98	1,95	2,32	2,17	2,04
ω (ev)	1,78	1,81	2,80	3,08	1,71	2,33	2,34

D'après le **Tableau III.1**, nous avons remarqué que les valeurs les plus importantes de $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ sont obtenues dans l'orientation B pour le complexe C1 et l'orientation B' pour le complexe C2. Les valeurs correspondantes sont respectivement égales à - 3,91 et - 4,08 eV, ce qui constitue une seconde confirmation de la meilleure stabilité des complexes formés dans les orientations B et B' déduites des énergies de complexation.

Les potentiel chimiques (μ) pour les quatre orientations dans les deux complexes C1 et C2 sont négatifs; cela suggère que la complexation de L-Gln et L-Met dans la cavité de la β -CD est un phénomène spontané.

L'indice global d'électrophilie (ω) est un autre paramètre important qui définit la capacité d'une molécule à accepter et / ou donner des électrons, où une valeur élevée de (ω) indique un bon électrophile (accepteur), alors qu'une petite valeur de (ω) suggère un bon nucléophile (donneur) [9]. À partir des résultats trouvés, nous pouvons conclure que les orientations B et B' sont les plus électrophiles. La comparaison des quatre orientations montre que l'orientation B du complexe C1 est qualifié le plus électrophile.

Les orbitales moléculaires occupées (HOMO) et les orbitales moléculaires vacantes (LUMO) des deux complexes C1 et C2 sont présentées sur les **Figures III.7 et III.8**.

D'après la **Figure III.7**, pour le complexe C1, nous avons remarqué que l'HOMO est localisé sur la β -CD, tandis que LUMO est localisé sur le L-Gln pour les deux orientations A et B, cela explique que le transfert de charge se fait de l'hôte (β -CD) vers l'invité (L-Gln).

Pour le complexe C2, d'après la **Figure III.8** pour les deux orientations A et B, nous avons vu que l'HOMO est localisé sur le L-Met, par contre LUMO est localisé sur la β -CD, cela explique que le transfert de charge se fait du L-Met vers la β -CD.

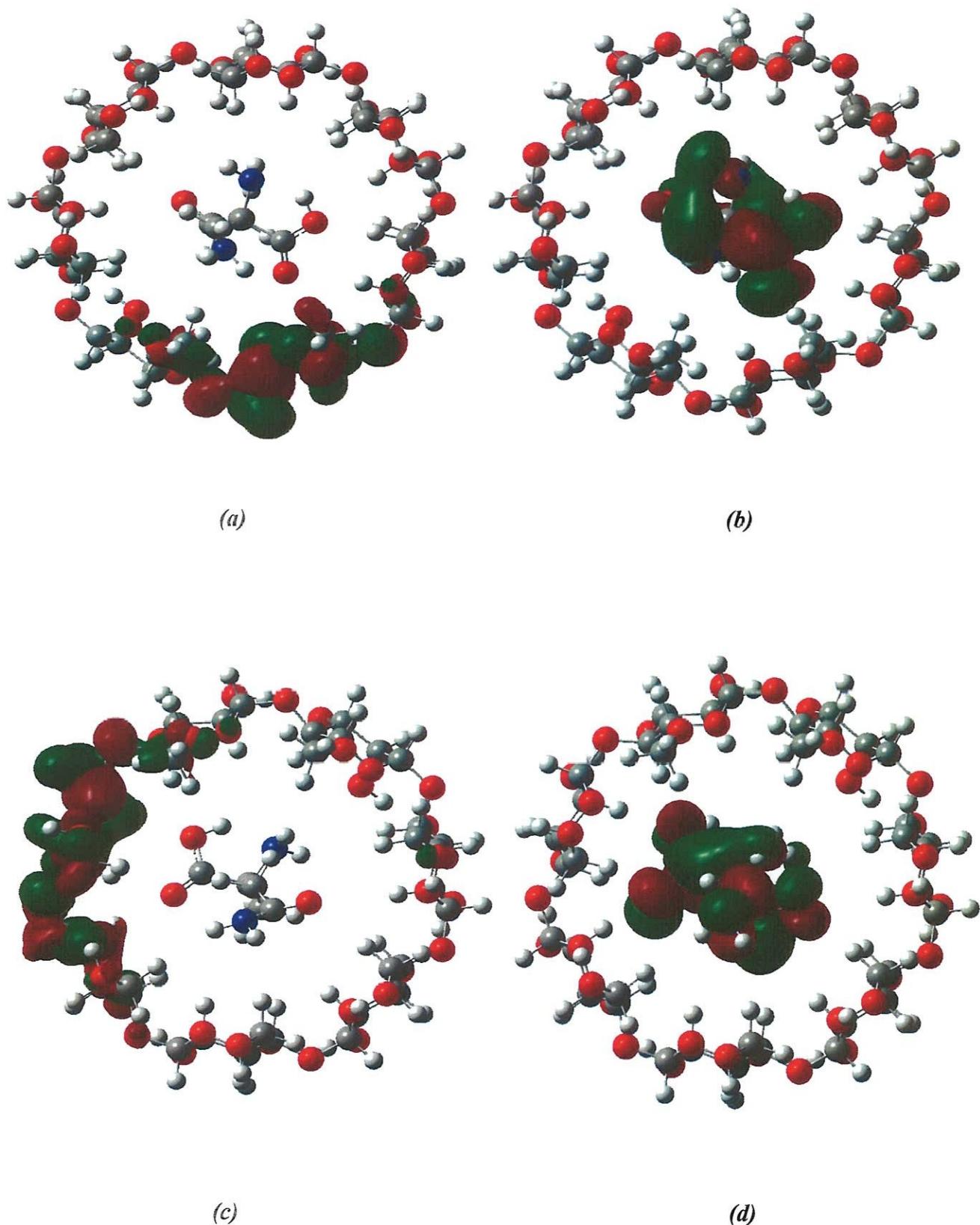


Figure III.7: Les orbitales frontières HOMO-LUMO pour l'orientation A et B du complexe C1 par le calcul B97-D3/6-31G*, HOMO (a) et (c), LUMO (b) et (d).

