

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



Faculté des Sciences et Technologie
Département de Génie des procédés

Mémoire de Fin d'étude de MASTER

Filière : Génie des procédés
Option: Génie des matériaux
Thème :

**Etude théorique des interactions intermoléculaires dans les
complexes d'inclusion: Etude de cas.**

Encadré par :
Dr. H. Bouchemella

Présenté par :
Badre-Eddine Djouimah

Année Universitaire : 2023 /2024

Dédicace

Je dédie ce travail à mes parents que Allah les préserve de tout malheur.

A mon épouse Sarah ainsi qu'à ma petite fille Marem-Jannah.

A tous mes sœurs et à mon frère.

Et tous mes amis.

Table des matières

Table des matières	i
Liste de tableaux	iii
Liste des figures	iv
Liste des abréviations	v
Résumés	vi
Introduction générale	1
Chapitre I: Cyclodextrines et molécule invitée	
I.1 La chimie supramoléculaire et les cyclodextrine	3
I.2 Propriétés des cyclodextrines	4
I.3 Production des cyclodextrines	4
I.3.1 Procédé de synthèse	6
I.4 Domaine d'application	6
I.4.1 Domaine cosmétique	6
I.4.2 Domaine pharmaceutique	7
I.4.3 Domaine agro-alimentaire	7
I.4.4 Domaine de l'environnement	7
I.5 Toxicité des cyclodextrines	7
I.6 Molécule invitée le méthylènedianiline	7
Références bibliographiques	10
Chapitre II: Les complexes d'inclusion	
II.1 Introduction	11
II.2 Formation d'un complexe d'inclusion	11
II.3 Thermodynamique de la complexation	11
II.4 Stœchiométrie de la complexation	12
II.5 Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires	13
II.5.1 Interaction de Van der Waals	14
II.5.2 Liaison hydrogène	14
II.5.3 Effet hydrophobe	15
II.5.4 Interaction de transfert de charge	15
II.6 Méthodes de caractérisation d'un complexe d'inclusion	15
II.7 Les conséquences de la complexation	16
Références bibliographiques	17

Chapitre III : Méthodes quantiques utilisées

III.1 Introduction	18
III.2 Méthodes semi empirique	18
III.2.1 La méthode PM3	18
III.3 Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	18
III.3.1 Les fonctionnelles hybrides	20
III.3.1.1 La fonctionnelle B3LYP	20
III.3.1.2 La fonctionnelle ω B97-XD	21
III.4 Modélisation de l'effet du solvant	21
III.4.1 Solvatation implicite - Le modèle COSMO-PCM (CPCM)	22
III.4.2 Solvatation explicite	23
III.5 Méthodologie de calcul des composants énergétiques	23
III.6 Méthodes d'analyses de la densité électronique: HOMO-LUMO	24
III.7 L'analyse NBO (Natural Bond Orbital)	24
III.8 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	25
Références bibliographiques	26

Chapitre IV: Résultats et discussions

IV.1 Introduction	28
IV.2 Méthodologie	28
IV.3 Résultats et discussions	29
IV.3.1 Analyse des composants énergétiques	29
IV.3.2 Structures géométriques des complexes optimisés	30
IV.3.3 Analyse des orbitales frontières HOMO, LUMO	32
IV.3.4 Analyse des charges de Mulliken	33
IV.3.5 Analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO)	36
IV.3.5 Analyse infrarouge FT-IR	38
Références bibliographiques	40
Conclusion générale	41

Liste des Tableaux

Numéro du tableau	Intitulé	Page
Tableau I.1	Caractéristiques physico-chimiques des trois principales Cyclodextrines	5
Tableau I.2	Caractéristiques physico-chimique du MDA.	9
Tableau III.1	Caractéristiques principales des orbitales NBO.	24
Tableau IV.1	Energies de complexation et des orbitales frontières limites obtenues.	29
Tableau IV.2	Charges atomique de Mulliken du MDA avant et après encapsulation obtenues au niveau théorique ω B97-XD/6-31G.	33
Tableau IV.3	Charges atomique de Mulliken du MDA avant et après encapsulation obtenues au niveau théorique B3LYP//6-31G.	34
Tableau IV.4	Energies de stabilisation $E^{(2)}$ des interactions intermoléculaires importantes du complexe MDA@B-CD.	36
Tableau IV.5	Fréquences vibrationnelles de quelques bandes caractéristiques du MDA avant et après complexation dans la B-CD dans le vide.	38

Liste des Figures

Numéro de la figure	Intitulé	Page
Figure I.1	Structure et conformation d'une unité glucopyranosique en conformation α -1,4	3
Figure I.2	Forme conique des cyclodextrines	4
Figure I.3	Structure chimique du méthylènedianiline	8
Figure II.1	Exemple d'un complexe d'inclusion	11
Figure II.2	Assemblage et Stœchiométrie des complexes d'inclusion	13
Figure IV.1	Structures géométriques de : MDA (a), β -CD (b) et complexe MDA@ β -CD (c) optimisées par la méthode PM3.	29
Figure IV.2	Structures géométriques des complexes dans le vide à gauche et dans l'eau à droite au niveau théorique B3LYP/6-31G	30
Figure IV.3	Structures géométriques des complexes dans le vide à gauche et dans l'eau à droite au niveau théorique ω B97-XD/6-31G.	31
Figure IV.4	Distribution électronique de la densité HOMO et LUMO du complexe dans le vide B3LYP/6-31G.	31
Figure IV.5	Distribution électronique de la densité HOMO et LUMO du complexe dans l'eau ω B97-XD/6-31G	32
Figure IV.6	Spectre infrarouge du MDA au niveau théorique B3LYP/6-31G.	34

Liste des abréviations

α -CD	Alpha-cyclodextrine.
β -CD	Béta-cyclodextrine.
γ -CD	Gamma-cyclodextrine.
ω B97-XD	fonctionnelle à longue portée avec des corrections de dispersion
B3LYP	Becke three parameter, Lee-Yang-Parr.
BD	Orbitale de liaison naturelle de type sigma (bonding natural orbital of sigma type).
BD*	Orbitale non liante de type sigma.
CPCM	Cosmo-polarisable continuum model.
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité.
FT-IR	infrarouge à transformée de Fourier.
HOMO	Orbitale moléculaire la plus haute occupée.
LUMO	Orbitale moléculaire la plus basse non occupée.
LP	paire libre (lone pair).
MDA	Méthylènedianiline.
MDA@ β -CD	Complexe d'inclusion méthylènedianiline dans la Béta-cyclodextrine..
NBO	Natural bond orbital.
PCM	Polarisable continuum model.
PM3	model polarisable numéro 3.
TD-DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps.

Introduction Générale

Introduction générale

La chimie supramoléculaire est la science qui étudie les interactions non covalentes entre atomes au sein d'une même molécule ou au sein d'un ensemble moléculaire. A ses débuts, cette discipline était purement expérimentale, peu après avec l'avènement et le développement exponentiel de l'outil informatique et l'accès aux ordinateurs munis de processeurs 'corps duo' ont vu émerger une nouvelle discipline qui est 'la chimie assisté par ordinateur', appelé aussi modélisation moléculaire. Celle-ci puisant de l'arsenal mathématique de la chimie quantique, mécanique moléculaire et dynamique moléculaire a pu élucider et analyser les structures chimiques, les propriétés électroniques et les interactions moléculaires de ce type d'assemblage moléculaire. Actuellement la modélisation moléculaire vient compléter en vue d'expliquer théoriquement le travail mené expérimentalement..

Les cyclodextrines font partie des molécules cages grâce à leur caractère amphiphile dû à leur structure particulière: une surface externe hydrophile due à la présence de groupements hydroxyles et une cavité interne hydrophobe ou apolaire capable d'y retenir des molécules lipophile et comme résultat, les propriétés physico-chimiques de la molécule invitée se trouve modifiées.

Le MDA est une matière première dans la fabrication des différents type des polymères thermodurcissable, néanmoins sa faible solubilité et sa faible résistance thermique la rendent vulnérables, pour cette raison l'attention s'est orienté vers son enfilement avec la β -Cyclodextrine en vue d'améliorer ces inconvénients. Ce travail vient compléter une recherche expérimentale mené par Hoque, M. J et al.[1].

L'étude théorique du complexe d'inclusion MDA@ β -CD a été faite en utilisant les méthodes théoriques de la fonctionnelle de la densité (DFT). Nous avons optimisé nos structures avec les fonctionnelles: B3LYP et ω B97-XD avec une base 6-31G.

Comme dans l'étude mené expérimentalement, nous avons effectué nos optimisations dans le vide et dans l'eau, en choisissant pour modèle CPCM puisque les erreurs de cavité sont plus faibles en comparaison avec la méthode PCM.

Ce manuscrit est composé de quatre chapitres:

Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique des cyclodextrines et la molécule invitée utilisée dans ce travail.

Le deuxième chapitre est réservé aux complexes d'inclusion.

Le troisième chapitre traite des méthodes quantiques utilisés dans la modélisation et présente l'aspect théorique des analyses effectuées.

Dans le quatrième chapitre on présente les résultats obtenus ainsi que les discussions pertinentes à chaque résultat.

[1] Hoque, M. J., Toda, M., & Mase, N. (2022). Comparative study of inclusion complex formation between β -cyclodextrin (host) and aromatic diamines (guests) by mixing in hot water, co-precipitation, and solid-state grinding methods. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 41(4), 249–272. <https://doi.org/10.1080/07328303.2022.2068026>.

***Chapitre I: Cyclodextrines et
molécule invitée***

I.1 La chimie supramoléculaire et les cyclodextrines

La chimie supramoléculaire est apparue dans les années 70 à l'issu des travaux entrepris par Jean-Marie Lehn. Celle-ci est interdisciplinaire entre la chimie, la physique et la biologie, actuellement elle offre des applications industrielles variées. Elle a pour objet l'étude des assemblages ou inclusion voire de deux molécules ou plus par des liaisons intermoléculaires de type physique (liaisons hydrogène, force de Van der Waals, etc.).

La β -CD est l'une des trois Cyclodextrines natives qui sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs constitués d'unités α -D-glucopyranose en conformation chaise, reliés par des liaisons glycosidiques α -(1-4). Cet arrangement est à l'origine de la forme d'un cylindre conique des CDs [1], comme montré sur la figure ci-dessous.

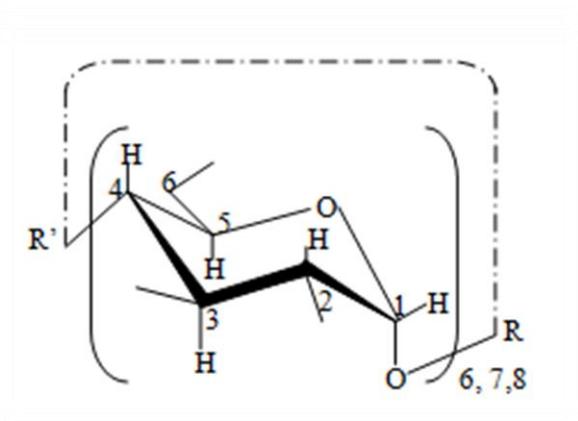


Figure I.1: Structure et conformation d'une unité glucopyranosique en conformation α -1,4

Les cyclodextrines ont une structure tridimensionnelle en forme d'un cône tronqué ayant une cavité centrale tapissée de groupements de type éther, de carbone et d'hydrogène qui lui confèrent le caractère hydrophobe tandis que les bordures ornés de groupements hydroxyles jouissent de la propriété hydrophile figure (I.2).

