

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département: Génie des Procédés

Mémoire du Projet de fin d'étude
2^{ème} Année Master
Présenté par: SIAFI Manal

**Contribution à l'étude du complexe d'inclusion de
l'édaravone avec l'hydroxypropyl - β -cyclodextrine par la méthode
DFT.**

Filière: Génie des Procédés
Spécialité: Génie des Procédés des matériaux

Sous la Direction de:
Dr. MERABET Noura

Juin 2024

Remerciements

Après la réalisation de ce projet; je tiens à remercier avant tout le bon Dieu le tout puissant qui m'a donné le courage et l'aide nécessaire afin de pouvoir réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de recherche de chimie computationnelle et nanostructures (LCCN) à l'université 8 Mai 1945- Guelma.

*Je tiens à exprimer mes remerciements à **Madame MERABET Noura**; Docteur à l'université de GUELMA pour m'avoir guidé durant la durée de mon stage avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances et sa grande expérience dans le domaine de la Chimie computationnelle.*

*J'adresse mes plus vifs remerciements à **M^{me} LAFIFI Ismahane**; Docteur à l'université de GUELMA pour son aide précieuse.*

Mes vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail et ceci en acceptant de l'examiner.

*Mes remerciements s'adressent également à l'ingénieur de laboratoire (LCCN) **Nacira ARAAR**,*

Je vous remercie pour votre aide et votre aimable et chaleureux accueil.

Enfin Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.





Dédicace

C'est avec une grande joie que je dédie ce modeste mémoire, à tous mes proches

particulièrement:

À mon seul et unique abri d'enfance, à celle qui n'a jamais cessé de me lancer l'appel d'amour et de tendresse, de me soutenir dans les moments difficiles, la plus proche de mon

cœur:

À ma très chère mère Noura.

À mon cher père Amor, je vous adresse mes remerciements du fond du cœur, vous étiez toujours à mes côtés.

Mes parents aucun mot ne saurait témoigner de l'étendue des sentiments que j'éprouve à leur égard, je souhaiterais que dieu leur préserve une longue vie.

À mes frères: Bilal, Rami, Alle Dine.

À mes sœurs: Wareda et Aya.

À mes meilleures amies Halima. D, Rayane, Aya

Nesrine, Halima. K et maleke.

À tous ceux que j'aime et que je respecte.

Manal



Sommaire



Sommaire

| Titre | Page |
|---|---------------|
| Sommaire | i-iii |
| Liste des figures | iv |
| Liste des tableaux | v |
| Liste des abréviations | vi |
| Résumé | vii-vx |
| Introduction générale | 02-03 |
| Références bibliographiques | 04 |
| Chapitre I : Molécules Hôte, Invitée et complexe d'inclusion | |
| I 1. Les Cyclodextrines | 06 |
| I 1.1. Introduction | 06 |
| I 1.2. Historique | 06 |
| I 1.3. Structure | 06-07 |
| I 1.4. Applications des Cyclodextrines | 08 |
| I 1.5. les Cyclodextrines Modifiées | 08 |
| I 1.5.1. But de la modification | 08 |
| I 1.5.2. La molécule hôte: l'Hydroxypropyl- β -Cyclodextrine | 09 |
| I 2. La molécule invitée: L'édaravone | 10 |
| I 2.1. Introduction | 10 |
| I 2.2. Intérêt de l'édaravone | 10 |
| I 2.3. Propriétés physico-chimiques | 10 |
| I 3. Les complexes d'inclusion | 11 |
| I 3.1. Les forces électrostatiques | 12 |
| I 3.1.1. Les interactions ioniques | 12 |
| I 3.1.2. Les interactions de Van der Waals | 12 |
| I 3.2. La liaison d'hydrogène | 12 |
| I 3.3. Les interactions hydrophobes | 12 |
| I 3.4. Conséquences de la complexation | 13 |
| I 3.5. Techniques d'analyses des complexes d'inclusion | 13 |
| I 3.5.1. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) | 13 |

Sommaire

| | |
|---|-------|
| I 3.5.2. Spectroscopie ultraviolette (UV) | 13 |
| I 3.5.3. Spectroscopie vibrationnelle (FT-IR) | 14 |
| I 3.5.4. Diffraction des rayons X | 14 |
| Références bibliographiques | 15-17 |
| Chapitre II: Méthodes de chimie quantique | |
| II 1. Introduction | 19 |
| II 2. Equation de Schrödinger | 19 |
| II 3. L'approximation Born-Oppenheimer | 20 |
| II 4. L'approximation orbitalaire | 20 |
| II 5. Méthodes de champ auto-cohérent: (Self consistent Field, SCF) | 21 |
| II 6. Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) | 21 |
| II 6.1. Objectif | 21 |
| II 6.2. Approximations en DFT | 22 |
| II 6.2.1. Approximation locale de la densité (LDA) | 22 |
| II 6.2.2. Approximation du gradient généralisé (GGA) | 22 |
| II 6.2.3. Fonctionnelles hybrides pour le calcul moléculaire | 22 |
| II 6.3. La fonctionnelle B3LYP | 23 |
| II 6.4. Bases d'orbitales atomiques | 23 |
| II 6.4.1. Les bases minimales | 23 |
| II 6.4.2. Les bases étendues | 23 |
| II 6.4.3. Les bases à valences séparées | 23 |
| II 6.4.4. La base 6-31G(d) | 23 |
| II 6.5. Méthode d'analyse de la fonction d'onde | 24 |
| II 6.5.1. Orbitales Moléculaires Frontières HOMO-LUMO | 24 |
| II 6.5.2. Descripteurs globaux de réactivité dérivant de la DFT | 25 |
| II 6.5.3. Analyse NBO (Natural bond orbital) | 26 |
| II 6.5.4. Analyse de Population de Mulliken | 27 |
| II 6.5.5. Grandeurs thermodynamiques | 28 |
| Références bibliographiques | 29-31 |
| Chapitre III: Calculs, Résultats et Discussions | |
| III 1. Introduction | 33 |
| III 2. Procédure de l'inclusion | 34 |

