

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Thèse de Doctorat

Présentée à l'Université de Guelma

Faculté des Sciences et Technologies

Département de : **Génie des Procédés**

Spécialité : **Chimie Industrielle**

Présenté par : **DJEMIL Rayenne**

Etude par modélisation moléculaire des complexes d'inclusion des neurotransmetteurs par cyclodextrine

JURY

Président :	Nouar. L	Pr. Université de Guelma
Directeur de Thèse :	Khatmi D.E.	Pr. Université de Guelma
Examineurs :	Belkhiri. L	Pr. Université de Constantine
	Ouddai. N	Pr. Université de Batna

2012

Remerciements

*Je souhaite remercier en premier lieu mon directeur de thèse, **Mr le professeur KHATMI Djameleddine**, pour tous les précieux conseils qu'il m'a donné. Je lui suis également reconnaissante pour sa disponibilité, ses qualités pédagogiques et scientifiques. J'ai beaucoup appris à ces côtés et je lui adresse toute ma gratitude.*

*Mes remerciements les plus chaleureux sont adressés à **Mme NOUAR Leila**, professeur à l'université de Guelma, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de présider ce jury.*

*Je voudrais remercier les rapporteurs de cette thèse **Mr. BELKHIRI Lotfi**, professeur à l'université Mentouri Constantine et **Mme. OUDDAI Nadia** professeur à l'université de Batna, pour l'honneur qu'ils me font d'avoir acceptés d'examiner mon travail.*

*Je remercie cordialement **Melle. Nigri Soraya** et **Mme Laachi Nadia**, pour leurs soutiens moraux et leurs aides précieuses.*

A la Mémoire de Ma Chère Mère

A Mon Père

A Mon Cher Mari

A mes deux Poussins

A toute Ma Famille

Je dédie Ce Modeste Travail

liste des schémas et figures

n°	Intitulé de la figure	Page
01	Différents couches et niveaux théoriques de la méthode ONIOM	64
02	Schéma de la transmission synaptique (A, B: neurones).	71
03	Classification des neurotransmetteurs en fonction de leurs structures chimiques	72
04	Structure générale des catécholamines	72
05	Structure de la dopamine	73
06	Structure de la norépinephrine	74
07	structure de l'épinephrine	75
08	Structure de la sérotonine	76
09	Structure de l'acide ascorbique	77
10	la biosynthèse des catécholamines	77
11	Biosynthèse de la sérotonine	78
12	réaction d'oxydation des catécholamines	79
13	mécanisme d'oxydation simultanée de la DA et de AA	80
14	Représentations chimiques des cyclodextrines naturelles	81
15	les deux orientations d'un neurotransmetteur à partir de la partie large de la cavité cyclodextrine: a) orientation Head et b) orientation Tail	94
16	Géométrie de la dopamine	96
17	Géométrie de la noradrénaline	96
18	Géométrie de l'adrénaline	96
19	Energies d'interaction des complexes d'inclusion dopamine / β CD à différentes positions Z (Å) pour les orientations Head et Tail utilisant la méthode.PM6	97
20	Energies d'interaction des complexes d'inclusion noradrénaline / β CD à différentes positions Z (Å) pour les orientations Head et Tail utilisant la méthode.PM6	98

n°	Intitulé de la figure	Page
21	énergies d'interaction des complexes d'inclusion épinéphrine / β CD à différentes positions Z (Å) pour les orientations Head et Tail utilisant la méthode.PM6	98
22	les énergies de complexation et la différence d'énergie entre H-T avec et sans correction des trois catécholamines obtenues par la méthode HF	100
23	Géométries des complexes DA / β CD optimisées avec la méthode ONIOM: a)orientation Head b) orientation Tail	102
24	Géométries des complexes EP / β CD optimisées avec la méthode ONIOM: a)orientation Head b) orientation Tail	105
25	Géométrie du complexe Head NA / β CD optimisée avec la méthode ONIOM	107
26	Energies d'interaction des complexes d'inclusion sérotonine/ β CD à différentes positions Z (Å) pour les orientations Head et Tail utilisant la méthode.PM6	108
27	Géométries des complexes S / β CD optimisées avec la méthode ONIOM: a) orientation Head b) orientation Tail	110
28	Energies d'interaction des complexes d'inclusion acide ascorbique/ β CD à différentes positions Z (Å) pour les orientations Head et Tail utilisant la méthode.PM6	111
29	Géométries des complexes AA / β CD optimisées avec la méthode ONIOM: a) orientation Head b) orientation Tail	114
30	Performances de différentes fonctionnelles utilisées dans l'approche ONIOM pour la détermination des énergies de complexation	118
31	Représentation des orbitales frontieres HOMO et LUMO du complexe DA/ β -CD (Head) optimisé avec la méthode ONIOM (B3LYP/6-31G(d) : B3LYP/3-21G*)	122
32	Représentation des orbitales frontieres HOMO et LUMO du complexe DA/ β -CD (Head) optimisé avec la méthode ONIOM (WB97X-D/6-31G(d) : WB97X-D/3-21G*)	122
33	réaction schématique entre la DA et la β -CD	124
34	Variation d'énergie de complexation calculée par ONIOM et celle par le modèle	129
35	l'erreur relative calculée pour chaque complexe par les différents modèles	130

liste des Tableaux

n°	Titre du Tableau	page
01	les énergies de complexation de HF/3-21G* et la ONIOM (B3LYP/6-31G (d): HF/3-21G*) des complexes d'inclusion β CD/ DA, β CD/ EP et β CD/ NA	99
02	orbitales donneurs d'électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$, distances et angles pour les orientations Head and Tail (DA)	101
03	orbitales donneurs électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergies correspondants $E^{(2)}$, distances et angles pour les orientations Head and Tail (EP/ β -CD)	104
04	orbitales donneurs d'électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$, distances et angles pour les orientations Head et Tail queue. (NA/ β -CD)	106
05	énergies de complexation des complexes d'inclusion β CD/ S obtenus avec HF/3-21G* et ONIOM (B3LYP/6-31G (d): HF/3-21G*)	108
06	orbitales donneurs d'électrons, les orbitaux accepteurs d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$, les distances et les angles pour orientations Head and Tail β CD/ S	109
07	Energies de complexation obtenues avec HF/3-21G* et ONIOM (B3LYP/6-31G (d): HF/3-21G*) des complexes d'inclusion β CD/ AA.	112
08	orbitales donneurs d'électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$, distances et angles pour orientation Head β CD/ AA.	113
09	Les orbitals donneurs d'électrons, orbitals accepteurs d'électrons et énergies $E^{(2)}$ correspondantes, distances et angles pour l'orientation Tail. β CD/ AA	113
10	Energies ONIOM du complexe DA/ β -CD et énergies de déformation de la molécule invitée et la molécule hôte calculées pour les deux orientations à différentes fonctionnelles	116

n°	Titre du Tableau	page
11	Les énergies (HOMO et LUMO) et l'écart énergétique HOMO-LUMO (E_g) de la dopamine, la β -cyclodextrine et leurs complexes d'inclusion	120
12	Energies de solvation du complexe DA/ β -CD obtenues avec la méthode B3LYP/3-21G*	123
13	Propriétés électroniques et hydrophobiques des catécholamines et indolamines calculées B3LYP/6-31G(d)	126
14	Analyse des variances	128
15	Propriétés statiques des modèles à 3 variables	129

liste des abréviations

AM1: Austin Model 1

B3LYP: Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr

B97D: Grimme's functional including dispersion

BMK: Boese- Martin

CASSCF: Complete Active Space SCF

CCSD. : Coupled- Cluster Singles and doubles

CCSDT: Coupled- Cluster Singles, doubles and triples

CCSDTQ: Coupled- Cluster Singles, doubles, triples and quadruples

CD : Cyclodextrin

CI: Configuration Interaction

CLOA: Combinaison lineaire d'Orbitales Atomiques

CNDO: Complete Neglect of Differential Overlap

CPCM: Conductor like polarized continuum model

CPU: Central Processing Unit

DEF: Deformation Energy

DFA: Density Functional Approximation

DFT: Density Functional Theory

DFT-D: Density Functional Theory- Dispersion

DZP: Double Zeta Polarized

GABA: Gamma- AminoButyric Acid

GGA: General Gradient Approximation

HCTH: Handy's family of functionals

HF: Hartree-Fock

HLA: Halogene link Atom

INDO: intermediate Neglect of Differential Overlap

INDO/s: Spectroscopic Intermediate Neglect of Differential Overlap

IPCM: Isodensity polarized continuum model

KS-DFT: Kohn-Sham DFT

LA; link Atom

LAC: Link Atoms Connections

LAH: Link Atom Hosts

LDA: local density approximation

LR: long range

LSCF: Local Self Consistent Field

LSDA: Local Spin Density Approximation

LYP: Lee Yang Parr

M05-2X: Minnesota Family of the hybrid functionals of Truhlar and Zhao

M06-2X: Minnesota Family the hybrid functionals of Truhlar and Zhao

MBPT: Many Body Perturbation theory

MCSCF: multiconfigurations SCF

MM: Mécanique moléculaire

MO: Molecular Orbital

MNDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap

MPn : Moller Plesset d'ordre n

MRCI: multireference Configuration Interaction

NBO: Natural Bond Orbital

NDDO: Neglect Diatomic Differential Overlap

OL: Orbitale localisée

ONIOM: Our Own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics

PBE: Perdew Burke Ernzerhof

PM3: Parametric Method 3

PM6: Parametric Method 6

PW91: Perdew- Wang 1991

QM/MM: Quantum mechanics/ Molecular mechanics

RHF: restricted hartree-Fock

RSHX: exchange-only range separated hybrid

ROHF restricted Open-shell Hartree-Fock

SCF: self consistent Field

SR: Short range

UHF: unrestricted Hartree-Fock

VSXC: van Voorhis and Scuseria's τ -dependent gradient-corrected correlation functional

ω B97X-D: Head-Gordon's family of functionals- empirical dispersion

WFT: Wave Function theory

ZDO: Zero Differential Overlap

ZPE: Zero Point Energy

Résumé

Dans ce travail, nous avons étudié la complexation de molécules neurotransmetteurs (les catécholamines DA, NA et A et la sérotonine (S) ainsi que l'acide ascorbiques AA) avec la β -cyclodextrine via la méthode ONIOM.

Le minimum préliminaire obtenu par la méthode semi empirique PM6 subit une optimisation par la méthode hybride QM/QM' avec différentes fonctionnelles appartenant à la méta-GGA et DFT-D. La méthode WB97X-D s'est avérée la fonctionnelle la plus performante dans le calcul des énergies de complexation et de déformation.

L'influence de différentes propriétés électroniques et stériques des neurotransmetteurs et de leurs complexes d'inclusion sur la stabilité de ces derniers a été examinée par régression linéaire. Une bonne corrélation a été trouvée entre l'énergie de complexation et les énergies HOMO et LUMO.

Abstract

In this work, we studied the complexation of neurotransmitter molecules (catecholamines DA, NA and A, serotonin (S), and ascorbic acid, AA) with β -cyclodextrin via the ONIOM method.

The minimum obtained by the preliminary semi-empirical PM6 method undergoes a hybrid optimization method QM / QM 'with different functionals belonging to the meta-GGA and DFT-D. The method WB97X-D was the best performing functional in the calculation of complexation and deformation energies.

The influence of different electronic properties, and steric neurotransmitters and their inclusion complexes on the stability of the latter was examined by linear regression. A good correlation was found between complexation energy and the HOMO and LUMO energies.

ملخص

في هذا البحث قمنا بدراسة تكوين معقدات الإدخال بين جزئيات نواقل عصبية (الدوبامين و النورادرينالين و الأدرينالين و السيروتونين و حمض الاسكوربيك) مع جزيئة β - ديكستريين الحلقي باستعمال طريقة ONOIM.

تم الحصول على الحد الأدنى لهذه المعقدات بالطريقة الشبه التجريبية PM6 ثم اخضعت للتحسين بالطريقة الهجينة QM \ QM' باستعمال مختلف الدوال التابعة لصنف meta-GGA و DFT-D. أثبتت الطريقة Wb97X-D أنها الأكثر نجاعة في حساب طاقات الإدخال و التشويه.

كما تم فحص تأثير مختلف الخصائص الالكترونية و الفراغية لهذه النواقل العصبية و معقداتها على استقرار هذه الأخيرة بواسطة النموذج التقريبي الخطي. اتضح أن العلاقة جيدة بين طاقة الإدخال و الطاقات HOMO و LUMO.

Sommaire

Sommaire

<i>Introduction Générale</i>	01
------------------------------------	----

Chapitre I : Les Méthodes Quantiques

<i>Introduction</i>	05
---------------------------	----

1. <i>Définition de l'Hamiltonien</i>	07
---------------------------------------------	----

2. <i>La Fonction d'Onde</i>	07
------------------------------------	----

3. <i>Equations de Roothaan</i>	11
---------------------------------------	----

4. <i>Méthodes Post Hartree-Fock</i>	14
--------------------------------------------	----

4.1. <i>Méthodes d'interaction de Configuration (CI)</i>	14
----------------------------------------------------------------	----

4.2. <i>Méthodes Multiconfigurations SCF (MCSCF)</i>	15
------------------------------------------------------------	----

4.3. <i>Méthodes multireference (MRCI)</i>	16
--------------------------------------------------	----

4.4. <i>Méthodes mini Body Perturbation Theory (MBPT)</i>	16
-----------------------------------------------------------------	----

5. <i>Les Méthodes Semi empiriques</i>	18
----------------------------------------------	----

6. <i>La Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)</i>	20
--------------------------------------------------------------------	----

6.1. <i>Equation de Kohn-Shan</i>	21
-----------------------------------------	----

6.2. <i>Approximation de la densité Locale (LDA)</i>	25
------------------------------------------------------------	----

6.3. <i>Approximation des Gradients Généralisés GGA</i>	28
---------------------------------------------------------------	----

6.4. <i>Fonctionnelles Hybrides</i>	31
-------------------------------------------	----

6.4.1. <i>Les Fonctionnelles Hybrides Long-Range (LC)</i> ...	33
---------------------------------------------------------------	----

6.4.2. <i>Les Schémas DFT-D</i>	40
---------------------------------------	----

6.4.3. <i>La M06-2X</i>	41
-------------------------------	----

Sommaire

7. Les Méthodes Hybrides : ONIOM (QM : MM) et QM/QM....	46
7.1. QM/MM.....	47
7.2. ONIOM.....	49
7.3. La Couverture des Liaisons Coupées.....	52

Chapitre II : Les Neurotransmetteurs

1. Introduction.....	60
2. Les Neurotransmetteurs.....	61
3. Différents Neurotransmetteurs.....	61
3.1. Les Catécholamines	
3.1.1. La Dopamine.....	63
3.1.2. La Noradrénaline (Norépinephrine).....	64
3.1.3. L'adrénaline (épinéphrine).....	65
3.2. La Sérotonine	66
3.3. L'acide Ascorbique.....	67
3.4. La Biosynthèse des Catécholamines.....	67
3.5. La Biosynthèse des Sérotonine.....	68
4. Méthodes de Détermination des Neurotransmetteurs.....	69
5. Les Cyclodextrines.....	71
6. Applications de la Cyclodextrine dans la détection des Neurotransmetteurs	73

Sommaire

Chapitre III : Résultats & Discussion

Introduction

1. Les Méthodes quantiques en chimie des Cyclodextrines	
1.1. Les Méthodes semi empiriques.....	78
1.2. Les Méthodes <i>ab initio</i> et DFT.....	79
1.3. Les Méthodes Hybrides.....	80
2. Le Modèle Moléculaire.....	82
2.1. Construction du Modèle.....	82
2.2. Recherche du Minimum.....	83
3. Résultats de Calculs	
3.1. Famille des Catécholamines.....	85
3.2. La Sérotonine	97
3.3. L'Acide Ascorbique.....	102
3.4. Application de la méthode ONIOM sur le modèle β -CD/DA	
3.4.1. Performance des différentes fonctionnelles.....	106
3.4.2. Effet de solvant.....	113
3.4.3. Validation des résultats.....	114
3.5. Relation des propriétés électroniques, stériques et hydrophobes sur la stabilité des complexes d'inclusion des neurotransmetteurs avec la β -CD	115
Conclusion et Perspectives.....	124

Introduction Générale

Introduction Générale

Introduction Générale

Plusieurs articles relate et signale quelques erreurs trouvés dans la description énergétique de la DFT appliquée à des systèmes organiques et cela a perturbé la communauté des chimistes organiciens. La perturbation est d'autant plus grande, en particulier pour les utilisateurs de la fonctionnelle B3LYP, qui l'utilise malheureusement comme « boîte noire », a donné quelques imprécisions de taille dans l'estimation des chaleurs de formation, des énergies de liaisons, des énergies relatives et les géométries moléculaires de quelques corps organiques. Parmi les points faibles aussi de la méthode B3LYP on peut citer les prédictions des systèmes non liants reliés par des liaisons non covalentes, à titre d'exemple les systèmes de la chimie supramoléculaire tel que les complexes d'inclusion et enfin les interactions de Van der Waals qui sont totalement dans les versions classiques et n'ont été pris en compte clairement que dans le cadre de la DFT-D.

De nouvelles fonctionnelles ont été construites telles que, la famille des Minnesota (M05, M06, M08 et M11), ω B97X-D et qui ont permis de réduire considérablement ces erreurs et fournir des prédictions plus précises.

Le développement exponentiel de l'outil informatique et les ordinateurs équipés de processeurs de type « corps duo » sont devenus bon marché, les RAM abondantes et pas chères, ont rendu possible l'accomplissement de calcul assez sophistiqué sur de gros systèmes.

Au départ, en 2002, quand on a commencé les calculs sur des systèmes « hôte-invité », on pouvait faire uniquement des calculs de mécanique moléculaire. Puis, les optimisations avec des méthodes semi empiriques est devenu possible. Pour les méthodes ab initio, on se limitait uniquement à des calculs de single point. Ce n'est qu'à partir de 2008 que des optimisations avec les méthodes DFT et ab initio ont pu être effectuées, malheureusement avec de petites bases de type 3-21 G*.

Introduction Générale

Avec l'arrivée de la méthode ONIOM nous avons pu élever la base de la molécule invitée, pour atteindre la 6-31G(d) et en conservant une base de 3-21G* pour la cyclodextrine. Le coût computationnel est raisonnable et ne dépassait pas les cinq jours dans les pires des cas.

Il faut signaler ici que le coût computationnel de l'optimisation de ces systèmes, avec une méthode de DFT ou ab initio utilisant une base 6-31G(d), est de trente jours, ce qui est considéré comme très long.

Le choix de la méthode ainsi que le coût computationnel ont été un souci particulièrement important dans nos recherches entreprises où il faut s'assurer à chaque fois du meilleur ajustement précision de la méthode et coût computationnel. Une autre difficulté rencontrée dans ces recherches, est la rareté des données expérimentales d'ordre structurales des complexes d'inclusion étudiés. Les expérimentalistes citent entre autres des difficultés de solubilité pour des expériences RMN et la difficulté d'obtenir des mono cristaux pour ces complexes d'inclusion. Cela les a amenés à proposer que des images et schéma sur laquelle sont situés les différentes parties de la molécule invitée par rapport à la cavité de la cyclodextrine et la grande et petite périphérie, sans données de détails supplémentaires.

Par ce travail nous visons à trouver la meilleure fonctionnelle de DFT pour décrire précisément les complexes d'inclusion en utilisant l'approche ONIOM2 pour assurer un coût computationnel raisonnable. Le choix des molécules invitées, s'est porté sur les molécules neurotransmetteurs, de molécules simples comportant des fonctions organiques pouvant établir des liaisons d'hydrogène et donner des interactions de Van der Waals et la manifestation de la hydrophobicité est assurée par le noyau aromatique du neurotransmetteur.

Introduction Générale

Dans la pratique, la formation des complexes d'inclusion entre une molécule neurotransmetteur et la cyclodextrine, sert comme moyen d'analyse de ces neurotransmetteurs car ils réagissent différemment à la cyclodextrine.

Les neurotransmetteurs étudiés dans cette thèse sont, la dopamine, la noradrénaline, l'adrénaline, la sérotonine et l'acide ascorbique. Comme molécule hôte nous avons utilisé la β cyclodextrine.

La formation des modèles de complexes d'inclusion est effectuée avec une recherche manuelle est systématique, qui consiste à explorer l'espace conformationnel selon un axe passant par le centre de la cavité de la cyclodextrine et sur lequel est déplacée la molécule neurotransmetteur. Dans chaque déplacement, effectué par pas de 1Å, la molécule est tournée par un angle égal à 10°. Ce déplacement de la molécule neurotransmetteur génère un nombre de conformations qu'on optimise avec la méthode PM6. Une fois l'optimum obtenu, la géométrie est réoptimisée avec la méthode ONIOM2 en utilisant différentes fonctionnelles de DFT.

Les géométries obtenues sont analysées en détails et une analyse NBO permettrait, à l'aide des valeurs de l'énergie de stabilisation, de déterminer les différentes interactions intermoléculaires.

Les valeurs calculées des énergies de complexation et de déformation des complexes obtenus seront la base sur laquelle les performances des fonctionnelles utilisées, ont été relaté.

L'approche QSAR a été utilisée dans le but de proposer un modèle reliant l'énergie de complexation aux différentes propriétés électroniques et structurales, appelée dans le jargon de la chimie supramoléculaire « driving forces ».

Introduction Générale

Cette thèse est divisée en trois chapitres précédés d'une introduction générale.

Chapitre 1 : consacré à des rappels des différentes méthodes quantiques, semi empiriques, ab initio et les méthodes hybrides sur lesquelles s'appuient nos travaux

Chapitre 2 : dédié aux neurotransmetteurs, dont on a présenté la famille des catécholamines et des indolamines, les cyclodextrines et un aperçu bibliographique sur l'application des CDs dans la détection de ces molécules

Chapitre 3 : consacré à l'étude théorique des complexes d'inclusion des neurotransmetteurs avec la β -CD et aux résultats de calculs obtenus par la modélisation moléculaire

Et on termine par une conclusion générale.

Chapitre 1

La Modélisation Moléculaire
Historique & développement

Les Méthodes Quantiques

Introduction

L'équation de Schrödinger ^[1] est l'équation fondamentale de la mécanique quantique [eq.1.1]. Sa forme dépendante du temps est:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) + \mathcal{V} \right] \Psi(r,t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(r,t)}{\partial t} \dots \dots \dots (1.1)$$

Cette équation représente le déplacement d'une particule caractérisé par la fonction d'onde Ψ sous l'influence d'un potentiel électrostatique \mathcal{V} d'un noyau en fonction des coordonnées de l'espace et du temps. Cette fonction d'onde Ψ n'a pas de sens physique, en revanche son carrée conjuguée $\Psi\Psi^*$ symbolise la probabilité de présence de la particule dans un volume donné.

Pour un système donné, dans un état stationnaire, c'est-à-dire d'énergie constante, l'équation (1.1) prend la forme aux valeurs propres suivante (équation.1.2):

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \dots \dots \dots (1.2)$$

L'équation de Schrödinger n'a de solution exacte que pour quelques cas simples, et sous certaines conditions, appelées conditions aux limites, tel que :

- une particule dans une boîte de potentiel
- l'oscillateur harmonique
- une particule dans une sphère
- l'atome d'hydrogène et les hydrogénoïdes

Cependant, pour les atomes polyélectroniques et les molécules, les solutions sont approchées par des méthodes d'approximations.

Dans cette partie théorique, il a été choisi de décrire la théorie quantique ainsi que les différentes méthodes de calcul.

Tout d'abord le spin, omis dans l'expression générale de l'Hamiltonien, est incorporé et transformant ainsi la fonction d'onde d'orbitale dépendante seulement de la seule coordonnée en une fonction spin-orbite dépendante des coordonnées de position et de spin qu'on écrit de la manière suivante:

$$\psi(r, s) = \psi(r) \psi(s) \dots \dots \dots (1.3)$$

r et **S** sont les coordonnées respectives d'espace et de spin.

La partie électronique est séparée de la partie nucléaire dans l'équation de Schrödinger (approximation de Born Oppenheimer ^[2], $\frac{m_p}{m_e} = 1836$) Cela conduit à écrire:

$$\Psi_{tot} = \Psi_{(électrons)} + \Psi_{(noyaux)} \dots \dots \dots (1.4)$$

$$E_{tot} = E_{(électrons)} + E_{(noyaux)} \dots \dots \dots (1.5)$$

$$\hat{H}_{éle} \Psi_{éle}(r, R) = E_{eff}(R) \Psi_{éle}(r, R) \dots \dots \dots (1.6)$$

$\hat{H}_{éle}$: L'Hamiltonien électronique

$\Psi_{éle}(r, R)$: La fonction d'onde dépendant des coordonnées de l'électron et du noyau

$E_{eff}(R)$: L'énergie effective dépendant des coordonnées du noyau.

La définition de l'Hamiltonien et le choix de la fonction d'onde (avec ses paramètres variables) sont les deux premières étapes de la résolution de l'équation de Schrödinger (méthodes ab initio). Puis, dans le but d'obtenir la fonction d'onde capable de minimiser l'énergie du système une méthode d'approximation (méthode variationnelle) ^[3] est appliquée. Autrement dit, la résolution de l'équation de Schrödinger (1.6) conduit à l'énergie et à la fonction d'onde du système pour une configuration donnée.

1. Définition de l'Hamiltonien

Pour une molécule contenant n électrons et N noyaux l'Hamiltonien s'écrit :

$$H_e(\vec{r}, \vec{R}) = \sum_{\mu=1}^N \frac{1}{2} \Delta_{\mu} - \sum_{i=1}^n \sum_{\mu=1}^N \frac{Z_i}{r_{i\mu}} + \sum_{\mu < \nu = 1}^N \frac{1}{r_{\mu\nu}} \dots\dots (1.7)$$

A vrai dire, le dernier terme biélectronique, empêche la séparation de l'équation de Schrödinger en n équations monoélectroniques et rend impossible sa résolution d'une manière exacte. La raison pour laquelle il est l'objet de différentes approximations, et selon la forme adoptée, on parlera de méthodes semi empiriques ou ab initio. Pour les calculs ab initio, ils peuvent se faire soit dans le cadre de la théorie de Hartree-Fock (HF) [4-6] basée sur un modèle à particule indépendante, soit de manière plus précise en tenant compte de la corrélation instantanée existante entre les mouvements des électrons, méthodes post HF.

2. La fonction d'onde

La forme fonctionnelle la plus appropriée de la fonction d'onde pour un système polyélectronique à couches fermées qui satisfait le principe d'antisymétrie [7,8], est la forme d'un déterminant de Slater [9,10]. En notant respectivement ϕ_k et $\overline{\phi_k}$ les deux spins-orbitales $\phi_k \alpha$ et $\phi_k \beta$, la fonction polyélectronique Φ s'écrit :

$$\Phi_D = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1)\overline{\phi_1(1)} \phi_2(1)\overline{\phi_2(1)} \dots \phi_{N/2}(1)\overline{\phi_{N/2}(1)} \\ \phi_1(2)\overline{\phi_1(2)} \phi_2(2)\overline{\phi_2(2)} \dots \phi_{N/2}(2)\overline{\phi_{N/2}(2)} \\ \dots\dots\dots \\ \phi_1(N)\overline{\phi_1(N)} \phi_2(N)\overline{\phi_2(N)} \dots \phi_{N/2}(N)\overline{\phi_{N/2}(N)} \end{vmatrix} \dots\dots (1.8)$$

Ou encore, de façon abrégée :

$$\Phi = |\phi_1 \bar{\phi}_1 \phi_2 \bar{\phi}_2 \phi_3 \bar{\phi}_3 \dots \phi_{N/2} \bar{\phi}_{N/2}| \dots \dots \dots (1.9)$$

En définissant pour chaque électron du système un Hamiltonien de cœur, noté h, et évoluant dans le champ des noyaux:

$$h(\mu) = \frac{1}{2} \Delta_\mu - \sum_{i=1}^M \frac{Z_i}{r_{i\mu}} \dots \dots \dots (1.10)$$

L'Hamiltonien $H_e(\vec{r}, \vec{R})$ (eq. 1.7) devient:

$$H_e(\vec{r}, \vec{R}) = \sum_{\mu=1}^N h(\mu) + \sum_{\mu < \nu} \frac{1}{r_{\mu\nu}} \dots \dots \dots (1.11)$$

L'énergie du système est calculée, dans la plupart des cas, au moyen de l'intégrale (en notation de Dirac) $E = \langle \Phi | H_e | \Phi \rangle$, Φ étant normée. L'expression de l'énergie du système peut se mettre sous forme d'une somme de contributions des différentes interactions, en considérant que l'interaction d'échange est reliée aux électrons à spin parallèles qui représente seulement la moitié des interactions coulombiennes:

$$E = \sum_{k=1}^{N/2} \left[2h_{kk} + \sum_{l=1}^{N/2} 2J_{kl} - K_{kl} \right] \dots \dots \dots (1.12)$$

h_{kk} , $2J_{kl}$ et K_{kl} étant respectivement les intégrales moléculaires de cœur, coulombienne et d'échange telles que :

$$h_{kk} = \langle \phi_k | h | \phi_k \rangle \dots \dots \dots (1.13)$$

$$J_{kl} = \langle \phi_k | V_l | \phi_k \rangle \dots \dots \dots (1.14)$$

$$K_{kl} = \langle \phi_k | K_l | \phi_k \rangle \dots \dots \dots (1.15)$$

J_l est l'opérateur de Coulomb représentant le potentiel causé par l'électron en ϕ_l :

$$J_l(1) = \int |\phi_l(2)|^2 \frac{1}{r_{12}} dr_2 \dots \dots \dots (1.16)$$

Et K_l représente l'opérateur d'échange, n'a pas d'équivalent classique et il provient de l'application du principe de Pauli sur la fonction $\phi_k(1)$.

$$K_l(1) = \int \phi_l(2) \frac{1}{r_{12}} dr_2 P_{12} \phi_l(2) \dots \dots \dots (1.17)$$

Avec P_{12} opérateur de permutation des électrons 1 et 2.

L'énergie (1.12) calculée avec la méthode de variations conduit au maximum de l'énergie exacte du système et sa minimisation par rapport à ces fonctions monoélectroniques donne un

jeu optimal des ϕ_k . Cela se traduit par l'annulation de la variation de l'énergie au premier ordre, $\delta E=0$ avec le respect de la condition d'orthonormalité des OM (1.18):

$$\langle \phi_k | \phi_l \rangle = \delta_{kl} \dots \dots \dots (1.18)$$

Avec δ_{kl} symbole de Kronecker tel que : $\delta_{kl}=1$ si $k=l$ et $\delta_{kl}=0$ si $k \neq l$.

Il s'agit là, d'un problème de recherche d'extremum avec contrainte, résolvait généralement avec la méthode des multiplicateurs de Lagrange. Dans cette approche, la dérivée de la fonction à minimiser est ajoutée aux dérivées de la contrainte, multipliée par une constante nommée, multiplicateur de Lagrange.