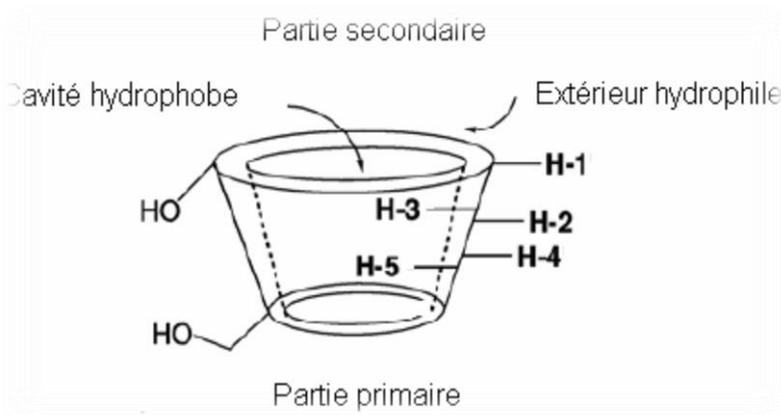


Figure I.2: Forme conique des cyclodextrines.

I.2 Propriétés des cyclodextrines

Les Cyclodextrines sont des produits cristallins, homogènes et non hygroscopiques. leurs caractéristiques physico-chimiques les plus importantes sont résumés dans le tableau I.1.

On distingue trois types de cyclodextrine appelés alpha, beta et gamma-Cyclodextrine, on remarque qu'ils ont la même hauteur alors que leurs diamètres et leurs volumes augmentent avec le nombre d'unités glucopyranose. La solubilité dans l'eau de la β -CD est nettement faible en comparaison avec les deux autres à cause de la formation d'une ceinture de liaisons hydrogène intramoléculaires qui s'établissent entre les hydroxyles secondaires des sept unités glucopyranose, ce qui la rend moins soluble.

α -CD a une cette ceinture incomplète car l'une des unités glucopyranose est dans une position distordue il n'y a donc que 4 liaisons formées (au lieu des 6 prévues).

La γ -CD, non planaire et plus flexible, possède la plus grande solubilité dans l'eau.

l' α - et la β -CD sont insolubles dans le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, le chloroforme et le tétrahydrofurane, par contre le diméthylformamide est un bon solvant pour l' α -CD et la β -CD.

La β -cyclodextrine est la cyclodextrine naturelle la plus utilisée pour la synthèse des complexes d'inclusion, parce qu'elle est bon marché et aussi de par sa cavité bien adaptée à la formation de complexes [2].

I.3 Production des cyclodextrines

La production des Cyclodextrines à l'échelle industrielle a commencé dans les années 70 en petites quantités et avec des prix élevés; 2000 \$/Kg pour la β -CD. Aujourd'hui leur prix a diminué avec quelques \$/Kg pour la β -CD pour une production d'environ 10.000 tonnes/an [4].

Tableau I.1: Caractéristiques physico-chimiques des trois principales Cyclodextrines [3].

Structure tridimensionnelle	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités glucopyranose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Carbones asymétriques	30	35	40
Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Diamètre de la cavité (nm)	0,47 – 0,57	0,60 – 0,78	0,75 – 0,95
Diamètre externe (nm)	$1,46 \pm 0,04$	$1,54 \pm 0,04$	$1,75 \pm 0,04$
Hauteur (nm)	$0,79 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$
Solubilité dans l'eau (g/L à 25°C)	145	18,5	232
Nombre de molécules d'eau retenues dans la cavité	6 – 8	11-12	13-17
Volume approximatif de la cavité (\AA^3)	174	262	427
pKa à 25°C	12.3	12.2	12.1
Température de fusion (°C)	275	280	275
Pouvoir rotatoire $[\alpha]_D$ à 25°C	$+150 \pm 0,5$	$+162,5 \pm 0,5$	$+177,4 \pm 0,5$
LogP à 25°C	-13	-14	-17
Constante de diffusion à 40 °C	3.4	3	3.2
H donneur	18	21	24
H accepteur	30	35	40
Hydrolyse par les amylases digestives	négligeable	lent	rapide

I.3.1 Procédé de synthèse

La matière première qui est l'amidon est mise en solution aqueuse à haute température et partiellement hydrolysé pour réduire la viscosité. La CGTase; l'enzyme impliquée dans le procédé est ensuite ajoutée au mélange. Au cours de la réaction, la structure hélicoïdale de l'amylose est détruite au profit d'une structure cyclique. Les spires que forme naturellement cette macromolécule en solution aqueuse sont reliées par transfert de liaisons pour donner des oligosaccharides cycliques [5].

Après séparation des complexes par filtration, les solvants utilisés pour la formation de ces complexes sont éliminés par distillation ou extraction. Suivent alors plusieurs étapes de purification (traitement sur charbon actif, filtration, cristallisation) au terme desquelles les CDs sont obtenues avec une pureté généralement supérieure à 99% [5].

Actuellement il est possible de favoriser la formation d'une CD donnée en ajoutant au milieu réactionnel un solvant formant un complexe insoluble. Ainsi, l'ajout de toluène entraîne la formation d'un complexe β -CD@Toluène qui est immédiatement éliminé par filtration, ce qui permet d'orienter la réaction en faveur de la β -CD [6]. Il convient de mentionner que les cyclodextrines natives sont biodégradables de manière rapide et complète, après quinze jours d'incubation elles se dégradent avec un taux de 90 % .

I.4 Domaines d'application

Les cyclodextrines permettent de solubiliser plusieurs composés hydrophobes et ceci due à leur forme creuse. Néanmoins, les applications des cyclodextrines est limités par le volume de leur cavité, ainsi le volume des molécules invitées doivent être inférieur aux volumes creux des cyclodextrines.

de ce fait elles trouvent des applications dans diverses domaines, dans ce qui suit on présente les plus essentielles

I.4.1 Domaine cosmétique

En cosmétiques, les cyclodextrines sont utilisés afin de protéger les produits cosmétiques de la chaleur, la lumière, l'oxydation, l'hydrolyse ou de l'évaporation ou encore afin d'éviter que des réactions secondaires aient lieu au cours du stockage des produits cosmétiques.

Elles sont utilisés pour favoriser la solubilité des produits cosmétiques qui sont généralement de nature huileuse.

I.4.2 Domaine pharmaceutique

Dans le secteur pharmaceutique, les Cyclodextrines sont utilisées comme excipient de formulation dans les médicaments, elles sont capables de protéger les principes actifs par formation des complexes d'inclusion. Les recherches se sont donc orientées vers les CDs et plus particulièrement vers leurs dérivés qui présentent des meilleures solubilités que les CD natives [7].

I.4.3 Domaine agro alimentaire

Les CDs sont utilisés pour enlever le cholestérol de produits d'origine animale en l'occurrence les produits laitiers. Comme les arômes naturels et artificiels sont des huiles ou des liquides volatils, leurs complexations avec des cyclodextrines permet leur protection. Aussi les CDs sont utilisés avec les terpénoïdes et les flavonoïdes afin d'augmenter leurs solubilités et masquer leurs goûts amers [8].

Ainsi les cyclodextrines possèdent un numéro SIN; pour alpha-cyclodextrine porte le code E457, la beta-cyclodextrine porte le code SIN E459 et la gamma cyclodextrine porte le code E458.

I.4.4 Domaine de l'environnement

Les CDs sont utilisés dans le traitement des eaux afin d'éliminer des résidus de pesticides, d'insecticides, des métaux ou des composés organiques toxiques comme les phénols. Elles décontaminent également l'air de composés volatils toxiques voir même cancérigènes comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques [9].

I.5 Toxicité des cyclodextrines

Les cyclodextrines natives sont inoffensives lorsqu'elles sont administrées par voie orale car elles ne diffusent quasiment pas au travers des membranes biologiques et ne sont pas absorbées lors du transit intestinal. Par contre, elles sont toxiques (α -CD, β -CD) par injections intraveineuses ou intramusculaires. En effet, l'administration parentérale de ces CDs présente des effets secondaires hémolytiques liés à la chélation du cholestérol et des acides biliaires et une néphrotoxicité [10].

La γ -CD est la moins toxique des CDs. Toutefois, sa capacité de complexation est généralement la plus faible en comparaison avec les autres CDs natives. Dans le tractus intestinal et suite à une administration orale, la γ -CD est rapidement et totalement métabolisée en glucose alors qu'elle est résistante après une administration intraveineuse [11].

I.6 Molécule invitée le méthylènedianiline (MDA)

Le 4,4'-Méthylènedianiline fait partie des diamines aromatiques qui sont des composants essentiels du polyimide et de nombreux autres polymères thermodurcissables. Le 4,4'-

Méthylènedianiline de formule brute $C_{13}H_{14}N_2$ dont la structure est montrée sur la figure ci-dessous est principalement utilisée pour la fabrication de mousses de polyuréthane, qui ont de nombreuses utilisations. Il est également utile pour fabriquer des matériaux de revêtement, des colles, des fibres de spandex, des colorants, du caoutchouc et des matériaux isolants dans des conteneurs postaux

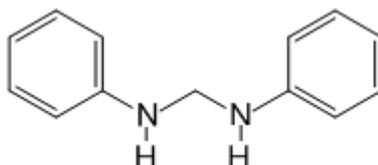


Figure I.3: Structure chimique du méthylènedianiline.

Le méthylènedianiline est obtenu par réaction de condensation du formaldéhyde avec l'aniline en présence de l'acide chlorhydrique.



Dans le tableau ci-dessous sont résumés les propriétés physique et chimique essentielles du méthylènedianiline.

L'attention récente s'est portée sur l'enfilage de cyclodextrines (CD) sur des monomères diamines destinés à améliorer la solubilité dans l'eau et la stabilité thermique des polymères résultants[12].

Tableau I.2: Caractéristiques physico-chimique du MDA.

Propriétés physico-chimique	
Formule brute	C ₁₃ H ₁₄ N ₂
Masse molaire	198.263g/mol
Aspect physique	Cristaux ou poudre de blanc à jaunâtre
Nom IUPAC	4,4'-Diaminduphénylméthane
Masse volumique	1.1 g / cm ³
Température de fusion	92 °C
Température d'ébullition	398 °C
Solubilité	1.25 g /l dans l'eau 20 °C
Température d'auto-inflammation	500 °C
Point d'éclair	220 °C
Activité optique	oui

Références bibliographiques

- [1] Schmid, G. 1989. Cyclodextrin glycosyltransferase production: yield enhancement by overexpression of cloned genes. *Trends Biotechnol.* 7(9), 244–248.
- [2] [Martin del Valle, E., *Proc. Biochem.*, 2004, 39, 1033.
- [3] Loftsson, T., Brewster, M.E. 2011. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: effects on drug permeation through biological membranes. *J. Pharm. Pharmacol.* 63(9), 1119–1135.
- [4] Szejtli, J. "Past, present, and future of cyclodextrin research". *Pure Appl. Chem.* 2004. 76(10), 1825–1845.
- [5] Takahashi, A.I., Veiga, F.J.B., Ferraz, H.G. "A literature review of cyclodextrin inclusion complexes characterization - Part III: differential scanning calorimetry and thermogravimetry". *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2012, 12(1), 16–20.
- [6] G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, *L'actualité chimique* 247 (2001) 18-25.
- [7] Pose-Vilarnovo, B., Perdomo-Lopez, I., Echezarreta-Lopez, M., Schroth-Pardo, P., Estrada, E., Torres-Labandeira, J.J. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2001, 13, 325.
- [8] Thèse de doctorat, Delphine Castagne : Etude des interactions entre les cyclodextrines et les membranes liposomales ou biologiques, Faculté de Médecine, Laboratoire de Technologie Pharmaceutique, Université de Liège (2009 /2010).
- [9] Landy, D., Mallard, I., Ponchel, A., Monflier, E., Fourmentin, S. 2012. Remediation technologies using cyclodextrins: an overview. *Environ. Chem. Lett.* 10(3), 225–237.
- [10] RAHIM M^{ed.}, " Etude par modélisation moléculaire du complexe d'inclusion de 3,3'-diaminodiphenylsulphone avec la β -cyclodextrine", 2014., Université de Guelma.
- [11] Kfoury M. "Préparation, caractérisation physicochimique et évaluation des propriétés biologiques de complexes d'inclusion à base de cyclodextrines : applications à des principes actifs de type phénylpropanoïdes. *Biotechnologies*". Université du Littoral Côte d'Opale, 2015.
- [12] R. Periasamy, S. Kothai Nayaki, K. Sivakumar, G. Ramasamy, Synthesis and characterization of host-guest inclusion complex of β -cyclodextrin with 4,4'-methylenedianiline by diverse methodologies, *Journal of Molecular Liquids*, Volume 316, 2020, 113843, ISSN 0167-7322, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113843>.