Sommaire

| | |
|---|--------------|
| III 3. Résultats et discussions | 35 |
| III 3.1.1. Energies de complexation (ΔE) | 35 |
| III 3.1.2. Energies d'interaction | 35 |
| III 3.1.3. Energies de déformation | 35 |
| III 3.1.4. Moment dipolaire (D) | 35 |
| III 3.1.5. Propriétés thermodynamiques | 36 |
| III 3.1.6. Energies des Orbitales Moléculaire Frontière (OMF) et les descripteurs globaux de réactivité | 37-38 |
| III 3.2. Structures des complexes optimisés | 39 |
| III 3.3. Transfert de charge | 40-41 |
| III 3.4. Analyse spectroscopique | 42 |
| III 3.4.1. Spectroscopie UV-visible | 42-44 |
| III 3.4.2. Spectrophotométrie à transformée de Fourier (FT-IR) | 45-46 |
| III 3.5. Interactions intermoléculaires | 47 |
| III 3.5.1. Analyse NBO | 47-50 |
| Références bibliographiques | 51 |

Liste des figures

| N° | Intitulé de la figure | Page |
|---------------------|--|--------------|
| Figure I.1 | Structure cyclique des trois principales CDs | 07 |
| Figure I.2 | Domaines d'application des CDs | 08 |
| Figure I.3 | Structure de l'Hydroxypropylées- β -Cyclodextrine (Hp- β -CD) | 09 |
| Figure II.1 | Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO | 25 |
| Figure.III.1 | Les structures géométriques de l'EV (a), (Hp- β -CD) (b) optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d). | 33 |
| Figure.III.2 | Les deux orientations de l'EV (a) et (b) respectivement pour les Complexes CA et CB. | 34 |
| Figure.III.3 | Vue supérieure (a, a') et latérale (b, b') des structures optimisées pour les complexes les plus stables obtenues par la méthode B3LYP/6-31G(d). | 39 |
| Figure III.4 | Charges atomiques de Mulliken de EV isolée et dans les complexes CA et CB optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d). | 41 |
| Figure III.5 | Charges atomiques de Mulliken de EV isolée et dans CA et CB optimisées par la méthode NBO. | 41 |
| Figure III.6 | Les spectres d'absorption obtenus par la méthode B3LYP/6-31G(d) des complexés CA (a) et CB (b). | 42 |
| Figure III.7 | Orbitales frontières HOMO-LUMO de EV@ Hp- β -CD obtenue par (B3LYP/6-31G(d)), HOMO (a) et b), LUMO (C) et (D). | 44 |
| Figure III.8 | Les spectres infrarouges de EV isolée (a), complexe CA (b) et complexe CB (c) au niveau théorique B3LYP/6-31G(d). | 45 |
| Figure III.9 | Structures géométriques des complexes CA et CB optimisées par la méthode NBO. Les liaisons hydrogènes sont représentées en pointillés | 49-50 |

Liste des tableaux

| N° | Intitulé du tableau | Page |
|----------------------|--|-----------|
| Tableau I.1 | Propriétés physico-chimiques | 11 |
| Tableau III.1 | Différentes composantes énergétiques des complexes d'inclusion CA, CB obtenues à partir de l'édaravone et Hp- β -CD- . | 36 |
| Tableau III.2 | Résultats des calculs HOMO-LUMO et des descripteurs de réactivité globale optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d) des deux complexes d'inclusion. | 38 |
| Tableau III.3 | Charges atomiques de Mulliken de l'édaravone isolé et dans les complexes CA et CB optimisées par les méthodes B3LYP/6-31G(d) // NBO dans la phase gazeuse. | 40 |
| Tableau III.4 | Différentes transitions électroniques impliquées dans les complexes EV@ Hp- β -CD obtenues par la méthode (TD-DFT) / (B3LYP/6-31G(d)). | 43 |
| Tableau III.5 | Fréquences de vibrations des différents groupements fonctionnels de EV avant et après complexation. | 46 |
| Tableau III.6 | Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour les complexes CA. | 47 |
| Tableau III.7 | Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour les complexes CB. | 48 |