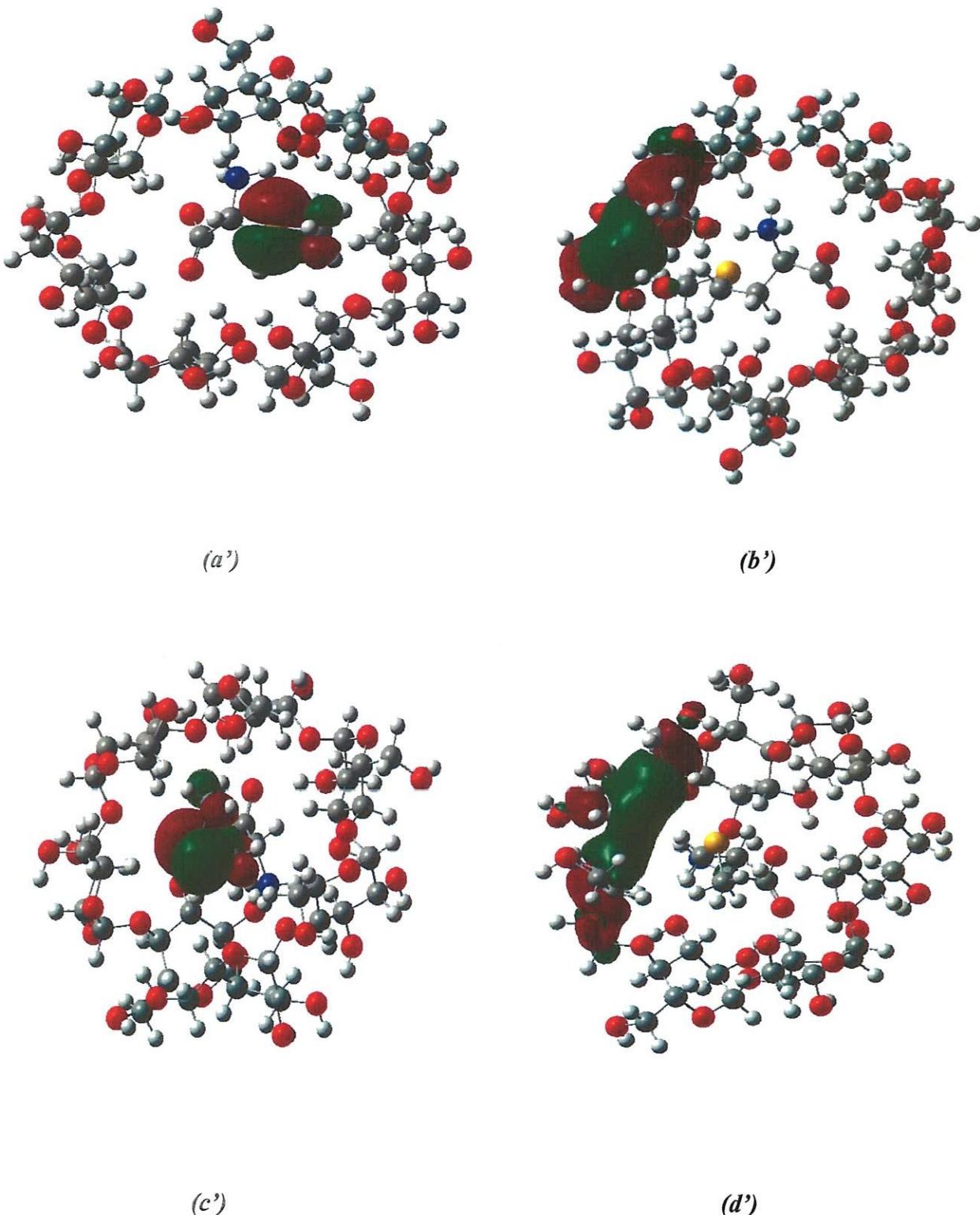


Figure III.8 : Les orbitales frontières HOMO, LUMO pour l'orientation A' et B' du complexe C2 par le calcul B97-D3/6-31G*, HOMO (a') et (c'), LUMO (b') et (d').

III.3.3. Potentiel électrostatique moléculaire (PEM):

Le potentiel électrostatique moléculaire (PEM) est lié à la densité électronique est un descripteur très utile pour déterminer les sites de réactions électrophiles et nucléophiles ainsi que les interactions de liaison hydrogène [10]. Les régions négatives (rouge et jaune) du PEM sont liées à la réactivité électrophile et les régions positives (bleues) à la réactivité nucléophile, comme le montre la *Figure III.9*. Comme on peut le voir sur la *Figure III.9*, les charges négatives sont localisées sur quelques unités D-glucopyranosiques de β -CD et couvre la fonction acide des molécules invitées (L-Gln et L-Met) en plus le groupe carbonyle pour le L-Gln et le soufre pour le L-Met. Alors que la région positive est localisée sur le reste des unités D-glucopyranosiques de β -CD et couvre la fonction amine des molécules invitées.

Le PEM montre que les sites potentiels négatifs sont sur les atomes électronégatifs ainsi que les sites potentiels positifs sont autour des atomes d'hydrogène et les atomes de carbones. Ces sites donnent des informations sur la région où les composés peuvent avoir des interactions intermoléculaires.