*Chapitre II: Les complexes
d'inclusion*

II.1 Introduction

Par définition un complexe d'inclusion est formé de deux entités chimiques; la première appelée communément hôte dispose dans sa structure un creux amphiphile dans lequel vient se loger la deuxième entité chimique voire plusieurs entités plus petite en volume et hydrophobe, appelée communément invitée (s). la stabilité de ce complexe est généralement gouvernés par des liaisons de type physique , comme les liaisons de Van der Waals, les forces de dispersion de London, les liaisons de type hydrogène, etc. La figure ci-dessous montre un exemple d'un complexe d'inclusion.

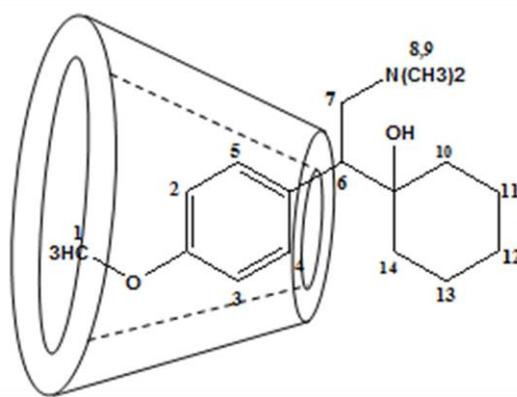


Figure II.1: Exemple d'un complexe d'inclusion.

II.2 Formation d'un complexe d'inclusion

La formation d'un complexe d'inclusion passe par plusieurs étapes: en premier abord la molécule invitée s'approche de la molécule hôte en l'occurrence la β -CD, ensuite il ya rupture de la structure des molécules de l'eau qui se trouvent au préalable logées à l'intérieur de la cavité et éviction de ces derniers, ainsi qu'une rupture de la structure des molécules de l'eau qui sont autour de la molécule invitée et leur migration en solution. A ce stade il ya formation des interactions de certains groupements de la molécule invitée avec l'intérieur amphiphile ou les bords externe de la B-CD par création des liaisons physiques, enfin une restructuration de la structure des molécules d'eau autour des parties exposés de l'invité après inclusion.

II.3 Thermodynamique de la complexation

La formation des complexes d'inclusion en solution est un équilibre dynamique; l'association ou la dissociation du complexe formé est alors gouverné par un équilibre thermodynamique.

Dans le cas d'une complexation de stœchiométrie 1:1 l'équilibre s'écrit:

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

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

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

L'entropie ΔS augmente puisque avec l'exclusion des molécules d'eau de la cavité, celles-ci en solution acquiert plus de degré de liberté, ce qui renforce la stabilité du complexe [1].

II.4 Stœchiométrie de la complexation

La stœchiométrie du complexe dépend des tailles des molécules hôte et invité. Dans la littérature de la chimie supramoléculaire on dénombre diverses stœchiométries, de la plus simple à savoir (1:1) c'est-à-dire une molécule invité se loge à l'intérieur d'une molécule hôte à des assemblage plus élaborés (2:2) comme montré sur la figure deux molécules invités se logent de manière simultanée dans deux cavités des molécules hôtes.

En plus dans le vocabulaire de la chimie supramoléculaire, on utilise soit le terme *inclusion*; c'est le cas où l'invité pénètre totalement dans la cavité, et le terme *association*, dans ce cas l'invité est partiellement incluse dans la cavité de l'hôte et interagit avec cette dernière à l'extérieur ou à la périphérie de celle-ci [2]. Dans la figure II.2 sont représentés toutes ces combinaisons.

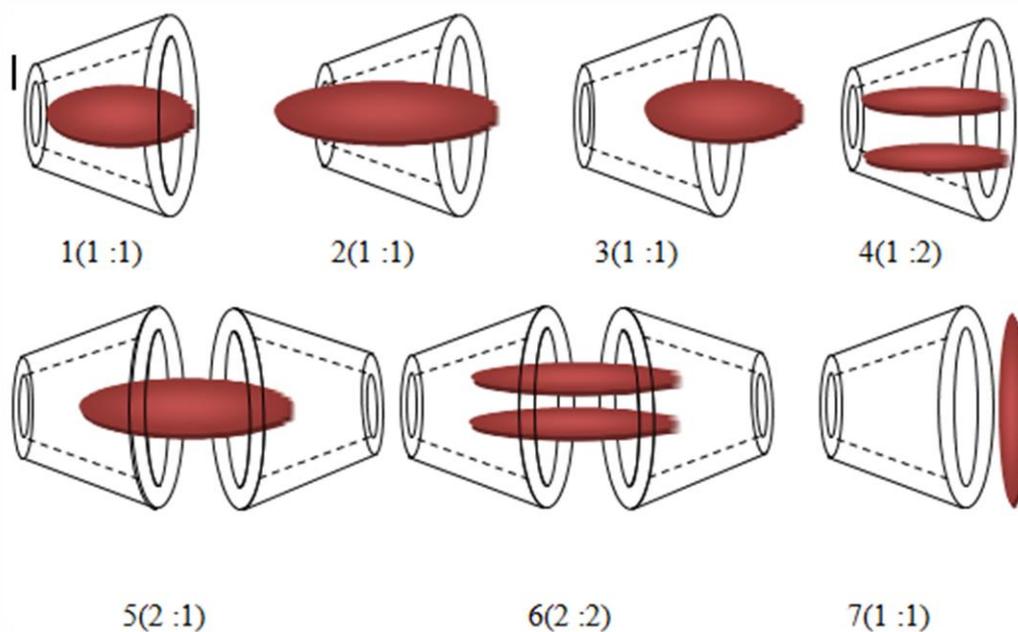


Figure II.2: Assemblage et Stœchiométrie des complexes d'inclusion.

II.5 Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires

En plus de l'adaptation stérique entre l'hôte et l'invité qui se manifeste par des changements des paramètres structuraux des molécules (longueurs de liaison, angle de flexion, angle dièdre), des paramètres énergétiques ont été mises en évidence pour interpréter les interactions établit entre les différents partenaires (hôte, invité, solvant) qui ensemble confèrent une stabilisation suffisante au complexe. Ces contributions sont essentiellement des liaisons non covalentes, appelé aussi liaisons physiques ou secondaires [3].

La nature et l'importance relative des différentes interactions responsables de la formation des complexes supramoléculaires font toujours l'objet d'une controverse. Les forces motrices les plus discutées son les suivants [4]:

1. Interactions électrostatiques (ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle).
2. Interaction de Van der Waals (Dipôle-dipôle induit, dipôle induit- dipôle induit).
3. Interactions hydrophobes.
4. Liaisons hydrogène.
5. Interactions de transfert de charge.

La stabilisation du complexe est le concours de toutes ces forces secondaires dont l'intensité varie selon la nature des entités chimiques engagées ainsi que de leur environnement. Les forces les plus discutés en chimie supramoléculaire sont les suivants:

II.5.1 Interactions de Vander Waals

Les interactions de Van der Waals sont des forces électromagnétiques résiduelle faibles, s'exerçant entre molécules et des atomes neutres. Elles sont la combinaison de trois forces distinctes qui résultent des effets diverses:

- Forces de Keesom: (effets d'orientation ou d'attraction) établit entre deux dipôles permanents par des forces électrostatiques (deux molécules polaires).
- Forces de Debye (effets d'induction) : dues à l'attraction mutuelle d'un dipôle permanent avec un dipôle qu'il induit sur un groupement moléculaire polarisable voisin.
- Forces de London (effets de dispersion): les forces de dispersion de London existent entre les molécules non polaires et polaires, elles sont très faibles mais leur grand nombre les rend les plus important. Dans le cas des molécules apolaires elles sont créés par des dipôles induits créés par déformation soudaine du nuage électronique suite à un mouvement aléatoire des électrons de la première molécule suivie de l'induction du dipôle de la seconde molécule située à sa proximité. Il en résulte une interaction stabilisante.

Dans la chimie des cyclodextrines les forces de Vander Waals désignent soit la combinaison des forces d'induction de Debye et les forces de dispersion de London, soit les forces de dispersion de London uniquement [4].

II.5.2 Liaisons hydrogène

Les liaisons hydrogène sont des interactions électrostatique de type Dipôle permanent/dipôle induit [6]. L'énergie totale d'une liaison hydrogène est en fait décomposée en plusieurs contributions de nature différente: électrostatique, polarisation, transfert de charge, dispersion, mais dominé par la contribution électrostatique à longue distance [5]. Une liaison hydrogène s'établit entre un atome d'hydrogène portant une fraction d'une charge positive qui polarisera fortement une autre molécule possédant un doublet non liant. Cette interaction va entraîner le rapprochement des atomes considéré d'où l'alignement des deux molécules. L'énergie associée à la liaison hydrogène est supérieur à l'énergie associé aux interaction de Van der Waals.

Selon leurs énergies, on distingue trois classes de liaisons hydrogène:

- Liaisons hydrogène classées faibles avec des énergies inférieur à 15 kJ/mol semblables aux interactions de Van der Waals, caractérisées par des longueurs de liaisons supérieur à 2,2 Å et des angles entre 90° et 150° . Comme exemple typique sont les dimères en phase gazeuse, les acides faibles et des liaisons C—H...O/N et O/N—H.

➤ Liaisons hydrogène moyennes avec des énergies de 15 à 60 kJ/mol. Caractérisées par des longueurs de liaisons de 1,5 Å à 2,2 Å et des angles de liaisons de 130° à 180°. Sont classés à liaisons hydrogène moyennes: les acides carboxyliques, les alcools, les phénols et les protéines [6].

➤ Liaisons hydrogène fortes avec des énergies de 60 à 160 kJ/mol comparables aux liaisons covalentes, caractérisées par des longueurs de liaisons de 1,2 à 1,5 Å et angles de liaisons entre 170° -180°. Comme exemple typique : les dimère acides forts/bases fortes en phase gaz et des complexes avec HF [6].

II.5.3 Effet hydrophobe

L'effet hydrophobe est considéré comme le résultat du regroupement de molécules de solvant polaire (cas de l'eau) qui se trouvent à proximité d'une association de molécules d'un soluté non polaire.

Cet effet est primordial dans la complexation des molécules organiques dans l'eau et sont en fait une conjugaison thermodynamique concomitante à savoir de l'enthalpie et l'entropie du système; d'une part les molécules du solvant ne solvatent pas le complexe et d'autres part la réduction de la surface de contact entre ces molécules hydrophobes et le solvant provoquerait souvent une augmentation de l'entropie du système moléculaire durant l'hydratation [6]: ainsi la complexation de la molécule invitée est généralement en faveur de la partie apolaire.

II.5.4 Interactions de transfert de charge

Elle se manifeste par un transfert de charges partiel de deux molécules adjacente; ainsi une faible quantité d'électrons (δ^-) circulent de l'une vers l'autre molécule. Un exemple typique de l'interaction de transfert de charge est la formation du dimère de molécules d'eau, un transfert d'environ $0,05 e^-$ est enregistré.