Liste des abréviations

| | |
|----------------------------------|---|
| 3D | Trois dimensions. |
| 6-31G | La Split Valence-Triple Zêta (SV-TZ) |
| α-CD | Alpha-Cyclodextrine |
| β-CD | Bêta-Cyclodextrine |
| γ-CD | Gamma-Cyclodextrine |
| ψ | Fonction d'onde du système. |
| AIM | Atome dans la molécule. |
| AE | Affinité électronique |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| ARN | Acide ribonucléique |
| B3LYP | Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr |
| CDs | Cyclodextrines |
| DFT | Density Functional Theory |
| <i>E</i> | Énergie totale du système |
| EV | Edéravone |
| FTIR | Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier |
| GGA | Generalized Gradient Approximation |
| GIAO | Gauge Including Atomic Orbital |
| \mathcal{H} | Opérateur Hamilton |
| HF | Hartree-Fock |
| HOMO | Highest Occupied Molecular Orbital |
| Hp- β-CD | Hydroxypropyles- β -cyclodextrine |
| IR | Infrarouge |
| KS | Kohn-Sham |
| LDA | Local Density Approximation |
| LCAO | Linear Combination of Atomic Orbital |
| LUMO | Lowest Unoccupied Molecular Orbital |
| NBO | Natural Bond Orbital |
| NCI | Non covalent interactions |
| NPA | Analyse de Population Naturelle |
| OM | Orbitale Moléculaire |
| OMF | Orbitale Moléculaire Frontière |
| POST HF | Post Hartree-Fock |
| PDB | Brookhaven de la Banque de Donnés de Protéine |
| PCM | Modèle Polarisé de Continuum |
| PI | Potentiel d'ionisation |
| RMN | Nuclear Magnetic Resonance |
| SCF | Champ auto-cohérent Self-Consistent Field |
| TD-DFT | Théorie de la fonctionnelle de densité dépendant du temps |
| UV | Ultraviolet |

Ce travail est porté sur l'étude théorique d'un complexe d'inclusion formé entre la Cyclodextrine modifiée, l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine, et une molécule invitée qui est l'édaravone de stœchiométrie (1 :1) en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) au niveau théorique B3LYP/6-31G(d) en phases gazeuse. Deux orientations A et B de l'introduction de EV à l'intérieur de la cavité de Hp- β -CD sont choisis pour construire les complexes d'inclusion CA et CB respectivement. Chaque orientation a été optimisée et soumis à une succession de calculs, TD-DFT, FT-IR, et NBO., pour explorer les interactions intermoléculaires et les propriétés physiques qui gouvernent la formation et la stabilité de ce complexe. Les énergies de complexation (ΔE) et Δ (HOMO-LUMO) ont montré que le complexe formé est stable avec inclusion complète de la molécule invitée dans l'Hp- β -CD.

Mots clés:

Hp- β -cyclodextrine ; EV; B3LYP/6-31G(d); NBO; TD-DFT; FT-IR et complexe d'inclusion.

This work focused on the theoretical study of an inclusion complex formed between modified Cyclodextrin, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, and a guest molecule which is edaravone with stoichiometry (1:1) using the density functional theory (DFT) at the theoretical level B3LYP/6-31G(d) in gas phases. Two orientations A and B of the introduction of EV inside the cavity of Hp- β -CD are chosen to construct the inclusion complexes CA and CB respectively. Each orientation was optimized and subjected to a succession of calculations, TD-DFT, FT-IR, and NBO., to explore the intermolecular interactions and physical properties that govern the formation and stability of this complex. The complexation energies (ΔE) and Δ (HOMO-LUMO) showed that the complex formed is stable with complete inclusion of the guest molecule in the Hp- β -CD.

Keywords:

Hp- β -cyclodextrin; EV; B3LYP/6-31G (d); NBO; TD-DFT; FT-IR and inclusion complex.

ركز هذا العمل على الدراسة النظرية لمعقد التضمين المتكون بين سيكلودكسترين المعدل، وبالأخص هيدروكسي بروبيل-بيتا-سيكلودكسترين، وجزء ضيف وهو إيدارافون مع قياس العناصر الكيميائية (1:1) باستخدام نظرية الكثافة لإدخال A و B في المراحل الغازية. تم اختيار اتجاهين B3LYP/6-31G(d). على المستوى النظري (DFT) الوظيفية على التوالي. تم تحسين كل اتجاه وإخضاعه لسلسلة CA و CB لبناء مجمعات التضمين Hp-β-CD داخل تجويف EV لاستكشاف التفاعلات بين الجزيئات والخصائص الفيزيائية التي تحكم NBO، FT-IR، و TD-DFT من الحسابات، أن المركب المتكون مستقر مع Δ (HOMO-LUMO) و ΔE تكوين واستقرار هذا المجمع. أظهرت طاقات التعقيد التضمين الكامل لجزء الضيف في Hp-β-CD.

الكلمات الرئيسية

مجمع التضمين FT-IR؛ TD-DFT؛ NBO؛ B3LYP/6-31G (d)؛ EV، Hp-β، سيكلودكسترين.



Introduction générale



Introduction générale

La chimie supramoléculaire, d'une manière générale, implique l'étude des liaisons intermoléculaires dans les systèmes hôte-invité [1]. Le développement de cette branche de chimie a induit un grand intérêt pour l'étude des molécules macrocycliques présentant des cavités moléculaires telles que les Cyclodextrines [2].