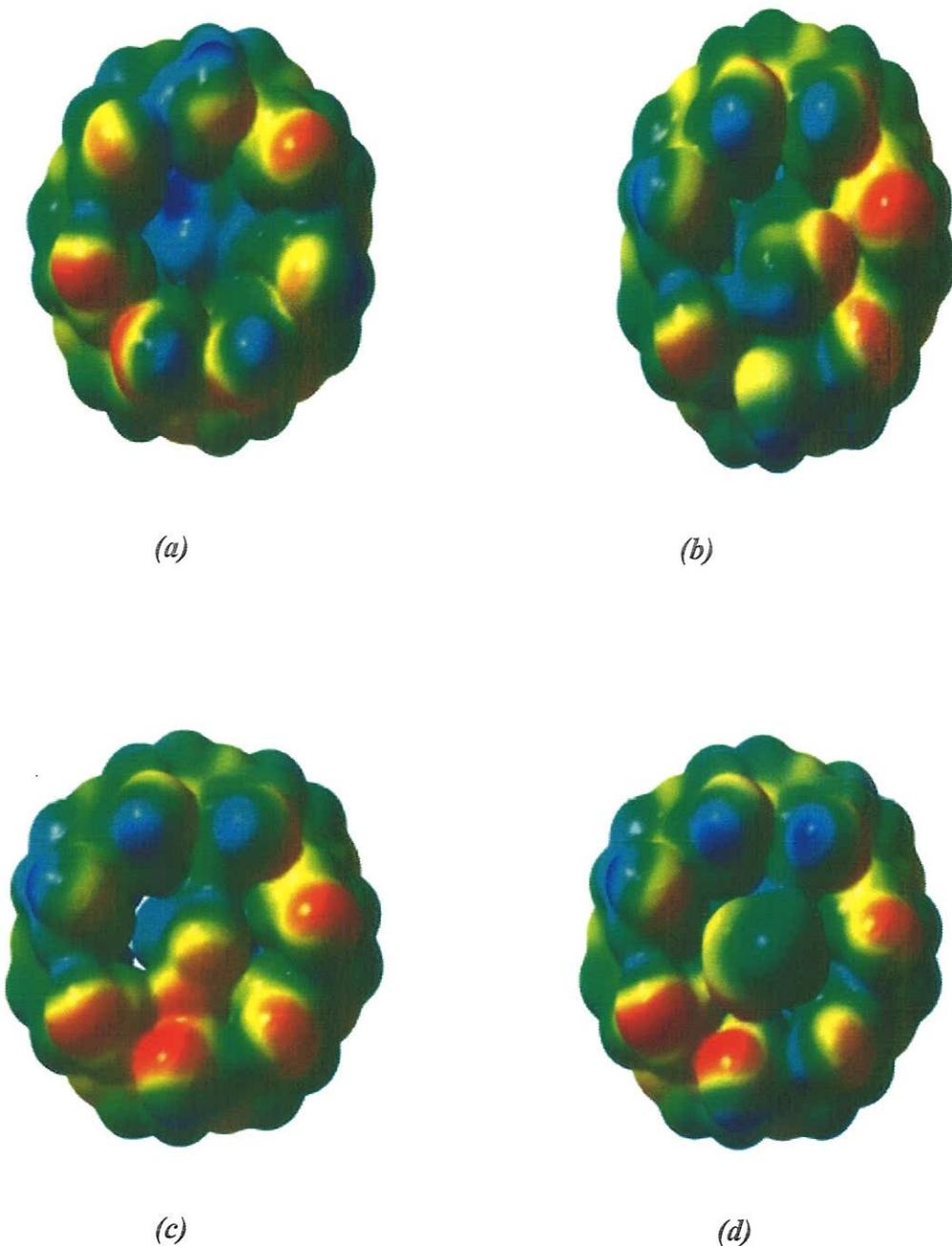


Figure III.9: Potentiel électrostatique moléculaire (PEM) des quatre orientations: orientation A (**a**) et orientation B (**b**) pour le complexe C1; orientation A' (**c**) et orientation B' (**d**) pour le complexe C2.

III.3.4. Paramètres géométriques

Dans *les Tableaux III.2 et III.3*, nous présentons les paramètres géométriques: longueurs de liaison, angles valentiels et angles dièdres des molécules invitées L-Gln et L-Met avant et après complexation, calculées par la méthode B97-D3/6-31G* pour les structures les plus stables des deux complexes C1 (orientations A et B) et C2 (orientations A' et B').

Tableau III.2: Paramètres géométriques de L-Gln avant et après l'inclusion dans la β -CD, pour le complexe C1 calculées par B97-D3/6-31G*.

	<i>L-Gln libre</i>	<i>Orientation A</i>	<i>Orientation B</i>
<i>Longueurs de liaison (Å)</i>			
C(157)-H(160)	1,10	1,09	1,10
C(150)-O(153)	1,35	1,34	1,34
C(148)-N(149)	1,48	1,48	1,47
C(159)-O(164)	1,23	1,23	1,22
C(158)-C(159)	1,53	1,53	1,52
<i>Angles valentiels (°)</i>			
O(164)-C(159)-N(165)	122,59	120,10	116,05
H(162)-C(158)-H(163)	106,99	107,55	107,56
H(161)-C(157)-C(148)	109,22	108,03	108,02
H(156)-N(149)-H(155)	106,96	107,11	107,11
O(153)-C(150)-O(152)	123,71	122,79	122,80
<i>Angles dièdres (°)</i>			
N(149)-C(148)-C(157)-H(160)	-53,62	-55,93	-55,94
C(157)-C(148)-N(149)-H(156)	29,72	-32,31	-32,32
C(157)-C(148)-C(150)-O(153)	-140,53	143,77	143,76
N(149)-C(148)-C(150)-O(153)	-13,07	13,84	13,83
O(164)-C(159)-N(165)-H(167)	-169,04	-174,96	-174,97

Tableau III.3: Paramètres géométriques de L-Met avant et après l'inclusion dans la β -CD, pour le complexe C2 calculée par B97-D3/6-31G*.