II.6 Méthodes de caractérisation d'un complexe d'inclusion

La méthodologie suivie dans la caractérisation d'un complexe d'inclusion se fait selon deux voies qui sont dans la plupart des cas interdépendantes ou complémentaires, comme en témoignent les revues scientifiques spécialisées dans ce domaine [7]. La première voie est expérimentale qui englobe une série de techniques: la détermination de la stœchiométrie du complexe, analyse par calorimétrie différentielle (DSC), analyse par thermogravimétrie (TG) pour aboutir aux différentes analyses spectrales (UV, RMN, IR, diffraction par rayon X, fluorimétrie). La deuxième voie est théorique puisant ses outils des méthodes de la modélisation moléculaire basées sur la mécanique classique (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire), la mécanique quantique (Hartree-Fock, DFT) ainsi que les méthodes hybrides. L'objectif étant de déterminer les forces motrices impliquées dans la stabilité du

complexe du point de vue énergétique et thermodynamique, l'interception des différentes liaisons physiques formées entre l'hôte et l'invitée, le suivi des changements conformationnels de ces molécules ainsi que des analyses spectrales. Les résultats expérimentaux coïncident dans la plupart avec les résultats computationnels [7, 8].

II.7 Les conséquences de la complexation

Suite à la formation d'un complexe supramoléculaire, les molécules engagées dans ce processus voient leurs propriétés physico-chimiques plus au moins altérées: ainsi les techniques d'analyse spectrales révèlent des modifications des déplacements chimiques en ^1H RMN; Les signaux des déplacements chimiques des protons H-3 et H-5 de la CD sont généralement décalés vers les champs forts. Ce déplacement est induit par l'effet anisotrope suite à l'inclusion des entités riches en électrons π de l'invité dans la cavité hydrophobe de la CD. Le déplacement vers les champs faibles des signaux des protons de l'invité impliqués dans la complexation est souvent dû au changement de polarité de son environnement [9].

En UV le maximum des pics d'absorption est déplacé de plusieurs nanomètres. La spectrophotométrie FTIR donne rapidement un aperçu sur l'inclusion d'un invité dans la cavité de CD, en comparant le spectre du complexe à ceux de l'invité et de l'hôte.

Aussi la réactivité chimique de l'invitée est le plus souvent diminuée car elle devient plus stable en plus aux changements de sa diffusion et sa volatilité. Dans le cas où l'invitée est achirale, le complexe formé devient optiquement actif et si cette dernière est fluorescente, la fluorescence du complexe est aussi influencée.

Références bibliographiques

- [1] Bouchemella H. Thèse de doctorat "Etude par modélisation moléculaire des interactions dans le système supramoléculaire : α -Terpinéol / β -Cyclodextrine" Université de Guelma, 2020.
- [2] Atwood, J.L., Barbour, L.J., Raston, C.L., Sudria, I.B.N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 981.
- [3] E. Runge, E.K. Gross, *Physical Review Letters*, 52 (1984) 997.
- [4] R. van Leeuwen, *Physical Review Letters*, 82 (1999) 3863.
- [5] Thèse de doctorat, Sail K., soutenue le /././2016 à l'université Djilali Lyabes. Sidi bel Abbes.
- [6] dspace.univ-tlemcen.dz-chapitre-3-Mostfaoui-Larbi.
- [7] Makson G.B. et al " α -Terpineol, a monoterpene alcohol, complexed with β -cyclodextrin exerts antihyperalgesic effect in animal model for fibromyalgia aided with docking study", *Chemico-Biological Interactions* 254, 2016, 54-62.
- [8] Nicolescu, C., Arama, C., Monciu, C.M." Preparation and characterization of inclusion complexes between repaglinide and β -cyclodextrin, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and randomly methylated β -cyclodextrin". *Farmacia*. 2010, 58(1), 78–88.
- [9] Takahashi, A.I., Veiga, F.J.B., Ferraz, H.G. "A literature review of cyclodextrin inclusion complexes characterization - Part III: differential scanning calorimetry and thermogravimetry". *Int. J. Pharm. Sci.Rev. Res.* 2012, 12(1), 16–20.

*Chapitre III: Méthodes quantiques
utilisées*

III.1 Introduction

Afin de pouvoir modéliser et tirer des informations utiles du complexe d'inclusion étudié nous avons fait recours à des méthodes numériques via des logiciels spécialisés dans ce domaine. Dans ce chapitre on se propose de présenter l'essentielle de ces méthodes utilisés et éventuellement avec leur avantage et inconvénient.

III.2 Méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi empirique offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier (les biomolécules). Ces méthodes utilisent les fonctions de base de type Slater (STO) et seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs (les électrons de valence interviennent dans les liaisons chimiques et définissent donc les propriétés du système). Aussi, une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales [1].

III.2.1 La méthode PM3

Dans nos calculs nous avons utilisé la méthode semi empirique PM3 proposée par Stewart en 1989 pour l'optimisation des molécules initiales à savoir le MDA et la β -CD.

La méthode PM3 utilise le même Hamiltonien du modèle AM1 mais la procédure de paramétrisation est différente, elle utilise un plus grand nombre de données atomiques de sorte à reproduire plus de propriétés moléculaires. La précision des prédictions thermochimiques est meilleur avec PM3, Lui et Guo [2], ont démontré que la méthode PM3 reproduit mieux les structures cristallines et prédit plus efficacement les interactions de liaison hydrogène que la méthode AM1.

III.3 Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité DFT « Density Functional Theory », est une méthode de la chimie quantique, elle est apparue au cours des dernières décennies comme une méthodologie puissante pour la simulation de systèmes chimiques. Elle offre une nouvelle alternative à la description basée sur la fonction d'onde $\Psi(r)$ en la remplaçant par la densité électronique $\rho(r)$ [3] qui est fonction seulement de 3 variables (x, y, z); ce qui réduit considérablement les temps de calculs et permet d'étudier des systèmes de grandes tailles. Basée essentiellement sur deux théorèmes, le premier exprime l'énergie totale du système $E[\rho(r)]$ comme une fonctionnelle de la densité électronique qui s'exprime par :

$$E_e[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{en}[\rho(r)] + J[\rho(r)] + Q[\rho(r)] \quad (\text{III.1})$$

Avec $V_{en}[\rho(r)]$ est l'énergie d'attraction électron-noyau, donnée par l'équation:

$$V_{en}[\rho(r)] = - \sum_{A=1}^M \int \frac{Z_A}{|r-R_A|} \rho(r) dr \quad (\text{III.2})$$

$J[\rho(r)]$ est le terme classique de l'énergie de répulsion électron-électron, donnée par l'équation:

$$J[\rho(r)] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (\text{III.3})$$

$Q[\rho(r)]$ est le terme quantique (non classique) de l'énergie d'interaction électron-électron et $T[\rho(r)]$ est l'énergie cinétique des électrons qui est le terme inconnu le plus important.

Le deuxième théorème stipule que l'état fondamental représente le minimum de la fonctionnelle énergie par l'utilisation de multiplicateurs de Lagrange.

$$\frac{\partial E[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} = 0 \quad (\text{III.4})$$

Kohn et Sham [4] (KS) ont démontré que l'énergie cinétique pouvait être approximée avec précision par un seul déterminant de Slater (des orbitales $\phi\{i\}$) décrivant un système fictif d'électrons non en interaction ayant la même densité que la fonction d'onde électronique exact et définit l'énergie cinétique non en interaction:

$$T_s[\{\phi_i\}] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \phi_i^*(r) \nabla^2 \phi_i(r) dr \quad (\text{III.5})$$

$T_s[\{\phi_i\}]$ n'est pas égal à $T[\rho(r)]$ la différence entre ces deux termes est combinée à $Q[\rho(r)]$ pour définir l'énergie de corrélation et d'échange, par l'équation:

$$E_{xc}[\rho(r)] = T[\rho(r)] - T_s[\{\phi_i\}] + Q[\rho(r)] \quad (\text{III.6})$$

Le terme $E_{xc}(\rho)$ comprend à la fois, l'énergie d'échange due au spin électronique et l'énergie de corrélation dynamique induite par le mouvement des électrons individuels, l'équation (IV.6) est réécrite comme suit:

$$E_{xc}[\rho(r)] = E_x[\rho(r)] + E_c[\rho(r)] \quad (\text{III.7})$$

Depuis, plusieurs approximations pour la résolution de l'équation (III.7) ont été développées comme LDA, GGA, Méta-GGA et les fonctionnelles hybrides que nous détaillerons dans ce qui suit.

III.3.1 Les fonctionnelles hybrides

Afin d'améliorer les performances des fonctionnelles précitées une nouvelle génération a été développée pour laquelle un certain pourcentage d'échange Hartree-Fock est introduit dans la fonctionnelle d'échange [5]. La dénomination de *fonctionnelles hybride* fait référence à l'utilisation combinée de l'énergie d'échange exacte du modèle Hartree-Fock et de l'énergie d'échange-corrélation au niveau DFT, celles-ci peuvent être construites à partir de fonctionnelles GGA et méta-GGA. On parle alors de fonctionnelle hybride GGA comme B3LYP, de fonctionnelle hybride méta-GGA comme M06-2X. Les fonctionnelles utilisées dans nos calculs sont des fonctionnelles hybrides dans ce qui suit, on présente de brefs aperçus de leurs fondements, leurs points forts et éventuellement leurs points faibles.

III.3.1.1 La fonctionnelle B3LYP

La fonctionnelle B3LYP est une fonctionnelle hybride GGA, c'est une combinaison entre la fonctionnelle d'échange B88 proposée par Becke en 1988 [6] et la fonctionnelle de corrélation LYP développée par Lee, Yang et Parr [7] d'où l'acronyme BLYP. Plus tard en s'appuyant sur le principe de la fonctionnelle hybride, Stephens et coll. [8] proposent la fonctionnelle B3LYP qui inclut 20% de l'énergie Hartree-Fock dans la fonctionnelle d'échange.

B3LYP signifie Becke- 3 paramètres – Lee Yang Parr, et est décrite comme suit:

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + a_0(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + (E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + a_c(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad (III.8)$$

Avec: $a_0=0,20$, $a_x=0,72$ et $a_c=0,81$, sont des coefficients optimisés pour adhérer à des données expérimentales de systèmes standards servant de tests.

L'expression de la fonctionnelle hybride B3LYP intégrée dans le logiciel Gaussian 09 est de la forme suivante.

$$E_{B3LYP}^{xc} = E_{B3LYP}^x + E_{B3LYP}^c = 0.2E_{HF}^x + (1 - 0.2)E_{LSDA}^x + 0.72\Delta E_{B88}^x + 0.81E_{LYP}^c + (1 - 0.81)E_{VWN}^c \quad (III.9)$$

La fonctionnelle B3LYP est la plus largement utilisée, son point fort est la prédiction des propriétés électroniques des systèmes moléculaires, néanmoins elle présente des limitations: elle sous-estime les hauteurs de barrière énergétique et les interactions à longue portée, comme les interactions van der Waals.

III.3.1.2 La fonctionnelle ω B97-XD

La fonctionnelle ω B97-XD est une fonctionnelle DFT corrigée à longue portée avec des corrections de dispersion. Elle résulte de la ré-optimisation d'une fonctionnelle de densité hybride corrigée à longue portée (LC), avec des corrections de dispersion empiriques, Chai [9,10] a introduit une correction de dispersion empirique dans la fonctionnelle ω B97-XD afin de fournir les éléments manquants des interactions de Van der Waals à longue portée. L'équation suivante représente l'énergie totale,

$$E_{DIFF-D} = E_{KS-DFT} + E_{dis} \quad (III.10)$$

L'approximation ω B97-XD est utilisée pour évaluer le terme E_{KS-DFT} et le terme E_{dis} est donné par Grimme [11] qui a développé des méthodes de correction de la dispersion (appelées «DFT-D», D pour dispersion) applicables aux différentes fonctionnelles tel que:

$$E_{disp} = - \sum_{i=1}^{Nat-1} \sum_{j=i+1}^{Nat} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{damp}(R_{ij}) \quad (III.11)$$

avec C_6^{ij} est le coefficient de dispersion pour les atomes i, j . R_{ij} est la distance interatomique et Nat est le nombre des atomes dans le système,

f_{damp} est une fonction d'amortissement qui est de la forme suivante:

$$f_{damp}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha_6 \left(\frac{R_{ij}}{R_{vdw}} - 1 \right)}} \quad (III.12)$$

R_{vdw} : est la somme des rayons de van der Waals des atomes i et j et $\alpha_6 = 20$.