Les complexes d'inclusion formés à partir de ces molécules sont devenus des modèles très répandus en raison de leurs structures moléculaires unique et aux diversités des applications tels que: la solubilisation, protection physique et chimique et réduction de volatilité [3].

La formation de ces complexes d'inclusion est stabilisée par des liaisons dites faibles (forces électrostatiques, liaisons hydrogène, forces de Van der Waals) entre les molécules, contrairement aux atomes qui, eux, font intervenir des liaisons covalente (liaisons fortes) par mise en commun d'électrons [4-6].

La Cyclodextrine, également connue sous le nom de Cycloamylose, est une cage moléculaire d'origine naturelle qui peut encapsuler une variété de molécules. Aujourd'hui, les Cyclodextrines sont présentes dans un grand nombre de produits agroalimentaires et pharmaceutiques et sont donc l'objet de nombreuses études scientifiques.

Le 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine (Hp- β -CD) est un dérivé d'oligosaccharide cyclique qui forme des complexes d'inclusion avec des molécules plus petites dans la cavité hydrophobe formée par l'anneau sucre [7].

L'édaravone (EV) est un piègeur de radicaux libres et un agent neuroprotecteur doté de propriétés antioxydantes. EV agit pour éliminer les espèces réactives de l'oxygène [8].

Ce travail est une investigation dans le domaine de chimie supramoléculaire, nous avons étudié la complexation d'EV dans l'Hp- β -CD. Le calcul quantique basé sur la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT est entrepris pour étudier ce complexe d'inclusion.

Dans notre travail, nous avons divisé ce mémoire en trois chapitres qui sont précédés par une introduction générale;

Introduction générale

Le premier chapitre: Rapporte une description brève des molécules qui ont servi à la formation du complexe d'inclusion: L'édaravone (EV) et les Cyclodextrines, avec un aperçu sur les complexes d'inclusion, leurs caractéristiques structurales, et leurs domaines d'applications.

Le deuxième chapitre: Reprend brièvement les éléments théoriques en relation avec les méthodes de calculs mise à profil pendant la réalisation de cette étude.

Le troisième chapitre: Présente la méthodologie suivie et l'analyse des différents résultats computationnels obtenus au cours de ce travail.

Le mémoire est clôturé par une conclusion générale.


Références bibliographiques

- [1] Fredric M. Menger, Supramolecular chemistry and self-assembly April 16, 2002 99 (8) 4818-4822 <https://doi.org/10.1073/pnas.062524299>.
- [2] József Szejtli. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. Chem Rev, 1998, 30; Toxicological issues and safety evaluation. J Pharm Sci, 1997, 86(2), 147-62.
- [3] Chiraz G. Mémoire de Master Université 8 Mai 1945, Guelma, 2020.
- [4] Nada B .Mémoire de Master Université 8 Mai 1945, Guelma, 2023.
- [5] Martre A. Mousset M. Pouillen G, P. Cyclodextrin host-guest inclusion complexes. Electrochemical characterization of a specific interaction with β - CD. J. Electroanal. Chem., 1990, 281, 279-282.
- [6] FJ Otero-Espinar, S Anguiano-Igea, et al. Interaction of naproxen with β -cyclodextrin in solution and in the solid state. Int. J. Pharm. 1992, 79, 149.
- [7] Kondo Y , Tokumaru H , Ishitsuka Y. Matsumoto T, Taguchi.K, Motoyama., ... Irie, T. (2016). In vitro evaluation of 2-hydroxyalkylated β -cyclodextrins as potential therapeutic agents for Niemen-Pick Type C disease. Molecular Genetics and Metabolism, 118(3), 214–219. doi:10.1016/j.ymgme.2016.04.0148.
- [8] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4021>.



Chapitre 1

*Molécules Hôte, Invitée
et complexe d'inclusion*



I 1. Les Cyclodextrines

I 1.1. Introduction

Les Cyclodextrines (CDs) naturelles ou chimiquement modifiées appartiennent à la famille des "molécules cages". Elles sont connues pour leur capacité à modifier les propriétés physico-chimiques comme la solubilité et la stabilité, de nombreuses molécules organiques en formant des complexes d'inclusion. Cette propriété rend les Cyclodextrines utiles dans une grande variété des domaines allant de la pharmacie à l'agriculture, en passant par l'industrie textile, et la chimie des parfums et des arômes... etc. Les Cyclodextrines font l'objet depuis 1980, très intéressé de la communauté scientifique internationale. Cela se traduit depuis vingt ans en publiant des centaines des publications annuelles [1].

I 1.2. Historique

La Cyclodextrine a été fabriqué pour la première fois par erreur en 1891 par Villiers. Celui-ci désirait réduire des dextrans grâce au *Bacillus amylobacter*. Il découvrit, qu'en plus du produit qu'il voulait obtenir, quelques beaux cristaux se formaient. Après les avoir analysés, Villiers découvrit que ce cristal était composé de plusieurs unités $(C_6H_{10}O_3).3H_2O$ et l'appela «Cello-sine ». Apparemment, sa formation était due à l'impureté des cultures utilisées par Villiers qui devaient contenir des traces de *Bacillus macérans*. Au début du XXème siècle, Schrödinger réussit à isoler plusieurs Cyclodextrines mais en connaissait pas la structure. Il fallut attendre l'apparition des analyses au rayon X pour que la structure macrocyclique des Cyclodextrines soit déterminée [2].