On aboutit alors, aux équations satisfaites par les ϕ_k minimisant E. Ces équations, dans lesquelles F est un opérateur monoélectronique et les ϵ_{kl} multiplicateurs de Lagrange, s'écrivent:

$$F\phi_k = \sum_l \epsilon_{lk} \phi_l \dots \dots \dots (1.19)$$

Une transformation unitaire des OM, laissant Φ et E inchangées, peut être appliquée afin de diagonaliser la matrice des multiplicateurs de Lagrange; ϵ_{lk} étant noté ϵ_k , on obtient alors l'expression classique des équations HF ^[4,5]:

$$F\phi_k = \epsilon_k \phi_k \dots \dots \dots (1.20)$$

Avec

$$F = h + \sum_l (2J_l - K_l) \dots \dots \dots (1.21)$$

Où,

$$F = h + G \dots\dots (1.22)$$

L'opérateur monoélectronique de Fock (F) est l'Hamiltonien effectif d'un électron pour un système polyélectronique et qui est exprimé en somme de deux opérateurs, l'opérateur (G) décrivant la répulsion électronique moyenne de la théorie HF et l'opérateur h qui décrit l'énergie cinétique de l'électron et son énergie potentielle d'interaction avec le noyau.

Les expressions précédentes montrent que F dépend de toutes les OM occupées, qui sont, elles, à déterminer. Un processus itératif appelé méthode de champs auto cohérent ou SCF (self consistent Field) est utilisée pour résoudre les équations de Hartree-Fock (1.20).

Tout d'abord, un jeu de solutions d'essais ϕ_k à l'équation HF est obtenu par des méthodes spécifiques qui sont utilisées pour le calcul des intégrales de Coulomb et d'échange. Ensuite, un nouveau jeu d'orbitale ϕ_k est obtenu par la résolution des équations HF et qui seront utilisés dans l'itération suivante. Ainsi, la méthode SCF affine graduellement les orbitales ϕ_k , vers des valeurs énergétiques les plus basses jusqu'au point où les valeurs énergétiques restent inchangées. On dira alors que le système a convergé.

3. Equations de Roothaan

La décomposition de ϕ_k sur une base complète de fonctions connues ramène le problème de détermination des ϕ_k à celui du calcul des coefficients numériques du développement des

ϕ_k sur la base. On appelle l'énergie de Hartree-Fock (ou limite HF) l'énergie totale du système sur une telle base complète. Les ϕ_k sont prises généralement sous la forme d'une combinaison linéaire (CL) d'un nombre fini n d'orbitales atomiques (OA) χ_r (approximation CLOA) ^[11-13] :

$$\phi_k = \sum_r^n \chi_r c_{rk} \dots\dots (1.23)$$

Dans ces conditions, les équations HF prennent la forme matricielle suivante, constituant les équations de Roothaan ^[14,15]:

$$FC_K = e_k SC_k \dots\dots (1.24)$$

F et S représentent respectivement les matrices de Fock et des intégrales de recouvrement dont les éléments s'écrivent :

$$S_{rs} = \langle \chi_r | \chi_s \rangle \dots\dots (1.25)$$

Et

$$F_{rs} = h_{rs} + \sum_p^n \sum_q^n P_{pq} \left[(rs|pq) - \frac{1}{2}(rq|ps) \right] \dots\dots (1.26)$$

Avec

$$h_{rs} = \langle \chi_r | \chi_s \rangle \dots\dots (1.27)$$

$$P_{pq} = 2 \sum_k^{N/2} c_{pk} c_{qk} \dots \dots \dots (1.28)$$

$$(rs|pq) = \langle \chi_r(1)\chi_p(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_s(1)\chi_q(2) \rangle \dots \dots \dots (1.29)$$

L'expression (1.28) est celle de l'élément P_{pq} de la matrice P appelée matrice de densité car elle détermine la valeur de la densité électronique en tout point de l'espace.

La résolution des équations de Roothaan, pseudo-problème aux valeurs propres, conduit à n ϕ_k et $n e_k$, les matrices F et S étant de dimension n. On obtient autant d'OM ϕ_k qu'il y a d'OA χ_r dans la base. Pour un système à couches complètes comportant N électrons seules $\frac{N}{2}$ les OM de plus basses énergies sont occupées à l'état fondamental. Dans ce cas, la méthode HF utilisée est dite avec contrainte de spin et notée RHF (restricted Hartree-Fock).

Les OM inoccupées restantes sont des OM virtuelles susceptibles d'être utilisées par la description d'états excités de la molécule ^[16].

Pour des systèmes à couches ouvertes (radicaux et biradicaux), on peut utiliser le formalisme UHF (unrestricted Hartree-Fock) ^[17] qui consiste à décrire les électrons de spin α et β à l'aide de fonctions d'espace différentes. De tels systèmes peuvent être également étudiés avec la méthode ROHF (restricted Open-Shell Hartree-Fock) ^[18]. Dans ce cas, on aura une double occupation des niveaux; les deux électrons d'un niveau doublement occupé sont décrits par des OM différentes.

L'énergie totale SCF obtenue sera d'autant plus proche de la limite Hartree-Fock que la base d'OA utilisée sera étendue, cette même limite n'étant pas atteinte qu'avec une base complète. Au niveau SCF, à l'aide d'une base judicieusement choisie, on peut obtenir une description satisfaisante des propriétés moléculaires. Par contre, les grandeurs caractérisant un phénomène physique accompagné de la formation ou de la rupture d'une liaison, telles que les énergies de réaction expérimentales sont imputables au modèle sur lequel est basée la méthode de Hartree-Fock.

4. Méthode post Hartree-Fock

Les méthodes post HF constitue une amélioration des méthodes HF. Elles prennent en compte la corrélation électronique, qui a été négligée dans le déterminant de Slater construit dans l'approximation orbitalaire de la théorie HF. Elle représente mieux les répulsions entre électrons par rapport à la méthode HF ou ils sont simplement moyennés. L'énergie de corrélation est la différence entre l'énergie exacte et l'énergie HF de la molécule. Les électrons sont corrélés à double titre. Ils se repoussent parce qu'ils sont chargés négativement et quand ils ont le même spin. A courte distance, la corrélation est dite « dynamique », et la probabilité de trouver deux électrons proches l'un de l'autre est surestimée. A longue distance, dites « non dynamique » sous estime les longueurs de liaison. De ces faits et malgré sa faible valeur, la corrélation électronique aura son importance surtout dans le cas des réactions chimiques et les gros systèmes.

La corrélation peut être calculée de différentes manières:

4.1 Méthodes d'interaction de configuration (CI) ^[19,20] :

Le système est décrit avec une fonction d'onde Ψ , combinaison linéaire de plusieurs déterminants de Slater représentant l'état fondamental (fonction de référence) et différents états excités déduits du déterminant de l'état fondamental par déplacement des électrons d'OM initialement occupée dans des OM initialement vacantes.

$$\Psi = \sum_K c_K \Phi_K \dots\dots\dots (1.30)$$

Le développement de la fonction d'onde à l'infini conduirait à une énergie exacte du système. Du fait que le nombre de déterminants étant limité, l'énergie obtenue reste supérieure à l'énergie exacte du système. Deux problèmes limitent son application aux gros systèmes. i) un nombre considérable de configurations pour un calcul précis sont nécessaires, ii) la convergence est lente.

4.2 Méthodes multiconfigurations SCF (MCSCF) :

Le système est décrit aussi par une fonction analogue à celle utilisée dans le cas d'une CI. Cependant, l'optimisation concernera les coefficients de la fonction Ψ mais aussi ceux des orbitales atomiques intervenant dans l'écriture des orbitales moléculaires.

La méthode MCSCF ^[21,22] la plus utilisée est la méthode CASSCF (Complete Active Space SCF) ^[23,24] dans laquelle les OM entrant dans l'écriture des déterminants de Slater sont séparés en deux catégories: les OM doublement inactives ou vacantes dans tous les déterminants des configurations, sont obtenus en excitant les électrons appartenant à l'espace actif (une CI complète).

Les OM constituant l'espace actif proviennent généralement des combinaisons des orbitales atomiques de valence des atomes constituant l'espace étudié. Il faut signaler aussi que pour des molécules de grande taille, le nombre de configurations considérées est très élevé et en conséquence un tel calcul devient tellement prohibitif.

4.3 Méthode MRCI (multireference)

Elle combine à la fois la méthode MCSCF ^[21,22] et la méthode CI traditionnelle ^[19,20]. En effet, la première étape consiste à effectuer un calcul MCSCF qui permet d'obtenir une fonction d'onde, combinaison linéaire de déterminants de Slater dont les coefficients sont optimisés. A partir de la fonction obtenue (fonction multi référence) qui décrit l'état fondamental, on génère des états mono et di-excités qui serviront à un calcul CI. A l'issue du calcul, la fonction d'onde finale aura également pris en compte des triples et quadruples excitations.

4.4 Méthode Mini Body Perturbation theory (MBPT)

Elle améliore la méthode HF au moyen de la théorie des perturbations utilisant le formalisme Moller-Plesset, généralement noté MPn ^[25], n étant un entier représentant l'ordre de la perturbation considérée qui varie généralement de 2 à 6. Dans cette méthode l'Hamiltonien non perturbé lui est ajouté des perturbations de différents ordres.

$$H = H^0 + \lambda V \dots \dots \dots (1.31)$$

H étant l'Hamiltonien du système à N électrons et V opérateur de perturbation.

L'opérateur Hamiltonien d'ordre zéro est égale à la somme :

$$H^0 = \sum_{i=1}^N F(i) \dots\dots (1.32)$$

H étant l'Hamiltonien du système à N électrons, l'opérateur de perturbation V s'écrit :

$$V = H - H^0$$

Les méthodes MP2 (perturbation d'ordre 2) et MP4 (perturbation d'ordre 4) sont les plus fréquemment utilisées.

La fonction corrélée s'écrit dans ce cas :

$$\Psi = e^T \phi \dots\dots (1.33)$$

Avec ϕ fonction HF

T opérateur, somme d'un ensemble d'opérateurs :

$$T = T_1 + T_2 + T_3 + \dots + T_N \dots\dots (1.34)$$

On a,

$$\Psi = \left[1 + T_1 + T_2 + T_3 + \frac{1}{2}(T_1 + T_2 + T_3)^2 + \frac{1}{6}(T_1 + T_2 + T_3)^3 \right] \phi \dots\dots (1.35)$$

Cette fonction contient des simples, des doubles, des triples excitations mais aussi des excitations d'ordres supérieurs.

C'est ainsi qu'on parlera d'une méthode CCSD (coupled cluster simples et doubles excitations) si le développement est limité à T2, CCSDT (simples, double et triples excitations) ^[26] ou CCSDTQ (simples, doubles, triples et quadruples excitations) ^[27-30].

L'expression de l'énergie obtenue est alors :

$$E = \langle \phi | e^{-T} H e^T \phi \rangle \dots \dots \dots (1.36)$$

5. Les méthodes semi empiriques

Dans les méthodes décrites précédemment, le calcul des intégrales biélectroniques $(rs|pq)$ entrant dans l'expression des éléments de la matrice de Fock F définies par la relation (1.24), prend beaucoup de temps. Si N est la dimension de la base, le nombre d'intégrales biélectroniques s'élève à N^4 , ce qui limite très vite la taille des molécules étudiées à l'aide de ce type de méthodes. Leur remplacement par des paramètres expérimentaux a donné naissance aux méthodes semi-empiriques. Actuellement, même si la puissance des ordinateurs est sans cesse croissante, ces méthodes restent encore utilisées, notamment pour les systèmes de très grande dimension. L'une des premières méthodes semi empirique, est la méthode de Huckel ^[13], qui possède actuellement plusieurs versions, repose sur une approximation trop exagérée ou toutes les intégrales bi électroniques sont négligées. Bien qu'elle soit toujours implantée dans les différents programmes de calcul, elles sont rarement utilisées.

Les méthodes semi empiriques sont fondées sur deux types d'approximations : la première est basée l'approximation de recouvrement différentiel nul (Zero Differential overlap) (ZDO) ^[31]. Cette approximation consiste à négliger le recouvrement différentiel entre deux orbitales

atomiques r et s dès lors qu'elles sont différentes (CNDO) ou qu'elles sont portées par des atomes différents (NDDO), ce qui s'écrit :

$$\chi_r(1)\chi_s(1)d\tau_1 = 0 \quad r \neq s \dots\dots\dots (1.37)$$

avec $d\tau = \overrightarrow{dr_1} = dx_1 dy_1 dz_1$

Cette approximation permet une réduction drastique du nombre d'intégrales biélectroniques à calculer, les intégrales restantes étant estimées empiriquement.

La méthode CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) a été proposée par Pople, Santry et Segal en 1995^[32-34]; dans cette méthode, comme son nom l'indique, tous les recouvrements différentiels sont négligés. Elle n'est pratiquement plus utilisée aujourd'hui.

La méthode NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) ^[35-38] est une méthode dans laquelle seuls les recouvrements diatomiques différentiels sont négligés. Dans ces conditions, les seules intégrales biélectroniques non nulles sont du type $(rr|tt)(rs|rs), \dots$, les orbitales r et s étant portées par le même centre. Plusieurs techniques, qui diffèrent par le mode d'évaluation empirique des intégrales non négligées, dérivant de cette méthode. Les plus connues de ces techniques sont AM1 ^[39], PM3 ^[40-42] et PM6 ^[43]. Elles permettent l'étude semi-quantitative de problèmes de structures et de réactivité.

La méthode INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) ^[44] est basée sur les approximations CNDO, mais les intégrales monoélectroniques de type $(rs|rs)$ ne sont pas

négligées. Elle a donné naissance à la méthode INDO/S qui est encore utilisé dans le domaine de la spectroscopie.

6. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité ou DFT (Density Functional Theory) constitue actuellement l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques de la structure électronique de la matière^[45-51]. Elle a eu une attention particulière ces derniers temps en particulier dans les gros systèmes se trouvant à l'état fondamental et elle est devenue la théorie de structure électronique la plus populaire en raison surtout de l'excellent rapport coût-performance^[52].

La DFT trouve ses origines dans le modèle de Thomas et Fermi à la fin des années 1920^[53], qui ont montré que les propriétés électroniques peuvent être décrite en terme de fonctionnelle de la densité électronique. Néanmoins il faudra attendre le milieu des années 1960 avec les contributions de Hohenberg^[54], Kohn et Sham^[55] pour que soit établi le formalisme théorique sur le quel repose la méthode DFT.

Dans la DFT la fonction d'onde polyélectronique avec ces $3N$ variables (N nombre de particules du système) est remplacée par la densité électronique qui possède 3 variables, et qui constitue donc, une simplification importante dans le traitement.

De plus, la précision des résultats obtenus ainsi que les performances calculatoires de toutes les méthodes basées sur la DFT en font actuellement un outil incontournable pour le calcul des propriétés moléculaires.

La dépendance de l'énergie par rapport à la densité n'est toutefois pas connue, mais la valeur exacte de la densité conduit au minimum de l'énergie du système. L'énergie est une fonctionnelle de la densité.

La DFT est fondée sur deux théorèmes établis par Hohenberg et Kohn en 1964^[56] : Le premier s'annonce comme suit: *pour un système électronique décrit par un Hamiltonien H (1.7), le potentiel $V_{ext}(\vec{r})$ est déterminé, à une constante près, par la densité électronique $\rho_{ext}(\vec{r})$* ^[2].

Dans le cas d'une molécule, le potentiel extérieur est le potentiel d'attraction électrons-noyaux qui définit la nature du système polyélectronique de manière complète. Ce théorème indique donc que toute observable moléculaire découle de la connaissance de la densité électronique car elle détermine l'Hamiltonien du système.

Le second théorème indique *que toute densité électronique approchée d'un état fondamental non dégénéré conduit à une borne supérieure de l'énergie exacte du système.*

Pour accéder à l'énergie de l'état fondamental, le principe variationnel^[3] (minimisation de l'énergie totale du système) peut être appliqué relativement à $\rho_{ext}(\vec{r})$ tout comme il l'est pour la fonction d'onde Ψ dans le cadre des méthodes de type ab initio ou semi empirique.

6.1 Equation de Kohn-Sham (KS)

Ces auteurs considèrent un système fictif d'électrons non interagissant dont la densité électronique est égale exactement à celle du système réel. La fonction d'onde exacte d'un tel système fictif est un produit antisymétrisé (déterminant de Slater) de spin-orbitales. Par hypothèse, les fonctions d'espace étant notées ϕ_k , on a :

$$\rho(r) = \sum_{k=1}^n |\phi_k(\vec{r})|^2 \dots\dots\dots (1.38)$$

Dans ces conditions, Kohn et Sham ^[55] ont montré que l'énergie électronique de l'état fondamental du système réel prend la forme suivante :

$$E = \frac{1}{2} \sum_k \int \phi_k(\vec{r}) \nabla^2 \phi_k(\vec{r}) d\vec{r} - \sum_i \int \frac{Z_i}{|\vec{R}_i - \vec{r}|} \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' + E_{xc} |\rho| \dots\dots\dots (1.39)$$

Dans cette expression, le premier terme représente l'énergie cinétique du système fictif, souvent notés, $T_s |\rho|$ le second est l'énergie d'attraction électrons-noyaux, $V_{en} |\rho|$ le troisième terme est l'énergie de répulsion coulombienne interélectronique classique $J|\rho|$ et, le dernier terme, l'énergie d'échange et de corrélation qui regroupe toutes les interactions électroniques non classiques :

$$E|\rho\rangle = T_s|\rho\rangle + V_{en}|\rho\rangle + J|\rho\rangle + E_{xc}|\rho\rangle \dots \dots (1.40)$$

L'énergie qui apparait dans la théorie HF, représente la stabilisation énergétique relativement au modèle classique, du fait de la prise en compte du principe de Pauli. En effet, deux électrons de même spin ne peuvent se trouver au même point de l'espace, ce qui entraîne une diminution de la répulsion électronique relativement au modèle classique dans lequel on ne tient pas compte de ce principe.

L'énergie du système étant donnée par l'expression, l'application du principe variationnel par rapport aux fonctions ϕ_k conduit aux équations de Kohn-Sham (KS) :

$$\left(-\frac{1}{2}\Delta + \sum_i \frac{Z_i}{|\vec{R}_i - \vec{r}|} + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + V_{xc}|\rho\rangle \right) \phi_k(\vec{r}) = \varepsilon_k \phi_k(\vec{r}) \dots \dots (1.41)$$

Soit :

$$H_{KS}(\vec{r})\phi_k(\vec{r}) = \varepsilon_k \phi_k(\vec{r}) \dots \dots (1.42)$$

On notera que les équations KS ne diffèrent des équations HF, que par le potentiel d'échange-corrélation V_{xc} qui remplace le potentiel d'échange $-\sum_l K_l$

Dans la mesure où le potentiel d'échange-corrélation $V_{xc}[\rho]$ dérivée fonctionnelle de $E_{xc}[\rho]$ est exact, la résolution de ces équations permet d'obtenir la densité électronique exacte et donc l'énergie exacte du système. Cette résolution s'effectue de manière itérative selon un processus self consistent (SCF) analogue à celui utilisé dans la théorie de HF.

En général, les fonctions monoélectroniques (OM ϕ_k de KS) sont exprimées sous la forme de combinaisons linéaires d'orbitales atomiques.

L'énergie du système polyélectronique est la somme de plusieurs termes s'exprimant comme des fonctionnelles de la densité ρ , et notamment $E_{xc}[\rho]$, sont malheureusement inconnues et sans doute inaccessibles.

Il est donc nécessaire d'approximer ce potentiel de corrélation-échange :

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \dots \dots \dots (1.43)$$

Avec $T[\rho]$ énergie cinétique du système réel,

$V_{ee}[\rho]$ Énergie de répulsion interélectronique totale.

La performance de la DFT repose principalement sur le degré d'approximation de la fonctionnelle d'échange-corrélation $E_{xc}[\rho]$. Trouver la meilleure approximation ou la forme exacte de $E_{xc}[\rho]$ est l'un des objectifs les plus importants dans la recherche en DFT. Un nombre considérable de chercheurs se sont lancés dans cette quête.

Au final une très grande variété d'approximations ont été développées, s'étalent de l'approximation simple de la densité locale LDA qui implique seulement la densité des électrons ρ aux GGA approximations du gradient généralisé ou le gradient de la densité $\nabla\rho$ a été introduit pour modeler le caractère non homogène des systèmes chimiques moléculaires. Puis, une nouvelle génération de fonctionnelles, appelées « méta GGA » incluant le laplacien de la densité $\nabla^2\rho$, et/ou la densité d'énergie cinétique, a attiré une attention croissante. Présentant l'information semi-locale ou non locale comparées aux approximations précédentes, ces fonctionnelles « méta GGA » sont prometteurs.

6.2 Approximation de la densité locale (LDA)

Introduction

Elle est basée sur l'utilisation du modèle du gaz uniforme d'électrons et constitue l'approche la plus simple pour exprimer l'énergie d'échange-corrélation. Cette approximation est appelée « Local Density Approximation (LDA)» et a donné les premiers grands succès de la DFT en physique du solide. Ce succès peut être attribué au fait que la LDA contient la plupart des propriétés de la fonctionnelle exacte de l'énergie d'échange-corrélation.

La LDA :

Un gaz uniforme d'électrons est un système polyélectronique idéalisé de densité homogène et constante, plongé dans un milieu isotrope de charge positive assurant l'électronneutralité.

En LDA, l'énergie d'échange-corrélation s'écrit comme suit :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \epsilon_{XC}^{unif}(\rho(r)) \dots (1.44)$$

Où ϵ_{XC}^{unif} est l'énergie d'échange-corrélation par particule d'un gaz uniforme d'électron avec une densité ρ .

La LDA est équivalent à diviser l'espace 3D en petits éléments de volume dr^3 , ou la densité électronique est considérée comme constante à l'intérieur de chaque élément de volume. Pour avoir une meilleure approximation de ϵ_{XC}^{unif} elle est divisée en deux parties, l'une pour l'échange ϵ_X^{unif} et une pour la corrélation ϵ_C^{unif} .

$$\epsilon_{XC}^{unif}(\rho) = \epsilon_X^{unif}(\rho) + \epsilon_C^{unif}(\rho) \dots\dots (1.45)$$

L'énergie d'échange $\epsilon_X^{unif}(\rho)$ pour un gaz uniforme est connue exactement, elle est égale à :

$$\epsilon_X^{unif}(\rho) = \left(\frac{3}{4}\right)^{1/3} \rho^{1/3}(r) \dots\dots (1.46)$$

Pour ce qui concerne l'énergie de corrélation, une expression analytique couramment utilisée a été mise au point en 1980 par Vosko, Wilk et Nusair ^[57] d'électrons en méthode de Monté Carlo quantique :

$$\epsilon_c|\rho| = \epsilon_c^{VWN}|\rho| \dots\dots (1.47)$$

Une expression équivalente pour cette fonctionnelle de corrélation a été établie par Perdew et Wang (PW91).

L'utilisation de ces deux fonctionnelles d'échange et de corrélation décrites ci-dessus constitue l'approximation dite de la densité locale (LDA). Une expression pour l'énergie de corrélation a été proposée par Vosko, Wilk et Nussair en 1980 qui l'ont ajustée sur des valeurs obtenues par calculs quantiques de Monté Carlo réalisés par Ceperley et Alder^[58,59].

Au fur à mesure de son utilisation, les chimistes se sont vite rendu compte que la fonctionnelle LDA avait quelques défauts. Ainsi, l'énergie totale des atomes est moins bonne et que les géométries étaient moins précises que ceux obtenues par la théorie Hartree-Fock. Ces erreurs sont du certainement à la partie d'échange, la partie la plus importante dans l'énergie échange-corrélation, de la LDA.

Deux stratégies ont été développées pour améliorer les performances de la DFT.

La première, celle de Alex Becke, consiste à proposer une formule empirique contenant quelques paramètres ajustés sur des données expérimentales, avec l'inconvénient d'obtenir des fonctionnelles adaptées seulement aux applications pour lesquelles ont été développées.

La deuxième manière, celle de John Perdew, est de concevoir une forme mathématique satisfaisant le plus grand nombre possible de conditions théoriques de la fonctionnelle exacte de l'énergie échange-corrélation. Cette approche n'assume pas « l'applicabilité chimique » de la fonctionnelle développée.

Heureusement, ces deux philosophies, de Becke et Perdew, sont compatibles et peuvent être mélangées. Ainsi, des fonctionnelles ont pu être triées en combinant la partie d'échange et la partie corrélation développées par les différents groupes

De manière générale, la séparation de l'énergie d'échange-corrélation en ses deux parties respectives a été conservée pour le développement de ces fonctionnelles. Dans la pratique,

chaque partie se fait d'une manière indépendante. L'importance de l'énergie d'échange dans l'énergie échange-corrélation et aussi à la difficulté de représenter l'énergie de corrélation, ont conduit à un développement d'un nombre assez élevé de fonctionnelle d'échange par rapport à l'énergie de corrélation.

6.3 Approximation des gradients généralisés (GGA)

L'approche LDA est basée sur le modèle de gaz uniforme d'électrons or tous les systèmes réels sont inhomogènes et la densité électronique varient dans l'espace (lorsqu'on passe d'une couche électronique à une autre, ou lorsqu'on passe d'un atome à un autre dans une molécule). Une manière de modeler le caractère non homogène et non local est d'introduire la dépendance d'un paramètre non local qui est le gradient de la densité. Ce qui se traduit par exprimer la fonctionnelle d'échange-corrélation en fonction de la densité électronique et de son gradient $\nabla\rho(\mathbf{r})$:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int \epsilon_{xc}^{GGA}[\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\mathbf{r})] d\mathbf{r} \dots\dots (1.48)$$

ϵ_{xc}^{GGA} est la densité d'énergie d'échange-corrélation. La difficulté réside dès lors dans la recherche d'expression analytique de ϵ_{xc}^{GGA} .

L'introduction explicite de termes en $\nabla\rho(\mathbf{r})$ améliore très sensiblement les performances de la méthode. A titre d'exemple, la GGA estime correctement les énergies de liaison dans les molécules alors que la LDA les surestime.

L'énergie d'échange associée à une fonctionnelle GGA s'exprime généralement sous la forme:

$$E_x^{GGA} = E_x^{LDA} - \int F(s) \rho^{4/3} s(\vec{r}) dr \dots \dots (1.49)$$

$$avec s(\vec{r}) = \frac{|\nabla\rho(\vec{r})|}{\rho^{4/3}(\vec{r})}$$

$s(\vec{r})$ est une quantité sans dimension appelée gradient de densité réduit.

A la différence de la LDA, où l'on peut assumer qu'il n'existe qu'une seule forme, les GGA, regroupent de nombreuses fonctionnelles, tant pour l'échange que pour la corrélation. Parmi les plus connues, la fonctionnelle d'échange proposée par Becke en 1988 ^[60] :

$$F^{B88} = \frac{\beta s^2}{1+6\beta s \sinh^{-1} s} \dots \dots (1.50)$$

$$avec \beta = 0.0042$$

Cette fonctionnelle représente la correction de gradient à apporter à l'énergie d'échange LDA.

Pour la fonctionnelle de corrélation, en 1986, Perdew ^[61] a proposé le développement suivant :

$$F^{P86} = \left[1 + 1.296 \left(\frac{s}{\rho}\right)^2 + 14 \left(\frac{s}{\rho}\right)^4 + 0.2 \left(\frac{s}{\rho}\right)^6 \right]^{1/15} \dots \dots (1.51)$$

$$avec \rho = (24\pi^2)^{1/3}$$

Cette fonctionnelle représente la correction de gradient à apporter à l'énergie de corrélation LDA.

La fonctionnelle GGA combinant les deux corrections précédentes, celles de Becke pour l'échange et de Perdew pour la corrélation constitue la fonctionnelle BP88^[60,61]. Il en existe d'autres, dont celle de Perdew-Wang (PW91)^[62]. Les bonnes performances de ces deux fonctionnelles en notamment en chimie organométallique sont bien établies. Depuis, les deux écoles, celle de Perdew et Becke, vont développer des fonctionnelles selon leurs propres approches.

Dans la course à la fonctionnelle divine, deux critères de performance, qui ne reflètent pas entièrement les performances d'une fonctionnelle mais permet d'avoir une vue d'ensemble, ont été utilisés:

- Prédiction des énergies d'atomisation pour évaluer les énergies.
- Les longueurs de liaisons pour évaluer les géométries.

Il a été constaté que l'utilisation d'une fonctionnelle GGA n'améliore pas essentiellement les résultats par rapport à la LDA. Forte de cette constatation, des voies nouvelles ont été explorées pour améliorer ces fonctionnelles.

La première a consisté à améliorer le concept de base des GGA, comme par exemple, l'amélioration de P88 à PW91 puis PBE (1996)^[63] ou en introduisant plus de paramètres empiriques comme HCTC (1997) avec 18 paramètres.

Une deuxième voie a été suggérée par Becke en 1993^[64] en utilisant la théorie de la connexion adiabatique, où il montra que si une fraction de « l'exacte » énergie d'échange Hartree-Fock est introduite, les résultats obtenus seront plus précis. Cette méthode a pris le nom de « fonctionnelles hybrides » et a connue depuis, un très grand succès.

La troisième voie, suivie en parallèle des développements des fonctionnelles hybrides, à savoir, en plus de la dépendance du gradient de la densité de l'énergie de corrélation, l'introduction de la dépendance du laplacien de la densité $\nabla^2 \rho$ et/ou de la densité de l'énergie cinétique τ . Les type de fonctionnelles sont regroupées sous l'appellation méta-GGA dans le sens qu'elles vont au-delà de la GGA, on les appelle aussi les fonctionnelles « dépendantes ».

6.4 Fonctionnelle hybrides

Une fonctionnelle hybride est un élément d'une classe d'approximations à la fonctionnelle d'échange-corrélation, introduite par Axel Becke en 1993^[64], utilisée au sein de la DFT. La caractéristique de ces fonctionnelles est d'avoir une partie d'échange basée sur la méthode HF dépendante des orbitales alors que la partie de corrélation est basée sur une autre approche (ab initio ou semi empirique). Elles sont considérées comme les fonctionnelles les plus précises. Ces fonctionnelles vise à corriger l'erreur de l'auto-interaction (interaction de l'électron avec lui-même) et la mauvaise représentation de corrélation non-locale des approximations classiques de la DFT (LDA et GGA), dans lesquelles elles ne sont pas prise en compte. Ces deux dernières conduisent à une délocalisation électronique trop importante, et donc la mauvaise représentation des propriétés de certains matériaux comme les oxydes de transition.

La construction des fonctionnels hybrides est basée sur deux considérations. La première est que l'énergie d'échange (E_x) est plus importante que celle de corrélation, (E_c) avec $E_c=10\% E_x$ (l'énergie d'échange-corrélation est égale à $(E_x + E_c)$). La seconde est que si la DFT conduit à une surestimation de grandeurs et la méthode HF à une sous estimation, alors la fonctionnelle exacte d'échange doit contenir une partie de l'échange HF.

Dans ces fonctionnelles, on introduit un certain pourcentage de l'échange « exact » calculable en théorie de HF. Becke a proposé l'expression suivante de l'énergie d'échange et de corrélation, qualifiée d'hybride car elle prend en compte l'énergie d'échange exacte HF ainsi que l'énergie d'échange et de corrélation DFT :

$$E_{hybride}^{xc} = c_{HF}E_{HF}^x + c_{DFT}E_{DFT}^{xc} \dots \dots \dots (1.52)$$

Les paramètres c_{HF} et c_{DFT} étant des constantes à déterminer.