	<i>L-Met libre</i>	<i>Orientation A'</i>	<i>Orientation B'</i>
<i>Longueurs de liaison (Å)</i>			
C(152)-O(154)	1,34	1,34	1,35
S(163)-C(164)	1,83	1,83	1,82
C(152)-O(153)	1,21	1,21	1,22
N(149)-H(151)	1,01	1,01	0,97
<i>Angles valentiels (°)</i>			
S(163)-C(164)-H(165)	107,07	111,10	111,11
H(165)-C(164)-H(167)	108,79	109,81	109,82
H(156)-N(149)-H(151)	106,86	107,59	107,29
H(156)-N(149)-C(148)	109,88	111,00	108,05
C(157)-C(148)-N(149)	115,69	115,10	116,34
N(149)-C(148)-C(152)	108,50	108,90	109,72
<i>Angles diédres (°)</i>			
H(158)-C(157)-C(160)-S(163)	61,00	56,31	56,30
N(149)-C(148)-C(157)-H(159)	-172,67	171,11	173,25
C(157)-C(148)-N(149)-H(151)	-84,44	93,52	90,15
C(157)-C(148)-N(149)-H(156)	33,78	-26,93	-29,89
N(149)-C(148)-C(152)-O(153)	165,87	-170,87	-173,14
N(149)-C(148)-C(152)-O(154)	-15,81	10,79	8,52

À partir des résultats donnés dans les *Tableaux III.2 et III.3*, nous avons constaté que le L-Gln et le L-Met dans les complexes ont complètement modifié leurs géométries initiales. Ces altérations sont clairement justifiées par la différence entre les valeurs des longueurs des liaisons, des angles valentiels et des angles dièdres. Une grande distorsion des angles dièdres par rapport aux autres paramètres a également été trouvée, puisque la modification d'un angle dièdre fait modifier trois longueurs de liaisons et deux angles valentiels en même temps. Les

modifications des structures géométriques indiquent que le L-Gln et le L-Met adoptent des conformations spécifiques à l'intérieur de la cavité de la β -CD menant à la formation des complexes d'inclusions stables.

III.3.5. Transfert de charge de Mulliken

Le calcul des charges atomique est important dans les systèmes moléculaires; puisque ces derniers affectent les propriétés moléculaires telles que le moment dipolaire, la polarisabilité et la structure électronique [11]. La distribution des charges calculée par l'approche NBO avec la méthode B97-D3/6-31G* des atomes pour le L-Gln et le L-Met libres et dans les complexes d'inclusion C1 et C2 sont énumérés dans les *Tableaux III.4 et III.5*. Les résultats montrent que les charges positives sont principalement localisées sur les atomes d'hydrogène et l'atome de soufre et que les charges négatives sont localisées sur les atomes d'oxygène et d'azote. Pour le carbone, certains atomes ont des charges positives et d'autres ont des charges négatives. La distribution des charges montre que les charges de certains atomes après complexation sont augmentées (C148, C149, O150), d'autres sont diminuées (C152, N 154 pour le complexe C1, N 156, C 152 pour le complexe C2), que celles sous la forme isolée. Cela signifie que lorsque les molécules invitées interagissent avec la β -CD, leurs distributions de charges changent.

Tableau III.4: Charges atomiques de Mulliken de L-Gln libre et dans le complexe C1 pour les deux orientations A et B optimisées par B97-D3/6-31G*.

Atomes	La charge	Avant complexation		Après complexation	
		Orientation A	Orientation B	Orientation A	Orientation B
C 148	-0,15	-0,11	-0,10		
C 149	0,49	0,62	0,61		
O 150	-0,48	-0,45	-0,44		
C 151	-0,24	-0,30	-0,31		
C 152	-0,43	-0,38	-0,39		
C 153	0,59	0,56	0,52		
N 154	-0,69	-0,79	-0,77		
O 155	-0,61	-0,56	-0,55		
O 156	-0,47	-0,48	-0,45		
N 157	-0,72	-0,72	-0,70		
H 158	0,19	0,19	0,18		
H 159	0,38	0,34	0,33		
H 160	0,40	0,34	0,35		
H 161	0,22	0,18	0,17		
H 162	0,18	0,19	0,17		
H 163	0,11	0,16	0,18		
H 164	0,17	0,16	0,18		
H 165	0,35	0,34	0,35		
H 166	0,32	0,33	0,34		

Tableau III.5: Charges atomiques de Mulliken de L-Met libre et dans le complexe C2 pour les deux orientations A' et B' optimisées par B97-D3/6-31G*.