La fonctionnelle ω B97-XD s'avère nettement supérieure pour les interactions non liées et de performances très similaires pour les interactions liées.

III.4 Modélisation de l'effet du solvant

Comme la majorité des réactions chimiques et biologiques ont lieu en solution, il est indispensable d'intégrer les effets dus au solvant.

Tomasi et Persico [12] proposent de diviser les différentes approches de traitement des effets de solvant en quatre catégories : Equation d'état du virielle (fonctions de corrélation), Simulation de type Monte Carlo ou de dynamique moléculaire, traitements moléculaires et Traitements de type continuum qu'on se propose dans ce qui suit de discuter puisqu'elle est utilisée dans nos calculs.

La modélisation des interactions électrostatiques dues au solvant remonte aux travaux de Kirkwood [13] et Onsager sur les effets de solvation sur les molécules polaires [14]. Les modèles de type « continuum » proposent toutes sortes de formes de cavité contenant le

soluté, le solvant se trouvant en-dehors est traité comme un milieu continu, caractérisé par quelques-unes de ses propriétés comme sa constante diélectrique. Le champ électrique produit par les particules chargées du soluté interagit avec le milieu continu (solvant), produisant une polarisation, ce qui se reflète sur les fonctions d'onde du soluté. A partir de l'équation de Laplace (ou de Poisson), et sous certaines conditions aux limites, plusieurs modèles ont été par la suite proposés [15]. On cite l'approche SCRF (Self-Consistent Reaction Field), le modèle PCM (Polarizable Continuum Model) et le modèle COSMO-PCM (CPCM) utilisé dans nos calculs.

III.4.1 Solvatation implicite - Le modèle COSMO-PCM (CPCM)

Le modèle COSMO-PCM (CPCM) représente une approche basée sur l'implémentation du « Conductor like Screening Model (COSMO) of solvation » [16]. Dans ce modèle le milieu environnant est décrit par un conducteur et non plus par un milieu diélectrique ($\epsilon = \infty$) comme est le cas pour les modèles SCRF et PCM, permettant ainsi de fixer les conditions aux limites initiales. Les termes d'énergies calculés en premier lieu pour le conducteur, sont ensuite divisés par un facteur d'échelonnement donné par l'expression:

$$f(\epsilon) = \frac{\epsilon-1}{\epsilon+x} \quad (\text{III.13})$$

Où: x est un facteur de correction empirique (fixé par comparaison avec les valeurs obtenues pour des cas analytiques simples impliquant un milieu diélectrique) et ϵ : est la constante diélectrique de l'eau ce qui permet de revenir au milieu diélectrique proposé par les méthodes SCRF et PCM.

Cette technique simplifie les calculs d'interactions électrostatiques et les corrections sont effectuées à posteriori pour le comportement diélectrique. Les implémentations actuelles de ce modèle incluent le calcul de multipôle allant jusqu'aux hexadécapôles pour représenter la densité de charge de la molécule de soluté. Cette distribution induit à son tour une distribution de charge à la surface de la cavité et cela est pris en compte dans les cycles de calculs SCF, ce qui permet un traitement auto-cohérent pour les fonctions d'ondes moléculaires et les charges de la surface.

Les erreurs de cavité sont plus faibles dans la méthode CPCM en comparaison avec la méthode PCM, ceci étant dû à l'utilisation des conditions limites exprimées en termes de potentiel électrostatique plutôt qu'en termes de champ électrique.

Cependant le modèle CPCM présente de nombreuses limitations ; l'une des plus importantes étant qu'ils ne permettent pas de tenir compte de l'aspect dynamique des effets entre le soluté et le solvant (liaisons hydrogène, par exemple).

III.4.2 Solvatation explicite

Traiter le solvant de manière explicite, c'est-à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié, est très certainement la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le cout de calcul est extrêmement important, puisqu'il faut tenir compte du calcul de la fonction d'énergie potentielle du soluté et des molécules de solvant. De plus, il est nécessaire d'avoir les paramètres physico-chimiques de la molécule de solvant calculés spécifiquement pour le champ de forces que l'on utilise [17]. Afin d'étudier une molécule en solvant explicite, il est nécessaire de la plonger dans une boîte de solvant. Cette boîte quelque soit sa forme (cube, parallélépipède, octaédrique tronqué) doit avoir une densité très proche de la valeur expérimentale du solvant. Le nombre de molécule de solvant N est calculé selon la forme de la boîte de solvant, tel que:

$$N = \frac{N_0 \times d \times V}{M} \quad (\text{III.14})$$

Avec: N_0 : nombre d'Avogadro

d : densité du solvant

V : volume de la boîte de solvant

M : Masse molaire du solvant.

Ainsi pour une boîte de solvant de 50 Å d'arrête et une densité égale à 1 de l'eau il faut utiliser 4181 molécules d'eau. En plus pour pouvoir la simuler il faut rajouter les conditions périodiques aux limites [18].

III.5 Méthodologie de calcul des composants énergétiques

Afin de quantifier les interactions entre l'hôte et l'invitée dans les complexes optimisés nous avons procédé aux calculs des énergies de complexation, d'interaction et de déformation de l'hôte et de l'invitée, en utilisant les équations suivantes:

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}}^{\text{opt}} - (E_{\text{hôte, libre}}^{\text{opt}} + E_{\text{invitée, libre}}^{\text{opt}}) \quad (\text{III} - 15)$$

Où ; $E_{\text{complexe}}^{\text{opt}}$, $E_{\text{hôte, libre}}^{\text{opt}}$, $E_{\text{invitée, libre}}^{\text{opt}}$ représentent respectivement l'énergie du complexe optimisé, les énergies de l'hôte (β -CD) et de l'invitée (MDA) optimisées avant complexation.

III.6 Méthodes d'analyses de la densité électronique: HOMO-LUMO

En 1952, K. Fukui [19] a montré l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique des hydrocarbures aromatiques. En 1970, il s'intéressait au déroulement des réactions chimiques, il visualise le rôle des orbitales frontières en décrivant les diagrammes de leur transformation.

D'après Fukui, [20] les premières orbitales concernées dans une interaction chimique sont la dernière orbitale occupée HOMO (Highest Occupied Molecular Orbitals) et la première orbitale inoccupée LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbitals). Ainsi une orbitale HOMO traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. alors qu'une orbitale LUMO traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule.

Un réactif nucléophile réagit par sa HOMO alors qu'un réactif électrophile réagit par sa LUMO. Plus la différence d'énergie entre la HOMO d'un des réactifs et la LUMO de l'autre est petite, plus les interactions frontières seront stabilisantes et une réactivité chimique est plus élevée.

III.7 L'analyse NBO (Natural Bond Orbital)

L'idée originale de la méthode NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis [21]. Ainsi la densité est décrite sur et entre les atomes avec des doublets de cœur (CR), des doublets non-liants (LP), des doublets de liaison (BD) résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des orbitales hybrides. Le tableau (IV.1) récapitule les caractéristiques des orbitales naturelles liantes NBO.

Tableau III.1: Caractéristiques principales des orbitales NBO.

Type NBO	Centre	Couche	L/NL	Symbole
Coeur c_A	1-c	Cœur	L	CR
Non-lié (doublet libre) n_A	1-c	Valence	L	LP
Liant Ω_{AB}	2-c	Valence	L	BD
Anti-liant Ω_{AB}^*	2-c	Valence	NL	BD*
Rydberg r_A	1-c	Rydberg	NL	RY*

NL: Non liante, L: liante, 1-c: monocentrique, 2-c: bicentrique.

L'estimation de leurs énergies est faite par la théorie de perturbation de deuxième ordre. Pour chaque NBO(i) donneur et NBO(j) accepteur, l'énergie de stabilisation est liée à la délocalisation de i vers j, donnée par l'équation:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_i \epsilon_j} \quad (\text{III.16})$$

Avec:

q_i : est l'occupation de l'orbitale donneur,

$F(i, j)$ est l'opérateur de Fock et ϵ_i, ϵ_j sont les énergies des orbitales NBO.

III.8 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

La spectrophotométrie FTIR est utilisée depuis de nombreuses années pour identifier directement la formation de complexes d'inclusion CD/invité, en comparant le spectre du complexe à ceux de l'invité et de la CD avant complexation [22].

Généralement, les bandes de CD ne subissent qu'un simple changement suite à la complexation, alors que les bandes correspondant à la partie de l'invité transloqué dans la cavité de la CD seront facilement masquées ou altérées par celles du spectre de la CD [23]. Ces modifications sont indicatives de l'inclusion et sont dues à la perte de la vibration et de la transition de l'invité à cause du changement de son environnement et de ses interactions avec la CD. Aussi, la disparition ainsi que la modification de l'intensité ou le déplacement des bandes caractéristiques indiquent que ces derniers sont bien inclus à l'intérieur de la cavité de la CD [24].

Références bibliographiques

- [1] Mostfaoui. Cours :Méthodes de la modélisation moléculaire.
- [2] li, X. S.; Liu, L.; Mu, T. W. et Guo, Q-X. *Manatsh. Chem.*, 131, 849 , (2000).
- [3] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev*, B136, 864, (1964).
- [4] Kohn. W, Sham. L, *Phys. Rev. A*, 140, 1133, (1965).
- [5] Harris J. Jones R. O. *J. Phys. F. Met. Phys.* 4, 1170, (1974).
- [6] Becke, A.D. *Phys. Rev. A* 38, 3098, (1988).
- [7] Lee, C., Yang, W., Parr, R.G. *Phys. Rev. B*, B 37,785, (1988).
- [8] Stephens, P. J., Frank, J., Cary, F., Frisch, M. J., *J. Phys. Chem.*, 98, 11623, (1994).
- [9] R. G. Parr and W. Yang. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules* Oxford University Press, Oxford, (1989).
- [10] J. D. Chai and M. H. Gordon. *Systematic Optimization of Long-Range Corrected Hybrid Density Functionals*. *Chem. Phys.* 128, 084106, (2008).
- [11] A. D. Becke. *Perspective: Fifty years of Density-Functional Theory in Chemical Physics*. *Chem. Phys.* 140 (18), 18A301-18 (2014).
- [12] Tomasi. J, Persico. M : Molecular interactions in solution: An overview of methods Based on continuous distributions of the solvent, *chem. Rev.* 94, 2027, (1994).
- [13] P. Geerlings, F. De Proft, and W. Langenaeker : Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.* 103, 1793–1874, (2003).
- [14] Robert S. Mulliken : A New Electroaffinity Scale; Together with Data on Valence States and on Valence Ionization Potentials and Electron Affinities. *J. Chem. Phys.* 2, 782-793, (1934).
- [15] C. Adamo and V. Barone : Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The MPW1PW models. *J. Chem. Phys.* 108, 664-675, (1998).
- [16] Cossi. M : Energies, Structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model, *J. Comp. Chem.* 19, 833, (1998).
- [17] Basdevant, N., Thèse de doctorat. 'Un modèle de solvation semi-implicite pour la simulation des macromolécules biologiques'. Université d'Evry-Val d'Essonne, France, (2003).
- [18] dspace.univ-tlemcen.dz-chapitre 3-Mostfaoui-Larbi.
- [19] Fukui, K., *J. Chem. Phys.*,20 722, (1952).