Ainsi par exemple, une fonctionnelle de type Becke à trois paramètres peut s'écrire de la façon suivante :

$$E_{B3LYP}^{xc} = E_{LDA}^x + c_0(E_{HF}^x - E_{LDA}^x) + c_x \Delta E_{DFT}^x + E_{VWN3}^c + c_c(E_{LYP}^c - E_{VWN3}^c) \dots \dots \dots (1.53)$$

Becke a déterminé les valeurs des trois paramètres de façon à reproduire aux mieux les énergies de liaison d'une série de molécules de référence et propose les valeurs suivantes :

$$c_0 = 0.20, c_x = 0.72 \text{ et } c_c = 0.81.$$

Les méthodes hybrides de la DFT qui combine la KS-DFT avec la théorie de la fonction d'onde (WFT) est le meilleur moyen ajustant le coût-efficacité pour incorporer le trou de corrélation dans la DFA.

L'exactitude des résultats obtenus par des fonctionnelle hybrides est remarquable, ainsi pour la B3LYP [64], une combinaison de la fonctionnelle d'échange B88 [60] et la fonctionnelle LYP [65] de corrélation a donné de meilleurs résultats que la MP2 pour des systèmes fortement liés.

A cause de la grande flexibilité de la B97^[66] et qui a mené à une exactitude impressionnante pour la thermochimie. D'autres fonctionnelles hybrides ont été développées reposant sur le même principe et qui ont données de résultats tout à fait précis, telles que VSXC^[67], B97-1, B97-2, B97-3, BMK^[68], la famille HCTH^[69] et la famille Minisota...

6.4.1 Les fonctionnelles hybrides Long-Range (LC) :

La nature localisée de la DFA (LDA et GGA) dans l'espace mène à l'ignorance des forces de London qui sont en réalité des effets de corrélation à grande distance.

La B3LYP et les autres fonctionnelles hybrides n'ont pas pu résoudre les problèmes liée à la région asymptotique des systèmes moléculaires, tel que les faux effets de l'auto-interaction et les échecs rencontrés dans les excitations durant le transfert de charge à longue distance.

Cependant les erreurs de l'auto-interaction peuvent être résolu qualitativement en utilisant une fonctionnelle hybride de densité à correction de longue distance LC. Cela est accomplie au moyen d'opérateur de partition, $\text{erf} \frac{(\omega r)}{r}$ pour les grandes distances (traitée avec un échange HF) et par $\text{erf} \frac{(\omega r)}{r}$ pour les courtes distances (traité avec une fonctionnelle d'échange), le paramètre ω régit les partitions des distances interélectroniques r .

Au cours de ces dernières années, le schéma hybride LC ne cesse de prendre l'ampleur car le cout computationnel est compatible aux fonctionnels hybrides standards.

Le schéma rationnel de la hybride LC : les opérateurs de partition à grande distance (LR) et courte distance (SR) sont définis à partir de l'opérateur coulombien. Dans le premier schéma

LC proposé par Savin et al. [70-72] La partition (LR) est traitée avec la WVT (telle que CI) et la partie SR est traitée avec la DFT.

Likura et al. [73] en 2001, ont simplifié le Schéma hybride LC en utilisant une LSDA pour la SR et l'échange LR est traité d'une manière exacte avec la théorie HF. Cependant, la fonction de corrélation reste la même que l'interaction de coulomb.

$$E_{XC}^{LC-DFA} = E_X^{LR-HF} + E_X^{SR-DFA} + E_C^{DFA} \dots\dots (1.54)$$

Cela réduit énormément le coût computationnel de la hybride LC et devient équivalent aux hybrides standards.

Dans le schéma hybride LC, l'opérateur de partition utilisé et qui s'implémente efficacement possède la forme suivante :

$$\frac{1}{r_{12}} = \frac{\text{erf}(\omega r_{12})}{r_{12}} + \frac{\text{erfc}(\omega r_{12})}{r_{12}} \dots\dots (1.55)$$

Ou $r_{12} = |r_1 - r_2|$

Le premier terme de l'équation représente les longues distances, le deuxième terme représente les courtes distances et ω définit l'intervalle des opérateurs.

La fonctionnelle d'échange E_X^{LR-HF} est calculée par la spin-orbite occupée $\psi_{i\sigma}$ associée à l'opérateur LR.

$$E_X^{LR-HF} = -\frac{1}{2} \sum_{\sigma} \sum_{i,j} \psi_{i\sigma}^*(r_1) \psi_{j\sigma}^*(r_2) \frac{\text{erf}(\omega r_{12})}{r_{12}} \psi_{i\sigma}(r_2) \psi_{j\sigma}(r_2) dr_1 dr_2$$

...

... (1.56)

Cependant la forme analytique de la fonctionnelle d'échange $E_X^{SR-LSDA}$ est obtenue par l'intégration de l'écart de la matrice de densité LSDA avec l'opérateur SR.

$$E_X^{SR-LSDA} = \sum_{\sigma} \int e_{X\sigma}^{SR-LSDA}(\rho_{\sigma}) dr \dots (1.57)$$

Ici,

$$e_{X\sigma}^{SR-LSDA}(\rho_{\sigma}) = -\frac{3}{2} \left(\frac{3}{4\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \rho_{\sigma}^{\frac{4}{3}}(r) F(a_{\sigma}) \dots (1.58)$$

Ou,

$k_{F\sigma} = (6\pi^2 \rho_{\sigma}(r))^{\frac{1}{3}}$ est le vecteur de la fonction de FERMI,

et $a_{\sigma} = \frac{\omega}{2k_{F\sigma}}$ est un paramètre de contrôle des valeurs de la fonction d'atténuation $F(a_{\sigma})$.

$$F(a_\sigma) = \frac{8}{3} a_\sigma \left[\sqrt{\pi} \operatorname{erf} \left(\frac{1}{2a_\sigma} \right) - 3a_\sigma + 4a_\sigma^2 + (2a_\sigma - 4a_\sigma^3) \exp \left(1 - \frac{1}{4a_\sigma^2} \right) \right] \dots\dots (1.59)$$

Concernant la fonctionnelle de corrélation LSDA qui est la fonctionnelle hybride simple étendu LDA à séparateur d'intervalle (RSHX-LDA) [74] :

$$E_{XC}^{RSHX-LDA} = E_X^{LR-HF} + E_X^{SR-LDA} + E_C^{LDA} \dots\dots (1.60)$$

D'une manière similaire de ce que Becke a réalisé en introduisant un facteur d'échange HF avec la DFT, une petite fraction de SR-HF a été ajoutée à l'échange SR-DFA et cela a pu fournir la correction non localisée dans l'échange et améliorer les résultats de la thermochimie. En plus, cela n'a eu aucune incidence sur le comportement exacte LR de la fonctionnelle hybride LC.

La fonctionnelle hybride LC aura, donc, pour expression :

$$E_{XC}^{LC} = E_X^{LR-HF} + c_x E_X^{SR-HF} + E_X^{SR-DFA} + E_C^{DFA} \dots\dots (1.61)$$

Ou

E_X^{SR-HF} est l'échange SR-HF qui est égale à :

$$E_X^{SR-HF} = -\frac{1}{2} \sum_\sigma \sum_{i,j} \psi_{i\sigma}^*(r_1) \psi_{j\sigma}^*(r_2) \frac{\operatorname{erfc}(\omega r_{12})}{r_{12}} \psi_{i\sigma}(r_2) \psi_{j\sigma}(r_2) dr_1 dr_2 \dots (1.62)$$

Et C_x est un nombre fractionnel à déterminer.

La clé de la réussite de la fonctionnelle hybride LC réside dans le fait que la E_X^{SR-DFA} est exacte, générale et compatible avec la E_C^{DFA} et la totale. E_X^{LR-HF} .

La fonctionnelle d'échange B97^[66] est la forme fonctionnelle flexible et capable de représenter l'échange SR-DFA avec certaines modifications. En effet, la $e_{X\sigma}^{LSDA}(\rho_\sigma)$ est remplacée par $e_{X\sigma}^{SR-LSDA}(\rho_\sigma)$ dans l'équation (1.63), et elle est notée comme la fonctionnelle d'échange SR-B97 (B97 à courte distance qui se réduit à la fonctionnelle d'échange B97 à $\omega = 0$)

$$E_X^{SR-B97} = \sum \int e_{X\sigma}^{SR-LSDA}(\rho_\sigma) g_{X\sigma}(s_\sigma^2) dr \dots\dots (1.63)$$

Avec

$$g_{X\sigma}(s_\sigma^2) = \sum_{i=1}^m C_{X\sigma,i} \mu_{X\sigma}^i$$

Ou $g_{X\sigma}(s_\sigma^2)$ est un facteur de correction de l'inhomogénéité, sans dimension et dépend du

gradient de la densité de spin $s_\rho = \frac{|\nabla\rho_\sigma|}{\rho_\sigma^{4/3}}$ et de l'expression de la fonction $\mu_{X\sigma} = \frac{\gamma_{X\sigma} s_\sigma^2}{1 + \gamma_{X\sigma} s_\sigma^2}$

et $\gamma_{X\sigma} = 0.004$.

Est utilisée la même fonctionnelle de corrélation que la corrélation B97 qui peut être décomposées en deux composantes, l'une $E_{C\sigma\sigma}^{B97}$ pour représenter les spins parallèles et $E_{C\alpha\beta}^{B97}$ pour les spins opposés.

$$E_C^{B97} = \sum_{\sigma} C_C E_{C\sigma\sigma}^{B97} + E_{C\alpha\beta}^{B97} \dots\dots (1.64)$$

Pour les termes de même spin on a:

$$E_{C\sigma\sigma}^{B97} = \int e_{C\sigma\sigma}^{LSDA}(\rho_{\sigma}) g_{C\sigma\sigma}(s_{\sigma}^2) dr \dots\dots (1.65)$$

$$\text{Avec } g_{C\sigma\sigma}(s_{\sigma}^2) = \sum_{i=1}^m C_{C\sigma\sigma,i} \mu_{C\sigma\sigma}^i$$

$$\text{Et } \mu_{C\sigma\sigma} = \frac{\gamma_{C\sigma\sigma} s_{\sigma}^2}{1 + \gamma_{C\sigma\sigma} s_{\sigma}^2} \quad \gamma_{C\sigma\sigma} = 0.2$$

Pour les termes de spin opposés,

$$E_{C\alpha\beta}^{B97} = \int e_{C\alpha\beta}^{LSDA}(\rho_{\alpha}, \rho_{\beta}) g_{C\alpha\beta}(s_{av}^2) dr \dots\dots (1.66)$$

$$\text{avec } g_{C\alpha\beta}(s_{av}^2) = \sum_{i=1}^m C_{C\alpha\beta,i} \mu_{\alpha\beta}^i$$

$$\text{et } \mu_{c_{\alpha\beta}} = \frac{\gamma_{c_{\alpha\beta}} s_{av}^2}{1 + \gamma_{c_{\alpha\beta}} s_{av}^2}, \quad \gamma_{c_{\sigma\sigma}} = 0.006.$$

$$\text{et } s_{av}^2 = \frac{1}{2} (s_{\alpha}^2 + s_{\beta}^2)$$

Les densités d'énergies de corrélation $e_{c_{\sigma\sigma}}^{LSDA}$ et $e_{c_{\alpha\beta}}^{LSDA}$ ont été obtenues par la paramétrisation de Perdew et Wang de la corrélation d'énergie LSDA en utilisant l'approche de STOLL.

$$e_{c_{\sigma\sigma}}^{LSDA}(\rho_{\sigma}) = e_c^{LSDA}(\rho_{\sigma}, 0) \dots\dots (1.67)$$

$$e_{c_{\alpha\beta}}^{LSDA}(\rho_{\alpha}, \rho_{\beta}) = e_c^{LSDA}(\rho_{\alpha}, \rho_{\beta}) - e_c^{LSDA}(\rho_{\alpha}, 0) - e_c^{LSDA}(0, \rho_{\beta}) \dots\dots (1.68)$$

Basée sur l'expression de la fonctionnelle précédente par Chai et al ^[75-77], ont proposé deux nouvelles fonctionnelles, la $\omega B97$ et la $\omega B97X$ (comme c'est le cas de la plupart des fonctionnelles hybrides LC).

$$E_{XC}^{\omega B97} = E_X^{LR-HF} + E_X^{SR-B97} + E_C^{B97} \dots\dots (1.69)$$

Au contraire, la $\omega B97X$ possède une petite fraction de l'échange SR-HF (le X est une indication de l'utilisation de l'échange SR-HF),

$$E_{XC}^{\omega B97X} = E_X^{LR-HF} + E_X^{SR-B97} + C_X E_X^{SR-HF} + E_C^{B97} \dots\dots (1.70)$$

Afin de mieux prendre en compte les effets de longue distance, un potentiel de correction empirique de dispersion atome-atome a été ajouté à la fonctionnelle de densité existante avec un coût et une complexité zéro.

Le schéma DFT-D ^[78-80], la théorie de la fonctionnelle de la densité avec des corrections de dispersion empiriques, ont données des résultats satisfaisants pour les gros systèmes non covalents. Ainsi pour la B3LYP-D et la B97-D, les résultats obtenus sont au minimum de même niveau que les méthodes parentes B3LYP et B97.

6.4.2 Les schéma DFT-D :

Le schéma général de la DFT-D est :

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{Disp} \dots\dots (1.71)$$

Il est considéré comme la somme de la partie KS-DFT, utilisant la fonctionnelle $\omega B97X$ et une correction de dispersion empirique atome-atome.

La correction de la dispersion est donnée par :

$$E_{Disp} = - \sum_{i=1}^{Nat-1} \sum_{j=i+1}^{Nat} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{damp}(R_{ij}) \dots\dots (1.72)$$

Où Nat est le nombre d'atomes dans le système, C_6^{ij} est le coefficient de dispersion par paire d'atomes i, j et R_{ij} est la distance interatomique. La condition de correction de dispersion zéro

de courte distance et le potentiel de Van der Waals par paire d'atomes corrigée asymptotiquement ont été utilisées avec une fonction atténuante :

$$f_{damp}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + a \left(\frac{R_{ij}}{R_r}\right)^{-12}} \dots\dots\dots (1.73)$$

Qui est réduit à 1 pour les grandes R_{ij} et qui disparaît rapidement à des petits R_{ij} pour empêcher la divergence des potentiels de Van der Waals.

Ici, R_r est la somme des rayons de Van der Waals pour les paires d'atomes i et j, et l'unique paramètre non linéaire a, contrôle la force des corrections de la dispersion.

6.4.3 La fonctionnelle M06-2X

Les fonctionnelles de Minisota (MXX), une famille de fonctionnelle d'énergie qui approximent l'énergie d'échange-corrélation de la DFT. Elles sont développées par le groupe de Truhlar ^[81-87] de l'université de Minnisota. On peut citer, M05, M06, M08, M11..... etc.

La forme générale de la fonctionnelle :

Toutes les fonctionnelles de la famille Minnisota sont de troisième génération de fonctionnelle méta-GGA.

Sont inclus des termes dépendant, de la densité, du gradient de la densité et de la densité de l'énergie cinétique. Elles sont construites généralement selon les étapes suivantes : salification de la contrainte, modéliser l'échange-corrélation, ajustement empirique, le mélange Hartree-Fock et l'approximation d'échange DFT. Par exemple, la fonctionnelle M06-

2X [82-85] est une fonctionnelle non-locale avec une double quantité de la fonctionnelle non locale d'échange (X= 27%) alors que la M08 possède 56.79% d'échange HF.

Les parties locales des fonctionnelles M06 et M06-2X dépendent de trois variables :

- La densité de spin (ρ_σ).
- Le gradient de la densité de spin (x_σ).
- La densité d'énergie cinétique (τ_σ).

Avec,

$$x_\sigma = \frac{|\nabla\rho_\sigma|}{\rho_\sigma^{\frac{4}{3}}}, \sigma = \alpha, \beta \text{ et } \tau_\sigma = \frac{1}{2} \sum_I^{occup} |\nabla\psi_{i\sigma}|^2$$

La fonctionnelle M06 inclut les termes basés sur la fonctionnelle VSXC qui impliquent des variables de travail z_σ en plus de leurs fonctions de travail γ et h .

$$z_\sigma = \frac{2\tau_\sigma}{\rho_\sigma^{\frac{5}{3}}} - C_F, \quad C_F = \frac{3}{5} (6\pi^2)^{\frac{2}{3}}$$

$$\gamma(x_\sigma, z_\sigma) = 1 + \alpha(x_\sigma^2 + z_\sigma)$$

$$h((x_\sigma + z_\sigma)) = \frac{d_0}{\gamma(x_\sigma, z_\sigma)} + \frac{d_1 x_\sigma^2 + d_2 z_\sigma}{\gamma_\sigma^2(x_\sigma, z_\sigma)} + \frac{d_3 x_\sigma^4 + d_4 x_\sigma^2 z_\sigma + d_5 z_\sigma^2}{\gamma_\sigma^2(x_\sigma, z_\sigma)} \dots (1.74)$$

Noter que σ est la composante du moment angulaire du spin électronique au long d'un axe de l'espace fixé arbitrairement.

La forme de la fonctionnelle M06 est la même que la fonctionnelle M06-L (version précédente), qui est une combinaison linéaire des formes fonctionnelles d'échange de M05 et VSXC.

La fonctionnelle d'échange est donnée par :

$$E_x^{M06} = \sum \int [F_{X\sigma}^{PBE}(\rho_\sigma, \nabla\rho_\sigma) f(\omega_\sigma) + \epsilon_{X\sigma}^{LSDA} h_X(x_\sigma, z_\sigma) dr] \dots\dots (1.75)$$

Ou $h_X(x_\sigma, z_\sigma)$ est défini dans l'équation (1.74), $F_{X\sigma}^{PBE}(\rho_\sigma, \nabla\rho_\sigma)$ est la densité d'énergie d'échange du modèle d'échange PBE (qui est elle-même une version modifiée de la fonctionnelle d'échange B86), $\epsilon_{X\sigma}^{LSDA}$ est l'approximation de la densité locale pour l'échange.

$$\epsilon_{X\sigma}^{LSDA} = -\frac{3}{2} \left(\frac{3}{4\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \rho_\sigma^{\frac{4}{3}} \dots\dots (1.76)$$

Et $f(\omega_\sigma)$ est le facteur de correction de la densité d'énergie cinétique du spin :

$$f(\omega_\sigma) = \sum_{i=0}^n q_i \omega_\sigma^i$$

Ou la variable ω_σ est une fonction de t_σ , et t_σ est une fonction de la densité d'énergie cinétique de spin τ_σ et la densité de spin ρ_σ .

$$\omega_\sigma = \frac{(t_\sigma - 1)}{(t_\sigma + 1)}$$

$$t_\sigma = \frac{\tau_\sigma^{LSDA}}{\tau_\sigma}$$

$$\tau_\sigma^{LSDA} = \frac{3}{10} (6\pi^2)^{\frac{2}{3}} \rho_\sigma^{\frac{5}{3}}$$

La forme fonctionnelle dans la fonctionnelle d'échange M06-2X est un cas spécial dans la quelle $h(x_\sigma + z_\sigma) = 0$ où la forme fonctionnelle de l'échange M06 se réduit alors à la forme fonctionnelle de l'échange M05.

La forme de la fonctionnelle de corrélation est basée sur la fonctionnelle de corrélation M05 et VSXC où sont traitées différemment les corrélations de spin-opposé et de spin-parallèle.

L'énergie de corrélation M06 de spins opposés est exprimée suivant l'équation :

$$E_c^{\alpha\beta} = \int e_{\alpha\beta}^{UEG} [g_{\alpha\beta}(x_\alpha, x_\beta) + h_{\alpha\beta}(x_{\alpha\beta}, z_{\alpha\beta})] dr \dots\dots (1.77)$$

Où $g_{\alpha\beta}(x_\alpha, x_\beta)$ est défini comme :

$$g_{\alpha\beta}(x_\alpha, x_\beta) = \sum C_{c\alpha\beta,i} \left(\frac{\gamma_{c\alpha\beta}(x_\alpha^2 + x_\beta^2)}{1 + \gamma_{c\alpha\beta}(x_\alpha^2 + x_\beta^2)} \right) \dots\dots (1.78)$$

Et $h_{\alpha\beta}(x_{\alpha\beta}, z_{\alpha\beta})$ est défini dans l'équation (1.77), avec $x_{\alpha\beta}^2 = x_{\alpha}^2 + x_{\beta}^2$ et $z_{\alpha\beta}^2 = z_{\alpha} + z_{\beta}$

Pour les spins parallèles,

$$E_C^{\sigma\sigma} = \int e_{\sigma\sigma}^{UEG} [g_{\sigma\sigma}(x_{\sigma}) + h_{\sigma\sigma}(x_{\sigma}, z_{\sigma})] D_{\sigma} dr \dots\dots (1.79)$$

Ou $g_{\sigma\sigma}(x_{\sigma})$ est défini comme :

$$g_{\sigma\sigma}(x_{\sigma}) = \sum C_{c_{\sigma\sigma,i}} \left(\frac{\gamma_{c_{\sigma\sigma}}(x_{\sigma}^2)}{1 + \gamma_{c_{\sigma\sigma}}(x_{\sigma}^2)} \right) \dots\dots (1.80)$$

Avec $h_{\sigma\sigma}(x_{\sigma}, z_{\sigma})$ est défini dans l'équation (1.74). D_{σ} est le facteur de corrélation de l'auto-interaction :

$$D_{\sigma} = 1 - \frac{x_{\sigma}^2}{4(z_{\sigma} + C_F)}$$

Il faut noter que D_{σ} disparaît pour n'importe quel système à un électron et que $e_{\alpha\beta}^{UEG}$ et $e_{\sigma\sigma}^{UEG}$ dans les équations précédentes sont respectivement les densités d'énergies de corrélation pour les spins opposés et spins parallèles. L'énergie de corrélation totale est donnée par :

$$E_C = E_C^{\alpha\beta} + E_C^{\alpha\alpha} + E_C^{\beta\beta} \dots (1.81)$$

Les valeurs des deux paramètres non linéaires donnés en équation 1.81 sont prises de travaux précédents, $\gamma_{C\alpha\beta} = 0.0031$ et $\gamma_{C\sigma\sigma} = 0.06$.

7. Les méthodes hybrides : ONIOM (QM:MM) et QM/QM

Le compromis entre l'exactitude des résultats et le coût computationnel est un des principaux thèmes de la chimie computationnelle. La dimension du système influe défavorablement sur ce coût. Ainsi, la mécanique moléculaire, les méthodes semi empirique, les méthodes ab initio *HF* et la *DFT* varient linéairement avec la dimension du système mais les méthodes MP2, MP3, MP4 et MP5 varient en N^5 , N^6 , N^7 et N^8 , respectivement. Il est clair que le problème de l'ajustement devient plus sévère lorsque le nombre d'atome N augmente ce qui rend dès fois impossible l'augmentation de l'exactitude des calculs pour les gros systèmes. Malgré des ajustements linéaires qui sont disponibles pour les méthodes semi empiriques, les résultats seront tributaires des approximations et des paramètres de ces méthodes. En conséquence des méthodes plus exactes sont nécessaires.

Les méthodes dites hybrides offrent une solution au problème de l'ajustement. L'idée de base repose sur la division du système en différentes régions selon l'activité à étudier. Les exemples les plus populaires sont les réactions enzymatiques, ou la formation et la rupture de liaisons aient lieu uniquement dans le site actif et l'effet de la protéine environnante est seulement stérique ou électrostatique. Autre exemples sont les processus en solution, ou le rôle du soluté est clairement très différent que celui du solvant.

Avec les méthodes hybrides, chaque région est traitée avec une méthode computationnelle différente. Souvent les méthodes très coûteuses en temps de calcul sont utilisées sur la partie où l'activité a lieu en revanche les méthodes moins exigeantes en temps de calculs sont appliquées au reste du système.

Au cours des années précédentes, une variété de méthodes hybrides a été présentée, qui sont tout à fait semblables et qui diffèrent simplement par quelques détails. La plupart des méthodes peuvent seulement combiner la méthode mécanique quantique (QM) avec la mécanique moléculaire, qui est nommée QM/MM . D'autres méthodes hybrides peuvent combiner QM avec QM , ou plus de deux méthodes computationnelles différentes.

La description de l'interaction entre les régions, ou comment les régions sont connectées, constitue aussi une différence supplémentaire entre les méthodes.

Dans ce chapitre nous allons présenter brièvement les méthodes hybrides, mentionner les différences entre les approches et d'indiquer comment elles sont exploitées pour l'exploration de la surface de potentiel et la détermination des propriétés.

7.1 QM/MM

Trois articles présentés par Warshelet Levitt ^[88], Sing et Kollman ^[89], et Field, Bash et Karplus ^[90], qui sont crédités d'être les pionniers des méthodes QM/MM .

Dans leurs articles le potentiel QM/MM a été présenté comme :

$$E_{MM-EE}^{QM} = E^{v,QM} + E^{MM} + E^{QM-MM} \quad (3.1)$$

$E^{v,QM}$: est l'énergie QM de la région QM dans le champ v généré par les charges de la région MM , et E^{MM} est l'énergie MM de la région MM (contenant tout les termes liants et non liants qui impliquent exclusivement les centre de la région MM).

E^{QM-MM} décrit l'interaction entre les deux régions et possède deux composantes. En premier une liaison covalente entre les régions QM et MM , contient 'border crossing' termes liantes MM qui implique les centre MM et QM . Deuxièmement, E^{QM-MM} contient tous les termes van der Waals MM qui implique un centre QM et un centre MM .

E^{QM-MM} ne contient pas d'interaction électrostatique entre les régions QM et MM car elle a été déjà incluse dans $E^{v,QM}$.

Kollman ^[89] suggéra par la suite une forme plus simplifiée du potentiel, qui a été exploré par Thiel.

$$\frac{QM}{E_{MM-ME}} = E^{MM} + E^{QM} + E^{Q,QM-MM} \quad (3.2)$$

L'énergie QM , E^{QM} , n'implique pas le potentiel de la région MM . Par contre en assignions des charges partielles aux atomes QM , et en utilisant les expressions régulières pour les interactions de charges ponctuelles du champ de force de la MM l'interaction électrostatique entre les régions est calculée dans $E^{Q, QM-MM}$.

s'est référé au potentiel QM/MM via l'équation 1, $\frac{QM}{E_{MM-EE}}$, comme terme d'enfoncement électronique QM/MM , et le potentiel via l'équation 2, $\frac{QM}{E_{MM-ME}}$ comme enfoncement mécanique QM/MM .

Les avantages de l'enfoncement électronique sont que la fonction d'onde peut être polarisée par la distribution de charge de la région *MM* et fournit plus de description exacte aux interactions électroniques entre les deux régions. Par contre, il apparaît que dans plusieurs cas l'exactitude de la version de l'enfoncement mécanique est suffisante et la simplification des expressions facilite les implémentations des méthodes pour l'exploration de la surface de potentiel.

Quand les interactions covalentes existent entre les régions *QM* et *MM*, les liaisons coupées doivent être prise en compte dans les calculs *QM*. Par analogie aux calculs des modèles de système conventionnels, la solution la plus simple est d'utiliser des atomes d'hydrogène, qui sont reconnu comme des atomes de links (*LA*). D'autres complications de l'interaction covalente est la possibilité d'avoir des charges partielles de la mécanique moléculaires tout près de la région *QM*. Cependant le champ de force en *MM* les interactions entre les charges sont ignorée quand elles sont distants de trois liaisons, une inclusion totale des charges partielles dans la région frontière dans $E^{v,QM}$ peut mener à une surestimation de l'interaction électrostatique, tandis qu'aussi la polarisation de la fonction d'onde peut être non physique. Kollman mis à zéro les charges qui sont inférieure à trois liaisons plus loin de la région *QM*. Bien que ce fait évite une surpolarisation, il est plutôt arbitraire et peut mener aussi à une sous estimation de l'interaction électrostatique entre les régions. Alternativement, la mise à zéro des charges revient à l'utilisation des charges délocalisées (Gaussian) au lieu des charges ponctuelles, ou de redistribuer les charge près de la frontière.

7.2 ONIOM

Morokuma et collaborateurs ^[91,92] écrivent l'expression *QM/MM* comme une extrapolation, au lieu des équations 1 et 2:

$$E^{ONIOM} = E^{model,QM} + E^{real,MM} - E^{model,MM} \quad (3.3)$$

Real et model se réfèrent au système total de la région *QM* respectivement. *ONIOM* utilise des atomes de links pour saturer les liaisons coupées, qui forme avec la région *QM* le système modèle. Sur la figure (1) sont illustrées la variété des composantes du schéma *ONIOM*. En outre quelques détails concernant les termes liants de *MM* qui impliquent les atomes *QM* et *MM*, l'expression *ONIOM* (3) est essentiellement la même que l'expression $\frac{QM}{MM-ME}$ (2).

$E^{model,QM}$ est équivalente à E^{QM} , et $(E^{real,MM} - E^{model,MM})$ dans l'équation (3) décrivant la région *MM* ainsi que les interactions entre les deux régions, de la même manière que dans l'équation (2).

Nous pouvons constater que les équations différentes (1) et (2), ainsi que les trois termes de $(E^{Q,QM-MM} + E^{MM})$ l'équation (3) impliquent un système chimiquement réel. Ce fait nous permet de substituer la méthode *MM* dans l'équation (3) par n'importe quelle autre méthode computationnelle.

$$E^{ONIOM} = E^{real,low} + E^{model,high} - E^{model,low} \quad (3.4)$$

Dans ce modèle, High signifie un niveau élevé de la méthode computationnelle (la méthode *QM* dans *QM/MM*) ^[93,94], et low représente la méthode de faible niveau (la méthode *MM* dans *QM/MM*). High et lower ne se limitent plus à aux seules méthodes respectives *QM* et *MM*. La méthode *QM* peut être donc combinée avec d'autres méthodes *QM*, pour former *QM/QM* ^[95,96].

De l'équation (3) il est clair que l'interaction entre les couches (layers) est incluse au niveau le plus bas de la méthode et qui transforme la méthode à enfoncement mécanique pour les combinaisons *QM/MM*. La Méthode est nommée *ONIOM*^[92,97], **O**ur own **N**-layered **I**ntegrated molecular **O**rbital molecular **M**echanics. Comme le nom l'indique, *ONIOM* peut être utilisée pour plus de deux couches^[97], par exemple:

$$E^{ONIOM3} = E^{real,low} - E^{int-model,low} + E^{int-model,intermediate} - E^{model,intermediate} + E^{model,high} \quad (3.5)$$

Int- model indique un modèle intermédiaire du système modèle (défini par la couche moyenne), qui est traitée avec un niveau intermédiaire de calcul.

Récemment, Tschumper^[98] a étendu *ONIOM* pour inclure des régions distinctes de haut niveau. Chacune de ces régions est calculée à un haut niveau de calcul computationnel, mais les interactions entre eux sont incluses dans le niveau de calcul le plus bas.

Les méthodes hybrides *QM/MM* et *QM/QM* apparaissent comme similaires, mais les combinaisons *QM/QM* peut être bien plus puissante surtout pour les effets électroniques au bord de la région frontière qui seront bien sur incluses seulement dans la méthode de bas niveau. Par ailleurs on doit s'assurer que tous les trois calculs secondaires décrivent la structure électronique correcte de l'état. En poussant les limites, nous montrons que même le noyau phénylique peut être positionné dans deux régions différentes (dans la prédiction de l'énergie de dissociation de l'hexaphénylthane) et que la délocalisation d'un état excité d'un polyène conjugué peut se situer au bord de la région frontière.