I 1.3. Structure

Les Cyclodextrines (CDs) naturelles ou chimiquement modifiées font partie de la famille des molécules-cage. Elles sont des molécules cycliques constituées de sous unités glucopyranose liées en α -(1,4) (des oligosaccharides cycliques). Ces produits naturels provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon par la bactérie bacilles macérèrent. Les trois Cyclodextrines naturelles les plus courantes se composent de 6, 7 ou 8 unités α -D glucopyranose en configuration chaise reliées entre elles par des liaisons α -1, 4, elles sont dénommées respectivement α -, β - et γ -Cyclodextrine. Des familles de plusieurs dizaines de sous-unités ont été synthétisées dans des buts de recherche [3,5].

Les cyclodextrines sont des oligomères cycliques dérivés de l'amylose composés d'un nombre variable d'unités glucose liées en α -1-4. Ces chaînes de glucose forment une cavité en forme de cône dans laquelle les composés peuvent pénétrer et former un complexe hydrosoluble et ainsi modifier les propriétés physico-chimiques des médicaments.

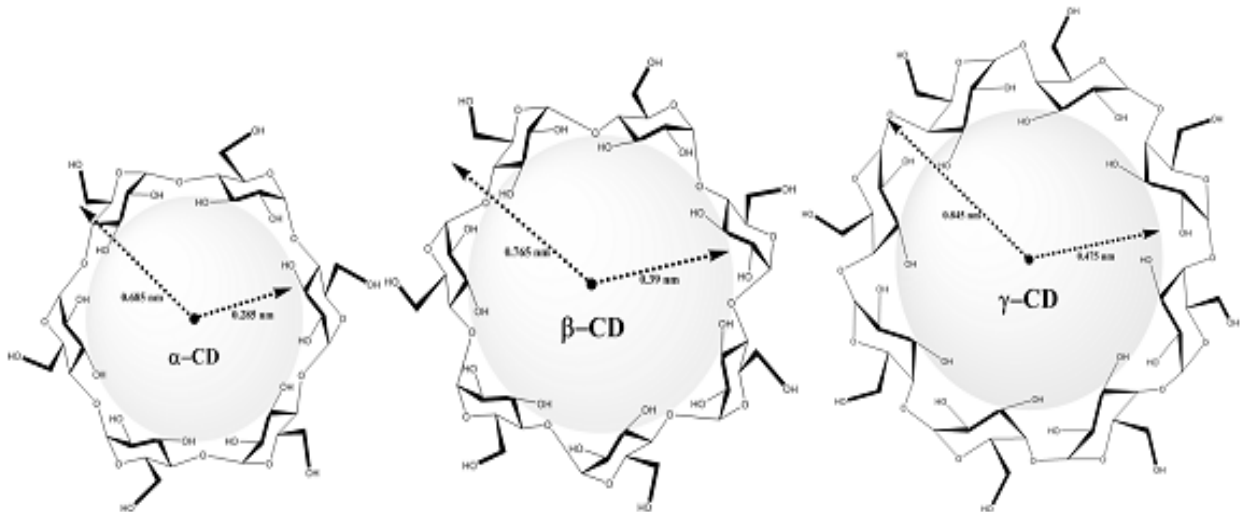


Figure I.1. Structure cyclique des trois principales CDs.

Leur structure en trois dimensions apparaît sous la forme d'un cône tronqué à l'extérieur duquel se trouvent les groupements hydroxyles. La partie extérieure est donc hautement hydrophile. Les hydroxyles secondaires portés par les carbones C2 et C3 se situent sur le côté le plus large du cône appelé face secondaire tandis que les hydroxyles primaires en C6 se trouvent du côté le plus étroit (face primaire). L'intérieur de la cavité est constituée par des atomes d'hydrogène portés par les carbones C3 et C5 ainsi que par les atomes d'oxygène participant à la liaison glycosidique, ce qui lui confère un caractère apolaire (hydrophobe).

Les CDs comprennent une famille d'oligosaccharides cycliques fabriqués à partir de la dégradation de l'amidon. Les CDs α , β , et γ sont les plus courants et consistent en 6, 7, ou 8 unités D-glucopyranosiques respectivement [6.7].

I 1.4. Applications des Cyclodextrine

Les Cyclodextrines et leurs dérivés ont une grande variété d'applications pratiques, notamment en pharmacie, en médecine, dans l'alimentation, les cosmétiques, les articles de toilette, la catalyse, la chromatographie, la biotechnologie, la nanotechnologie et la production textile [8]. La figure I.2. Représente quelques domaines d'application des Cyclodextrines.