- [20] K. Fukui, *Theory of Orientation and Stereoselection*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, (1975).
- [21] Parr R.G., Szentpály, L.; Lui, S. J. Am. Chem. Soc. 199,121, (1922).
- [22] Kfoury M. "Préparation, caractérisation physicochimique et évaluation des propriétés biologiques de complexes d'inclusion à base de cyclodextrines : applications à des principes actifs de type phénylpropanoïdes. Biotechnologies". Université du Littoral Côte d'Opale, univervité du Liban, (2015).
- [23] Nicolescu, C., Arama, C., Monciu, C.M." Preparation and characterization of inclusion complexes between repaglinide and β -cyclodextrin, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and randomly methylated β -cyclodextrin". *Farmacia*. 58(1), 78–88, (2010).
- [24] Takahashi, A.I., Veiga, F.J.B., Ferraz, H.G. "A literature review of cyclodextrin inclusion complexes characterization - Part III: differential scanning calorimetry and thermogravimetry". *Int. J. Pharm. Sci.Rev. Res.* 12(1), 16–20, (2012).

*Chapitre IV: Résultats et
discussions*

IV.1 Introduction

dans ce travail, le complexe a été étudié expérimentalement par Hoque, M. J et al.[1] qui a été basé sur la synthèse et la caractérisation du complexe hôte-invité de la β -Cyclodextrine et le 4, 4'-méthylènedianiline (MDA) avec diverses méthodes en phase solide et en solution aqueuse en utilisant diverses techniques d'analyse moderne comme UV-VIS, Fluorescence, FT-IR, DSC, AFM, SEM. Cette étude a confirmé par UV-VIS et Fluorescence la formation d'un complexe d'inclusion MDA@ β -CD avec une stœchiométrie 1:1. Néanmoins cette étude n'a pas porté aucune information sur la structure et les interactions intermoléculaires établies entre le MDA et la β -CD.

Le but de ce travail est une contribution conjointement avec l'expérience et se base sur une étude théorique du complexe d'inclusion MDA@ β -CD afin de prédire sa géométrie tridimensionnelle et quantifier les interactions intermoléculaires dans le vide et dans l'eau.

Dans ce chapitre, on présente les différentes analyses qui permettent d'expliquer la stabilité du complexe en question dans le vide et dans l'eau.

IV.2 Méthodologie

La modélisation du complexe MDA@ β -CD de stœchiométrie 1:1 a été effectuée en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G et ω B97-XD/6-31G dans le vide et dans l'eau ($\epsilon = 78.5$). La structure initiale de la molécule invitée du 4, 4'-méthylènedianiline a été construite en utilisant l'interface graphique du logiciel Hyperchem [2]. Le programme assigne des données standards à la structure dessinée (angle, longueur,...) et la transforme en une molécule à trois dimensions, ensuite elle a été optimisée en utilisant la méthode semi-empirique PM3 implémentée dans le logiciel Hyperchem, Quant à la structure de la β -Cyclodextrine, elle a été extraite du logiciel ChemBio3D Ultra (version 6, Cambridge Software) en se basant sur les différentes données cristallographiques fournies par ses auteurs. Cette structure est optimisée en utilisant la méthode semi-empirique PM3. Les calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussian 09W [3] et GaussView[4].

Comme la structure de la MDA est symétrique une seule orientation de son inclusion dans la β -Cyclodextrine est retenue dans tous les calculs comme montré dans la figure IV.1.

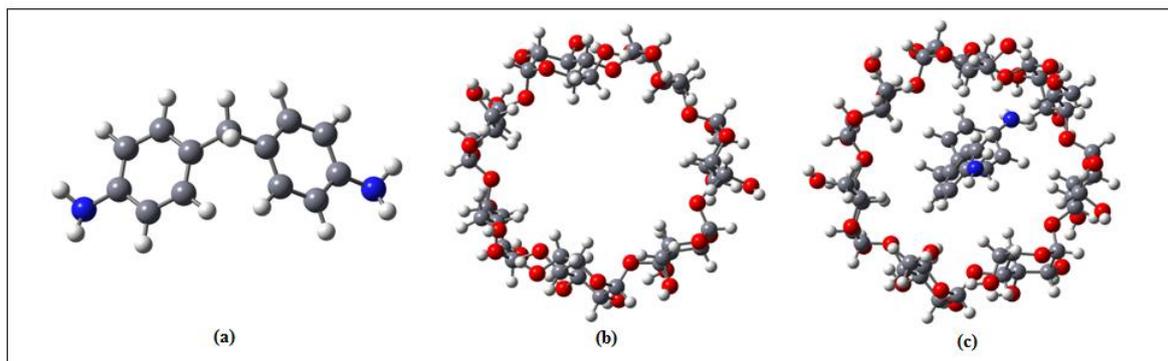


Figure IV.1 Structures géométriques de : MDA (a), β -CD (b) et complexe MDA@ β -CD (c) optimisées par la méthode B3LYP/6-31G.

Après construction du complexe (c), sa structure a été optimisée aux niveaux théoriques B3LYP/6-31G et ω B97-XD/6-31G afin d'obtenir un complexe stable de plus basse énergie. Ensuite des analyses computationnelles et de visualisation sont utilisées pour en extraire le plus grand nombre d'information qui explique la stabilité du complexe.

IV.3 Résultats et Discussions

Avant d'entamer les analyses, il est essentiel de s'assurer que le complexe est dans une position de minimum global, la figure ci-dessous montre le spectre infrarouge du complexe MDA@ β -CD qui indique l'absence des fréquences imaginaires (négatives) ce qui implique que le complexe est dans son minimum global.

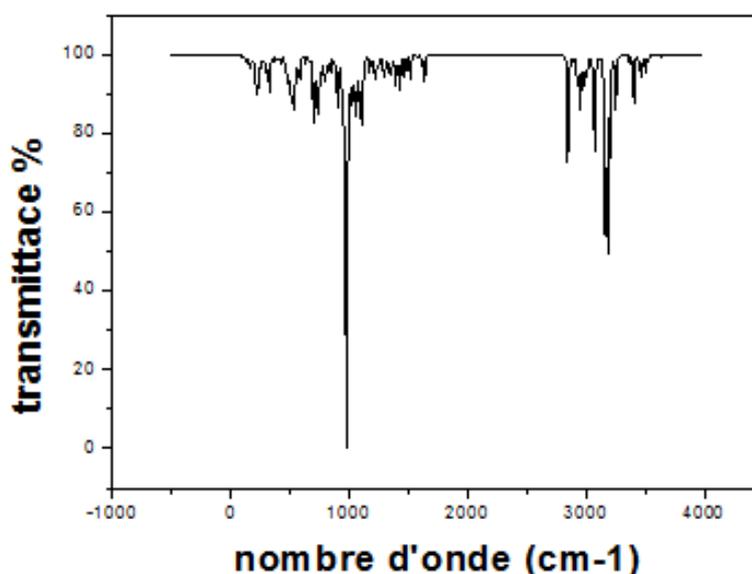


Figure IV.2 : Spectre infrarouge du complexe MDA@ β -CD au niveau théorique B3LYP/6-31G dans le vide.

IV.3.1 Analyses des composants énergétiques

Pour pouvoir estimer la stabilité du complexe d'inclusion MDA@ β -CD nous avons calculé les énergies de complexation et les gaps énergétiques entre les orbitales frontières limites supérieur et inférieur responsables de la stabilité du complexe.

Tableau IV.1: Energies de complexation et des orbitales frontières limites obtenues.

Composants énergétiques	Dans le vide		Dans l'eau	
	B3LYP-6-31G	ω B97-XD/6-31G	B3LYP-6-31G	ω B97-XD/6-31G
E (Kcal/mol)	-4887.10	-4885.77	-4887.18	-4885.85
ΔE (Kcal/mol)	-13.50	-40.30	-9.01	-36.14
E_HOMO (eV)	-5.09	-7.33	-5.17	-7.25
E_LUMO (eV)	-0.05	1.28	-0.26	1.42
$\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$	-5.04	-8.61	-4.91	-8.68
μ (Debye)	6.78	2.91	8.19	3.76

Il est bien évident, d'après le tableau ci-dessus que les énergies de complexation sont tous négatives ce qui est une indication que le complexe formé MDA@ β -CD est stable et qu'il est du point de vue thermodynamique favorable.

L'écart énergétique $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$ indique la stabilité et la résistance à la lumière des systèmes moléculaires, le tableau montre des écarts relativement égales dans le vide et dans l'eau selon les deux méthodes de calculs suggérant une stabilité et une résistance à la lumière presque identiques.

Le moment dipolaire qui est une mesure directe de la polarité d'une molécule et par conséquent de sa solubilité apparente, d'après le tableau IV.1 le moment dipolaire augmente dans l'eau par rapport à celui du vide ce qui est une confirmation de l'amélioration de cette propriété du complexe dans l'eau.

IV.3.2 Structures géométriques des complexes optimisés

Les structures géométriques obtenues par optimisation aux deux niveaux théoriques de la DFT dans le vide et dans l'eau sont présentées dans les figures IV.2 et IV.3. Les deux figures révèlent une pénétration partielle de la structure du MDA dans la cavité de l'hôte, cependant les deux azotes restent retenus par les hydrogènes de la β -CD et ceci par les deux portails. Des longueurs de liaisons inférieures à 3 Å responsables des interactions entre les deux entités sont présents en particulier les groupes amines, cycles benzéniques et les oxygènes des deux

extrémités de la B-CD et ceci dans le vide et en particulier dans l'eau. Il convient de noter qu'au niveau théorique B3LYP/6-31G dans l'eau, la rupture d'une liaison O-H dans la structure de la B-CD et la migration du proton tout près de l'atome d'azote de l'invité. Aussi il est utile de remarquer que la structure de la B-CD a perdu sa forme conique afin de s'adapter à l'inclusion de la MDA dans sa cavité assurant ainsi une meilleure stabilité du complexe formé.

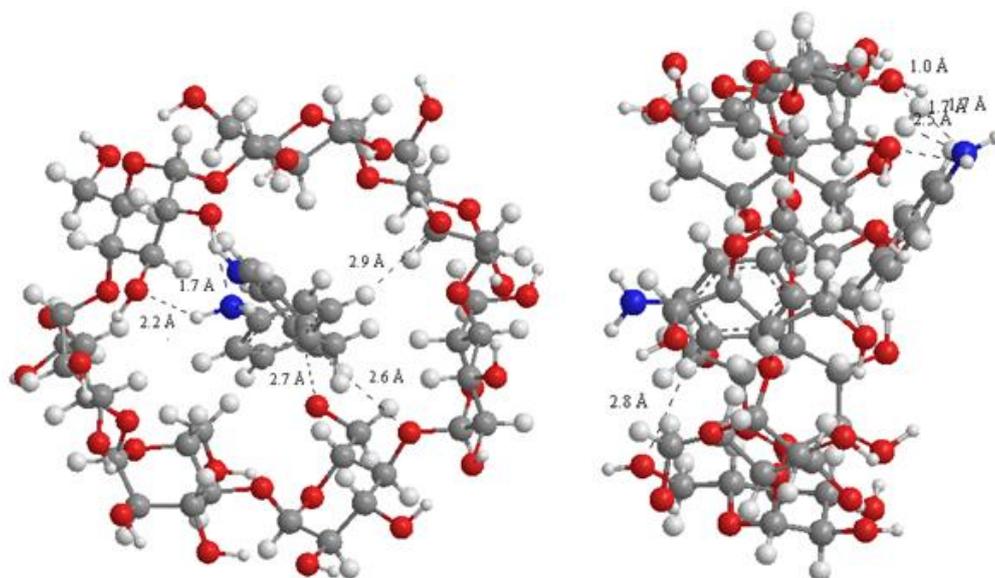


Figure IV.3: Structures géométriques des complexes dans le vide à gauche et dans l'eau à droite au niveau théorique B3LYP/6-31G.