Malgré que *ONIOM* est une formulation originale suivant le schéma d'enfoncement mécanique, nous prolongeons le formalisme d'*ONIOM* (*QM: MM*) pour inclure

l'enfoncement électronique. Nous incluons les charges d'environnements dans les deux calculs QM et MM , et nous ne changeons pas le calcul du système réel à cause du système modèle qui devrait être identique dans les deux.

$$E^{ONIOM(QM:MM)} = E^{v,model,QM} + E^{realMM} - E^{v,model,MM} \quad (3.6)$$

Pour éviter les surpolarisations de la fonction d'onde, nous devons ajuster les charges de contacts à la région QM . L'équilibre ne change pas par ce que ces charges seraient donc ajusté dans les deux termes $E^{v,model,QM}$ et $E^{v,model,MM}$. Les interactions de charges qui sont sur comptées ou non comptées au niveau QM dans $E^{v,model,QM}$ seront équilibrées au niveau MM dans le terme $E^{v,model,MM}$.

$ONIOM$ est implémenté dans le logiciel Gaussian ^[99] pour les calculs de structures électroniques. Beaucoup de méthodes sont disponibles dans le logiciel et peuvent être utilisés dans $ONIOM$ pour deux et trois couches de calculs. Aussi beaucoup de méthodes pour des investigations du potentiel de surface peuvent être utilisées. Cependant, ce n'est pas tout le développement de la méthode qui a été présenté dans ce chapitre.

7.3 La couverture des liaisons coupées

$ONIOM$ utilise des atomes de lien (link) ^[90] pour couvrir les liaisons coupées qui découlent des interactions entre les régions. Plusieurs autres QM/MM implémentations utilisent des orbitales localisées ^[88] au lieu des atomes de lien, qui sont localisées sur l'atome MM ou au long de la liaison de la frontière.

Les orbitales localisées peuvent représenter le fragment substitué *MM* plus exactement que l'atome de lien, et comme la charge est délocalisée, la surpolarisation est également légèrement allégée. Pour cette exactitude, les orbitales localisées sont souvent préférées aux atomes de liens, malgré que le nombre des études comparatives entre les deux méthodes sont limitées. L'implémentation est, cependant, plus compliquée que celle utilisant les atomes de liens en raison des paramétrisations exigées, qui sont beaucoup moins générale.

Dans le but de mieux définir la surface de potentielle, l'atome de lien devrait introduire des degrés de libertés additionnels. La solution la plus simple est toujours de minimiser par rapport aux coordonnées de l'atome de lien, mais ceci n'est pas faisable dans les calculs dynamiques, et l'atome du lien peut terminer dans une orientation très différente par rapport à l'atome qu'il l'a remplacé. Dans *ONIOM*, nous plaçons l'atome du lien sur la ligne entre l'atome auquel il est relié (la connection de l'atome du lien LAC) et l'atome qu'il remplace (l'atome du lien hôte, LAH). Nous obtenons la distance LAC-LA par ajustement de la distance LAC-LAH. Sans compter le nombre correct des degrés de libertés, ce schéma possède l'avantage que les effets de compression/élongation de la partie MM sur la liaison LAC-LAH sont transférés aux calculs QM, à travers de la compression/élongation de la liaison LAC-LA.

Malgré qu'un grand nombre de schéma utilisent plutôt les orbitales localisées que les atomes de liens, quelques implémentations utilisent d'autres techniques telle que les pseudopotentiels, ou l'ajustement des atomes de liens dans le cas des méthodes semi empiriques. Pour les méthodes *ab initio*, l'opérateur de déplacement pourrait fournir une voie pour ajuster l'atome de lien. Finalement, un problème particulier de frontière apparait dans l'état solide, telle que les zéolites et les surfaces, ou une simple LAH peut avoir une liaison qu'un atome QM.

Les oligovalents utilisés comme atomes de liens semblent être une solution très intéressante qui saturent les liaisons multiples simultanément par ce que les deux atomes de liens ou plus se fermeraient ensemble pour le même LAH.

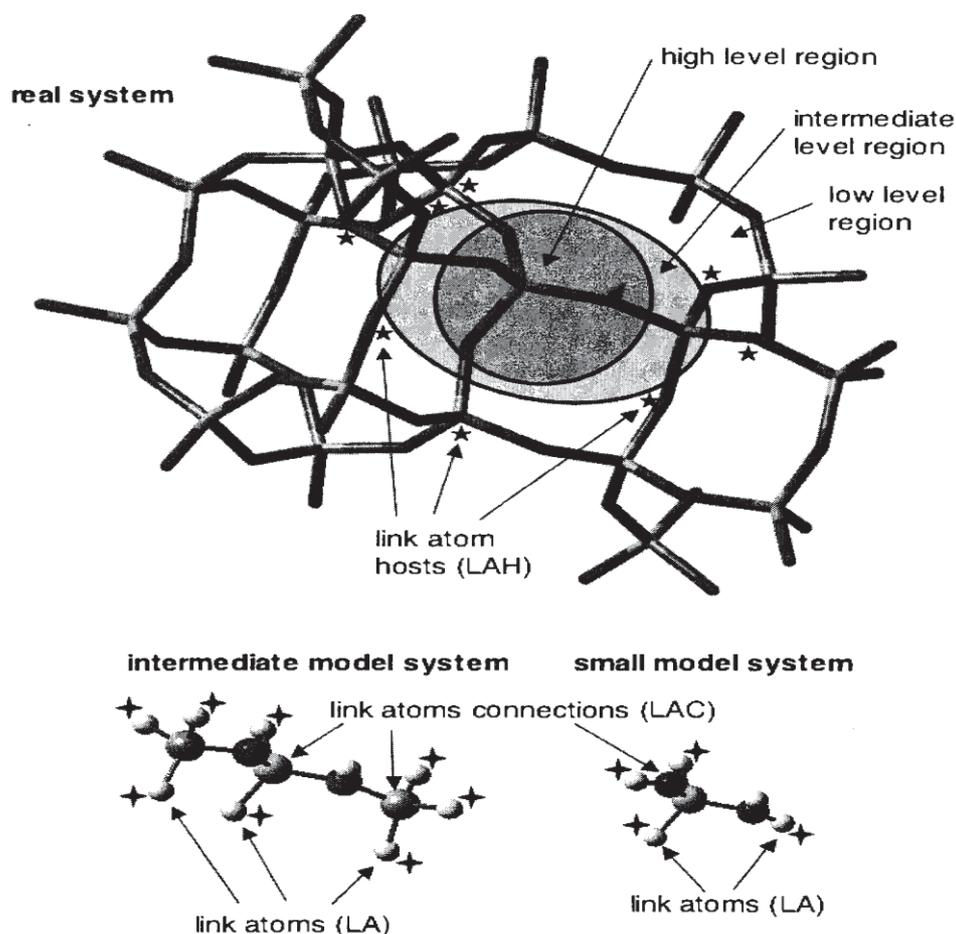


Figure 1.1 : Différents couches et niveaux théoriques de la méthode ONIOM

Références :

1. Schrodinger, E. Ann. Phys. Leipzig. 1926, 76, 361.
2. Born, M.; Oppenheimer, R. Ann. Phys. 1927, 84, 457.
3. Szabo, A.; et Ostlund, N. S. Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory. Dover Publications, Inc., 1996.
4. Hartree, D.R. Proc. Cambridge Phil. Soc. 1928, 244, 89.
5. Fock, V. Z. Physik, 1930, 61, 126.
6. Fock, V. Z. Physik. 1930, 31, 126.
7. Pauli, W. Phys. Rev., 1940, 58, 716.
8. Pauli, W. Jr. Z. Physik, 31, 765, 1925.
9. Slater, J. C. Phys. Rev. 1930, 35, 210.
10. Slater, J.C. Phys. Rev., 34, 1293, 1929.
11. Mulliken, R. S. Phys. Rev., 1928, 32, 186.
12. Huckel, E. Z. Physik. 1930, 60, 423.
13. Huckel, E. Z. Physik. 1931, 70, 204.
14. Hall, G.G. Proc. Roy. Soc. (London) 1951, A205, 541.
15. Roothaan, C.C.J. Rev. Mod. Phys. 1960, 32, 179.
16. Chaquin, P. (LCT-UPMC). Pratique de la chimie théorique.
17. McWeeny, R. et Diercksen, G. J. Chem. Phys. 1968, 49, 4852.
18. Pople, A. et Nesbet, R. K. J. Chem. Phys. 1954, 22, 571.
19. Shavitt, I. Methods of Electronic Structure Theory, H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New-York, 1977, 189.
20. Jugl, A. Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique, 1978.
21. Roos, B.O. in Lecture Notes in Quantum Chemistry, Ed. B.O. Roos, Springer-Verlag, 1992.
22. Hinze, J. et Roothaan, C. C. J. Progress. Theor. Phys. Supp. 1967, 40, 37.
23. Roos, B.O. Adv. Chem. Phys. 1987, 69, 399.
24. Mulliken. R.S. J. Am. Chem. Soc., 74, 811, 1952.
25. Moller, C. et Plesset, M. S. Phys. Rev. 1934, 46, 618.
26. Raghavachari, K.; Trucks, G. W.; Pople, J. A.; Head-Gordon, M. Chem. Phys. Lett. 1989, 157, 479.

27. (a)Coester, F. Nucl. Phys. 1958, 7, 421. (b)Coester, F.; Kummel, H. Nucl. Phys.1960, 17, 477.
28. Cizek, J.; Paldus, J. PhysicaScripta. 1980, 21, 251.
29. Pople, J. A.; Krishnan, R.; Schlegel, H. B.; Binkley, J. S. Int. J. Quant. Chem. 1978, 14, 545.
30. Bartlett, R.J. J. Chem. Phys. 1989, 93, 1697.
31. Pariser, R. and Parr, R. G. J. Chem Phys. 1953, 21, 466.
32. pople, J.A.; Santry, D.P.; segal, G.A. J. Chem. Phy. 1965, 43, S129-S135.
33. pople, J.A.; segal, G.A. J. Chem. Phy. 1965, 43, S136-S149.
34. pople, J.A.; segal, G.A. J. Chem. Phy. 1966, 44, 3289.
35. J. A. Pople and D. L. Beveridge, Approximate Molecular Orbital Theory, McGraw-Hill, New-York, NY. 1969.
36. Dewar, M.J. S.; Theil, W. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 4899.
37. Dewar, M.J. S.; Zoebisch, E.G.; Healy, E.F. ; Stewart, J.J.P. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 3902.
38. Kunz, R. W. Molecular Modelling fur Anwender. Teubner, Stuttgart, 1991.
39. Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; et Stewart, J. J. P. J. Am. Chem. SOC.1985, 107, 3902.
40. Stewart, J. J. P. Semiempirical Molecular Orbital Methods. In: Reviews in comput. Chem. Lipkowitz, K. B., and Boyd, D. B. (Eds.). VCH: New York; 1, 1990, 45.
41. Stewart, J. J. P. J. Comput. Chem. 1 989, 10, 209.
42. Stewart, J. J. P. J. Comput. Chem. 1989, 10, 221.
43. Stewart J.J.P. J. Mol. Model. 2007, 13, 1173.
44. Pople, J. A.; Beveridge, D.L; Dobosh, P.A. J. Chem. Phys. 1967, 47(18), 2026.
45. P. D.; Hodoscek, M.; Karplus, M. J. Phys. Chem.A1999, 103, 3462.
46. Dumont, E.; Laurent, A. D.; Loos, P. F.; Assfeld, X. J. Chem Theory. Comput. 2009, 5, 1700.
47. Hu, H.; Yang, W. T. Annual Review of Phys. Chem. 2008, 59, 573.
48. Zhang, Y.; Lee, T.-S.; Yang, W. J. Chem. Phys.1999, 110, 46.
49. Cisneros, G. A.; Perera, L.; Garcia-Diaz, M.; Bebenek, K.; Kunkel, T. A.; Pedersen, L. G. DNA Repair. 2008, 7, 1824.

50. Cisneros, G. A.; Liu, H. Y.; Zhang, Y. K.; Yang, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 10384.
51. Loos, P. F.; Assfeld, X.; Rivail, J. L. *Theo. Chem. Accounts.* 2007 118, 165.
52. Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Vol. 16 of International Series of Monographs on Chemistry; Oxford: New York, 1989.
53. (a) Thomas, L. H. *Proc. Camb. Phil. Soc.* 1927, 23, 542. (b) Fermi, E. *Z. Physik.* 1928, 48 73.
54. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B* 1964, 136, 864.
55. Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev. A* 1965, 140, 1133.
56. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B* 1964, 136, 864.
57. Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* 1980, 58, 1200.
58. Ceperley, D.M. *Phys. Rev. B* 1978,18, 3126.
59. Ceperley, D.M.; Alder, B. J. *Phys. Rev. Lett.* 1980, 45, 566.
60. Becke, A.D. *Phys. Rev. A* 1988, 38, 3098.
61. Perdew, J. P. et Wang, Y. *Phys. Rev. B* 1986, 33, 8800.
62. Perdew, J.P. ; Wang, Y. *Phys. Rev. B* 1992, 45, 13244.
63. Perdew, J.P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* 1996, 77, 3865.
64. Becke, A.D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 1372.
65. Lee, C.; Yang, W. et Parr, R.G. *Phys. Rev. B* 1988, 37,785.
66. Becke, A. D. *J Chem. Phys.* 1997, 107, 8554.
67. Voorhis, T. V.; Scuseria, G. *J Chem. Phys.* 1998, 109, 400.
68. Boese, A. D.; Martin, J. M. L. *J Chem. Phys.* 2004, 121, 3405.
69. Boese, A.; Handy, N. C. *J Chem. Phys.* 2002, 116, 9559.
70. Leininger, T.; Stoll, H.; Werner, H.; Savin, A. *Chem. Phys. Lett.* 1997, 275, 151.
71. Gori-Giorgi, P. and Savin, A. *Int. J. Quant. Chem.* 2009, 109, 1950.
72. Toulouse, J.; Gori-Giorgi, P. and Savin, A. *Theor. Chem. Acc.* 2005,114, 305.
73. Likura, Y., Sakamoto, Y., Imai, T., Akai, L., Matsuoka, T., Sugihara, K., et al. . *Inter. Archives of Allergy Immunology.* 2001, 124, 389.
74. Gerber, I. C. et Ángyán, J. G. *Chem. Phys. Lett.* 415, 100, 2005.
75. Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. *J. Chem. Phys.* 2008, 128, 084106.

76. Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2008, 10, 6615.
77. Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. *J Chem. Phys.* 2009, 131, 174105
78. Grimme, S. *J. Comput. Chem.* 2006, 27, 1787.
79. Grimme, S. *J. Comput. Chem.* 2004, 25, 1463.
80. Grimme, S.J.; Antony, J. ; schwabe, T. ; Muck-Lichtenfeld, C. *org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 741.
81. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* 2005, 123, 161103.
82. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* 2006, 2, 364.
83. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J Chem. Theory Comput.* 2006, 2, 1009.
84. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* 2006, 125, 194101
85. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J Phys Chem. A* 2006, 110, 13126.
86. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* 2008, 120, 215.
87. Zhao, Y.; Truhlar, D. *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)* 2008, 120, 215 .
88. Warshel, A.; Levitt, M. *J. Mol. Biol.* 1976, 103, 227.
89. Singh, U. C.; Kollman, P. A. *J. Comput. Chem.* 1986, 7, 718.
90. Field, M. J.; Bash, P. A.; Karplus, M. *J. Comput. Chem.* 1990, 11, 700
91. Froese, R.D.J.; Morokuma, K. *Chem. Phys. Lett.* 1996, 263, 393.
92. Dapprich, S.; Komromi, I.; Byun, K. S.; Morokuma, K. et Frisch, M. J. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*. 1999, 1, 461.
93. Matsubara, T. ; Sieber, S. et Morokuma, K. *Int. J. Quant. Chem.* 1996, 60, 1101.
94. Maseras, F. et Morokuma, K. *J. Comput. Chem.* 1995, 16, 1170.
95. Humbel, S.; Sieber, S. et Morokuma, K. *J. Chem. Phys.* 1996, 105, 1959.
96. Svensson, M. ; Humbel, S. et Morokuma, K. *J. Chem. Phys.* 1996, 105, 3654.
97. Svensson, M.; Humbel, S.; Froese, R. D. J.; Matsubara, T.; Sieber, S. et Morokuma, K. *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 19357.
98. Gregeory S. Tschumer, Keiji Morokuma. *J. Mol. Struct.* 2002, 592, 137.
99. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; N. Rega; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.;

Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03*, Revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.

Chapitre 99

Les Neurotransmetteurs

Chapitre II : Les neurotransmetteurs

1. Introduction :

Depuis très longtemps les scientifiques s'intéressent au plus complexe des organes du corps humain, le cerveau. Le centre de contrôle de toutes les activités conscientes et inconscientes, Son fonctionnement repose sur l'échange d'informations entre les neurones. il gère chaque seconde des millions d'informations neuronales.

La communication entre deux organes, ou plus généralement entre deux cellules peut se faire soit par téléphone (influx nerveux), soit par radio (neurotransmetteurs, hormones). En effet, les cellules nerveuses communiquent entre elles au moyen de substances appelées neurotransmetteurs.

Les neurotransmetteurs sont indispensables à notre bien-être, car ce sont eux qui permettent au cerveau de communiquer avec le reste du corps. Sans eux, il n'y aurait pas de contraction musculaire - volontaire ou involontaire. Il n'y aurait pas de respiration. Les hormones ne seraient pas délivrées. Sans eux, nous serions incapables de voir, de penser, de comprendre, de nous souvenir, d'éprouver des joies ou des peines

Les catécholamines et les indolamines font partie de la famille des neurotransmetteurs et jouent des rôles importants dans la transmission de l'information dans le cerveau. Des déséquilibres dans leurs concentrations peuvent provoquer de graves maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer, Schizophrénie,...).

2. Les neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs sont des molécules libérées par les neurones agissant comme des traversiers chimiques, Ils assurent le passage de l'influx nerveux à travers les synapses vers d'autres neurones ou vers des cellules musculaires.^[1]

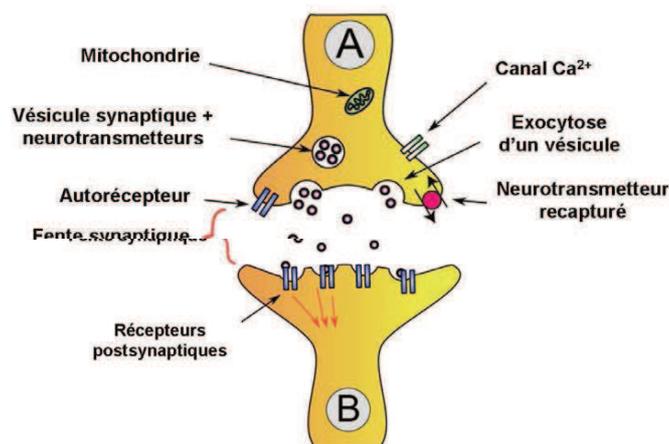


Figure 2 .1 : Schéma de la transmission synaptique (A, B: neurones).

Les neurotransmetteurs ont de multiples fonctions, et il est délicat d'attribuer à chacun un rôle bien précis sur tel ou tel aspect de notre comportement. Cependant, lorsque l'action des neurotransmetteurs est perturbée, on voit souvent apparaître des troubles du comportement, comme l'anxiété, la dépression, voire l'agressivité. Or, il est aujourd'hui possible de doser dans les urines ou le sang les produits de dégradation de ces neurotransmetteurs, c'est-à-dire la trace de leur action dans le cerveau. Ces dosages permettent d'avoir une meilleure idée des relations entre tel neurotransmetteur et tel trait du comportement

3. Les différents neurotransmetteurs

En fonction de leur nature chimique, les neurotransmetteurs peuvent être divisés en deux grandes classes : les amines biogéniques et les acides aminés :^[2]

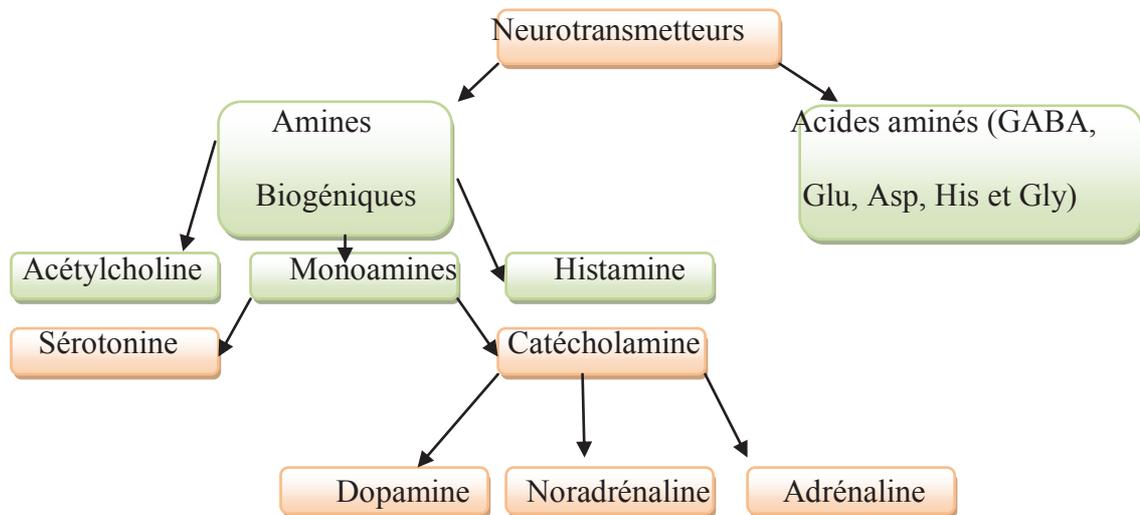
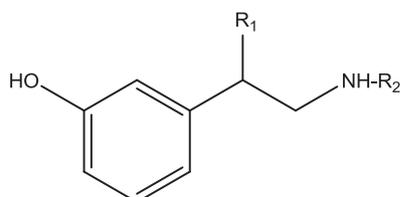


Figure 2. 2 : Classification des neurotransmetteurs en fonction de leurs structures chimiques

Catécholamines et indolamines :

Les catécholamines (la dopamine, la noradrénaline et l’adrénaline) sont des neurotransmetteurs de la famille des monoamines qui sont tous synthétisés à partir du même acide aminé (la tyrosine) et de ce fait, ont une structure similaire constitué d’un aromatique avec deux groupements hydroxyles (le noyau catéchol) et une éthylamine comme chaîne latérale. [3,4]



	R ₁	R ₂	Abréviation
Dopamine	H	H	DA
Noradrénaline	OH	H	NA ou NE
Adrénaline ou épinéphrine	OH	CH ₃	A ou EP

Figure 2 3 : Structure générale des catécholamines

Elles sont importantes pour le pronostic et la thérapie de maladies cardiovasculaires et en leur qualité de neurotransmetteurs, elles sont des molécules cibles pour l'étude de la neurotransmission

La sérotonine (S) fait partie de la famille des neurotransmetteurs de type indolique. Elle est synthétisée à partir du tryptophane (Trp). S est le neurotransmetteur pour lequel il existe le plus grand nombre de récepteurs

Les catécholamines et les indolamines, ainsi que leurs métabolites, sont des molécules polaires, non volatiles. Ce sont des substances très sensibles à la lumière, à l'oxygène ; à la température et au pH.

3.1.Les catécholamines :

3 .1.1. La dopamine :

La dopamine (DA 3, 4-dihydroxyphenethylamine), Figure 4 est un important neurotransmetteur appartenant aux catécholamines qui est largement présente à la fois dans le cerveau et le système nerveux périphérique. ^[5]Elle est également un neurohormone Elle a été synthétisée pour la première fois en 1910. Arvid Carlsson a reçu en 2000 le prix Nobel de physiologie ou médecine pour avoir démontré que DA n'est pas seulement précurseur de la noradrénaline NA et de l'adrénaline A mais également un neurotransmetteur ^[4]

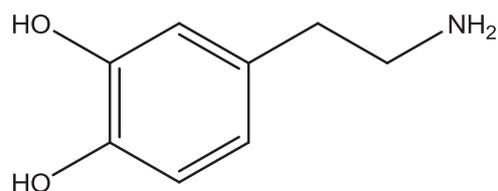


Figure.2.4 : Structure de la dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur inhibiteur qui est impliqué dans le contrôle des mouvements et de la posture. Elle est très connue par son rôle dans le plaisir (système de récompense) et les mécanismes liés (addiction et dépendance). Il module aussi l'humeur et joue un rôle central dans le renforcement positif de la dépendance.

Elle est également impliquée dans le contrôle moteur. DA a été liée à la maladie de Parkinson et le désordre mental, la schizophrénie sévère.^[6-8]

DA est également soupçonné de jouer un rôle central dans la maladie de Huntington^[9] En outre, il a été démontré que DA joue un rôle très important dans l'addiction du drogue^[10] et dans les désordres de l'attention^[11] et il a même été associée avec l'infection VIH.^[12]

3.1.2 La noradrénaline : (ou norépinephrine)

Comme la noradrénaline (NA) est l'un des neurotransmetteurs majeur du SNC dans les mammifères, qui présente une vasoconstriction et élévation de la pression sanguine^[13] Elle est le précurseur direct de l'adrénaline, elle a longtemps été considérée seulement comme un intermédiaire dans la synthèse de l'adrénaline. C'est en 1940 qu'on découvre que la NA joue un rôle significatif comme neurotransmetteur^[4] Elle agit aussi comme hormone.

D'une part, la libération de la NA a des inhibiteurs et détermine une décroissance dans l'activité spontanée des neurones et d'autre part, la NA semble augmenter la réponse neuronale aux stimuli visuels, et nociceptifs (stimuli produisant la douleur). Elle joue un rôle dans l'attention, les émotions, le sommeil, le rêve et l'apprentissage

La NA semble impliquée aussi dans la schizophrénie, la dépression, l'épilepsie, les troubles anxieux et les troubles de stress post-traumatique

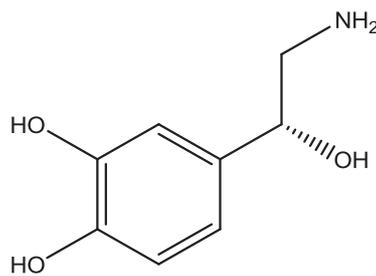


Figure 2 5 : Structure de la norépinephrine

3.1.3 L'épinéphrine

En 1921, Loewi découvre une substance qu'il appelle « accelerace », et qui sera identifiée comme étant l'adrénaline (A) en 1936^[14]

L'épinéphrine (EP), souvent appelée adrénaline, [1 -(3,4-dihydroxyphényl) -]2- méthylamino-éthanol, Figure 6, est l'un des neurotransmetteurs les plus importants dans le système nerveux central de mammifères ^[15] Il a un rôle de premier plan dans le système nerveux dit sympathique. Dans le système nerveux périphérique, elle est moins répandue que la noradrénaline ^[14]

L'adrénaline est aussi une hormone qui a une action sympathomimétique et sécrétée en réponse à un état de stress ou en vue d'une activité physique. Elle entraîne une accélération du rythme cardiaque, de la pression artérielle, dilate les bronches et les pupilles et élève la concentration du glucose sanguin. ^[16] Elle est l'hormone sécrétée en cas de peur ou d'anxiété ^[17]

Des anomalies dans les niveaux de concentration de EP sont les symptômes de plusieurs maladies ^[18] Des faibles niveaux de EP ont été trouvés chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. ^[19] L'adrénaline a également une variété d'applications cliniques ^[20-23]

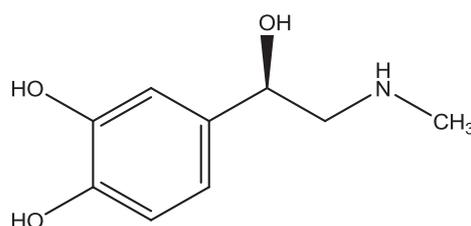


Figure 2. 6 : structure de l'épinéphrine

3 .2. Les indolamines :

La sérotonine :

La sérotonine (S) (5-HT 5-hydroxy-tryptamine) découverte en 1947 est une monoamine dans de nombreux tissus de mammifères, un vasoconstricteur puissant et stimulant la contraction des muscles lisses.

Dans les années 50, il est devenu évident que la S et la diéthylamine de l'acide D-lysergique (LSD), un puissant psychotrope hallucinogène, présentaient des similitudes au niveau de leur structure chimique, mais il a fallu encore dix ans avant que l'identification de S comme neurotransmetteur ^[4,24]

Il possède aussi de remarquables activités hormonales et impliquée dans une variété de processus physiologiques et dans la transmission de l'influx nerveux dans le SNC et le PNC. Elle influence des processus liés à la mémoire et à l'apprentissage, aux comportements sexuels et nutritionnels. ^[25,26]

Les perturbations dans les systèmes sérotoninergiques peuvent conduire à des troubles mentaux tels que la maladie d'Alzheimer, la Schizophrénie, la dépression, l'épilepsie, l'anorexie nerveuse, la démence ou le syndrome carcinoïde. ^[27]

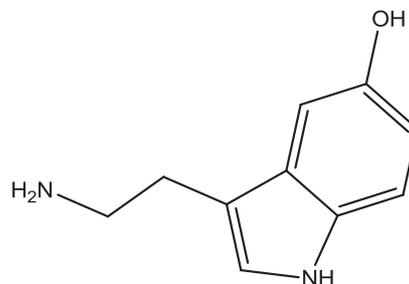


Figure 2. 7 : Structure de la sérotonine

3.3 Acide ascorbique :

L'acide ascorbique ou mieux connu la vitamine C (AA), la figure 8, est une vitamine hydrosoluble présente dans les fruits et les végétaux, sensible à la chaleur et à la lumière jouant un rôle important dans le métabolisme de l'être humain et de nombreux autres mammifères. [28] Il s'agit d'un antioxydant particulièrement efficace contre les dommages créés dans l'organisme par les radicaux libres. Même si la plupart des mammifères peuvent synthétiser cette vitamine, l'organisme humain en a perdu la capacité au cours de l'évolution.

À coté de ses propriétés antioxydantes, la vitamine C est aussi un micronutriment essentiel. Une carence prolongée en vitamine C favorise le scorbut. Il est indispensable à la vie, la santé et les activités physiques quotidiennes.