Atomes	La charge		
	Avant complexation	Après complexation	
	Orientation A'	Orientation B'	
C 148	-0,13	-0,09	-0,11
C 149	0,50	0,60	0,59
O 150	-0,48	-0,43	-0,45
O 151	-0,60	-0,55	-0,56
C 152	-0,27	-0,32	-0,31
C 153	-0,44	-0,41	-0,43
S 154	0,10	0,10	0,11
C 155	-0,60	-0,59	-0,60
N 156	-0,69	-0,78	-0,79
H 157	0,20	0,17	0,18
H 158	0,36	0,33	0,35
H 159	0,40	0,34	0,33
H 160	0,22	0,17	0,16
H 161	0,18	0,20	0,21
H 162	0,12	0,16	0,17
H 163	0,17	0,16	0,18
H 164	0,20	0,18	0,19
H 165	0,17	0,19	0,20
H 166	0,18	0,17	0,18

III.3.6. Les interactions intermoléculaires

Pour une description correcte et précise du type et de la force des interactions intermoléculaires régissant la stabilité de chaque complexe, nous avons étudié la structure électronique en termes d'analyse des atomes dans les molécules (AIM) et des liaisons des orbitales naturelles (NBO).

III.3.6.1. 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 L-Gln et la β -CD pour le complexe C1, L-Met et la β -CD pour le complexe C2.

Les interactions les plus importantes et leurs énergies de stabilisation $E^{(2)}$ pour les deux les deux complexes C1 et C2 sont données respectivement dans les *Tableaux III.6 et III.7*

D'après *les Tableaux III.6 et III.7* pour les complexes C1 et C2 nous remarquons la présence de nombreuses interactions entre les orbitales LP ou σ et σ^* des molécules invitées et la molécule hôte.

Pour le complexe C1

Les énergies d'interaction sont comprises entre 0,13 et 6,11 kcal / mol dans l'orientation A et entre 0,14 et 4,40 kcal / mol dans l'orientation B.

Lorsque L-Gln joue le rôle de donneur de protons plusieurs interactions sont observées, les plus importantes sont les suivantes:

- Pour l'orientation A, la première interaction est localisée entre LP(O152) et σ^* (C36-H121) positionnée à 2,0 Å avec une énergie d'interaction $E^{(2)}$ égale à 6,11 kcal/mol et la deuxième située entre LP(O153) et σ^* (C29-H111) positionnée à 2,4 Å avec une énergie estimée à 1,54 kcal/mol (voir *Tableau III.6*).
- Pour l'orientation B, la première interaction observée entre LP(O153) et σ^* (C31-H109) positionnée à 2,2 Å avec une énergie d'interaction $E^{(2)}$ égale à 4,40 kcal/mol, la deuxième se situe entre LP(O152) et σ^* (C29-H111) positionnée à 2,1 Å avec une énergie égale à 3,88 kcal/mol et la troisième située entre LP(O153) et σ^* (C36-H121) positionnée à 2,4 Å avec une énergie estimée à 1,39 kcal/mol.

Tableau III.6: Orbitales donneuses d'électrons, orbitales acceptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour le complexe C1 (orientation A et orientation B).

Donneur	Accepteur	$E^{(2)} \text{ B97-D3}$	$d (\text{\AA})$
<i>Orientation A</i>			
σ (C36-H121)	σ^* (C150-O152)	0,14	2,0
LP (O152)	σ^* (C36-H121)	6,11	2,0
LP (O153)	σ^* (C29-H111)	1,54	2,4
σ (C150-O152)	σ^* (C56-H123)	0,13	2,9
<i>Orientation B</i>			
LP (O152)	σ^* (C22-H101)	0,16	2,9
LP (O152)	σ^* (C24-H99)	1,07	2,4
LP (O152)	σ^* (C29-H111)	3,88	2,1
LP (O153)	σ^* (C31-H109)	4,40	2,2
LP (O153)	σ^* (C36-H121)	1,39	2,4
LP (O164)	σ^* (C72-H83)	0,51	2,6
σ (C150-O152)	σ^* (C29-H111)	0,14	2,1

Pour le complexe C2

Les énergies d'interaction sont comprises entre 0,77 et 5,90 kcal / mol dans l'orientation A' et entre 1,01 et 1,08 kcal / mol dans l'orientation B'.

Lorsque le L-Met joue le rôle de donneur de protons plusieurs interactions sont observées, les plus importantes sont les suivantes:

- Pour l'orientation A' (**Tableau III.7**), la première interaction est localisée entre LP(O153) et σ^* (C68-H93) positionnée à 2,0 Å avec une énergie d'interaction $E^{(2)}$ égale à 5,90 kcal/mol et la deuxième située entre LP(N149) et σ^* (C49-H133) positionnée à 2,7 Å avec une énergie estimée à 0,77 kcal/mol.

Les résultats obtenus par QTAIM indiquent que l'augmentation des valeurs de la densité d'électrons est accompagnée par une diminution dans la longueur X...H-Y (**Tableau III.8**).

Les résultats présentent une étude précise des interactions de liaison hydrogène responsables de la stabilité des complexes d'inclusion.

D'après ces résultats nous pouvons conclure que les liaisons hydrogène joue un rôle important dans la stabilité des complexes d'inclusion.

Tableau III.8: Analyse topologique de densité d'électrons ρ et de la Laplacien $\nabla^2\rho$ en (au) au PCL, les distances interatomiques et l'ellipticité ε obtenus avec les calculs DFT (B97-D3/6-31G*).

interaction	Distance(Å)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	α_1	α_2	α_3	ε
<i>L-Gln (Orientation A)</i>							
O152···H123	2,88	0,0259	0,0994	-0,0335	-0,0332	0,1662	0,0090
O153···H111	2,37	0,0075	0,0288	-0,0070	-0,0063	0,0121	0,1111
<i>L-Gln (Orientation B)</i>							
O152···H99	2,37	0,0199	0,0710	-0,0238	-0,0235	0,1185	0,0127
O153···H121	2,42	0,0106	0,0375	-0,0105	-0,0096	0,0576	0,0937
O164···H183	2,55	0,0078	0,0275	-0,0069	-0,0067	0,4114	0,0298
<i>L-Met (Orientation A')</i>							
O153···H93	2,033	0,0022	0,0079	-0,0015	-0,0014	0,0107	0,0714
<i>L-Met (Orientation B')</i>							
O153···H101	2,50	0,0079	0,0303	-0,0071	-0,0069	0,04441	0,0289
O153···H89	2,56	0,0068	0,0263	-0,0058	-0,0056	0,0378	0,0357