Figure I.2. Domaines d'application des CDs

I 1.5. Les Cyclodextrines modifiées

I 1.5.1. But de la modification

Plus de 1500 dérivés de CDs ont été décrits dans la littérature mais la plupart d'entre eux ne connaîtront aucune utilisation à grande échelle à cause des difficultés liées à leur synthèse et du coût élevé qui en résulte. On peut dénombrer une centaine de dérivés commercialement disponibles, principalement utilisés en chimie analytique ou comme intermédiaire de synthèse. En termes de quantité produite ou d'utilisation, les CDs les plus importantes sont les dérivés ayant une grande solubilité dans l'eau, en particulier:

- ❖ Les β -CDs méthylées.
- ❖ Les β et γ -CDs hydroxypropylées.
- ❖ Les β -CDs sulfobutylées.
- ❖ Les CDs branchées (glucosylées, maltosylées).
- ❖ Les CDs sulfatées [9].

Parmi les objectifs visés lors de ces modifications, on peut citer:

- ❖ L'amélioration de la solubilité de la CD (en particulier celle de la β -CD).
- ❖ L'amélioration de la capacité de complexation.
- ❖ La fixation d'un groupe spécifique (pour la modélisation enzymatique).
- ❖ La formation de polymères de CDs, etc.

Dans le paragraphe suivant, nous allons nous intéresser plus particulièrement à l'Hydroxypropyle β -Cyclodextrine [10].

I 1.5.2. La molécule hôte: l'Hydroxypropyl- β -Cyclodextrine

L'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (Hp β -CD) est un dérivé d'oligosaccharide cyclique qui forme des complexes d'inclusion avec des molécules plus petites. Dans la cavité hydrophobe formée par l'anneau sucre [11]. Hp β -CD est une poudre amorphe, et le groupement hydroxypropyle est représenté par le radical **R** dans la Figure I.3.

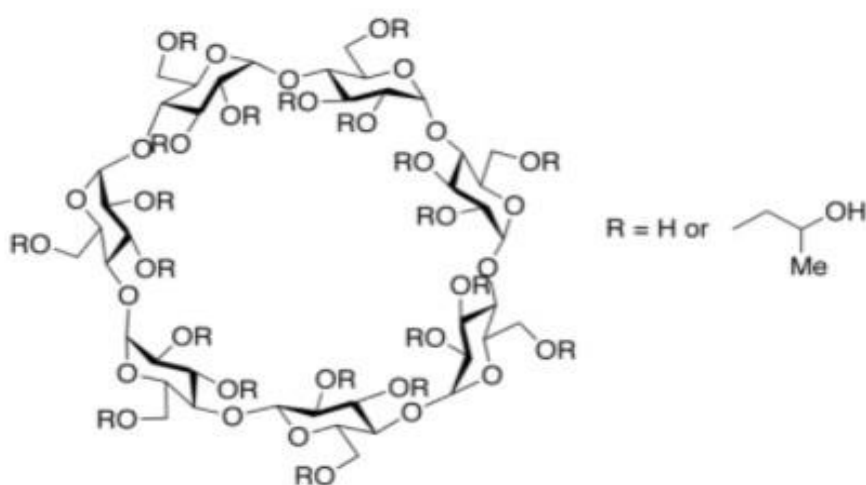


Figure I.3. Structure de l'Hydroxypropyl- β -Cyclodextrine (Hp- β -CD).

Pour les applications pharmaceutiques, l'Hydroxypropyl- β -Cyclodextrine est l'un des représentants les plus connus des dérivés hydroxylés en raison de ses propriétés d'amorphisation, de sa grande solubilité dans l'eau (>600 mg/ml), de sa capacité à améliorer la solubilité, de son faible coût et de sa faible toxicité. Hp- β -CD est répertorié par la Food and Drug Administration (FDA) comme ingrédient pharmaceutique inactif. Divers ingrédients pharmaceutiques actifs ont été

complexés avec Hp- β -CD. L'avantage de l'utilisation de Hp- β -CD a été démontré par des essais cliniques, ainsi que dans les formulations disponibles dans le commerce [12].

I 2. La molécule invitée: L'édaravone

I 2.1. Introduction

L'édaravone (EV) est un piègeur de radicaux libres et un agent neuroprotecteur doté de propriétés antioxydantes. L'édaravone agit pour éliminer les espèces réactives de l'oxygène, qui ont été impliquées dans des troubles neurologiques, tels que la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et l'ischémie cérébrale [13].

(EV) également appelée 3-méthyl-1-la phényl-2-pyrazolin-5-one, est aussi un médicament neuroprotecteur pour les affections cérébrales aiguës. EV réduit également l'œdème cérébral et les lésions tissulaires, il protège les cellules cérébrales, les cellules nerveuses et les cellules endothéliales vasculaires de lésions oxydatives. Elle est utilisée au Japon et dans d'autres pays asiatiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus [14].