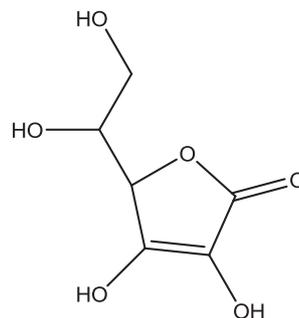


Figure 2. 8 : Structure de l'acide ascorbique

3 .4. Biosynthèse des catécholamines :

La tyrosine (Tyr) est le précurseur direct des catécholamines, un acide aminé, composant des protéines de l'alimentation, est hydrolysée en ortho du groupe hydroxyle au niveau du noyau aromatique pour donner L-dihydroxyphénylalanine (L-Dopa) par l'enzyme tyrosine hydroxylase. La L-Dopa subit une décarboxylation et peut alors être converti en DA. Celle-ci est hydroxylée en a du noyau benzénique pour donner la norépinephrine qui est finalement méthylée sur son groupement amino pour conduire à l'épinéphrine par une série

d'enzymes. Elles jouent un rôle crucial dans le fonctionnement des systèmes nerveux central, rénal et hormonal. [29,30]

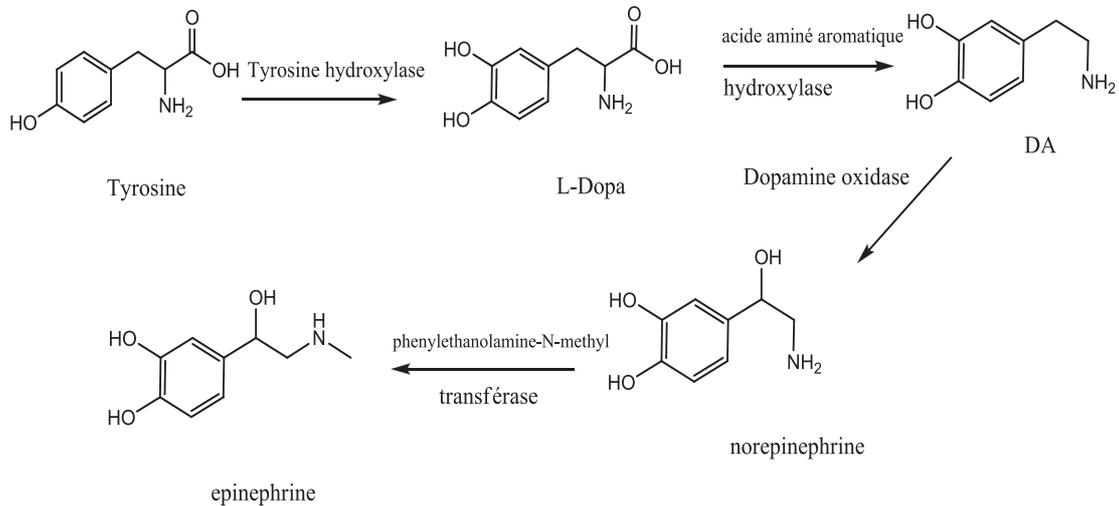


Schéma 2.1: la biosynthèse des catécholamines

3.5. Biosynthèse de la sérotonine :

Le précurseur de la S est le tryptophane qui est un acide aminé. La Trp hydroxylase catalyse le passage de Trp en 5 hydroxy-tryptophane, qui est transformé en sérotonine sous l'action de la L-aminoacide décarboxylase

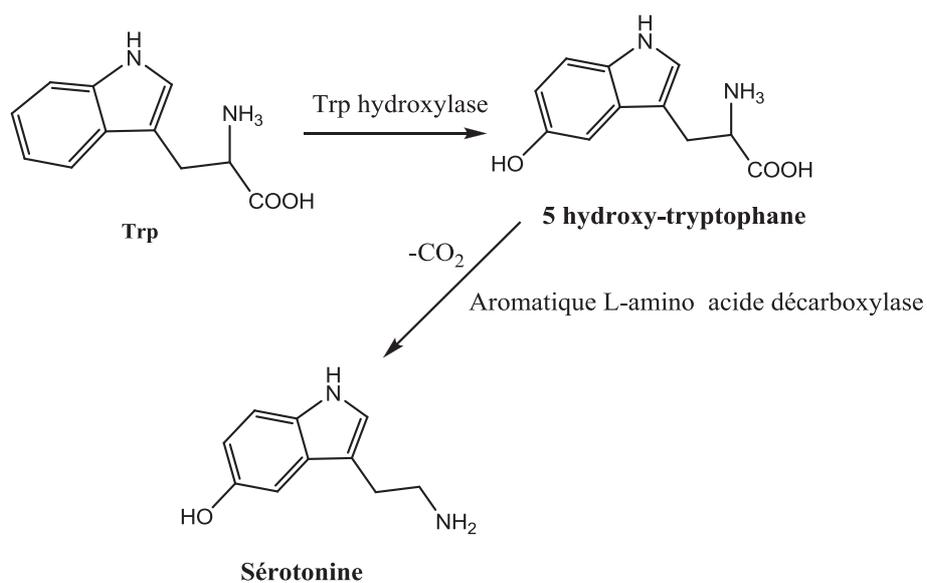


Schéma 2.2 : Biosynthèse de la sérotonine

4. Méthodes de détermination des neurotransmetteurs :

Différentes techniques ont été utilisées pour la détermination des neurotransmetteurs : l'analyse par injection en flux, ^[31] L'électrophorèse capillaire ^[32,33], la chromatographie liquide à haute performance ^[34-36] et la spectroscopie ^[37] Les méthodes électrochimiques ^[38-44]

Méthodes électrochimiques :

La détection électrochimique met à profit les propriétés oxydoréductrices des analytes. Les catéchols, les phénols et les amines aromatiques sont des composés qui s'oxydent facilement ^[45] la réaction d'oxydation possible pour les catécholamines est la suivante :

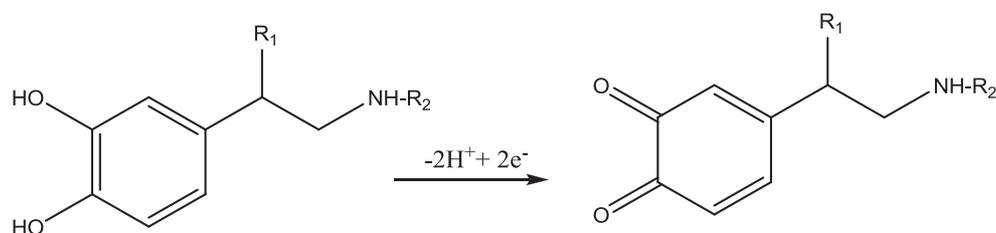


Schéma 2.3 : réaction d'oxydation des catécholamines

Les méthodes électrochimiques fournissent un moyen simple, rentable et rapide de l'analyse biologique et environnemental important de ces molécules

Des anomalies dans les concentrations des neurotransmetteurs ont été associées à plusieurs troubles neurologiques. Ils ont donc suscité beaucoup d'intérêt dans le développement de détecteurs électrochimiques.

Le suivi de la concentration d'un neurotransmetteur est particulièrement difficile en utilisant les méthodes électrochimiques parce qu'il coexiste dans les échantillons biologiques avec de nombreux composés interférents, qui sont généralement présents à des concentrations élevées que dans l'organisme vivant et, en outre, ils sont oxydés à des potentiels similaires masquant ainsi sa détection en utilisant des approches électrochimiques ^[46-51]

A titre d'exemple AA est le plus problématique composé interférant dans la détection électrochimique de la DA. Il coexiste avec le DA dans la plupart des systèmes biologiques à des concentrations qui sont plusieurs centaines de fois plus élevées que DA. La concentration typique de DA est de 10^{-8} à 10^{-6} mol dm⁻³ alors que les concentrations aussi élevées que AA 10^{-4} mol dm⁻³ [52]. Il est également électroactif et peut être facilement oxydé sur la plupart des électrodes. Dans la même région de potentiel en tant que DA, [53,54] et en conséquence AA domine le signal observé. En outre, AA réagit avec le produit généré par l'oxydation électrochimique de DA (dopamine-o-quinone, DOQ). Cette réaction conduit à l'oxydation de l'AA et la régénération de la DA. Cette régénération catalytique de DA, contribue à d'autres oxydations électrochimiques, et donc complique les analyses.

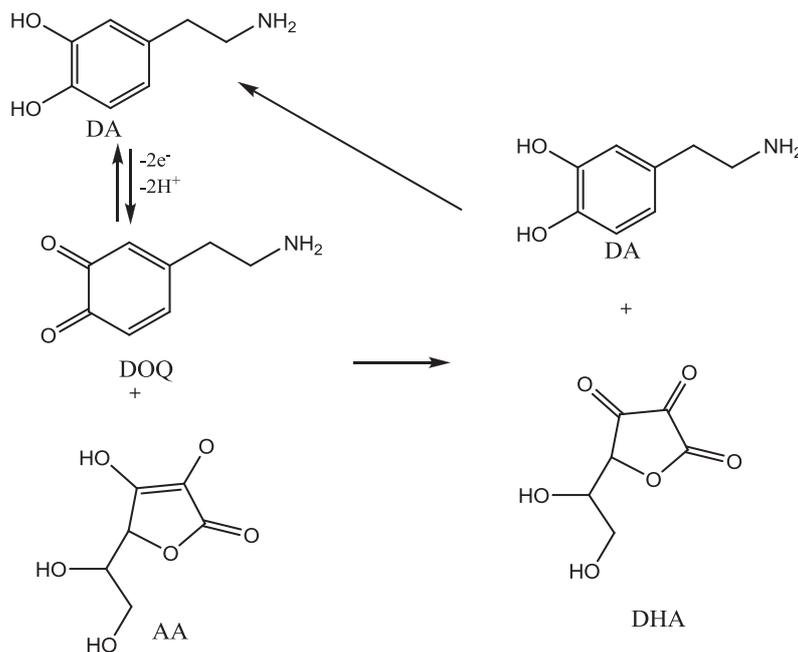


Schéma 2.4 : mécanisme d'oxydation simultanée de la DA et de l'AA

Afin de déterminer avec précision un neurotransmetteur, un détecteur doit être spécifique en présence d'autres espèces, [55] des électrodes modifiées ont été développées : les électrodes modifiées par des polymères [56] électrodes modifiées par des auto-monocouches [57] électrodes

modifiées par des tensioactifs^[58]. Toutefois, une grande variété d'autres électrodes modifiées ont également été utilisés. Dont les plus populaires sont celles modifiées par la cyclodextrine.

Il est bien connu de la littérature que les cyclodextrines peuvent former des complexes d'inclusion avec une grande variété de molécules invitées.^[59]

La formation d'un complexe d'inclusion dépendra principalement de la taille de l'invité et la taille de la cavité de la cyclodextrine et de la polarité de la molécule invitée.^[60,61]

La polarité de la molécule hôte est un paramètre critique en raison du caractère hydrophobe de la cavité interne de la cyclodextrine.^[62]

Les interactions mises en œuvre entre l'hôte et l'invité peuvent être de différentes natures, comme des interactions coulombiennes, dipolaires, de Van der Waals ou de liaison hydrogène.^[63,64]

5. Les cyclodextrines :

Les cyclodextrines (CD) sont des oligosaccharides cycliques constitués de six à plus de 12 unités α -D-glucopyranose reliés par des liaisons α -1,4. Elles sont synthétisées par bioconversion de l'amidon en utilisant une enzyme appelée la cycloglucanotransférase (CGTase).^[65]

Les cyclodextrines les plus courantes sont l' α -, la β - et la γ -cyclodextrine contenant respectivement 6,7 et 8 unités D-glucopyranosiques^[66,67]

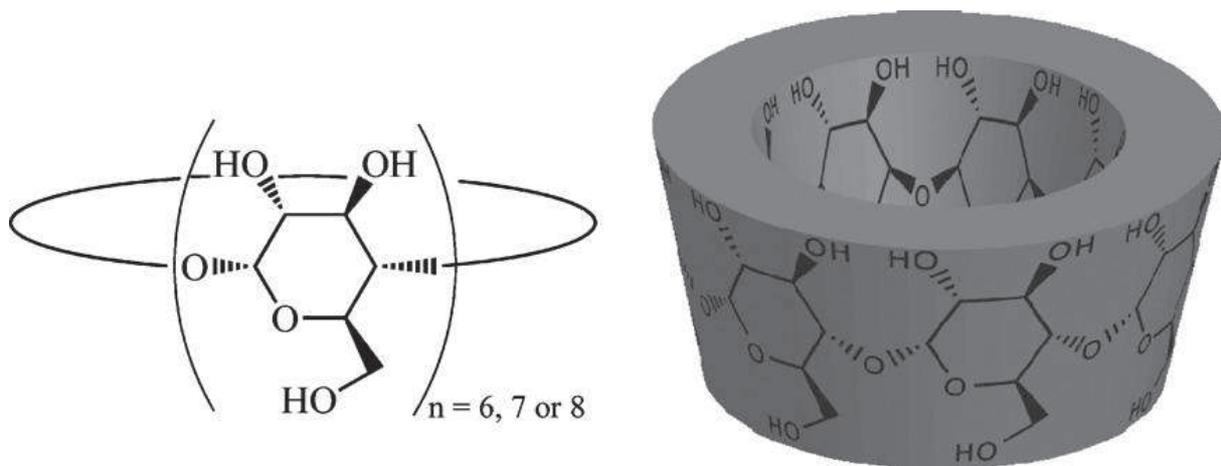


Schéma 2.5. Représentations chimiques des cyclodextrines naturelles.

Ces molécules ont une forme torique tronconique ^[68] (schéma.5). Ainsi les groupements hydroxyles primaires (O6) sont localisés autour de la face étroite du cône tronqué tandis que les groupements hydroxyles secondaires (O2 et O3) se placent autour de la face large de la cyclodextrine. ^[69-70]

Dans la molécule de cyclodextrine, une ceinture secondaire continue est formé par les liaisons hydrogènes entre les groupements hydroxyles O2 et O3 d'unités glucose adjacentes qui rend la molécule de β -cyclodextrine plus rigides les hydrogènes H3 et H5 sont situés à l'intérieur du cône tandis que les hydrogènes H1, H2 et H4 sont dirigés vers l'extérieur. Grace à cette structure amphiphile avec une cavité interne hydrophobe. et un extérieur hydrophile ^[71] la cyclodextrine est soluble dans l'eau. Elles présentent également une très faible cyto-toxicité ^[72] qui peut être pratiquement éliminée par modifications chimiques des cyclodextrines ^[73,74]

La structure macrocyclique de la cyclodextrine et son caractère amphiphile issus de la distribution spécifique des différents fonctionnels le long des surfaces internes (hydrophobes) et externe (hydrophile) permet aux cyclodextrines d'encapsuler une large gamme de molécules pour former des complexes d'inclusion de type hôte-invité host-guest. ^[75]

6. Applications des cyclodextrines dans la détection des neurotransmetteurs

Les cyclodextrines ont été incorporées dans de nombreux détecteurs des neurotransmetteurs ^[76] Plusieurs auteurs ont utilisés des électrodes modifiés par α -cyclodextrine. Tels que le travail de Wang Ge-Yun et al ^[77] qui consiste à la détermination simultanée de la DA et EP utilisant des électrodes de nanotubes de carbone modifiés par α -CD. Pour Urszula E. Majewska et al ^[78] l'objectif était d'étudier l'influence de la modification d'électrode d'or avec une monocouche de Per (6-désoxy-6-thio)- α -cyclodextrine sur le processus d'oxydation et avoir une bonne séparation des pics de DA et AA.

Tandis que Alex Fragoso, Tanji Yin et al et Yu Yang et al ont utilisés des électrodes modifiés avec une mono couche ou un polymère à base de la β -cyclodextrine ^[79-81] Alex Fragoso et al ^[79] ont employé une approche supramoléculaire pour la détection sélective de la dopamine DA en présence d'AA qui consiste à la modification d'électrodes en or avec une monocouche obtenue par mélange de β -CD et d'acide thioctique(TA).

Pour Alarcon-Angeles et al. ^[82] une électrode de carbone vitreux modifié avec de nanotubes multiparois de carbone/film β -cyclodextrine a été utilisée. Ce film a été en mesure de détecter simultanément DA et AA.

Les électrodes modifiées par les polymères de la γ -cyclodextrine ont également été employés par Bouchta et al. Utilisant un film de poly-3-méthylthiophène- γ -cyclodextrine (P3MT/ γ -CD) ^[83] pour détecter simultanément DA et AA et une autre électrode avec un film de polypyrole / γ -CD (PPY/ γ -CD) ^[84] pour détecter DA, EP, NE tandis que le Yin et al. ^[85] ont utilisé un polyaniline/ nanotubes multi- paroiss de carbone /film β -cyclodextrine pour obtenir un résultat similaire. Des électrodes de carbone vitreux modifiées avec un film de polypyrole / β -CD (PPY/ β -CD) pour la détection quantitative simultanée des neurotransmetteurs ont également été utilisé par Izaoumen et al. ^[86,87]

Références :

1. CHIRITA, R.- I.. Thèse de Doctorat, Chimie Analytique. Université d'Orléans. 2009
1. Perry, E.; Ashton, H.; Young, A. Neurochemistry of Consciousness. Bulgarian Academy of Sciences, 2002.
2. Horn, F.; Lindenmeier, G.; Grillhosl, C.; Moc, I.; Berghold, S.; Schneider, N.; Munster, B. Biochimie humaine, Flammarion, 2005.
3. von Bohlen, O. et Halbach, Dermietzel, R. Neurotransmitters and Neuromodulators, Ed. J. Wiley-VCH, 2006
4. Watanabe, A.. Dopamine research advances . Nova Science Publishers, Inc., 2008
5. Neve, K. A. The Dopamine Receptors, Second Edition,, Humana press, 2010.
6. Thompson, R. F. The Brain: A Neuroscience Primer, W. H. Freeman and Company, 1993, 475.
7. Revest, P. et Longstaff, A. Molecular neuroscience, Taylor & Francis, 1998, 237.
8. Wilson G. S. et Johnson, M. A. Chem. Rev. 2008, 108, 2462.
9. Phillips, P. E. M.; Stuber, G. D.; Heien, M.; Wightman, R. M. et Carelli, R. M. Nature. 2003, 422, 614.
10. O'Neill, R. D. Sensor. 2005, 5, 317.
11. Koutsilieri, E. ; ter Meulen, V. et Riederer, P. J. Neural Transmission. 2001, 108, 767.
12. Lee, S. ; .Yi, D.-h. et Jung, S.; olean, B. Chem. Soc. 2004, 25, 2
13. Aime-Genty, N. Le cerveau. Dictionnaire encyclopédique, Librairie Vuibert, 1997
14. Zeng, Y.; Yang, J. et Wu, K. Electrochim. Acta. 2008, 53, 4615.
15. Hoffman, B.B. ; Lefkowitz, R.J. in: Hardman, J.G. ; Limbird, L.E ; . Molinoff, P.B. ; Rudden, R.W.; Goodman. G.A. (Eds.), Catecholamines, Sympathomimetic Drugs, and Adrenergic Receptor Antagonists. Goodman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., McGraw-Hill, New York, 1996, p. 199.
16. Kim, S. H.; . Lee, J. W. et Yeo, I.-H. Electrochim. Acta. 2000, 45, 2889.
17. Cheng, W. ; Jin, G. et Zhang, Y. Russian J. Electrochem. 2005, 41, 940.
18. Dayton, M. A.; Brown, J. C.; Stutts, K. J. & Wightman, R. M. Anal. Chem. 1980, 52, 946.
19. Deftereos T.N.; Calokerinos A.C. & Efstathiou C.E. .Analyst. 1993, 118, 627.
20. Rawas-Qalaji, M.; Simons, F.; Simons, K. J. Allergy Clin. Immunol. 2006, 117, 398.
21. Rodrigo, G.J. Am. J. Emerg. Med. 2006, 24, 217.
22. Temperini C.; Innocenti, A.; Scozzafav, A. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 628.

23. Peterson, Z.D.; Lee, M.L.; Graves, S.W. *J. Chromatogr. B* 2004, 810, 101
24. Artigas, F.; Romero, L.; de Montigny, C.; Belier, P. *Trends Neurosci.* 1996, 19, 378.
25. Ramboz, S.; Oosting, R.; Amara, D.A.; Kung, H.F.; Blier, P.; Mendelsohn, M.; Mann, J.J.; Brunner, D.; Hen, R. *Proc. Acad. Sci. USA.* 1998, 95, 144476
26. Voet, D.; Voet, J.C. *Amino Acid Metabolism, Biotechnology*, Second ed., J. Wiley Sons, 1994 (chapter 24)
27. Wilson, R. J.; Beezer A. E. et Mitchell, J. C. *Thermochim. Acta.* 1995, 264, 27
28. Thompson, R. F. *The Brain: A Neuroscience Primer*, W. H. Freeman and Company, 1993, 475.
29. Garnner, D.K. ; Mayers, P.A. ; Murray, R.K. ; Rodwell, V.W. *Biochimie de HARPER*, de boeck.
30. Leu, H. J.; et Lin, M. S. *Electroanalysis.* 2006, 18, 307.
31. Fischer, D. J.; Vandaveer, W. R.; Grigsby, R. J. et Lunte, S. M. *Electroanal.* 2005, 17, 1153.
32. Du, J.X. ; Shen, L.H. ; Lu, J.R. *Anal. Chim. Acta.* 2003, 489, 183.
33. Carrera, V. ; Sabater, E. ; Vilanova, E. ; Sogorb, M. A. *J. Chromatogr. B* 2007, 847, 88.
34. Wang, Y.; Fice D. S. et Yeung, P. K. F. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1999, 21, 519.
35. Chen, F.-N.; Zhang, Y.-X. & Zhang, Z.-J. *Chinese J. Chem.* 2007, 25, 942.
36. Schulze, H. G.; Greek, L. S.; Barbosa, C. J.; Blades, M. W.; Gorzalka, B. B. et Turner, R. F. B. *J. Neuroscience Methods.* 1999, 92, 15.
37. Yokotani, K.; Wang, M. C.; Okada, A.; Murakami, Y. & Hirata, M. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 402, 223.
38. Ozoemena, K.I.; Nkosi, D.; Pillay, J. *Electrochim. Acta.* 2008, 53, 2844.
39. Li, Y.; Umasankar, Y.; Chen, S.M. *Anal. Biochem.* 2009, 388, 288.
40. Yogeswaran, U.; Thiagarajan, S.; Chen, S.M. *Anal. Biochem.* 2007, 365, 122.
41. Beitollahi, H.; Mazloun-Ardakani, M.; Ganjipour, B.; Naeimi, H. *Biosens. Bioelectron.* 2008, 24, 362.
42. Mazloun-Ardakani, M.; Beitollahi, H.; Sheikh Mohseni, M.A.; Benvidi, A.; Naeimi, H.; Nejati-Barzoki, M.; Taghavinia, N. *Colloids Surf. B* 2010, 76, 82.
43. Wang, H.S.; Huang, D.Q.; Liu, R.M. *J. Electroanal. Chem.* 2004, 570, 83
44. Lough, W.J.; Wainer, I.W. *High Performance Liquid Chromatography - Fundamental principles and practice*, Blackie Academic & Professional, 1996
46. Hernandez, P. ; Sanchez, I. ; Paton F. & Hernandez, L. *Talanta.* 1998, 46, 985.

47. Chen, J.; Cha, C.S. *J. Electroanal. Chem.* 1999, 463, 93.
49. Pachla, L.A.; Reynolds, D.L.; Kissinger, P.T. *J. Assoc. Anal. Chem. Intl.* 1985, 68, 1.
50. Ijeri, V.S.; Jaiswal, P.V.; Srivastava, A.K. *Anal. Chim. Acta.* 2001, 439, 291.
51. Ganon, F. ; Buda, M. ; Cespuglio, R. ; Jouvert, M. ; Pajol, J. *Nature* 1980, 286, 902
52. Kissinger, P. T.; Hart J. B.; et Adams, R. N. *Brain Research.* 1973, 55, 209.
53. Zheng, J. et Zhou, X. *Bioelectrochem.* 2007, 70, 408.
54. Lowry J. P. et O'Neill, R. D. *Encyclopedia of Sensors, Neuroanalytical Chemistry In Vivo Using Electrochemical Sensors,*
55. Grimes, C. A.; Dicky, E. C. et Pishko, M. V. *American Scientific Publishers.* 2006, 10, 1.
56. Hou, S.; Zheng, N.; Feng, H.; Li X. et Yuan, Z. *Anal. Biochem.* 2008, 381, 179.
57. Weng, J.; Xue, J.; Wang, J.; Ye, J.-S.; Cui, H.; Sheu, F.-S. et Zhang, Q. *Adv. Funct. Mater.* 2005, 15, 639
58. Chen S. M. et Chzo, W. Y. *J. Electroanal. Chem.* 2006, 587, 226.
59. Kong, B.; Zeng, J.; Luo, G.; Luo, S.; Wei W. et Li, J. *Bioelectrochem., In Press, Corrected Proof).*
60. Dang, X.-J.; Nie, M.-Y.; Jian T. et Li, H.-L. *J. Electroanal. Chem.* 1998, 448, 61.
61. Danel, C.; Azaroual, N.; Brunel, A.; Lannoy, D.; Vermeersch, G.; Odou, P. et Vaccher, C. *J. Chromatogr. A* 2008, 1215, 185.
62. Mrozek, J.; Banecki, B.; Sikorska, E.; Skwierawska, A.; Karolczak, J. et Wiczak, W. *Chem. Phys.* 2008, 354, 58.
63. Afkhami, A. et Khalafi, L. *Anal. Chim. Acta.* 2007, 599, 241.
64. Cramer, F. et Henglein, F. M. *Chem. Ber.* 1957, 98, 2561.
65. D.French, M.L. Wolfrom, R.S. Tipson (Eds.), *Advances in Carbohydr. Chem.* 12, Academic Press, New York, USA, 1957
66. Jacob, J. ; Geßler, K. ; Hofmann, D. ; Sanbe, H. ; Koizumi, K. ; Smith, S. M. ; Takaha, T. ; Saenger, W. *Angew.Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 606
67. Saenger, W. ; Jacob, J. ; Geßler, K. ; Steiner, T. ; Hofmann, D. ; Koizumi, K. ; Smith, S. M.; Takaha, T. *Chem.Rev.* 1998, 98, 1787
68. Szejtli, J. *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1988.
69. Saenger, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19
70. Harata, K. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Szejtli, J., Ed.; Pergamon: Oxford, 1996, 3, 279
71. Zabel, W.; Saenger, W.; Mason, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 3664.

72. Szejtli. J, Cyclodextrins in biotechnology, *Die Stärke*, 1986, 38 (11), 388.
73. Uekama K., Irie T., Sunada M., Otagiri M., Iwasaki K., Okano Y., Miyata T., Kasa Y., *J.Pharm. Pharmacol.*, 1981, 33, 707.
74. Miyajima, K.; Sawada, M.; Nakagaki, M. *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, 33, 2587
75. Ellouze , F. ; BenAmar , N. ; Deratani, A. . *C. R. Chimie xxx (2011) xxx–xxx CRAS2C-3412*; No. of Pages 5.
76. Kong, B.; Zeng, J.; Luo, G.; Luo, S.; Wei, W. et Li, J. *Bioelectrochem.*, In Press, Corrected Proof
77. Wang Ge-Yun , LUo Guo-An, Wang Zong-Hua. *Chinesse J. Chem.* 2005, 23, 297.
78. Majewska, U. E.; Chmurski, K.; Biesiada, K.; Olszyna, A. R. et Bilewicz, R. *Electroanalysis*. 2006, 18, 1463.
79. Fragoso, A.; Almirall, E.; Cao, R.; Echegoyen, L. et Jonte, R. G. *Chem. Commun.* 2004, 19, 2230.
80. Yin, T.; Wei, W.; Zeng, J. *Anal. Bioanal. Chem.* 2006, 36 , 2087.
81. Yu Yang, Cun-X Lei, Zhi-Min Liu, Yan-Li Liu, Guo-Li Shen, and Ru-Qin Yu. *Anal. Lett.* 2004, 37, 2267.
82. Alarcon-Angeles, G. ; Perez-Lopez, B. ; Palomar-Pardave, M. ; Ramirez-Silva, M. T. ; Alegret, S. et Merkoci, A. *Carbon*. 2008, 46, 898.
83. Bouchta, D.; Izaoumen, N.; Zejli, H.; Kaoutit, M. E. et Tamsamani, K. R. *Biosens. Bioelectron.* 2005, 20, 2228.
84. Bouchta, D.; Izaoumen, N.; Zejli, H.; Kaoutit, M. E. et Tamsamani, K. R. *Anal. Lett.* 2005, 3 , 1019.
85. Yin, T. J.; Wei, W. Z. et Zeng, J. X. *Anal. Bioanal. Chem.* 2006, 386, 2087.
86. Izaoumen, N. ; Bouchta, D. ; Zejli, H.; Kaoutit, M. E. et Tamsamani, K. R. *Anal. Lett.* 2005, 38, 1869.
87. Izaoumen, N.; Bouchta, D.; Zejli, H.; Kaoutit, M. E.; Stalcup, Apryll M. et Tamsamani, K. R. *Talanta*. 2005, 66, 111.

Chapitre 999

Résultats & Discussion

Chapitre. III : Résultats & Discussions

Introduction

1. Les méthodes quantiques en chimie des cyclodextrines :

Nous allons donner un aperçu bibliographique sur les différentes recherches réalisées sur les complexes d'inclusion par rapport aux méthodes de la modélisation moléculaire utilisées.

1.1. Les méthodes semi empiriques

La méthode CNDO a été la première méthode quantique, de type semi empirique, à être appliquée aux complexes d'inclusion. En effet, Sakurai et collaborateurs, ^[1], l'ont utilisée pour déterminer les moments dipolaires de complexes d'inclusion à base de cyclodextrine et molécules aromatiques.

Avec l'apparition des méthodes AM1 et PM3, mieux paramétrées, les résultats étaient plus performants et les géométries plus fiables. La raison pour laquelle les travaux utilisant ces deux méthodes pour les complexes d'inclusion ont pris de l'ampleur. On peut citer les travaux de trois groupes qui ont relaté les performances de ces deux méthodes.

Bodor et coll. ^[2], en 1995, ont pu démontrer les performances de la méthode AM1 dans la détermination des géométries de α - et β - CDs alkylées et natives.

En 1999, Avakyan et coll. ^[3] ont obtenu de structures optimisées de CDs à l'aide de la méthode PM3 comparable à la structure cristallographique.

Dans les années 2000 Lui et Guo ^[4] ont pu démontrer, lors de différents travaux sur les complexes d'inclusion, que la méthode PM3 reproduit mieux les structures cristallines et prédit plus efficacement les interactions de liaison d'hydrogène que la méthode AM1.

Récemment, la nouvelle méthode semi empirique PM6 avec la version PM6-DH2 a été utilisée, par Khatmi et Hadjar^[5]. Pour une meilleure prise en compte des interactions de Van der Waals et les liaisons d'hydrogène.

Avec l'arrivée des microprocesseurs « corps duo », rendrait possible des calculs avec des méthodes quantiques plus performants telles que la DFT et ab-initio et les méthodes semi empirique ne sont utilisé que dans la recherche systématiques du minimum du processus de complexation. Une fois obtenu, il sera l'objet d'une optimisation avec une méthode quantique sophistiquée.

1.2. Les méthodes ab initio et DFT :

Par rapport aux méthodes semi empiriques, les méthodes ab initio et la théorie des fonctionnelles de densité (DFT) exigent des CPU puissants pour les systèmes de CD qui contiennent plus de 60atomes non hydrogène. A titre d'exemple, le coût computationnel d'optimisation du complexe d'inclusion CENS- β CD avec la B3LYP/6-31 G(d), dépasserait les 30 jours. Néanmoins, ces méthodes ont été exploitées pour modéliser les complexes d'inclusion.

Ainsi, en 2004, Jose' A. Dobado et coll.^[6] ont pu proposer des structures géométriques pour une série de cyclodextrines modifiées et les caractérisées par spectroscopie RMN en utilisant la méthode B3LYP/6-31G en combinaison avec la méthode GIAO pour l'estimation des déplacements chimiques en ^{13}C et ^1H .

Veronica Jimenez et coll.^[7], en 2005 ont élucidé le rôle des interactions de transfert de charge dans les complexes d'inclusion de 30 acides carboxyliques et leurs bases conjuguées (invités anioniques) avec la α -cyclodextrine par la DFT.

Dans les années 2007-2008, les géométries et les structures électroniques des complexes β -CD : Diclofénac et α CD : butylparabane, ont été proposées par Diana Bogdan et coll. [8,9] au moyen de la DFT avec la base DZP en combinaison avec la fonctionnelle d'échange-corrélation GGA.