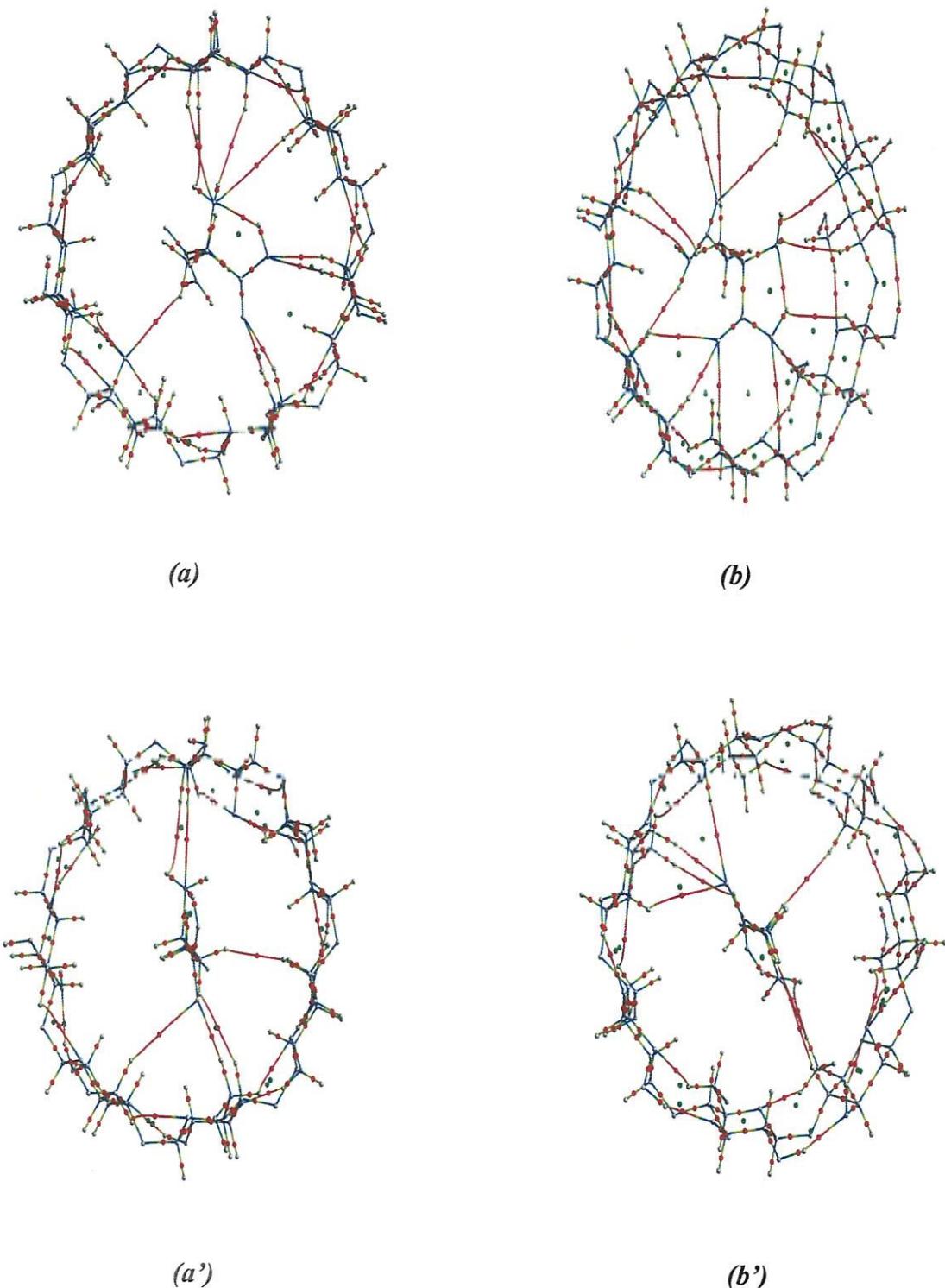


Figure III.10: Graphique moléculaire du complexe C1 ((a) orientation A, (b) Orientation B) et du complexe C2 ((a') orientation A', (b') orientation B') optimisés par B97-D3/6-31G*.

III.3.7. Les déplacements chimiques

La méthode GIAO (Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge) implémentée dans le logiciel Gaussian 09 a été utilisée pour les calculs RMN de proton (^1H) en utilisant la théorie de la densité B97-D3/6-31G*. Les effets du solvant ont été pris en compte en utilisant la méthode CPCM pour l'eau comme solvant. Les déplacements chimiques (δ) sont calculés en soustrayant les déplacements chimiques des molécules étudiées à ceux du tétraméthyl silane TMS (comme référence).

Les calculs RMN des complexes d'inclusion C1 et C2 dans l'eau pour les orientations les plus favorables sont présentés dans les *Tableaux III.9 et III.10*.

Comme on peut le voir d'après les *Tableaux III.9 et III.10*, La complexation de la β -CD avec les deux molécules invitées (L-Gln et L-Met) provoque des changements dans les déplacements chimiques des protons appartenant à la molécule β -CD et / ou invitées. Le changement des déplacements chimiques des protons calculés des invités isolés et dans les complexes, est un indice de formation des complexes d'inclusion entre les deux acides aminés et la β -CD.