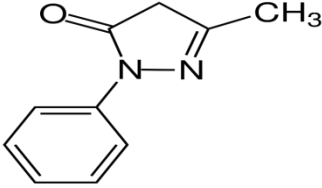
I 2.2. Intérêt de l'édaravone

EV peut améliorer l'écoulement régional de sang après un infarctus cérébral en atténuant l'œdème de cerveau, supprime les neurones morts retardée, et montre le balayage radical antioxydant. Il est également signalé que son action de récupération est différente de celle des vitamines C et E. En outre, EV a été signalé pour compenser le développement de doses multiples induit par la streptozotocine diabète faible chez la souris. EV, est un agent antioxydant, pourrait être un agent thérapeutique pour développer une nouvelle stratégie pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Elle peut effectivement réduire la taille de lésions ischémiques cérébrales et améliorer les déficits neurologiques chez les malades avec une occlusion des petits vaisseaux, c'est à dire, infarctus lacunaire [15].

I 2.3. Propriétés physico-chimiques de l'édaravone

Le Tableau I.1. Regroupe les propriétés physico-chimiques de l'édaravone.

Tableau I.1. Propriétés physico-chimiques de l'édaravone.

| | |
|--------------------------|--|
| Structure |  |
| Formule brute | C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O |
| Nomenclature Selon IUPAC | 5-méthyl-2-phényl-4H-pyrazol-3-one |
| Poids moléculaire | 270,20g/mol |
| Point de fusion | Entre 127.22 et 130 °C |
| Couleur | blanc |
| pH | 7.4 |
| Cancérogénicité | Non cancérogène |
| Solubilité | Faible 25.4 [ug/ml] |
| pKa | 7.0 |
| Apparence | Poudre ou cristaux |

I 3. Les complexes d'inclusion

Un composé d'inclusion est formé à partir d'une espèce réceptrice qui inclut plus ou moins profondément un substrat moléculaire ou ionique [16].

Cette inclusion n'est, en général, pas accompagnée de la formation d'une liaison covalente ou de coordination. Dans le cas des CDs, le caractère hydrophobe de la cavité permet d'inclure des molécules dites « invitées » dont l'hydrosolubilité et la taille correspondent à celles de la cavité tandis que la fonction hydroxyles assure une bonne solubilisation des complexes dans l'eau. Une ou plusieurs molécules peuvent être « encapsulées » dans une, deux, et même parfois trois molécules de Cyclodextrines [16].

En solution aqueuse, la cavité apolaire de la CD est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorables (interactions polaire/apolaire). Ces molécules d'eau pourront donc être facilement substituées par une molécule invitée appropriée, moins polaire que l'eau [17].

I 3.1. Les forces électrostatiques

I 3.1.1. Les interactions ioniques

Les interactions ioniques jouent un rôle primordial aussi bien dans les systèmes supramoléculaires synthétiques que dans de nombreux processus biologiques [18]. Les interactions entre molécules portant ces charges électriques sont régies par la loi de Coulomb. Elles se présentent sous des formes variables (paire d'ions, dipôle/dipôle, ion /dipôle, dipôle/quadrupôle, ...). Elles sont régies par l'énergie de Coulomb.

I 3.1.2. Les interactions de Van der Waals

Les interactions entre molécules neutres se forment à partir d'interactions électrostatiques entre dipôles permanents et/ou dipôles induits. Ces forces sont responsables d'interactions multiples entre atomes voisins non liés et sont appelées communément force de Van der Waals. On englobe sous le nom de liaison de Van der Waals trois types d'interactions intermoléculaires: les effets de Keesom, d'induction de Debye et de dispersion de London [19].

I 3.2. La liaison d'hydrogène

L'origine de la liaison hydrogène est essentiellement électrostatique et de type dipôle/dipôle induit. L'énergie totale d'une liaison hydrogène est en fait décomposée en plusieurs contributions de nature différente: électrostatique, polarisation, transfert de charge, dispersion. Mais est dominée par sa contribution électrostatique à longue distance. Ainsi, un atome d'hydrogène porté par un atome fortement électronégatif va porter une fraction de charge positive qui polarisera fortement une autre molécule possédant un doublet non liant. L'interaction forte entre le dipôle et le dipôle induit entraînera leur alignement et une grande proximité des atomes considérés par rapport aux interactions typiques de Van der Waals. La liaison hydrogène est donc fortement dirigée et d'énergie supérieure aux liaisons de Van der Waals [20].

I 3.3. Les interactions hydrophobes

Le rôle de l'interaction hydrophobique dans le domaine de la complexation est un problème controversé. Cela n'est pas étrange, car le sujet de l'interaction hydrophobique est aussi controversé. Dans les études expérimentales, l'association de molécules non polaires dans l'eau est souvent trouvée avec un échange d'enthalpie positive et échange d'entropie positive. La pré-

sence des interactions hydrophobiques n'est pas uniquement basée sur le critère thermodynamique, il existe plusieurs autres méthodes servant à montrer l'implication de ces types d'interactions [21].

I 3.4. Conséquences de la complexation

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des molécules hôtes constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer:

- Modifications de la solubilité dans l'eau.
- Modification des propriétés spectrales.
- Modifications de la réactivité chimique causées par les molécules.
- Diffusion et volatilité réduites (dans le cas de substances volatiles).
- Modification des propriétés chirales.
- Modifications des propriétés biologiques [22].