En 2009, Fatiha Madi et coll. [10] ont proposé une géométrie pour le complexe CENS- β CD en agrément avec la géométrie expérimentale en utilisant les méthodes B3LYP/6-31G(d) et MPW1PW91/6-31G(d).

En 2009, Les géométries des complexes d'inclusion de la β -cyclodextrine(CD) avec diverses formes tautomères de méloxicam ont été déterminées par le calcul DFT (B3LYP/6-31G (d, p)) [11]

L'étude des spectres de vibration de l'état fondamental du complexe d'inclusion β CD : perméthrin en 2010, par Wei et coll. [12] au niveau B3LYP/6-31G(d) leur a permis de proposer un mécanisme pour la formation du complexe d'inclusion et la détermination des différentes interactions intermoléculaires.

En 2011 [13] Wei et coll. ont pu à l'aide d'une analyse de spectres théoriques UV-Vis obtenu avec la méthode B3LYP//6-31 G(d) déterminer les « driving » force de formation du complexe d'inclusion Cyperméthrine : β CD.

1.3 Les méthodes hybrides :

Les méthodes hybrides ont commencé à être appliquées aux complexes d'inclusion au début des années 2000.

Ainsi en 2001, Susana S. Braga et coll. [14] ont réalisé des calculs énergétiques de type ONIOM2 - single point- sur la géométrie du complexe Cp₂MoCl₂ : β CD où la partie organométallique a été traité avec un niveau élevé de théorie B3LYP/LanL2DZ en revanche la β -CD a été traitée avec un niveau bas HF/CEP-4G.

Ricard Casadesus et coll. ^[15,16] en 2007 ont étudiés l'encapsulation de 2-(2'-hydroxyphenyl)-4-methyloxazole HPMO dans la β - CD en utilisant deux variantes de la méthode ONIOM2, l'une [HF : 6-31 G(d) : PM3] et [B3LYP : 6-31 G(d) : PM3]. Dans les deux cas, la CD est traitée avec le niveau bas.

Attoui et coll. ^[17], en 2009 ont proposé un modèle pour le complexe Venlafaxine : β CD compatible avec les observations spectroscopiques, à l'aide des méthodes ONIOM2 et ONIOM3. Pour ONIOM3, la troisième région, sujet du calcul le plus élevé, est constitué des différents groupes hydroxyles de la β CD. Il a été constaté qu'avec ONIOM3 on s'éloigne de la géométrie probable et cela est dû certainement aux différentes coupures réalisées à la frontière des parties.

Mohsen Tafazzoli et coll. en 2009 ^[18] au moyen d'un calcul ONIOM2 de type(B3LYP/6-31G(d)-Giao: HF/6-31G(d)-Giao) ont étudiés en détail les structures et les conformations des α - CD, β - CD et γ - CD en solution (PCM) et ont établi une relation entre le déplacement chimique du carbone anomérique, la liaison glucosidique, les angles dièdres dans les disaccharides D-Glcp-D-Glcp et les liens (1-4) dans les configurations .

Jennifer S. Holt en 2010, ^[19] ont pu mettre en évidence la raison de la différence dans la couleur entre le colorant et son complexe d'inclusion en optimisant les structures moléculaires des isomères cis et trans de la mérocyanine (4-[(1-méthyl-4(1H)-pyridinylidene)éthylidene]-2,5-cyclohexadien-1-one) toute seule et dans la β CD en utilisant la méthode ONIOM2 [B3LYP/6-31 G(d) : PM3].

Jie-hua Shi, ^[20] en 2011 ont pu déterminer les interactions intermoléculaires de la β - (PM β -CD) avec les énantiomères (R et S) de l'éthyl-3-hydroxybutyrate lors de la formation de leur complexes d'inclusion avec la méthode ONIOM2 [B3LYP / 6-31G(d): PM3].

2. Le modèle moléculaire :

Les calculs effectués dans ce travail ont été réalisés au département de Génie des procédés sur des ordinateurs ‘corps duo » et en utilisant les logiciels Mopac (versions 2007 et 2009) ^[21] et Gaussian 03 puis Gaussian 09 ^[22]. Le logiciel Cambridge Chem Bio 3D Ultra (version 11.0) a été utilisé pour la construction des structures de départ des neurotransmetteurs qui sont optimisées ensuite avec la méthode B3LYP/ 6-31G(d), et la construction de tout le processus de formation des différents complexes d’inclusion. La β -CD a été extraite de la base de données du même logiciel.

2.1. Construction du modèle

La modélisation a été réalisée par Docking de la structure optimisée de la molécule invitée dans la cavité de la β -CD. Les atomes d’oxygène glucosidiques de la β -cyclodextrine sont placés sur le plan XY et leur centre a été défini comme le centre du système de coordination puis l’invité a été placé sur l’axe Z. ^[23] La molécule de la β -cyclodextrine a été maintenue dans une position fixe tandis que la molécule invitée approche de cavité de la β -CD le long de l’axe Z.

Deux modèles d’inclusion ont été pris en compte et l’invitée a été insérer graduellement dans la cavité de la β -CD. Figure 3.1 l’orientation Head dans laquelle le cycle catéchol pointé vers les hydroxyles secondaires de la β -CD et l’orientation Tail, dans laquelle la chaîne pointée vers la face large de la CD.

L’inclusion a été imitée en déplaçant la molécule invitée à partir de 6Å au -6Å par paliers de 1Å. Afin de trouver une structure encore plus stable du complexe, nous faisons tourner la molécule invitée pour trouver l’angle optimale à chaque étape, par balayage θ tournant autour de l’axe Z, à intervalle de 20° à partir de 0° à 360°.

Pour chaque étape, la géométrie du complexe a été entièrement optimisée par la méthode semi empirique PM6

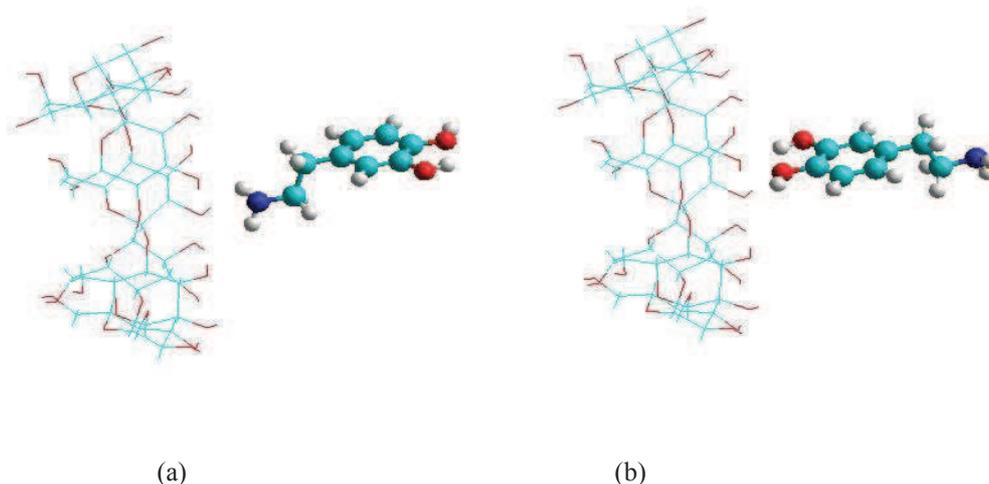


Figure 3.1: les deux orientations d'un neurotransmetteur à partir de la partie large de la cavité cyclodextrine: a) orientation Head et b) orientation Tail

2.2. Recherche du minimum

L'optimisation de la géométrie des complexes de la CD est un problème à multiples minimas. La détermination du minimum est une opération très difficile, sinon impossible, car il existe une infinité de point à l'intérieur de la cavité qu'il faut explorer. Donc, nous pouvons seulement l'approcher. Nous avons contribué au développement d'une procédure de recherche systématique du minimum propre à nos complexes d'inclusion.

Lors de cette thèse nous avons utilisé différentes formules permettant de caractériser les complexes d'inclusion.

Ainsi, l'énergie d'interaction est définie comme la différence d'énergie du complexe et l'énergie des géométries optimisées des composants individuels à partir du complexe.

$$E_{\text{interaction}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{opt, } \beta\text{-CD}} + E_{\text{opt, invité}}) \quad (1)$$

L'énergie de stabilisation (complexation) entre la molécule invitée et la β -CD a été calculée pour la structure d'énergie minimale comme suit [24]

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex}} - (E_{\beta\text{-CD}} + E_{\text{invité}}) \quad (2)$$

L'énergie ONIOM est décrite comme suit :

$$E^{\text{ONIOM}} = E_{\text{complex, bas}} - (E_{\text{CD, bas}} + E_{\text{invité, haut}}) \quad (3)$$

Energie de déformation :

L'énergie de déformation pour chaque composant, hôte et invité lors de la formation du complexe a été définie comme la différence entre l'énergie du composant libre totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe : [25]

$$E = E(\text{composant})_{sp}^{\text{opt}} - E(\text{composant})^{\text{opt}} \quad (4)$$

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

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

Pour être plus rigoureux et plus précis, nous avons pris en compte de l'énergie du point zéro ZPE en multipliant l'énergie minimale par un facteur propre à la méthode utilisée (0.9 pour les calculs Gaussian B3LYP) [26-28]. Cette correction est due à l'énergie de vibration non nulle d'une molécule. En conséquence, son énergie n'est jamais égale à celle donnée par la théorie et elle est inférieure à l'énergie réelle de la molécule. Donc, la différence entre cette énergie minimale et l'énergie réelle est l'énergie du point zéro (ZPE).

A noter, enfin, que la correction BSSE et vu le nombre assez important des atomes des complexes d'inclusion, n'est pas envisageable pour le moment.

3. Résultats de calculs :

3.1. Famille des catécholamines :

Nous avons choisi d'étudier trois molécules de type catécholamines; la dopamine (DA), la noradrénaline (NA) et l'épinéphrine (EP). Elles sont représentées ci-dessous :

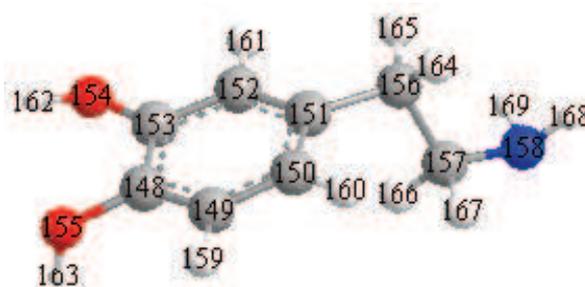


Figure 3.2 : Géométrie de la dopamine

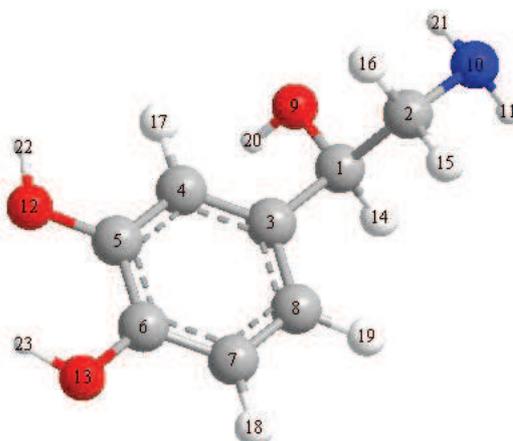


Figure 3.3 : Géométrie de la noradrénaline

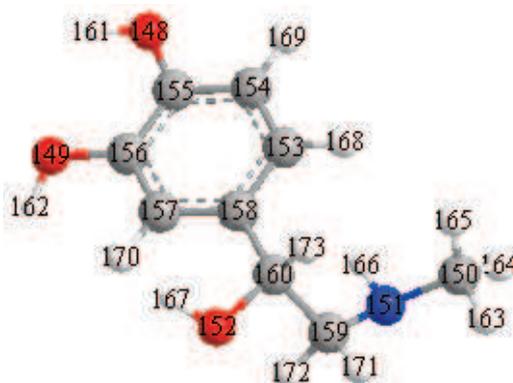


Figure 3.4 : Géométrie de l'adrénaline

Tout d'abord nous avons étudié les processus de la formation des trois complexes d'inclusion et la recherche, d'une manière systématique, de la configuration du minimum énergétique de la complexation selon un axe passant par le centre de la cavité de la cyclodextrine et sur lequel est disposée la molécule du neurotransmetteur. Comme il a été indiqué précédemment, cette recherche du minimum se ferait avec la méthode PM6 qui devrait normalement donner des résultats plus performants que la méthode PM3. Sur la figure 3.5 est représentée la variation de l'énergie d'interaction du complexe d'inclusion, calculée à partir de la formule (1), en fonction du déplacement de la molécule invitée selon l'axe Z. Deux dispositions initiales de référence de la molécule invitée par rapport à la cyclodextrine, ont été choisies pour démarrer le processus de complexation. L'orientation dans laquelle le noyau aromatique est disposé en face de la cyclodextrine est nommée « Head orientation » et la seconde et « Tail orientation ».

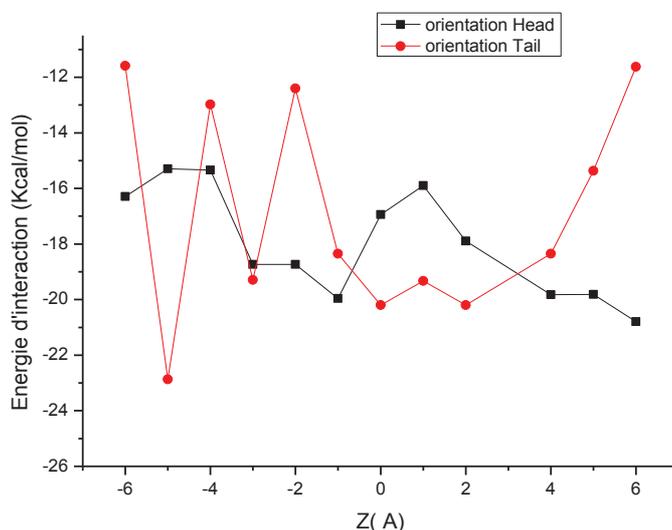


Figure 3.5: Energies d'interaction des complexes d'inclusion dopamine : β CD à différentes positions Z (Å) pour les orientations Head et Tail utilisant la méthode.PM6

D'après la courbe de l'énergie d'interaction, on constate que les valeurs énergétiques sont toutes négatives, ce qui prouve que les complexes d'inclusion formés, dans les deux orientations, sont thermodynamiquement stables. Ainsi, le complexe DA : β CD dans son orientation « Head » présente un minimum énergétique localisé au début du processus à 6Å, loin de la cavité de la cyclodextrine avec une énergie d'interaction égale à -20.79 kcal/mol.

En revanche pour l'orientation Tail, le minimum énergétique est obtenu à -5 Å avec une énergie d'interaction de -22.83 kcal/mol (Figure 3.5).

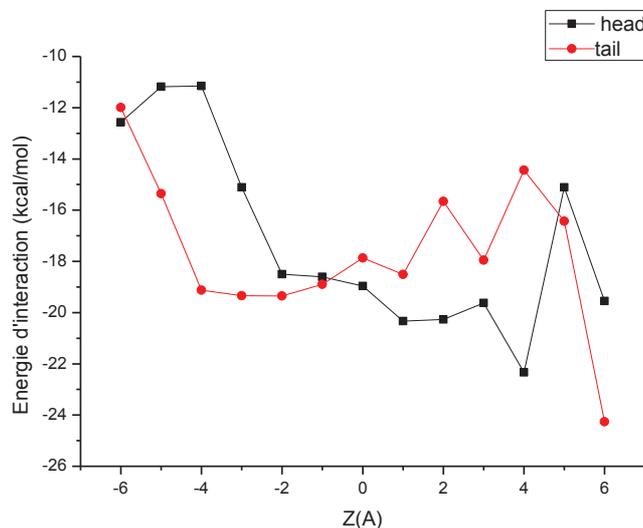


Figure 3.6: Energies d'interaction des complexes d'inclusion noradrénaline : β CD à différentes positions Z (Å) pour les orientations Head et Tail utilisant la méthode.PM6

Dans le cas du complexe NA : β CD, les courbes énergétiques sont presque similaires ce qui permet de supposer que le processus de complexation dans les deux orientations est identique. Pour l'orientation « Head » le minimum énergétique a été localisé vers 4Å correspondant à une énergie d'interaction équivalente à -22.34 kcal/mol (Figure 3.6). Cependant, pour l'orientation « Tail », le minimum est localisé à 6Å avec une énergie d'interaction égale à -24.26 kcal.

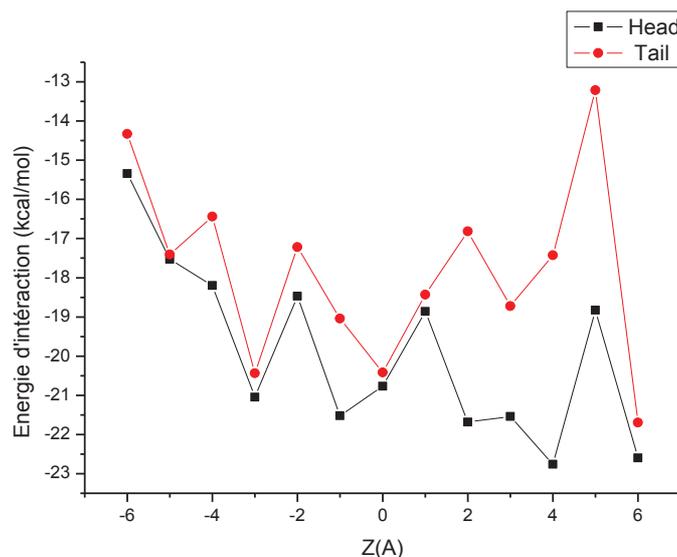


Figure 3.7: énergies d'interaction des complexes d'inclusion épinéphrine : β CD à différentes positions Z (Å) pour les orientations Head et Tail utilisant la méthode.PM6

Pour le complexe à base d'épinéphrine, le minimum énergétique de l'orientation Head est localisé à 4Å correspondant une énergie d'interaction égale à -22.76 kcal/mol tandis que dans l'orientation Tail, il est localisé à 6Å et une énergie d'interaction équivalente à -21.69 kcal/mol (Figure 3.7).

D'après cette première étude préliminaire, à l'aide de la méthode PM6, on constate que l'écart énergétique par rapport à l'énergie d'interaction n'est pas assez important pour pouvoir choisir la structure de départ pour des calculs sophistiqués. Dans un premier temps, nous remplaçant l'énergie d'interaction par l'énergie de complexation dans l'espoir que celle-ci nous donneraient de meilleurs différences entre les deux orientations. Ainsi, à part dans le complexe d'inclusion NA : β CD, ou il a été constaté des écarts de l'ordre de 2 kcal entre les deux orientations, les deux autres complexes ont donné des écarts trop faible (voir tableau 1). Par la suite nous avons optimisées les géométries des minimums dans les deux orientations obtenus avec PM6 à des niveaux plus élevés, la HF/3-21G* et la ONIOM (B3LYP/6-31G(d): HF/3-21G*) dans le but de comparaison avec la méthode PM6.

Tableau1 : les énergies de complexation HF/3-21G* et la ONIOM (B3LYP/6-31G (d): HF/3-21G*) des complexes d'inclusion DA : β CD, EP : β CD et NA : β CD

		Epinephrine		Dopamine		Noradrénaline	
		E_{comp} kcal/mol	ΔE kcal/mol	E_{comp} kcal/mol	ΔE kcal/mol	E_{comp} kcal/mol	ΔE kcal/mol
PM6	Head	-22.05	-0.36 ^a (-0.38 ^b)	-20.79	0.59 ^a (0.63 ^b)	-22.36	1.92 ^a (2.05 ^b)
	Tail	-21.69		-21.38		-24.28	
HF	Head	-35.51	-20.68 ^a (-18.96 ^b)	-39.49	-11.01 ^a (-10.16 ^b)	-34.56	-9.14 ^a (-8.38 ^b)
	Tail	-14.83		-28.48		-25.42	
ONIOM	Head	-35.79	-20.99 ^a (-19.56 ^b)	-38.71	-9.03 ^a (-8.16 ^b)	-32.87	
	Tail	-14.795		-29.68		-35.72	

^a différence d'énergie de complexation entre les deux orientations $\Delta E = E_{\text{head}} - E_{\text{tail}}$

^b ΔE avec correction (ZPE) utilisant un facteur de 1.07 pour PM6, 0.9613 pour B3LYP/6-31G(d) et 0.91671 pour HF/3-21G*

Les résultats obtenus avec HF/3-21G* pure et ONIOM2 [B3LYP/6-31G(d) : HF/3-21G*] par rapport aux énergies de complexation sont en contradiction avec les résultats obtenus avec la PM6 dans les quelles l'orientation « Head » est moins stable dans les deux complexes d'inclusion DA : β CD et NA : β CD. La prise en compte de la correction ZPE confirme la conclusion précédente. La différenciation entre les deux orientations est plus prononcée. Ainsi, l'écart énergétique entre les deux orientations dépasse les 9 kcal dans tout les complexes d'inclusion. Cela nous permet de proposer un ordre de stabilité énergétique des trois complexes d'inclusion.

$$E_{\text{DA}} > E_{\text{EP}} > E_{\text{NA}}$$

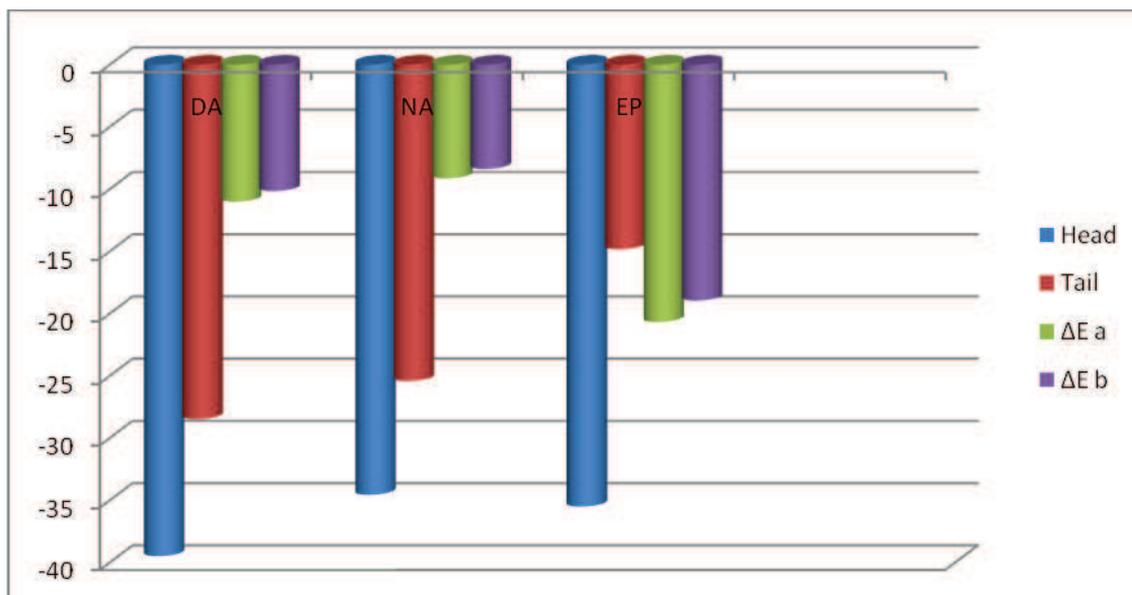


Figure 3.8 : les énergies de complexation et la différence d'énergie entre H-T avec et sans correction des trois catécholamines obtenues par la méthode HF

Vu la contradiction des résultats obtenus avec les différentes méthodes nous nous sommes intéressé à l'application de nouvelles méthodes quantiques hybrides incluant des paramètres d'interaction à longues distance, et d'autres avec des corrections impliquant les interactions de Van der Waals. En premier, nous les avons appliquées sur des géométries optimisées au niveau [B3LYP/6-31G(d) : HF/3-21G*] pour l'évaluation des interactions intermoléculaires à l'aide de l'analyse NBO.

Les résultats des calculs NBO sur le complexe DA : β CD sont mentionnés sur le tableau (2).

Tableau 2 : orbitales donneurs d'électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$, distances et angles pour les orientations Head and Tail

Donneur	Accepteur	b3lyp/6-31g(d)	mpw1pw91/6-31g(d)	M05-2X/6-31G(d)
		d(Å)	Angle(°)	$E^{(2)}$ (kcal/mol)
Head				
Lp O47	BD*O154-H162	1.65	167.4	1.65 1.70 1.58
LpO69	BD*N158-H169	2.16	166.7	3.33 3.41 3.89
LpO154	BD*C41-H124	2.33	167	1.42 1.43 1.63
Tail				
Lp O75	BD*O155-H163	1.67	169.7	5.43 5.53 5.41
O154	BD*C23-H103	2.54	173.2	1.46 1.45 1.67
O155	BD*C35-H117	2.36	147.1	1.34 1.34 1.44

L'analyse des différentes valeurs du tableau (2) montre clairement que l'application des différentes méthodes citées donnerait presque les mêmes valeurs et l'écart ne dépasserait pas les 0.5 kcal et cela montrerait que l'analyse NBO sur une géométrie donnée est indépendante de la méthode utilisée.

Dans la pratique de l'analyse NBO la quantification de l'énergie de la liaison d'hydrogène intermoléculaire de type $Y\cdots HX$ se fait par l'évaluation de l'énergie de perturbation de stabilisation $E^{(2)}$ entre le doublet libre $LP(Y)$ de l'accepteur de protons et l'orbitale anti liante $\sigma^*(X-H)$ du donneur de protons.

L'analyse des fichiers de résultats NBO obtenus avec les trois fonctionnelles B3LYP/6-31G(d), MPW1PW91/6-31G(d) et M05-2X/6-31G(d) appliquée sur le complexe DA : β CD, nous permet de regrouper les interactions de liaisons d'hydrogène les plus importantes –dépassant le 1 kcal/mol- dans le tableau 2. On remarque que dans l'orientation la plus favorable la présence de deux liaisons d'hydrogène de type conventionnelles, la première entre l'atome d'oxygène O47 de la CD et la liaison O154-H162 du neurotransmetteur et la deuxième entre l'atome d'oxygène O69 et la liaison N158-H169. La troisième liaison d'hydrogène est de faible énergie, établie entre l'atome d'oxygène O154 du neurotransmetteur et la liaison C41-H124 de la cyclodextrine. Les valeurs énergétiques obtenues sont comprises entre 1.5 et 4 kcal (avec les trois méthodes), ce qui est en accord avec les valeurs de liaison d'hydrogène de type conventionnelle. Pour l'orientation « Tail » la moins favorable, elle comporte le même nombre de liaison d'hydrogène.

La géométrie la plus stable du complexe DA : β CD obtenue avec la méthode ONIOM2 [B3LYP/6-31G(d) : HF/3-21G*] est schématisée dans la figure suivante :

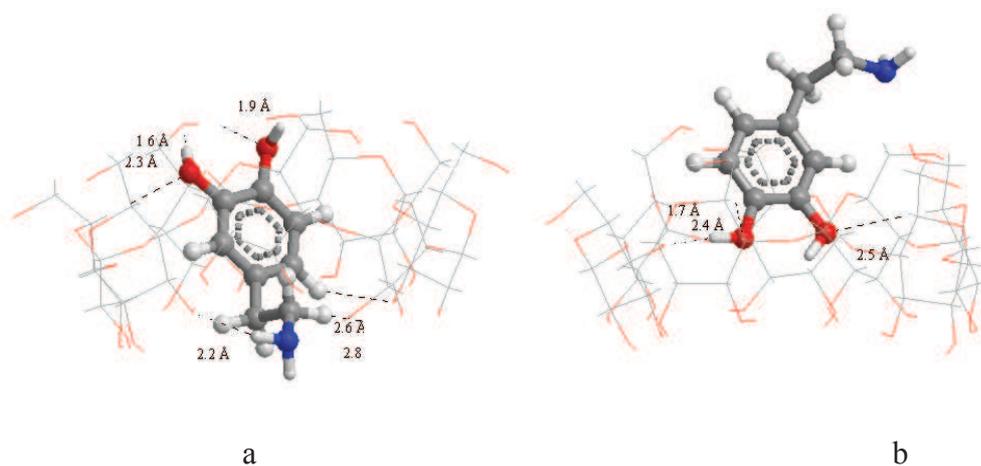


Figure 3.9 : Géométries des Complexes DA : β CD optimisées avec la méthode ONIOM :

a)orientation Head b) orientation Tail

Dans cette orientation, on observe que le cycle catéchol de la dopamine est profondément inclus dans la cavité de la β -CD. Cette disposition lui a permis d'établir les trois liaisons d'hydrogène citées précédemment.

En revanche, malgré que dans l'orientation « Tail » la molécule invitée est partiellement incorporée dans la cavité, trois liaisons d'hydrogène ont été établis avec la cyclodextrine. Ce qui semble montrer que le nombre de liaisons d'hydrogène n'est pas le seul « driving force » de la formation du complexe d'inclusion DA : β CD.

Remarque : sur la figure, on observe plus de trois liaisons d'hydrogène car sont représentés aussi des liaisons H de très faible énergie.

Tableau 3: orbitales donneurs électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergies correspondants $E^{(2)}$, distances et angles pour les orientations Head and Tail (EP/ β -CD)

Donneur	Accepteur	b3lyp/6-31g*		mpw1pw91/6-31g*		M05-2X/6-31G(d)
		d(Å)	Angle(°)	E ⁽²⁾ (kcal/mol)		
Lp 047	BD*O148-H161	1.75	153.9	1.71	1.81	1.73
Lp054	BD*O152-H167	2.36	111.6	1.43	1.43	1.65
Lp055	BD*O149-H162	2.37	162.3	2.54	2.51	2.96
Lp 0152	BD*O53-H133	1.85	161.6	2.08	2.22	2.18
Lp054	BD*C157-H170	2.08	172.9	2.2	2.30	2.65
Lp064	BD*C150-H164	2.60	142.9	1.19	1.19	1.33
Lp075	BD*C154-H169	2.44	159	1.90	1.92	2.2
Lp0148	BD*C41-H124	2.36	172.5	2.15	2.15	2.43
Tail						
Lp054	BD*O152-H167	1.78	166.2	1.06	1.08	0.94
Lp N151	BD*C15-H94	2.73	162.9	1.28	1.30	1.50
LP N151	BD*C21-H101	2.53	160.8	1.69	1.70	1.90

Dans le cas du complexe EP : β CD, le nombre de liaison d'hydrogène est plus important, huit dans l'orientation « Head » et trois dans l'orientation « Tail ». Cela est exhibée par la profondeur de l'inclusion qui est totale dans l'orientation « Head » et très partielle dans l'orientation « Tail ». Pour l'orientation « Head », quatre liaisons d'hydrogène sont de type conventionnelles et quatre autres de faible énergie de type C-H...X. Les valeurs estimées de ces liaisons d'hydrogène sont tout à fait correctes et sont comprises entre 1 et 3 kcal (avec les trois méthodes). L'orientation « Tail » comporte trois liaisons d'hydrogène, une conventionnelle et deux autres de faible énergie.

Cela démontre certainement, que les liaisons d'hydrogène sont un facteur déterminant dans la stabilité du complexe d'inclusion EP : β CD.