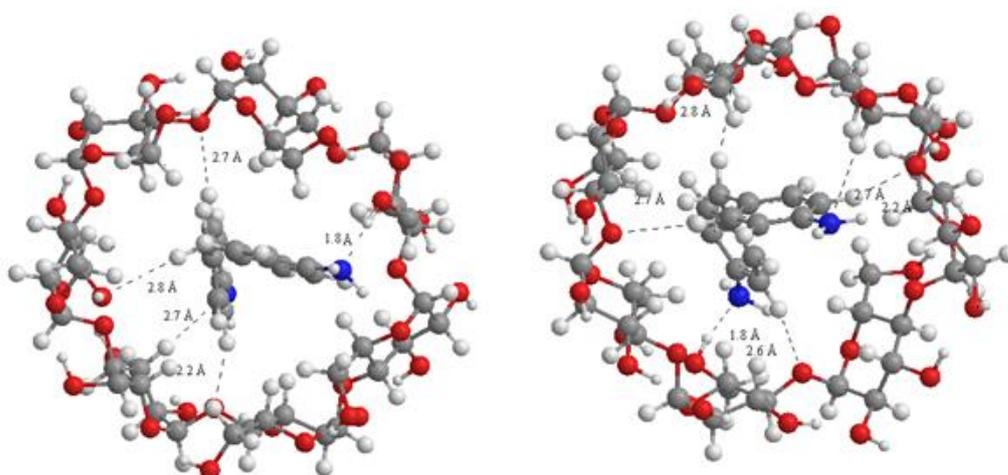


Figure IV.4: Structures géométriques des complexes dans le vide à gauche et dans l'eau à droite au niveau théorique ω B97-XD/6-31G.

IV.3.3 Analyse des orbitales frontières HOMO, LUMO

La visualisation graphique des orbitales frontières HOMO et LUMO permet de distinguer les sites réactives et les orbitales moléculaires responsables des transitions électroniques.

Dans les figure IV.4 et IV.5 le complexe dans le vide montre que l'orbitale donneur est localisé principalement sur la molécule MDA des atomes d'azote et du cycle benzénique alors que l'orbitale accepteur est principalement localisé sur les hydroxyles de la β -CD.

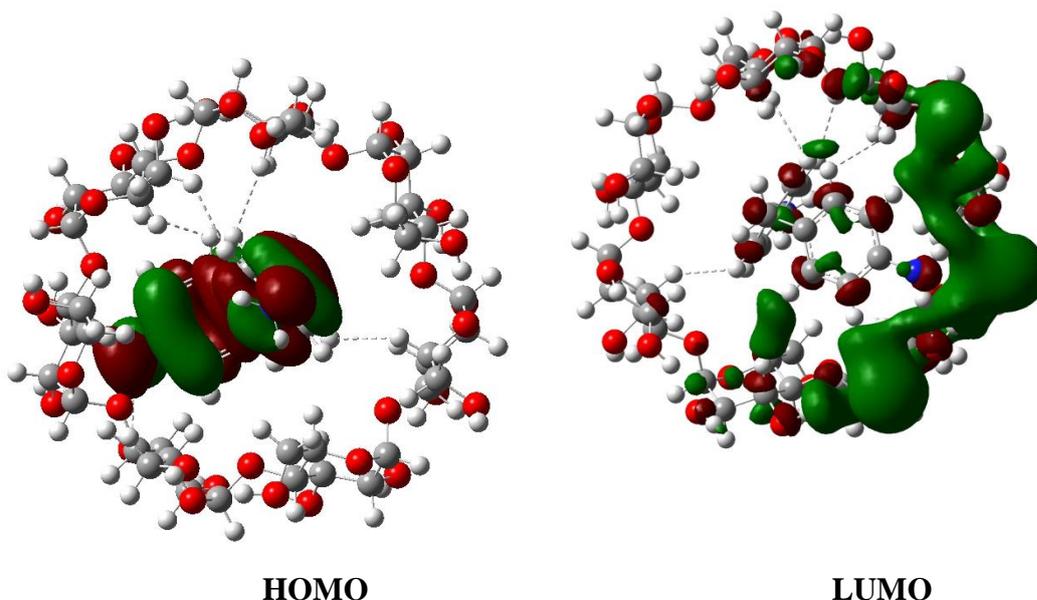


Figure IV.5 : Distribution électronique de la densité HOMO et LUMO du complexe dans le vide B3LYP/6-31G.

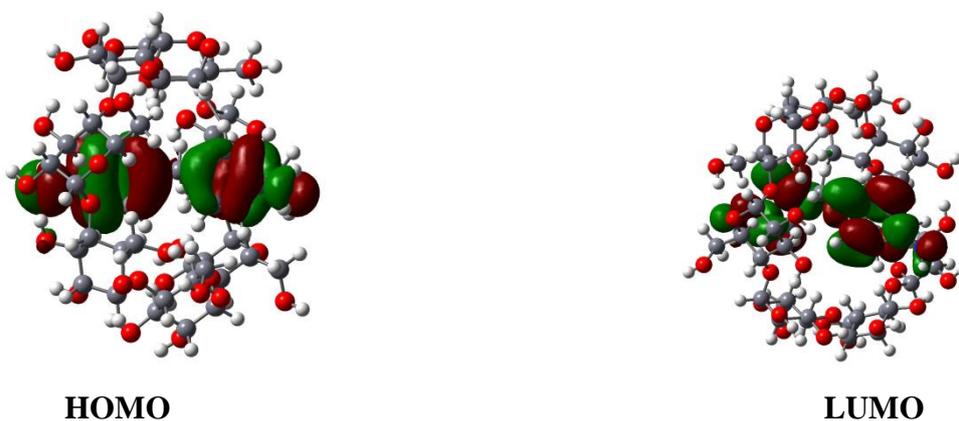


Figure IV.6 : Distribution électronique de la densité HOMO et LUMO du complexe dans le vide ω B97-XD/6-31G.

IV.3.4 Analyse des charges de Mulliken

Les charges de Mulliken reflètent le transfert de charge qui a lieu entre les deux molécules encapsulés. Le transfert de charge affecte les propriétés moléculaires comme le moment dipolaire, la polarisabilité moléculaires ainsi que la structure électronique des deux molécules. Les tableaux IV.2 et IV.3 présentent les charges atomiques partielles de Mulliken calculés par la méthode DFT aux niveaux théoriques ω B97-XD/6-31G et B3LYP/6-31G du MDA avant et après complexation et ceci dans le vide et dans l'eau.

D'après ces deux tableaux, on remarque une variation des charges du MDA libre (neutre) et après encapsulation (charges positives) ce qui explique qu'un transfert de charge a lieu de l'invité vers l'hôte et ceci en phase gaz comme en solution.

On remarque aussi que le transfert en solution (0.067 / 0.047) est plus grand que le transfert de charge dans la phase gaz (0.045 / 0.0123) et ceci avec les deux méthodes de calcul, ce qui une indication des modifications ont lieu dans le moment dipolaire, la polarisabilité du système moléculaire et par conséquent de la solubilité apparente du complexe.

Tableau IV.2: Charges atomique de Mulliken du MDA avant et après encapsulation obtenues au niveau théorique ω B97-XD/6-31G.

Atomes du MDA	Charges du MDA libre en phase gaz	Charges MDA@ β -CD en phase gaz	Charges du MDA libre en solution	Charges MDA@ β -CD en solution
C1	0.063791	0.083735	0.08578	0.058828
C2	-0.414058	-0.455998	-0.428791	-0.444825
C3	0.047645	0.085777	0.085786	0.076219
C4	-0.197563	-0.215681	-0.2377	-0.221513
C5	-0.225938	-0.172764	-0.208003	-0.174853
C6	0.349486	0.261445	0.29433	0.209804
C7	-0.16014	-0.206475	-0.20637	-0.20956
C8	-0.181054	-0.201962	-0.209481	-0.198356
C9	-0.226682	-0.199344	-0.206368	-0.207438
C10	-0.218157	-0.200081	-0.209479	-0.214689
C11	0.34451	0.318622	0.294332	0.288661
C12	-0.177716	-0.210435	-0.237697	-0.226506
C13	-0.161789	-0.188319	-0.208006	-0.208417
N14	-0.879203	-0.867717	-0.877684	-0.87754
N15	-0.881985	-0.855395	-0.877684	-0.868159
H16	0.162767	0.178778	0.174238	0.175724
H17	0.173412	0.189729	0.174236	0.187159
H18	0.148715	0.163515	0.171462	0.18513
H19	0.136012	0.161202	0.173749	0.192304
H20	0.191691	0.188056	0.169215	0.183804
H21	0.145685	0.180754	0.174518	0.192094
H22	0.173744	0.150699	0.169217	0.176886
H23	0.140471	0.182119	0.174521	0.195508
H24	0.15794	0.169165	0.171465	0.183423
H25	0.14838	0.155341	0.173747	0.17884
H26	0.336622	0.339912	0.355159	0.352424
H27	0.334925	0.336752	0.355176	0.358703
H28	0.334915	0.335526	0.355175	0.361921
H29	0.333575	0.338828	0.355158	0.361322
Total des charges	0.00	0.045	0.00	0.067

Tableau IV.3: Charges atomique de Mulliken du MDA avant et après encapsulation obtenues au niveau théorique B3LYP//6-31G.

Atomes du MDA	Charges du MDA libre en phase gaz	Charges MDA@ β -CD en phase gaz	Charges du MDA libre en solution	Charges MDA@ β -CD en solution
C1	0.097305	0.142646	0.123441	0.107148
C2	-0.38871	-0.467652	-0.40176	-0.423272
C3	0.078955	0.141802	0.123426	0.113841
C4	-0.1676	-0.210211	-0.209848	-0.207381
C5	-0.186008	-0.147559	-0.167618	-0.13624
C6	0.353043	0.323379	0.301862	0.225094
C7	-0.13732	-0.175059	-0.18345	-0.175273
C8	-0.147357	-0.154931	-0.170113	-0.146742
C9	-0.19631	-0.189015	-0.183453	-0.192087
C10	-0.179022	-0.171419	-0.170119	-0.181131
C11	0.347477	0.326821	0.301868	0.299411
C12	-0.149273	-0.190323	-0.209859	-0.229301
C13	-0.124992	-0.153114	-0.167619	-0.187634
N14	-0.824078	-0.82227	-0.824524	-0.825137
N15	-0.826882	-0.821742	-0.824522	-0.847603
H16	0.136356	0.169781	0.145383	0.15741
H17	0.145476	0.155927	0.145395	0.168932
H18	0.107772	0.141558	0.129467	0.146194
H19	0.095793	0.110011	0.130798	0.142856
H20	0.158121	0.130406	0.12891	0.142426
H21	0.104195	0.136596	0.13152	0.142757
H22	0.134638	0.145188	0.128906	0.140808
H23	0.099879	0.125074	0.131514	0.1393
H24	0.117181	0.110617	0.12946	0.156357
H25	0.106733	0.107282	0.130796	0.153636
H26	0.312553	0.3141	0.332532	0.333045
H27	0.311245	0.31046	0.332535	0.333611
H28	0.310875	0.31107	0.332537	0.338691
H29	0.309957	0.312947	0.332534	0.358217
Total des charges	0.00	0.0123	0.00	0.047

IV.3.5 Analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO)

Afin d'appréhender de près les interactions non covalente dans les complexes d'inclusion, on utilise l'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO) qui est un outil essentielle pour l'étude des liaison de type hydrogène ainsi que le transfert de charge (interactions conjuguées) entre les différentes entités moléculaires engagées dans la formation des complexes d'inclusion.

L'énergie de stabilisation fournit par la théorie de micro perturbation du second ordre est donnée par l'équation:

$$E^{(2)} = \frac{q_i F(i, j)}{\varepsilon_j} - \varepsilon_j$$

q_i : est l'occupation de l'orbitale donneur.

ε_j : énergie des orbitales NBO.

$F(i, j)$: opérateur de Fock.