Tableau III.9: Déplacements chimiques (ppm) de L-Gln avant et après complexation (*Orientation B*) calculés par la méthode GIAO au niveau B97-D3/6-31G*.

Déplacement chimiques (ppm)			
L-Gln			
proton	δ (L-Gln libre) calculé	δ (L-Gln dans le complexe) calculé	δ (L-Gln dans le complexe) Experimental [7]
H158	3.39	3.97	3.5-3.6
H 159	2.66	2.07	2.2-2.3
H 160	1.79	2.84	2.2-2.3
H 161	2.35	2.84	1.9-2.0
H 162	2.19	2.84	1.9-2.0
β -CD			
proton	δ (β -CD libre) calculé	δ (β -CD dans le complexe) calculé	δ (β -CD dans le complexe) Experimental [7]
H 3	4.28	3.75	3.59-3.64
H 5	4.28	3.75	3.53-3.56

Tableau III.10: Les déplacements chimiques (ppm) de L-Met avant et après complexation (*Orientation B'*) calculés par la méthode GIAO au niveau B97-D3/6-31G*.

Déplacement chimiques (ppm)			
L-Met			
protons	δ (L-Met libre) calculé	δ (L-Met dans le complexe) calculé	δ (L-Met dans le complexe) Experimental [7]
H 157	3.39	3.77	3.6-3.7
H 158	2.66	1.96	1.8-2.0
H 159	1.79	2.96	1.8-2.0
H 160	2.35	3.30	2.45-2.47
H 161	2.19	3.14	2.45-2.47
H 162	2.32	2.55	1.8-2.0
H 163	1.99	2.15	1.8-2.0
H 164	2.32	2.55	1.8-2.0
β -CD			
protons	δ (β -CD libre) calculé	δ (β -CD dans le complexe) calculé	δ (β -CD dans le complexe) Experimental [7]
	4.28		
H 3	4.28	3.76	3.58-3.64
H 5		3.76	3.54-3.56

Nous avons illustré sur la *Figure III.11* une comparaison entre les déplacements chimiques théoriques et expérimentaux pour les deux complexes. Nous avons remarqué que la plus grande différence dans les valeurs δ est observée dans les protons H161 et H162 pour le complexe C1 et H159, H160 et H163 pour le complexe C2.

Cependant, une bonne concordance entre les déplacements chimiques expérimentaux [7] et calculés est observée pour la plupart des protons, ainsi nous pouvons affirmer que la capacité prédictive de la méthode B97-D3/6-31G*/ GIAO est satisfaisante pour nos complexes.