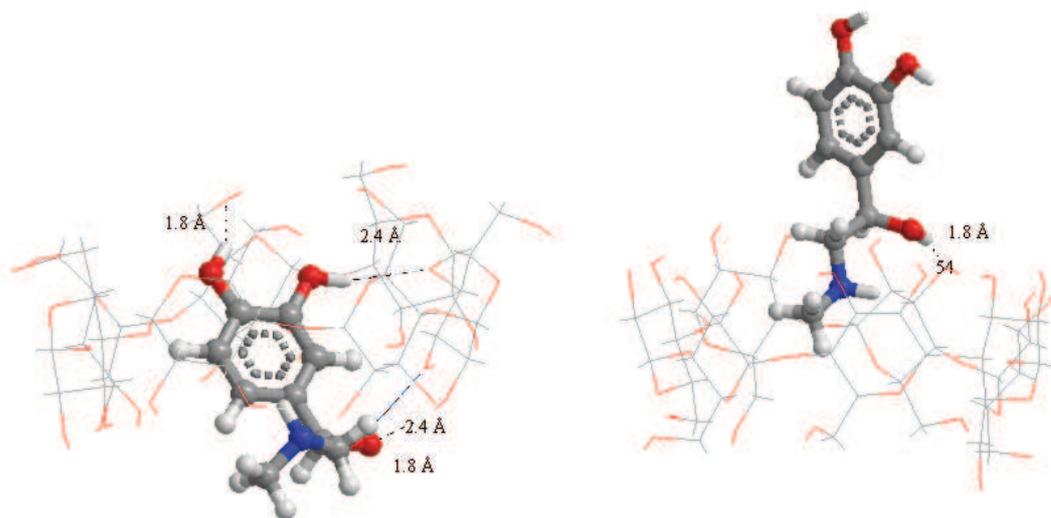


Figure 3.10 : Géométries des Complexes EP : β CD optimisées avec la méthode ONIOM:

a) orientation Head b) orientation Tail

Dans la géométrie de l'orientation la plus favorable « Head », le cycle catéchol est profondément inclus dans la cavité de la β -CD à proximité des hydroxyles de la partie étroite de la cyclodextrine. Deux liaisons hydrogènes sont établies entre l'épinéphrine et la CD et dans laquelle la molécule EP joue le rôle de donneur de protons par l'intermédiaire des hydroxyles du catéchol (H161 et H162). En revanche l'atome d'oxygène (O47) d'hydroxyle primaire et l'oxygène glucosidique O55 de la β -CD, jouent le rôle d'accepteur de proton dans les liaisons d'hydrogène (O47...H161-O148) et (O55...H162-H149).

Du côté large de la CD, sont observées deux liaisons d'hydrogène dans lesquelles l'atome d'oxygène (O152) joue à la fois le rôle de donneur et d'accepteur de proton. Ainsi, il est établi une

liaison d'hydrogène avec l'atome d'oxygène O54 ou il joue le rôle de donneur de proton (H167-O152). Tandis que dans la liaison d'hydrogène O152...H133-O53, il joue le rôle d'accepteur de proton.

Malgré une inclusion partielle du neurotransmetteur, dans l'orientation « Tail », trois liaisons d'hydrogène intermoléculaires ont été établies. La première et la deuxième de type faible énergie entre l'atome d'azote (N151) et les atomes d'hydrogène des liaisons C15-H94 et C21-H101 et la troisième de nature conventionnelle entre l'atome d'oxygène (O54) du côté large de la cavité et l'hydrogène H152 de l'hydroxyle aliphatique du neurotransmetteur (O54...H152-H167).

Nous avons pu remarquer, au cours de cette étude, que les liaisons d'hydrogène les plus fortes correspondent à celle qui possède les conditions géométriques les plus favorables, qui sont : une courte distance Y...H et un angle Y...H-X proche de 180°.

Tableau 4: orbitales donneurs d'électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$, distances et angles pour les orientations Head et Tail queue. (NA/ β -CD)

Donneur	Accepteur	b3lyp/6-31g(d)		Mpw1pw91/6-31g(d)	M05-2X/6-31G(d)	
		d(Å)	Angle(°)	$E^{(2)}$ (kcal/mol)		
Lp O98	BD*O12-H23	1.90	142.9	11.27	11.39	12.62
LpO77	BD*N10-H20	2.06	131.9	4.77	4.87	5.17

Dans le cas du 3^{ème} complexe, nous avons préféré exposé uniquement les résultats concernant la l'orientation la plus favorable, l'orientation « Head ». Dans cette orientation il y a inclusion du cycle catéchol de la molécule neurotransmetteur à l'intérieur de la cavité de la CD avec l'établissement de deux liaisons d'hydrogène dans les quelles la molécule neurotransmetteur joue le rôle de donneur de protons. La première liaison d'hydrogène est établie entre l'atome d'oxygène O12 du catéchol et l'oxygène glucosidique O98 (O98...H23-O12) et la deuxième entre l'atome d'azote du catéchol et l'hydroxyle secondaire O77 (O77...H20-N10). L'analyse NBO,

surestime la première liaison d'hydrogène, avec des valeurs dépassant les 11 kcal et la deuxième elle est annoncée comme très forte aux environs de 4 kcal.

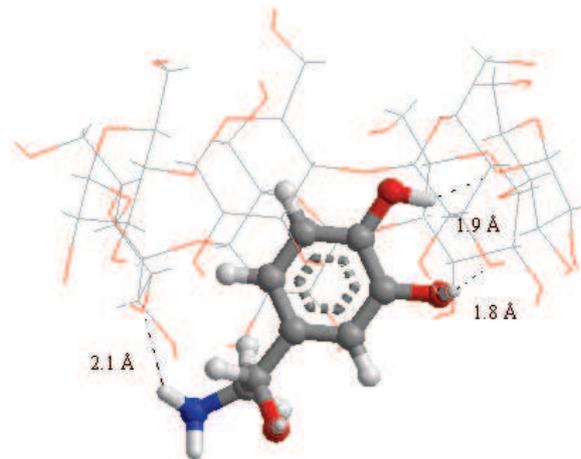
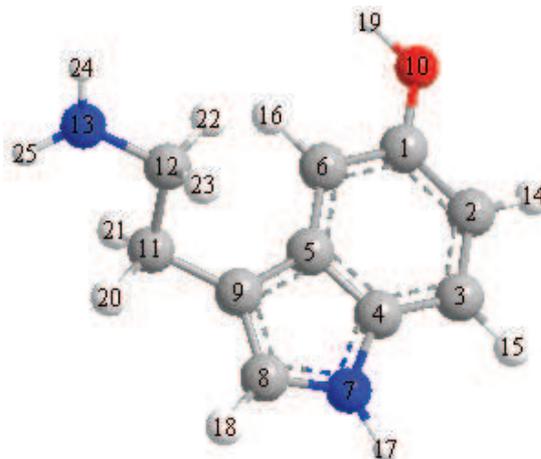


Figure 3.11: Géométrie du Complexe Head NA :β CD optimisée avec la méthode ONIOM

3.2. Sérotonine :

Les mêmes méthodes précédentes ont été appliquées sur un neurotransmetteur appartenant à la famille des indolamines, la sérotonine.



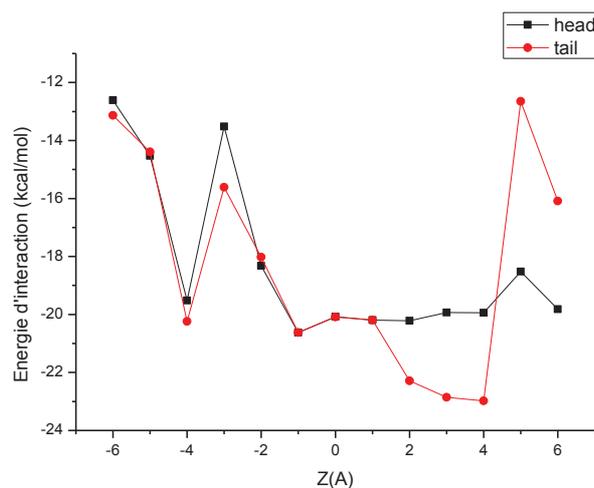


Figure 3.12 : Energies d’interaction des complexes d’inclusion sérotonine :β CD à différentes positions Z (Å) pour les orientations Head et Tail utilisant la méthode.PM6

D’après la courbe d’énergie d’interaction, le complexe S : β CD dans son orientation « Head » présente un minimum énergétique localisé à -1Å correspondant à une énergie d’interaction équivalente à -20.62 kcal. Tandis que la position optimale « Tail » a été trouvée à 4Å avec une énergie de -22.98 kcal/mol (Figure 3.12).

Tableau 5: énergies de complexation des complexes d'inclusion S : β CD obtenus avec HF/3-21G* et ONIOM (B3LYP/6-31G (d): HF/3-21G*)

Orientation	E_{cplx} (a.u)	E_{CD} (a.u)	E_{S} (a.u)	E_{comp} kcal/mol	ΔE kcal/mol
PM6					
Head	-2.5471	-2.4990	-0.01472	-20.95	2.32 ^a (2.48 ^b)
Tail	-2.5508	-2.4990	-0.01472	-23.27	
HF/3-21G*					
Head	-4794.1416	-4227.8443	-566.2456	-32.40	-24.56 ^a (-22.51 ^b)
Tail	-4794.1024	-4227.8443	-566.2456	-07.84	
oniom					
Head	-4800.8972	-4227.8443	-573.0026	-31.52	-23.45 ^a
Tail	-4800.8598	-4227.8443	-573.0026	-08.07	(-21.51 ^b)

^a différence d'énergie de complexation entre les deux orientations $\Delta E = E_{\text{head}} - E_{\text{tail}}$

^b ΔE avec correction (ZPE) utilisant un facteur de 1.07 pour PM6, 0.9613 pour B3LYP/6-31G(d) et 0.91671 pour HF/3-21G*

Les valeurs des énergies de complexation obtenues par la méthode HF/3-21G* et ONIOM2 [B3LYP/6-31G(d) : HF/3-21G*] pour le complexe S : β CD (tableau 5) montrent que le complexe d'inclusion « Head » est beaucoup plus stable que le « Tail » avec une différence d'énergie importante de l'ordre de 23 kcal contrairement à la méthode PM6 qui favorise l'orientation « Tail » par 2.3 kcal.

Tableau 6: orbitales donneurs d'électrons, les orbitaux accepteurs d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$, les distances et les angles pour orientations Head and Tail

donneur	accepteur	B3LYP/6-31G(d)			Mpw1pw91/6-31G(d)	M05-2X/6-31G(d)
		d (Å)	A(°)	$E^{(2)}$	$E^{(2)}$	$E^{(2)}$
Head						
LP O63	N7-H94	1.91	175.2	11.6	11.78	12.76
LPO75	O10-H96	1.73	170.6	1.99	2.12	2.02
LPO10	C43-H136	2.31	176.6	3.26	3.29	3.58
LPN13	C40-H133	2.45	160.7	3.25	3.28	3.60
LPO60	C3-H92	2.43	157.6	2.40	2.37	2.86
Tail						
O90	N13-H24	2.28	160.5	3.26	3.25	3.70
N13	C52-H133	2.47	146	2.08	2.09	2.32

Dans le cas du complexe S : β CD, cinq liaisons hydrogène dans l'orientation « Head » et deux dans l'orientation « Tail » exhibé par la profondeur de pénétration de la molécule invitée à l'intérieure de la cavité. L'inclusion est totale dans le complexe «Head » et très partielle dans le « Tail ». Dans la géométrie la plus stable du complexe S : β CD obtenue par l'orientation « Head », la molécule de sérotonine est totalement incluse à l'intérieur de la cavité de la β - CD ou le cycle aromatique se trouve proche des hydroxyles primaires.

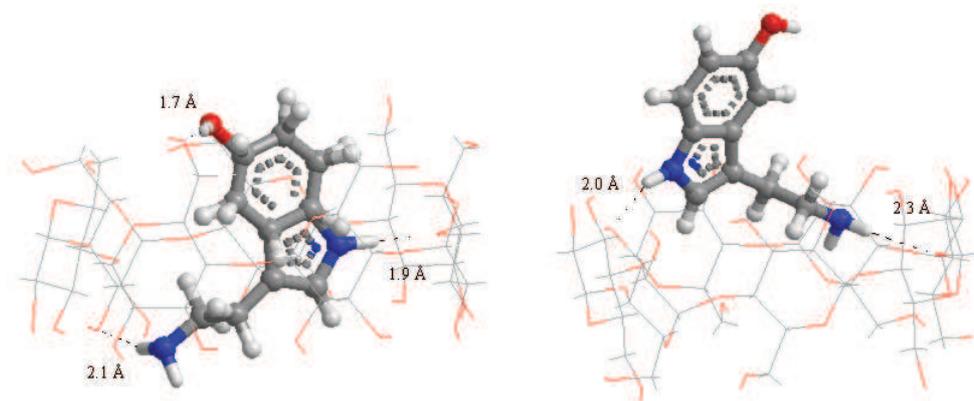


Figure 3.13: Géométries des Complexes S /β CD optimisées avec la méthode ONIOM:

a) orientation Head b) orientation Tail

Cette arrangement structural permet de former deux liaisons hydrogène de nature conventionnelle la première entre le cycle aromatique du neurotransmetteur H96-O10 et l'oxygène (O75) de la partie étroite de la β CD (O10-H96...O75) et la seconde entre l'hydrogène de la liaison N7-H94 du pyrrole et l'oxygène glucosidique O63 (O63...H94-N7). Trois liaisons de faible énergie sont observées, dans deux la sérotonine joue le rôle d'accepteur de proton par l'intermédiaire de l'oxygène O10 et son azote aliphatique N13. L'analyse NBO surestime la liaison d'hydrogène établie entre le pyrrole et la CD, avec des valeurs dépassant les 11 kcal tandis que les autres liaisons sont estimées avec des énergies entre 2 et 3 kcal.

Dans l'orientation « Tail » la moins favorable ou l'inclusion est partielle, le cycle aromatique se trouve à l'extérieur du côté large de la cavité tandis qu'une partie du pyrrole et la chaîne éthylamine sont inclus à proximité des hydroxyles secondaires.

Deux liaisons sont établies, une liaison hydrogène N-H...O entre l'azote aliphatique N13 et l'oxygène glucosidique O90 (N13-H24...O90) et une liaison de faible énergie N...H-C entre l'azote N13 et l'hydrogène de la liaison C52-H133 (N13...H133-C52) avec des énergies comprises entre 2 et 3 kcal.

3.3. Acide ascorbique :

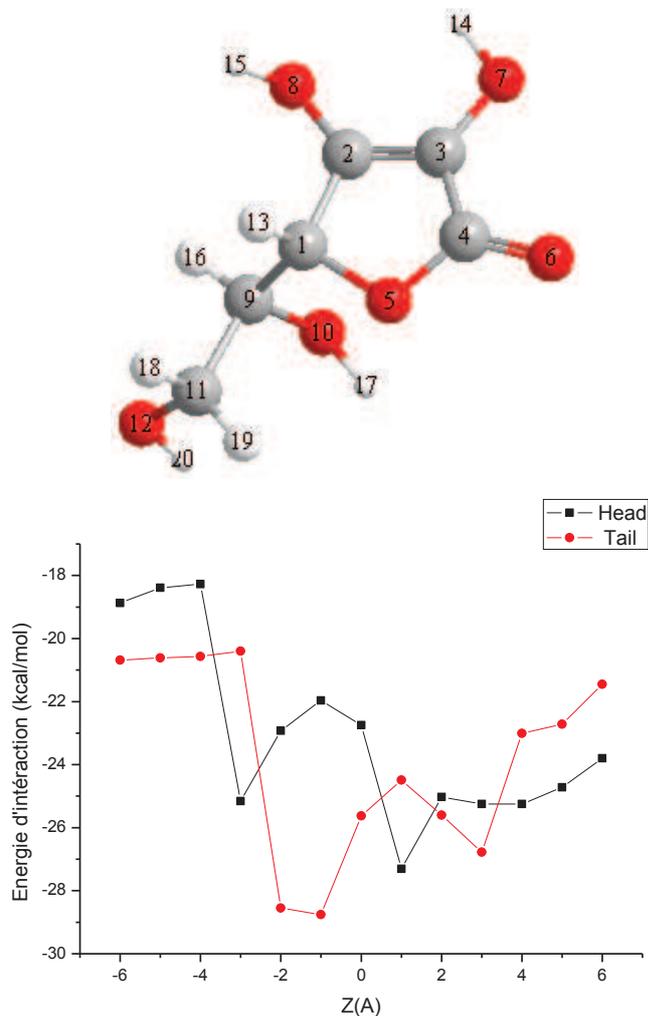


Figure 3.14: Energies d’interaction des complexes d’inclusion acide ascorbique/ β CD à différentes positions Z (Å) pour les orientations Head et Tail utilisant la méthode.PM6

Pour les complexes à base d’acide ascorbique, la courbe d’énergie d’interaction présente deux minimums énergétiques, le premier localisé à 1Å et le deuxième à -1Å pour les positions « Head » et « Tail » respectivement avec des énergies d’interaction de -27.31 et -28.75 kcal/mol (Figure 3.14).

Tableau 7: Energies de complexation obtenues avec HF/3-21G* et ONIOM (B3LYP/6-31G (d): HF/3-21G*) des complexes d'inclusion β CD/ AA.

Orientation	E_{cplx} (a.u)	E_{CD} (a.u)	E_{AA} (a.u)	E_{comp} kcal/mol	ΔE kcal/mol
PM6					
Head	-2.8962	-2.4990	-0.3635	-21.15	3.39 ^a (3.63 ^b)
Tail	-2.9016	-2.4990	-0.3635	-24.54	
HF/3-21G*					
Head	-4905.123	-4227.8443	-677.2046	-46.50	4.02 ^a (3.68 ^b)
Tail	-4905.116	-4227.8443	-677.2046	-42.48	
oniom					
Head	-4912.656	-4227.8443	-684.7402	-44.87	4.69 ^a (4.60 ^b)
Tail	-4912.648	-4227.8443	-684.7402	-40.18	

^a différence d'énergie de complexation entre les deux orientations $\Delta E = E_{\text{head}} - E_{\text{tail}}$

^b ΔE avec correction (ZPE) utilisant un facteur de 1.07 pour PM6, 0.9613 pour B3LYP/6-31G(d) et 0.91671 pour HF/3-21G(d)

Les résultats obtenus avec les méthodes HF/3-21 G* et ONIOM2 [B3LYP/6-31G(d) : HF/3-21G*] par rapport aux énergies de complexation favorisent l'orientation « Head » pour le complexe d'inclusion AA : β CD. Ces résultats sont en contradiction avec ceux obtenus avec la méthode PM6 dans les quels l'orientation « Tail » est plus stable. L'écart énergétique entre les deux orientations est de l'ordre de 4 kcal, confirmé par la correction ZPE.

Tableau 8: orbitales donneurs d'électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$, distances et angles pour orientation Head

Donneur	Accepteur	d(Å)	Angle(°)	b3lyp/6-31g*	pw1pw91/6-31g*	M05-2X/6-31G(d)
AA agit comme donneur						
Lp O44	BD*O159-H167	1.85	146.2	7.32	7.40	7.74
LpO75	O154-H161	1.73	174.3	7.99	8.49	8.69
CD agit comme donneur						
O153	C5-H82	2.37	144.7	1.16	1.17	1.35
O154	C35-H117	2.04	155.2	1.00	1.05	1.27
O155	C27-H108	2.35	154.1	1.58	1.57	1.77
O157	C39-H122	2.40	166.8	1.21	1.21	1.36

Tableau 9: orbitales donneurs d'électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergies $E^{(2)}$ correspondantes, distances et angles pour orientation Tail.

Donneur	Accepteur	B3LYP/6-31G(d)			Mpw1pw91	M05-2X
		d(Å)	Angle(°)	$E^{(2)}$		
AA agit comme donneur						
Lp O45	O157-H164	2.11	150.7	5.16	5.24	5.91
Lp O62	C156-H163	2.35	150.4	2.83	2.84	2.99
Lp O75	C158-H166	2.50	153.7	1.42	1.44	1.65
CD agit comme donneur						
O153	O73-H145	1.82	151.9	11.11	11.14	12.34
O157	O47-H129	1.86	151.8	9.19	9.47	10.32
O155	C11-H89	2.38	167.5	2.31	2.31	2.58

Dans le complexe AA : β CD pour les deux orientations « Head » et « Tail », la molécule invitée est totalement incluse dans la cavité de la β CD avec l'établissement de six liaisons hydrogène dans chaque complexe.

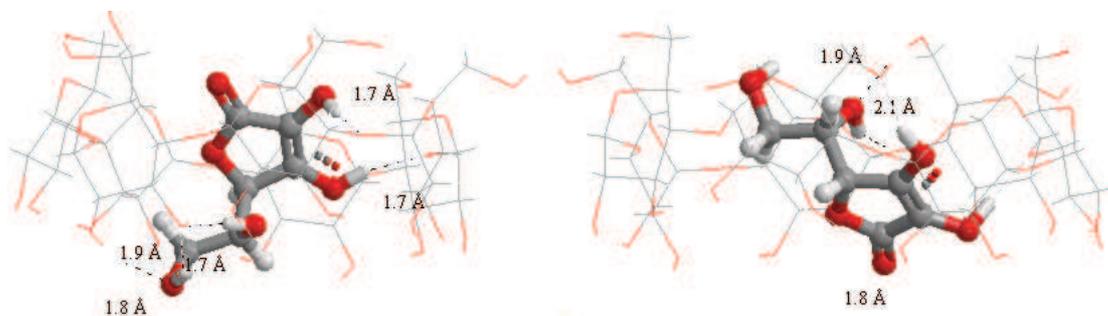


Figure 3.15: Géométries des Complexes AA : β CD optimisées avec la méthode ONIOM:

a) orientation Head b) orientation Tail

Dans l'orientation « Head » la plus favorable, le cycle d'acide ascorbique est inclus près des hydroxyles primaires et la chaîne se trouve à proximité des hydroxyles secondaires. Cette géométrie permet à l'acide ascorbique de jouer le rôle de donneur de protons grâce à deux liaisons hydrogène de type conventionnelles, une établie entre l'hydroxyle du cycle (O154-H161) et l'oxygène glucosidique O75 (O154-H161...O75) et l'autre entre l'hydrogène de l'hydroxyle aliphatique et l'oxygène (O44) de l'hydroxyle secondaire (O159-H167...O44). Leurs énergies se trouvent surestimées (entre 7 et 8 kcal). Quatre liaisons de faible énergie de type C-H...X sont formées entre la cyclodextrine qui agit comme donneur de proton et l'acide ascorbique. Ses valeurs énergétiques sont comprises entre 1 et 1.5 kcal.

Nous remarquons que lorsque l'acide ascorbique agit en tant que donneur, l'énergie de stabilisation du complexe d'inclusion est beaucoup plus grande que lorsque β -CD agit comme donneur.

Contrairement à l'orientation « Head », dans l'orientation « Tail », le cycle est à proximité des hydroxyles secondaires tandis que la chaîne se trouve près des hydroxyles primaires. Dans cette

géométrie, trois liaisons O-H...O sont formé: une liaison est établie entre l'oxygène (O153) de l'acide ascorbique et l'hydrogène de la liaison (H145-O73) de la partie large de la β -CD et deux liaisons hydrogène avec l'oxygène O157 de l'acide, dans la première il agit comme donneur de protons avec l'oxygène glucosidique (O45) et dans la seconde comme accepteur du proton de la liaison (H129-O47) de la face étroite de la β -CD (O157-H164...O45 et O157...H129-O47) .Les énergies de ces liaisons sont surestimées entre 5 et 12 kcal.

Trois liaisons de type C-H...O ont été établies entre l'acide ascorbique et la cyclodextrine ou l'acide ascorbique agit en tant que donneur de proton pour deux entre elles et comme accepteur pour la troisième avec des valeurs énergétiques comprises entre 1 et 3 kcal.

Selon l'analyse NBO ci-dessus, la liaison hydrogène intermoléculaire joue un rôle important dans le processus de complexation.

3.4 Application de la méthode ONIOM sur le modèle moléculaire DA : β CD

3.4.1 Performances des différentes fonctionnelles :

Dans le but rechercher la meilleure méthode permettant de mieux prédire les énergies et les géométries des complexes d'inclusion nous avons appliquées différentes variantes d'ONIOM2 incluant différentes fonctionnelles hybrides. En plus de la populaire B3LYP nous avons appliquées les nouvelles hybrides MPW1PW91, M05-2X, M06-2X et ω B97X-D sur le complexe d'inclusion DA : β CD, avec un base de 3-21G* sur la cyclodextrine et une base de 6-31G(d) sur la dopamine. Il faut rappeler, ici, que ces nouvelles fonctionnelles commencent à devenir très populaire et surpasser la B3LYP dans quelques cas. Ces fonctionnelles présentent l'avantage d'inclure beaucoup plus d'échange exacte et la prise en compte d'une manière précise des interactions à longue distance, de type Van der Waals qui sont généralement, un facteur important dans la stabilité des complexes d'inclusion. On a inclus, ici, l'énergie de déformation pour mieux

évaluer les modifications géométriques des molécules dans le complexe d'inclusion par rapport à leurs géométries initiales.

Dans le tableau 10 sont résumés les différents résultats obtenus. Sont indiquées les énergies de complexation, les énergies de déformation des deux orientations ainsi que l'écart énergétique entre ces deux orientations du complexe d'inclusion DA : β CD.

Tableau 10 : Energies ONIOM du complexe DA : β CD et énergies de déformation de la molécule invitée et la molécule hôte calculées pour les deux orientations à différentes fonctionnelles

ONIOM(*:**)		B3LYP:HF	B3LYP	MPW1PW91	M06-2X	M05-2X	ω B97X-D
Head	$E_{\text{complexation}}$	-38.71	-66.35	-68.47	-81.52	-84.65	-86.64
	DEF(DA)	8.53	9.52	8.55	9.36	9.93	9.09
	DEF(CD)	9.95	17.20	13.97	25.06	22.75	20.42
Tail	$E_{\text{complexation}}$	-29.68	-45.68	-49.69	-49.27	-54.31	-55.91
	DEF(DA)	4.18	6.05	5.25	4.15	4.51	3.29
	DEF(CD)	5.59	7.06	8.07	16.73	13.45	16.42
ΔE		-9.03	-20.67	-18.76	-32.25	-30.34	-30.73

* : le haut niveau 6-31g(d)

** : le bas niveau 3-21g*

L'analyse du tableau de résultats amène les commentaires suivants :

- Dans tous les cas l'orientation « Head » est la plus favorable.

- La méthode [B3LYP/6-31G(d): HF/3-21G*] a donné l'écart énergétique le plus bas, de l'ordre de 9 kcal et peut être considéré comme le mauvais résultat car d'une part la méthode est mixte, mélange de DFT et HF, engendrant souvent des problèmes et d'une autre part, la corrélation est omise dans la région HF.
- Les méthodes [B3LYP/6-31G(d):B3LYP/3-21G(d)] et [MPW1PW91/6-31G(d): MPW1PW91/3-21G(d)] ont donné des écarts énergétiques de même ordre, ce qui semble être en faveur d'une équivalence entre les deux méthodes malgré qu'ils appartiennent à deux familles de fonctionnelles différentes, hybride GGA pour la B3LYP et hybride méta-GGA pour la MPW1PW91.
- Les méthodes à base de M05, M06 et ω b97X-D ont donné des écarts énergétiques élevés et presque similaires. La différenciation entre les deux orientations est plus nette et qu'on peut conclure sur cette base que l'orientation « Head » est très favorable par rapport à l'orientation « Tail ». Ces méthodes sont plus sophistiquées et prennent en compte avec plus de précision les interactions à longues distances, en particulier les interactions de type Van der Waals. Ce résultat confirme aussi que les interactions de van der Waals est un « driving force » sont d'une grande importance dans les complexes d'inclusion.
- L'énergie de déformation est aussi un facteur important dans la stabilité du complexe, en particulier celle de la cyclodextrine. En effet l'énergie de déformation de la cyclodextrine dans l'orientation la plus favorable est estimée à des valeurs assez importantes, allant de 20 à 25 kcal avec les méthodes à base de M05, M06 et ω b97X-D. Aussi, les méthodes à base de la B3LYP et MPW1PW91 donnent des valeurs égales respectivement à 17.20 et 13.8 kcal. Ces valeurs étaient prévisibles car l'inclusion de la dopamine à l'intérieure de la cavité de la cyclodextrine est assez profonde ce qui provoque beaucoup de « close contacts » entre les deux molécules et conduit, pour atteindre la position optimale, essentiellement à la déformation de la cyclodextrine par

rapport à la dopamine, qui se déforme moins, avec des valeurs ne dépassant pas, dans le meilleurs des cas, les 10 kcal. Cependant, l'analyse des résultats de l'orientation Tail a été abandonnée, car celle-ci ne présente plus d'intérêt vu le grand écart énergétique avec l'orientation « Head ».

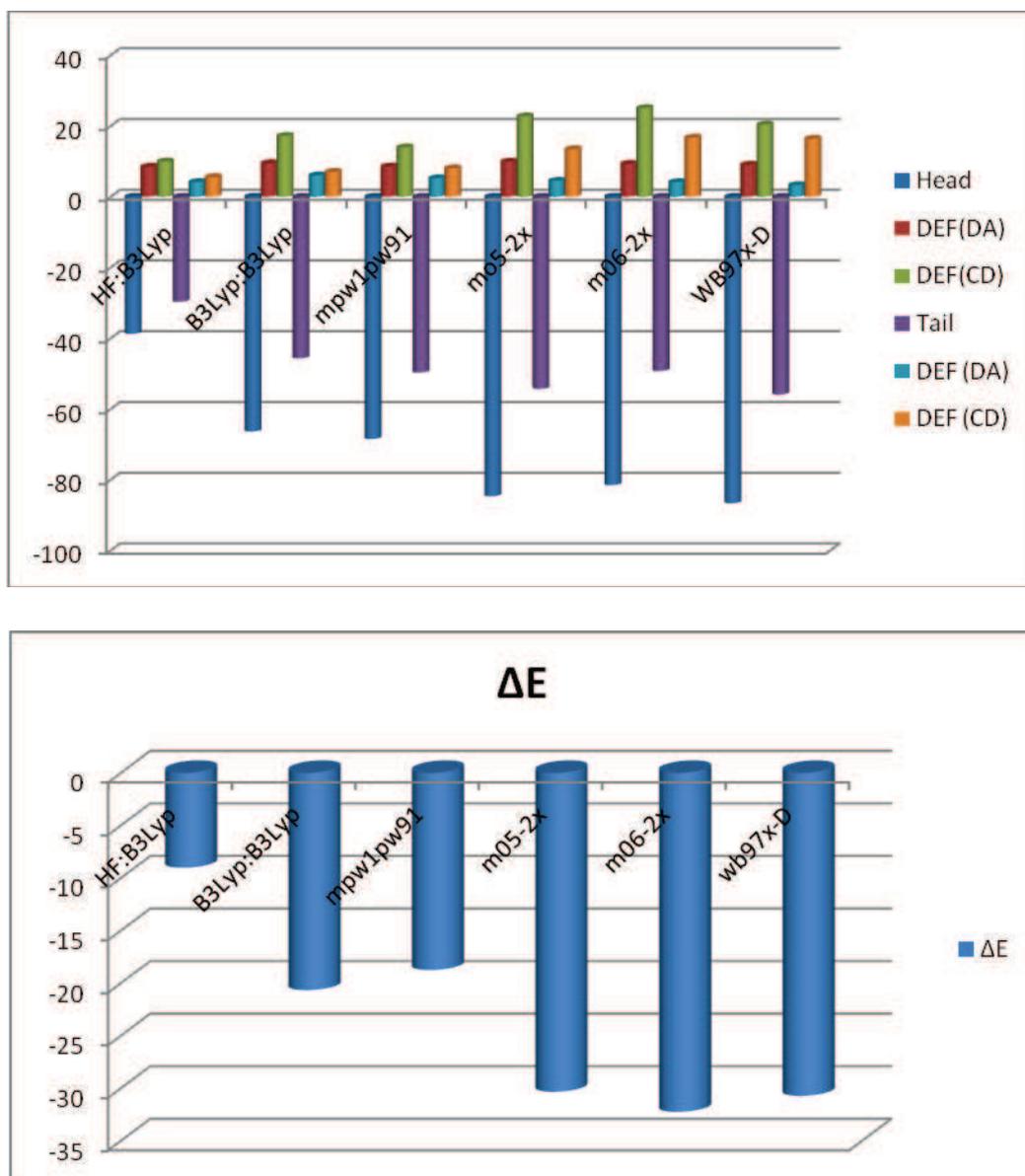


Figure 3.16 : Performances de différentes fonctionnelles employées par la méthode ONIOM

pour la détermination des énergies de complexation

Dans cette partie sont exposés les résultats de calculs des orbitales frontières du complexe d'inclusion DA : β CD. Ces calculs sont réalisés dans le but de savoir si celles-ci sont une force motrice dans le processus de complexation et qui sont aussi un des indices de la réactivité. Les

valeurs énergétiques de ces orbitales ainsi que leurs formes nous fournissent des informations très utiles sur le site et la réactivité des molécules.