La délocalisation de la densité électronique entre les orbitales occupés de type Lewis et les orbitales non occupés de type Lewis ou Rydberg correspond à une interaction stabilisante donneur-accepteur. Aussi, à mesure que l'énergie $E^{(2)}$ est grande plus est intense l'interaction entre donneur et accepteur d'électrons.

les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau IV.4 qui montrent les liaisons intermoléculaires les plus importantes. Les énergies de stabilisation varient de 0.50 kcal/mol à 18.01 kcal/mol ayant des longueurs de liaison inférieur à 3 Å, Qui sont une caractéristique d'une liaison hydrogène forte et moyenne alors que les plus faibles sont des liaisons de type Van der Waals.

Il convient de remarquer que les liaisons intermoléculaires de type $LP \rightarrow \sigma^*C-H$ sont moins énergétique que les liaisons de type $LP \rightarrow \sigma^*O-H$.

On remarque aussi que l'invité n'est pas retenu par son atome N161 par le calcul au niveau théorique B3LYP/6-31G alors qu'elle l'est au niveau de calcul $\omega B97-XD/6-31G$.

En somme, la molécule invitée est maintenu dans la cavité de la B-CD par un ensemble de liaisons intermoléculaires de type hydrogène et de Van der Walls.

Tableau IV.4: Energies de stabilisation $E^{(2)}$ des interactions intermoléculaires importantes du complexe MDA@B-CD.

Donneurs	accepteurs	$E^{(2)}$ (Kcal/mol)	Longueur de liaison (Å)
MDA@B-CD dans le vide-B3LYP/6-31G			
LP(1)N162	BD* O59-H135	17.69	1.71
LP(1)O60	BD* N162-H176	6.25	2.16
LP(1)O45	BD* C159-H171	0.61	2.60
LP(1)O47	BD* C160-H172	0.61	2.60
LP(1)O70	BD* C151-H165	1.38	2.71
MDA@B-CD dans l'eau-B3LYP/6-31G			
LP(1)N162	BD* O59-H135	18.01	1.69
LP(1)O60	BD* N162-H176	1.84	2.48
LP(1)O47	BD* C160-H172	0.84	2.81
LP(1)O45	BD* C159-H171	1.52	2.64
MDA@B-CD dans le vide- ω B97-XD/6-31G			
LP(1)N162	BD* C47-H128	15.01	1.89
LP(1)O71	BD* C157-H170	6.99	2.14
LP(1)O45	BD* C155-H168	1.84	2.49
LP(1)O77	BD* C155-H168	1.84	2.49
LP(1)O56	BD* C159-H171	0.60	2.59
LP(1)N161	BD* C27-H107	0.85	2.62
LP(1)N162	BD* C6-H85	0.80	2.89
MDA@B-CD dans l'eau- ω B97-XD/6-31G			
LP(1)N162	BD* C47-H128	16.05	1.78
LP(1)O71	BD* C157-H170	5.01	2.18
LP(1)O45	BD* C155-H168	0.85	2.62
LP(1)O77	BD* C155-H168	1.30	2.57
LP(1)O56	BD* C159-H171	0.50	2.73
LP(1)N161	BD* C27-H107	0.70	2.67
LP(1)N162	BD* C6-H85	0.60	2.94

IV.3.6 Analyse infrarouge

L'analyse à transformée de Fourier est utilisée depuis plusieurs années dans l'identification de complexes d'inclusion par l'absence ou la modification de l'intensité ou le déplacement des bandes caractéristiques dans les spectres infrarouge en particulier de la molécule invitée.

Les figures ci-dessous montrent les spectres infrarouges du méthylènedianiline et de son complexe d'inclusion.

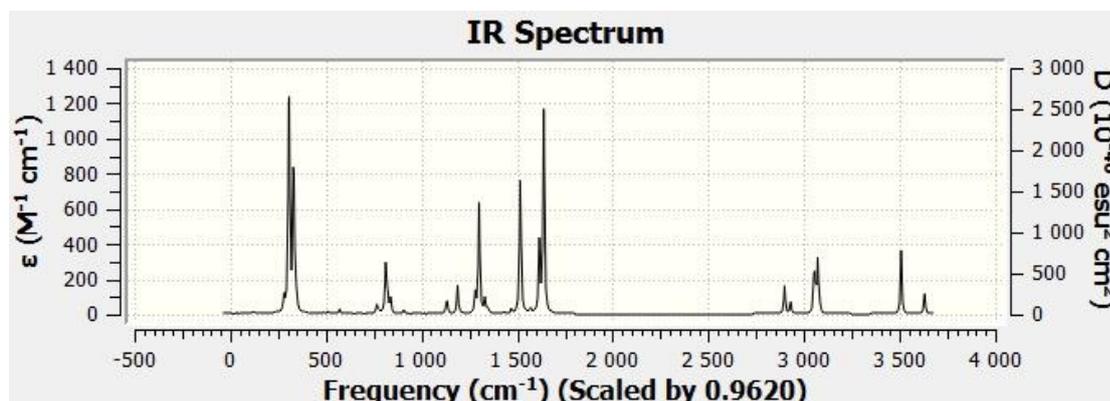


Figure IV.7: Spectre infrarouge du MDA au niveau théorique B3LYP/6-31G.

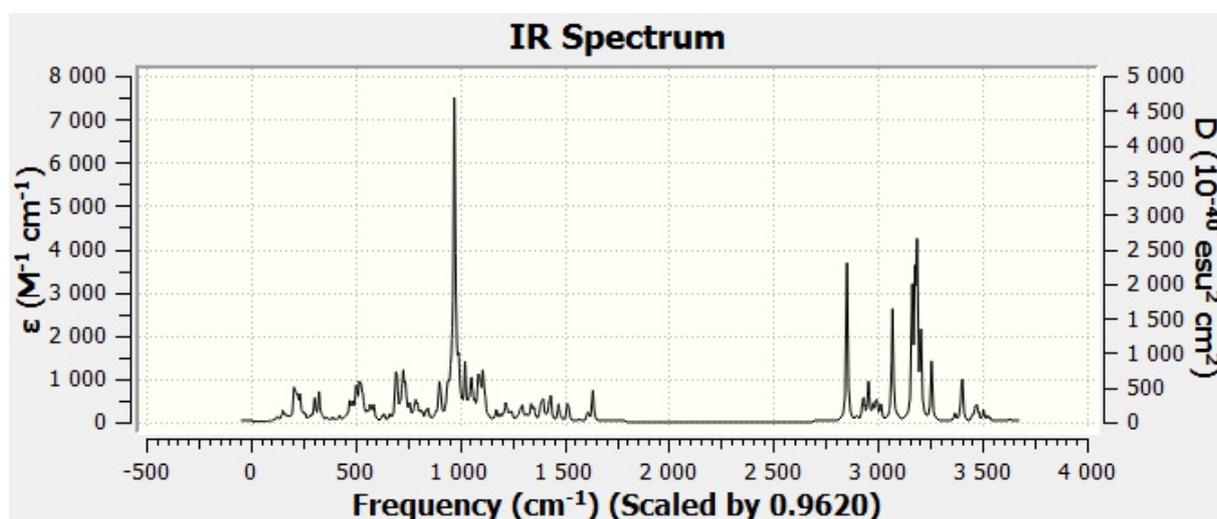


Figure IV.8: Spectre infrarouge du complexe B-CD@MDA au niveau théorique B3LYP/6-31G.

Tableau IV.5: Fréquences vibrationnelles de quelques bandes caractéristiques du MDA avant et après complexation dans la B-CD dans le vide.

liaisons	Longueurs de vibration MDA (cm^{-1})	Longueurs de vibrations MDA@B-CD (cm^{-1})
N14-H127 /N14-H26 N161-H173/ N161-H174	3507.58 - 3630.22	3507.76- 3627.66
N15-H128 /N14-H129 N162-H175/ N162-H176	3507.58 - 3630.23	3504.96 - 3367.22
C-H (groupe méthyle)	2898.42 - 2930.38	2898.45- 2931.77
C-H (cycles benzéniques)	3051.80 - 3080.31	3055.17- 3070.54

La juxtaposition des spectres infrarouge ci-dessus montre clairement des déplacements et des modifications de l'intensité d'excitation de la molécule du MDA après son inclusion dans la cavité de la B-CD.

Dans le tableau IV.5 sont donnés les fréquences de vibrations de quelques bandes caractéristiques du MDA avant et après complexation obtenues avec un calcul B3LYP/6-31G et corrigé d'un facteur 0.962.

toutes les vibrations des groupement N-H et C-H des groupes méthylène et benzène ont été modifiées après inclusion dans la cavité da la β -CD et ceci à cause de leurs liaisons intermoléculaires de type hydrogène et Van der Waals avec les groupements primaires et secondaires O-H et éther de la β -CD.

Références bibliographiques

- [1] Hoque, M. J., Toda, M., & Mase, N. (2022). Comparative study of inclusion complex formation between β -cyclodextrin (host) and aromatic diamines (guests) by mixing in hot water, co-precipitation, and solid-state grinding methods. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 41(4), 249–272. <https://doi.org/10.1080/07328303.2022.2068026>.
- [2] Hyperchem, Hypercube, Inc., USA (2002) Hyperchem, Release 7.51 for windows .Hypercube.Inc. (2002).
- [3] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark MJ, Heyd J, Brothers EN, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell AP, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi Title Suppressed Due to Excessive Length 15 J, Cossi M, Rega N, Millam NJ, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas d, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2013) Gaussian 09, revision A.01,
- [4] GaussView, Version 5, Roy Dennington, Todd Keith, and John Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS (2009).

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans ce travail nous avons effectué une recherche théorique de l'inclusion du Méthylenedianiline (MDA) dans la β -Cyclodextrine. Pour rappel le MDA est une matière première dans la fabrication des différents type des polymères thermodurcissable, néanmoins sa faible solubilité et sa faible résistance thermique la rendent vulnérables, pour cette raison l'attention s'est orienté vers son enfilement avec la β -Cyclodextrine en vue d'améliorer ces inconvénients. Notre travail est une contribution théorique qui vient compléter des études expérimentales menés sur le sujet [1].

Les résultats obtenus se résument ainsi:

L'analyse énergétique a révélé que le processus d'inclusion est favorable vue les valeurs négatives dans les composants énergétiques.

Aussi l'amélioration du moment dipolaire du complexe confirme l'augmentation de la solubilité apparente dans l'eau du MDA dans le complexe par rapport à celle en phase gazeuse.

La visualisation graphique du complexe a montré l'établissement des longueurs de liaison inférieur à 3 Å entre les deux molécules qui sont caractéristiques des liaisons de type hydrogène, Van der Waals, etc.

L'analyse des orbitales frontières HOMO et LUMO a révélé des transitions électroniques entre l'hôte et l'invité en particulier au niveau théorique B3LYP.

L'analyse NBO a montré quelques énergies stabilisantes autour de 16 et 17 kcal/mol caractéristiques des liaisons hydrogène forte. Aussi d'autres valeurs énergétique plus faibles mais ayant des longueurs de liaison inférieur à 3 Å permet de les classer de type hydrogène moyenne à faible ainsi que des liaisons de Van der Waals Van der Waals.

Les charges Mulliken ont révélé que le transfert de charge aurait lieu de l'invité vers la molécule hôte et que ce transfert est plus important dans l'eau.

Enfin les variations dans l'intensité et le déplacement des pics caractéristiques de l'invité des spectres infrarouge du MDA avant et après encapsulation confirme bien son incursion dans la cavité de la β -Cyclodextrine.

[1] Hoque, M. J., Toda, M., & Mase, N. (2022). Comparative study of inclusion complex formation between β -cyclodextrin (host) and aromatic diamines (guests) by mixing in hot water, co-precipitation, and solid-state grinding methods. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 41(4), 249–272. <https://doi.org/10.1080/07328303.2022.2068026>.