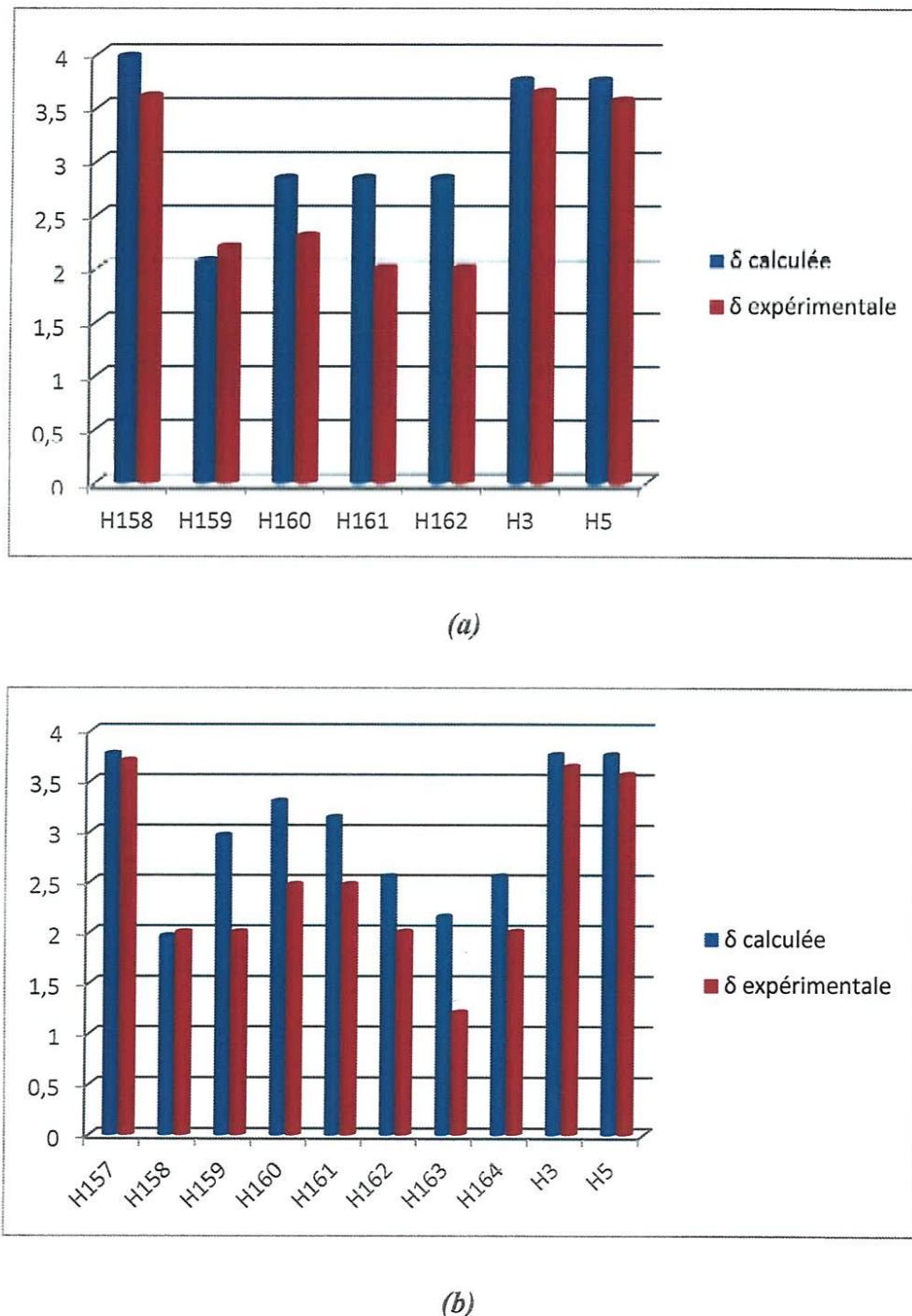


Figure III.11: Une comparaison entre les déplacements chimiques théoriques et expérimentaux pour les deux complexes C1 (a) et C2 (b).

Références bibliographiques

- [1]. Hyperchem, Relaeze 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc. **2002**.
- [2]. Version 6.0, Cambridge software.
- [3]. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E.
- [4]. Abdelkrim Guendouzi, Sidi Mohamed Mekelleche, Houari Brahim. J. Incl Phenom Macrocycl Chem. **89**, **2017**, 143-155.
- [5]. S. F. Boys, F. Bernardi. Mol. Phys. **19**, **1970**, 553-566. .
- [6]. S. Simon, M. Duran, J. J. Dannenberg. J. Chem. Phys. **105**, **1996**, 11024-11031.
- [7]. Mitali Kundu, Subhadeep Saha, Mahendra Nath Roy. J. Mol. Liq. **240**, **2017**, 570-577.
- [8]. M. Karelson, V. S. Lobanov, R. Katrizky. Chem. Rev. **96**, **1996**, 1027-1043.
- [9]. S. K. Saha, P. Ghosh, A. Hens, N. C. Murmu, P. Banerjee. Phys. E: Low Dimens. Syst. Nanostruct. **66**, **2015**, 332–341.
- [10]. Q. Z. Liu, Y. Wang, L. Qiu, T. F. Wang, S. N. Luo, H. L. Yuan, J.G. Lin. J. Struct. Chem. **56**, **2015**, 1313-1324.
- [11]. Ö. Tamer, D. Avcı, Y. Atalay. J. Appl. Spectroscopy. **80**, **2014**, 971- 982.
- [12]. R. F. W. Bader. Atoms in Molecules. Oxford University Press, Oxford, **1990**.
- [13]. V. Luana, A. Costales, P. Mori-Sánchez, A. M. Pendas. J. Phys. Rev. B **55**, **1997**, 4285-4297 J. Phys. Chem. B **107**, **2003**, 4912–4921.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans ce travail nous avons réalisé une étude théorique sur le processus d'inclusion de deux acides aminés L-Glutamine et L-Méthionine dans la β -cyclodextrine, en se basant sur des résultats expérimentaux qui montrent une inclusion de stœchiométrie 1:1.

Tout d'abord, nous avons réalisé une recherche conformationnelle avec la méthode B97-D3/6-31G* pour localiser les structures de plus basses énergies. Les résultats obtenus confirment que les orientations B et B' (les molécules invitées sont insérées avec le groupement COO⁻ vers les hydroxyles primaires de la β -CD) sont plus favorables que les orientations A et A' (les molécules invitées sont insérées avec le groupement COO⁻ vers les hydroxyles secondaires de la β -CD). La comparaison des valeurs énergétiques des quatre orientations étudiées, montre que l'énergie de complexation la plus négative est obtenue pour l'orientation B. Cela montre que l'orientation préférée est adoptée dans le complexe C1.

Les valeurs les plus importantes des écarts énergétiques entre les énergies des orbitales frontières sont obtenues dans l'orientation B pour le complexe C1 et l'orientation B' pour le complexe C2. Ce qui constitue une seconde confirmation de la meilleure stabilité des complexes formés dans les orientations B et B' déduites des énergies de complexation.

Les potentiels chimiques (μ) pour les quatre orientations dans les deux complexes C1 et C2 sont négatifs; cela suggère que la complexation de L-Gln et L-Met dans la cavité de la β -CD est un phénomène spontané.

Les résultats de l'indice global d'électrophilicité, montrent que les orientations B et B' sont les plus électrophiles. La comparaison des quatre orientations montre que l'orientation B du complexe C1 est qualifié le plus électrophile.

À partir des résultats des paramètres géométriques, nous avons constaté que le L-Gln et le L-Met dans les complexes ont complètement modifié leurs géométries initiales. Une grande distorsion des angles dièdres par rapport aux autres paramètres a également été trouvée. Les modifications des structures géométriques indiquent que le L-Gln et le L-Met adoptent des conformations spécifiques à l'intérieur de la cavité de la β -CD menant à la formation des complexes d'inclusions stables.

Le calcul des charges atomiques, montre que lorsque les molécules invitées interagissent avec la β -CD, leurs distributions de charges changent.

L'analyse des orbitales naturelle de liaison (NBO) et l'analyse topologique de la densité électronique dans le cadre de la théorie des atomes dans les molécules (AIM) montre que les interactions des liaisons d'hydrogène entre les molécules invitées (L-Gln, L-Met) et la molécule hôte (β -CD) jouent un rôle important dans la stabilisation des complexes d'inclusion.

Enfin, la comparaison des valeurs des déplacements chimiques (δ) de L-Gln, L-Met et β -CD dans les complexes C1 et C2 pour les structures les plus favorables obtenus avec la méthode des orbitales invariantes de Gauge (GIAO) montre un bon accord avec les données expérimentales de RMN de proton.