Sont indiqués dans le tableau 11 les différentes valeurs des orbitales frontières HOMO et LUMO ainsi que le gap énergétique entre elles, du complexe d'inclusion DA : β CD et ceux des molécules individuelles et en utilisant différents niveaux de calcul d'ONIOM2.

Tableau 11: Energies (HOMO et LUMO) et écart énergétique (E_g) de DA, la β -CD et leurs complexes d'inclusion

	Energie de stabilisation (kcal/mol)	HOMO	LUMO	gap HOMO-LUMO
HF/3-21G* : B3LYP/6-31G(d)				
DA		-5.527	0.228	5.755
β -CD		-10.770	5.993	16.763
Head	-38.71	-8.633	3.722	12.355
B3LYP/3-21G* : B3LYP/6-31G(d)				
DA		-5.527	0.228	5.755
β -CD		-6.175	1.328	7.503
Head	-66.35	-5.941	-0.014	5.927
mpw1pw91/3-21G* : mpw1pw91/6-31G(d)				
DA		-5.786	0.382	6.168
β -CD		-6.612	1.735	8.347
Head	-68.47	-6.276	-0.019	6.257
m05-2x/3-21G* : m05-2x/6-31G(d)				
DA		-7.008	1.272	8.280
β -CD		-8.361	2.736	11.097
Head	-84.65	-7.412	1.147	8.559
m06-2x/3-21G* : m06-2x/6-31G(d)				
DA		-6.943	1.178	8.121
β -CD		-8.578	2.433	11.011
Head	-81.52	-7.350	1.036	8.386
ω b97x-d/3-21G* : ω b97x-d/6-31G(d)				
DA		-7.523	2.137	9.660
β -CD		-8.877	3.370	12.247
Head	-86.64	-7.896	1.972	9.868

L'analyse du tableau de résultat 11 amène les conclusions suivantes:

- Mise à part dans la méthode hybride mixte [HF/3-21G* : B3LYP/6-31G(d)], qui constitue un point aberrant, une relation de proportionnalité entre l'énergie de stabilisation et le gap énergétique est constatée dans laquelle la stabilité des complexes augmente avec le gap énergétique HOMO-LUMO.
 - A propos des performances des méthodes utilisées on peut dire que les valeurs les plus faibles sont obtenues avec la B3LYP et les plus élevées sont celles réalisées avec la ω B97X-D. En revanche, les valeurs obtenus avec la méthode hybride mixte [HF/3-21G* : B3LYP/6-31G(d)] sont non cohérentes et peuvent être considérées comme erronées.
 - Dans toutes les méthodes on remarque que la valeur de l'énergie de l'orbitale HOMO dans le complexe est comprise entre la valeur de l'énergie de l'orbitale HOMO de la dopamine et celle de l'orbitale HOMO de la β -CD. Tandis que, la valeur de l'énergie de l'orbitale LUMO du complexe est inférieure à celle de l'orbitale LUMO de l'invité.
- Figure 3.17 et 3.18 La valeur E_g du complexe est proche de celle de l'invité.

En conclusion, plus l'écart HOMO-LUMO est élevé plus le complexe hôte-invité est stable.

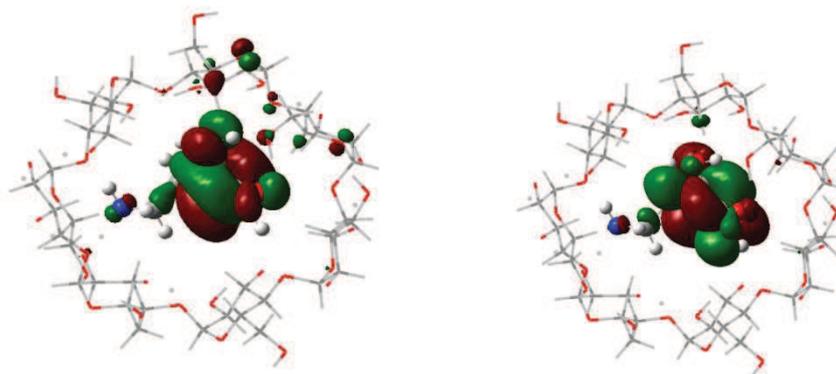


Figure 3.17 : Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO du complexe DA/ β -CD (Head)

optimisé avec la méthode ONIOM (B3LYP/6-31G(d) : B3LYP/3-21G*)

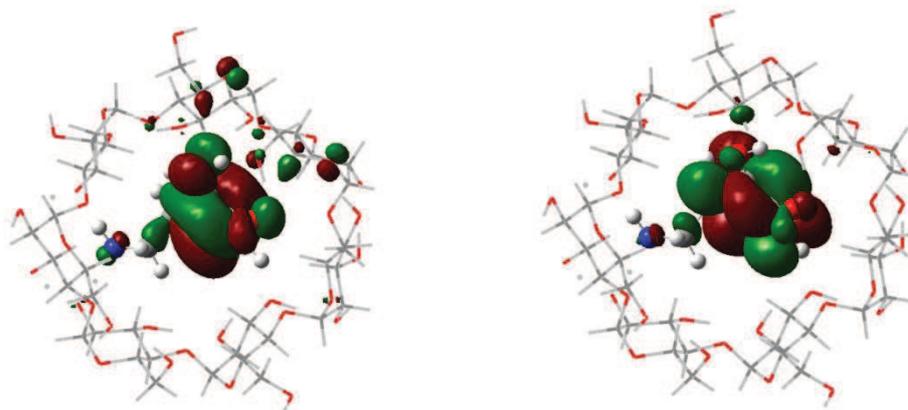


Figure 3.18 : Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO du complexe DA/ β -CD (Head)

optimisé avec la méthode ONIOM (ω B97X-D/6-31G(d) : ω B97X-D/3-21G*)

3.4.2 Effet de solvant :

Le rôle du solvant, en particulier l'eau, dans les systèmes biologiques a une importance capitale dans le comportement de la molécule étudiée (le neurotransmetteur). Donc évaluer les effets de la solvation par des méthodes numériques est l'objectif principal de cette partie. Ainsi, on a procédé à une solvation implicite en utilisant le modèle COSMO (méthode d'écrantage de conducteurs) et IPCM. Vu le nombre assez important des atomes de notre système, nous pouvons espérer réaliser des processus d'optimisations avec les méthodes utilisées. Nous se limiterons, donc, à des calculs « single point » dans le milieu aqueux et cela nous permettrait d'avoir une idée quantitative mais généralement satisfaisante de l'effet de solvation.

Nous avons, donc, calculé les énergies « single point » de solvation en utilisant la fonctionnelle B3LYP/3-21G* sur le complexe d'inclusion DA/β-CD dans les deux orientations.

Tableau 12 : Energies de solvation du complexe DA/β-CD obtenues avec la méthode B3LYP/3-21G*

	Head (a.u)	Tail (a.u)	ΔE (kcal/mol)
CPCM	-4765.8053	-4765.7794	-16.24
IPCM	-4765.7745	-4765.6941	-50.50

Les résultats de l'effet de la solvation indiqués dans le tableau 12, montre que l'orientation « Head » est plus favorable et cela confirme les résultats obtenus dans le vide. Nous remarquons aussi que l'écart énergétique est plus important avec le modèle IPCM, égale à 50.50 kcal par rapport au modèle COSMO.

3.4.3 Validation du modèle :

La validation du modèle théorique est une étape clé dans la modélisation moléculaire. Il faut signaler ici que très peu d'étude structurale ont été réalisées sur le complexe DA : β CD. Ainsi Zhou et al. ont énuméré les difficultés pratiques pour réaliser des spectres RMN du complexe et cela en raison de la très faible solubilité de β CD [29] Palomar-Pardave et al, en 2011, ont pu proposer un schéma du complexe d'inclusion sur la base d'une étude spectrophotométrique UV-Visible [30]:

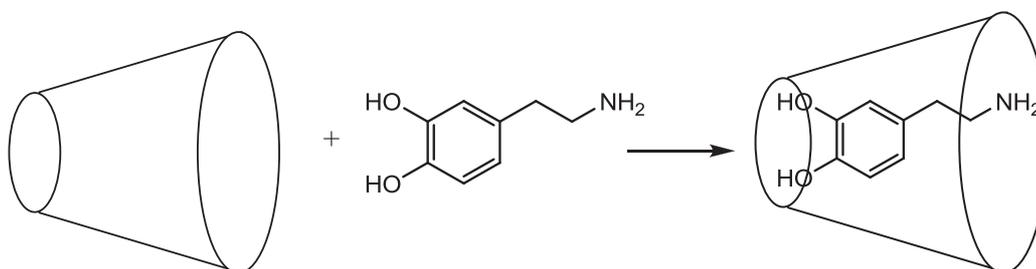


Schéma 3.1 : réaction schématique entre la DA et la β-CD

Notre modèle proposé pour le complexe DA : β CD correspond dans sa globalité à ce schéma, avec une inclusion totale du noyau catéchol, les deux hydroxyles et le groupement amino se positionnent respectivement sur la petite et grande périphérie de la cyclodextrine.

3.5 Relation des propriétés électroniques, stériques et hydrophobes sur la stabilité des complexes d'inclusion des neurotransmetteurs avec la β -CD :

Dans le but de compléter cette étude nous nous sommes proposé à rechercher une relation quantitative entre la structure et quelques propriétés de la molécule invitée afin de déterminer les facteurs influant sur l'énergie de complexation. Seront testés les propriétés électroniques et stériques des neurotransmetteurs suivantes, qui sont classées comme variables indépendantes :

Le volume du complexe, l'hydrophobicité ($\log P$), la HOMO, la LUMO, le gap HOMO – LUMO, moment dipolaire, nombre de liaison d'hydrogène intermoléculaire, le nombre de liaison d'hydrogène intramoléculaire et le nombre de liaison de Van der Waals.

Nous allons tentés à l'aide de ces variables indépendantes expliquer la variable dépendante, l'énergie de complexation.

Les différentes valeurs des ces propriétés sont mentionnées dans le tableau 13 à la fois pour les molécules invitées et leurs complexes d'inclusion, au nombre de cinq, DA : β CD, EP : β CD. S : β CD, NA : β CD et AA : β CD.

complexe	invité										complexe				
	propriétés hydrophobiques			Propriétés stériques			Propriétés électroniques				Propriétés électroniques			Propriétés stériques	
	Log P ^{théo} Hyperchem	Log P ^{théo} Marvin	Volume (Cm ³ /mol)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Gap HOMO- LUMO	μ(D)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Gap HOMO- LUMO	Gap HOMO- LUMO	intra	inter	Liaisons H	Propriétés stériques
DA :β CD	-38.71	-1.40	-0.33	120.08	-5.527	0.228	5.755	3.48	-8.633	3.722	12.355	1	2	1	3
	-29.68								-8.528	3.356	11.884	1	1	2	1
EP :β CD	-35.79	-1.61	0.85	128.34	-5.640	0.088	5.728	2.25	-8.356	3.493	11.849	5	4	4	3
	-14.80								-7.826	4.4635	12.290	2	0	2	0
NA :β CD	-32.87	-2.02	-0.08	115.74	-5.598	0.084	5.682	2.14	-8.196	3.958	12.154	3	2	0	0
S :β CD	-31.52	-2.21	1.23	134.66	-5.155	-0.084	5.071	3.16	-7.705	3.439	11.144	2	2	3	3
	-21.51								-7.350	3.833	11.183	0	1	1	1
AA :β CD	-44.87	-2.44	-2.15	123.07	-6.508	-0.964	5.544	4.53	-9.739	2.829	12.568	2	3	2	0
	-40.18								-9.630	3.091	12.721	1	3	3	1

Tableau 13 : Propriétés électroniques et hydrophobiques des catécholamines et indoamines calculées B3LYP/6-31G(d) et de leurs complexes avec la cyclodextrine

Nous avons appliqué la procédure de régression descendante dans le but de relier quantitativement, par une expression mathématique, l'énergie de complexation aux différentes propriétés. Cette expression est une équation simple qui relie les variables Y (dépendantes) et X (indépendantes).

A noter que l'analyse de régression linéaire multiple (MLR) permet un meilleur ajustement des paramètres aux données en réduisant au minimum la somme des erreurs carrées résiduelles. Il est important de signaler aussi que malgré l'utilisation de variables indépendantes différentes, le modèle de régression garantit toujours un rapport linéaire entre les variables indépendantes (descripteurs) et la variable dépendante (l'énergie de complexation). L'objectif principal de l'analyse de MLR est l'estimation des coefficients de régression, $\{c_i\}$ tout en minimisant la constante, b , qui mesure les déviations entre la variable y observé et prévu.

$$y = c_0 + c_1x_1 + c_2x_2 + c_3x_3 + \dots + c_nx_n + b$$

Dans la pratique, au départ d'un modèle complet comprenant toutes les variables explicatives, sont éliminées à chaque étape de calcul –régression par élimination- et par la suite sont appliquées des tests statistiques H_0 qui suppriment les variables sans poids significative et non riche en information dans le modèle.

La qualité du modèle a été effectuée par rapport au coefficient de détermination R^2 ou le coefficient de corrélation R , la variable de Fisher de Snedecor F qui mesure la liaison globale entre la variable à expliquer et les variables explicatives retenues dans le modèle et l'apport marginal de chaque variable.

Le fichier établi (tableau 1) devient le champ d'application de plusieurs régressions multiples.

Le meilleur modèle est celui obtenu avec deux variables : énergie HOMO et LUMO du complexe étudié

$$y = 6.7336 B (\text{HOMO}) + 6.89459 C (\text{LUMO}) \dots\dots (1)$$

Avec : $R^2 = 0.99125$

$F = 197.39$

Tableau 14 : Analyse des variances

	Dégré de liberté	Somme des carrées	des moyen carré	Valeur F	Probabilité F
Modèle	2	9868.72249	4934.36125	197.39159	6.98027E-7
erreur	7	174.98481	24.99783		
Total	9	10043.7073			

D’après le tableau 14 : on conclue que le modèle 1 explique 99.1% de l’information externe contenue dans le tableau 13 (moyenne des sommes carrées expliquées /moyenne des sommes carrée totales .100)

Le modèle proposé présente une bonne corrélation entre l’énergie de complexation calculée par ONIOM et les énergies HOMO et l’énergie LUMO calculées par la méthode B3LYP/6-31G(d) du point de vue statistique, le modèle est très intéressant.

La liaison globale est mesurée par le variable de Fisher Snedecor F qui donne le rapport entre l’information expliquée par le modèle et l’information résiduelle. Cette dernière est égale à $F = 197.39 > 5.41$ (valeur de référence). Ce qui prouve que la liaison globale est très forte entre la variable expliquée et les variables explicatives.

Pour mieux visualiser la qualité du modèle, nous avons tracé l’énergie de complexation calculée par la méthode ONIOM et celle calculée par le modèle (1).

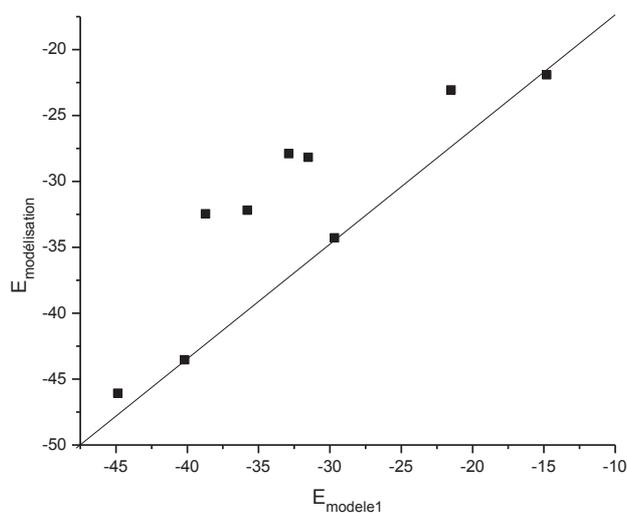


Figure 3.19 : Variation d'énergie de complexation calculée par ONIOM et celle par le modèle

La figure (3.19) montre l'existence d'une bonne corrélation entre l'énergie de complexation et les énergies HOMO et LUMO

Pour améliorer le résultat trouvé, nous avons établi des modèles à trois variables et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau

Tableau 15 : Propriétés statiques des modèles à 3 variables

Variables retenues	HOMO, LUMO	HOMO*(invité)	PKa ₁ *	LUMO*(invité)	M*	*Gap HOMO-LUMO	Volume* moléculaire	PKa ₂ *
R ²	0.9912	0.98091	0.97918	0.97826	0.97671	0.97481	0.9776	0.97419
F	197.39	155	142	135.98	126.83	117.09	197.39	114.22
E% (moyenne)	14.87	10.99	11.43	11.97	13.21	13.95	14.875	13.07

* : plus HOMO et LUMO

Pour mieux avoir la comparaison des modèles proposés, nous avons calculé l'erreur relative pour chaque complexe par les différents modèles et les résultats trouvés sont données par la figure 3.20.

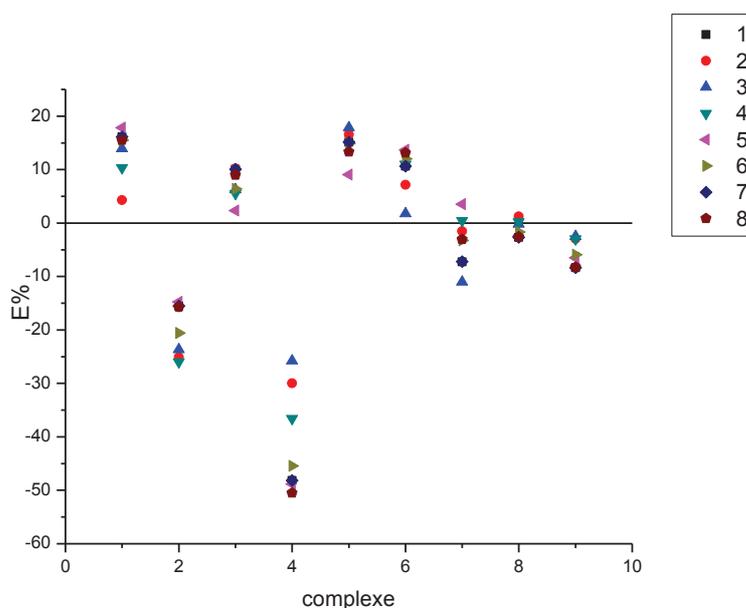


Figure 3.20: l'erreur relative calculée pour chaque complexe par les différents modèles

Comparant les modèles à trois variables (2, 3, 4, 5, 6, 7 et 8) avec le modèle (1) présente une amélioration $E\% = 10.99\%$ par rapport à celui à deux variables (modèle 1, $E\% = 14.87\%$)

Comme conclusion préliminaire, on peut dire que l'énergie de complexation dans les complexes d'inclusion de type [neurotransmetteurs : β CD], dépend en premier lieu des énergies HOMO et LUMO du complexe lui-même et de la HOMO de l'invité.

Références:

1. (a) Kitagawa, M.; Hoshi, H.; Sakurai, M.; Inoue, Y.; Chûjô, R. *Carbohydr. Research*, 1987, 163, Issue 1, Pages c1-c3
 (b) Skurai, M.; Kitagawa, M.; Hoshi, H.; Inoue, Y. et Chujo, R. *Chem.Lett.* 1988,89 ; (c) .Kitagawa, M.; Hoshi, H.; Skurai, M.; Inoue, Y. et Chujo, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 4225.
2. Bodor, N.S.; Huang, M. J. et Watts, J. D. *J. Pharm. Sci.* 1995, 84, 330.
3. (a). Avakyan, V. G.; Nazarov, V. B.; Alfimov, M.V. et Bagatur'syants, A. A. *Russ. Chem. Bull*, 1999, 48, 1833;
 (b) Avakyan, V. G.; Nazarov, V.B.; Alfimov, M.V.; Bagatur'yants, A. A. et Voronezheva, N.I. *Russ, Chem. Bull.* 2001, 50, 206.
4. li, X. S.; Liu, L.; Mu, T. W. et Guo, Q-X. *Manatsh. Chem.* 2000, 131, 849
5. Hadjar, S.; Khatmi, D. *Phys. Chem.* 2011, 6
6. Dobado, J. A.; Benkadour, N.; Melchor, S.; Portal, D. *J. Mol. Struct. (Theochem)* 2004, 672, 127.
7. Jimenez, V. et Alderete, J. B. *Tetrahedron.* 2005, 61, 5449.
8. . Bogdan, D. ; Morari, C. *Phys. Lett. A* 2007, 366, 454.
9. Bogdan, D. *Phys. Lett. A* 2008, 372, 4257
10. Madi, F.; Khatmi, D.; Dhaoui, N.; Bouzitouna, A.; Abdaoui, M.; Boucekkine, A. C. R. *Chimie.* 2009, 12, 1305.
11. Snora, W.; Liedl, E.; Weiss-Greiler, P.; Viernsteinb, H.; Wolschanna, P. *Int. J. Pharm.* 2009, 381, 146.
12. Wei Li, Bitai Lu, Aiguo Sheng, Feng Yang, Zhendong Wang *J. Mol. Struct.* 2010, 981, 194.
13. Wei Li, Bitai Lu, Feifei Chen, Feng Yang, Zhendong Wang *J. Mol. Struct.* 2011, 990, 244.
14. Braga, S. S.; Goncalves, I. S.; Pillinger, M.; Ribeiro-Claro, P.; Teixeira-Dias, J. J.C. *J. Organometallic Chem.* 2001, 632, 11.
15. Casadesus, R.; Moreno, M.; Lluch, J. M. *Chem. Phys. Lett.* 2002, 356, 423.
16. Casadesus, R.; Moreno, M.; Lluch, J. M. *J. Photochem. Photobio. Chem. A* 2005, 173, 365
17. Attoui Yahia, O.; Khatmi, D.E. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 2009, 912, 38.

18. Tafazzoli, M.; Ghiasi, M.; *Carbohydr. Polymers.* 2009, 78, 10.
19. Jennifer S. Holt *J. Mol. Struct.* 2010, 965, 31.
20. Jie-hua Shi Ying Hua, Zuo-jing Ding *Comput. Theo. Chem.* 2011, 973, 62.
21. Stewart, J. J. P. *J. MOPAC 2007*; Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, 2007.
22. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, T., Jr.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, D. J.; Fox, T.; Keith, M. A.; Al-Laham, C. Y.; Peng, A.; Nanayakkara, M.; Challacombe, R. L.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03, Revision E01*; Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 2003
23. Liu, L.; Guo, Q.X, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2004, 50, 95
24. Barbiric, D.J.; Castro, E.A.; de Rossi, R.H.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* 2000, 532, 171.
25. Matei, I.; Nicolae, A.; Hillebrand, M. I. *Ind. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2007, 57, 597.
26. Bouchonnet, S. *Thèse de doctorat. Univ. ParisXI, Centre D'Orsay*, 1993, p.42.
27. Chaquin, P. (LCT-UPMC). *Pratique de la chimie théorique.*
28. Curtiss, L. A.; Raghavachari, K.; Redfern, P. C.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* 1997, 270, 419.
29. Zhou, Y.; Liu, C.; Yu, H.; Xu, H.; Lu, Q.; Wang, L, *J. Spectroscopy. Lett.* 2006, 39, 409.
30. Palomar-Pardave, M.; Alarcon-Angeles, G.; Ramirez-Silva, M. T.; Romero-Romo, M.; Rojas-Hernandez, A.; Corona-Avendano, S. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2011, 69, 91.

Conclusion Générale

Conclusion & Perspectives

Conclusions et Perspectives

On s'est fixé plusieurs objectifs en étudiant la complexation de molécules neurotransmetteurs appartenant à la famille des catécholamines (DA, NA et EP), des indolamines (S) et l'acide ascorbique (AA) avec le β cyclodextrine via la méthode ONIOM : Proposer des modèles géométriques fiables en agrément avec les structures expérimentales, trouver la fonctionnelle DFT assurant le meilleur rapport précision et coût computationnel, déterminer les interactions intermoléculaires entre la molécule hôte et invitée et enfin relier mathématiquement l'énergie de complexation aux différentes propriétés structurales et électroniques.

Dans cette thèse nous avons pu, en deux étapes, accéder à cinq géométries de basse énergie pour les complexes d'inclusion DA : β CD, NA : β CD, EP : β CD, S : β CD et AA : β CD. Une recherche systématique a permis de localiser le minimum préliminaire de la complexation par le biais de la méthode semi empirique PM6 qui par la suite a été optimisé avec une méthode ONIOM2. Les géométries obtenues sont en accord avec les données expérimentales et les observations spectroscopiques.

L'application des différentes méthodes ONIOM2 sur les complexes d'inclusion a permis d'établir une échelle de performance des fonctionnelles assurant le meilleur rapport précision-coût computationnel. Ainsi, il s'est avéré que la méthode ω B97X-D est la fonctionnelle la plus appropriée pour ces complexes d'inclusion. Cela est dû certainement aux caractéristiques de cette fonctionnelle qui sont: un traitement différents des interactions à courte et longue distance et aussi la prise en compte des interactions de Van der Waals par l'addition d'un facteur de correction de dispersion.

Conclusion & Perspectives

L'analyse de la géométrie de l'orientation la plus favorable montre que l'hydrophobicité est aussi un élément principal de la complexation. En fait, dans tous les complexes, la partie hydrophobe de la molécule invitée est incluse à l'intérieure hydrophobe de la cavité de la cyclodextrine, en revanche les parties hydrophiles se plaçaient dans les régions périphériques hydrophiles de la cyclodextrine.

La détermination de l'énergie de stabilisation E^2 via l'analyse NBO a permis aussi de quantifier les interactions de liaisons d'hydrogène entre la molécule invitée et la molécule hôte et ce qui semble indiqué que celles-ci sont d'une grande importance dans le processus de complexation.

Des études de corrélation des énergies de complexation des différents complexes d'inclusion ont permis aussi d'établir une relation en fonction des propriétés électroniques et structurales des molécules invitées par l'intermédiaire d'une régression linéaire. Les résultats obtenus sont cependant un peu surprenant dans la mesure où le meilleur modèle obtenu est celui qui corrèle les orbitales frontières à l'énergie de complexation. Or, très rares sont les exemples dans littérature qui positionne les orbitales frontières comme force motrice principale de la complexation.

D'une manière générale, on peut dire que les forces motrices de la complexation des molécules neurotransmetteurs avec la β cyclodextrine sont : l'hydrophobicité, les liaisons d'hydrogène, les interactions de Van der Waals et les orbitales frontières et la meilleure fonctionnelle pour leurs études est la ω B97X-D.

Conclusion & Perspectives

Pour augmenter les performances des modèles obtenus il serait nécessaire de quantifier les interactions de Van der Waals, améliorer le modèle de corrélation en utilisant plus de descripteurs et les algorithmes génétiques. Il est aussi important d'avoir accès à beaucoup plus de données expérimentales sur les complexes d'inclusion pour des questions de validation.

Annexes

Tableau 1 : Structures chimiques et propriétés des neurotransmetteurs étudiés : trois catécholamines, la sérotonine et de l'acide ascorbique

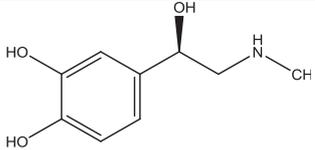
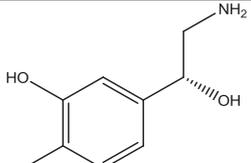
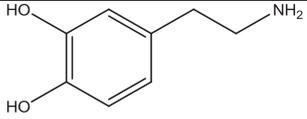
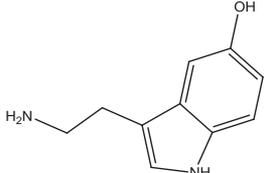
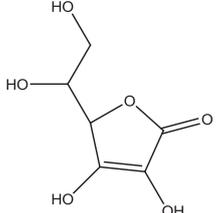
Nom (abréviation)	Structure chimique	Formule brute	Masse molaire (g.mol ⁻¹)	PKa	Log P
Adrénaline ou epinephrine (A ou E)		C ₉ H ₁₃ NO ₃	183.207	PK _{a1} = 8.66 PK _{a2} = 9.95	0.33
Noradrénaline ou norépinephrine (NA ou NE)		C ₈ H ₁₁ NO ₃	169.18	PK _{a1} = 8.64 PK _{a2} = 9.7	-0.08
Dopamine (DA)		C ₈ H ₁₁ NO ₂	153.18	PK _{a1} = 8.9 PK _{a2} = 10.6	0.85
Sérotonine (S)		C ₁₀ H ₁₁ N ₂ O	176.218	PK _{a1} = 9.8 PK _{a2} = 11.2	1.23
Acide ascorbique ou la vitamine C (AA)		C ₆ H ₈ O ₆	176.1241	pK _{a1} = 4,10 pK _{a2} = 11,79	-2.15

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines

Propriétés	α - CD	β - CD	γ - CD
N° de glucoses	6	7	8
Formule Brute (anhydre)	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀
Masse Atomique (anhydre)	972.85	1134.99	1297.14
Longueur de la cavité, Å	7.9±0.1	7.9±0.1	7.9±0.1
Diamètre de la cavité, Å	4.7-5.3	6.0-6.6	7.5-8.4
Diamètre Extérieur, Å	14.6±0.4	15.4±0.4	17.5±0.4
Volume de la cavité, Å ³	174	262	427
pKa, 25°C	12.332	12.202	12.081
ΔH° (ionisation), kcal.mol ⁻¹	8.36	9.98	11.22
ΔS° (ionisation), cal.mol ⁻¹ .k ⁻¹	-28.3	-22.4	-17.6
ΔH° (solution), kcal.mol ⁻¹	7.67	8.31	7.73
ΔS° (solution), cal.mol ⁻¹ .k ⁻¹	13.8 ^a	11.7 ^a	14.7 ^a
Solubilité (eau, 25°C), mol l ⁻¹	0.1211	0.0163	0.168
Solubilité (eau, 25°C, g/100ml)	14.5	1.85	23.2

^a: Etat standard de fraction molaire