I 3.5. Techniques d'analyses des complexes d'inclusion

I 3.5.1. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire est une technique spectroscopique qui nous permet de détecter les noyaux atomiques, et qui nous dit dans quel type d'environnement ces noyaux se trouvent à l'intérieur d'une molécule [23]. La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire constitue une technique analytique majeure en analyses organique et biologique [24]. Cette technique est largement utilisée pour la déduction des structures des complexes d'inclusion d'une molécule dans la cavité d'une CD est caractérisée par des variations des déplacements chimiques des protons situés à l'intérieur de cette cavité (H-3 et H-5). Ces déplacements pouvant être observés en RMN¹ H, cette technique est utilisée pour l'étude des interactions de substances avec les CDs [25].

I 3.5.2. Spectroscopie ultraviolette (UV)

La spectroscopie UV-visible étant une technique assez sensible, elle permet de travailler dans des gammes de concentrations faibles, ce qui peut être intéressant pour des produits peu solubles. Beaucoup de molécules invitées présentent une modification de leur spectre d'absorption UV-visible lorsqu'elles sont incluses dans une Cyclodextrine. Généralement, ces modifi-

cations spectrales sont similaires à celles observées lors d'un changement de solvant. Un déplacement du maximum d'absorption ou une diminution du coefficient d'extinction molaire peut alors observer [26].

I 3.5.3. Spectroscopie vibrationnelle (FT-IR)

Les interactions entre la molécule invitée et les cyclodextrines vont modifier les modes de vibration. On peut alors observer une modification de l'intensité des bandes caractéristiques des cyclodextrines et des groupements fonctionnels de la molécule invitée qui s'inclue dans les cyclodextrines par spectrométrie FT-IR [27]. Cette technique offre plusieurs avantages, donne analyse rapide et une compréhension claire de l'inclusion [28].

I 3.5.4. Diffraction des rayons X


La diffraction des rayons X permet d'observer un changement du réseau cristallin lors de la formation d'un complexe. En général, la disparition ou la diminution des raies de diffraction de la molécule invitée observé est synonyme d'une perte de cristallinité et donc d'une possible complexation [29].

Références bibliographiques


- [1] M. Abderrahmane, Etude des propriétés électroniques, spectrales et des forces stabilisantes du complexe d'inclusion de l'Emodine/hydroxypropyl- β -cyclodextrine par la méthode DFT, mémoire de projet de fin d'étude master 2, Université 8 Mai 1945 Guelma, 2022.
- [2] E.M. Martin Del Valle, Cyclodextrins and their uses: a review, *Process Biochemistry* 2004, 39, 1033-1046.
- [3] K. Harata: Structural Aspects of Stereodifferentiation in the Solid State. *Chem. Rev.* 98.1803-1828., (1998)
- [4] J. Szejtli: Past, present, and future of cyclodextrin research*. *Pure Appl. Chem.* 76. 1825–1845., (2004)
- [5] J. Szejtli; T. Osa (Eds), "Comprehensive supramolecular chemistry", Vol. 3, Elsevier science, New York, USA. 1996.
- [6] K. Freudenberg; Cramer F.; Plieninger H. German Patent 895769, 1953.
- [7] J. Szejtli. Cyclodextrins and their inclusion complexes, *Académiai Kiadó*, Budapest, 1982.
- [8] https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-76159-6_1
- [9] M. Yasmine, Étude théorique du complexe d'inclusion de 2-méthyl mercapto phénothiazine avec l'hydroxy propyl β -cyclodextrine par la méthode DFT, Thèse de doctorat, Université 8 mai 1945, 2022.
- [10] M. Yasmine, Étude théorique du complexe d'inclusion de 2-méthyl mercapto phénothiazine avec l'hydroxy propyl β -cyclodextrine par la méthode DFT, Thèse de doctorat, Université mai 1945, 2022.
- [11] Y, Kondo.H, Tokumaru.Y, Ishitsuka.T, Matsumoto, Taguchi.K, Motoyama., ... Irie, T. (2016). In vitro evaluation of 2-hydroxyalkylated β -cyclodextrins as potential therapeutic agents for Niemen-Pick Type C disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 118(3), 214–219. doi:10.1016/j.ymgme.2016.04.0148.
- [12] K. Rayene, Etude des interactions non covalentes dans le système supramoléculaire Thymoquinone/Hydroxypropyl- β -cyclodextrine avec la DFT-D interactions non covalentes dans le système supramoléculaire Thymoquinone/Hydroxypropyl- β -cyclodextrine avec la DFT-D Thèse de doctorat, Année Universitaire, 2023.
- [13] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4021>.

- [14] https://www.revmed.ch/view/777961/6158109/ML_39-25_191Japon [https://www.thelancet.com/journals/lanour/article/PIIS1474-4422\(17\)30115-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanour/article/PIIS1474-4422(17)30115-1/abstract).
- [15] D. Fateh Etude, théorique des complexes d'inclusion Edaravone / β -cyclodextrine par la mécanique quantique basée sur les méthodes PM3, et ONIOM Mémoire de Projet de Fin, 2012.
- [16] G. Meryem, Quantification des interactions dans les supramoléculaires : Complexes d'inclusion, thèse de doctorat, année universitaire, 2020/2021.
- [17] C. Nesrine, C.Nor el houda Réactivité et interactions intermoléculaires dans le système Émodine @ β -Cyclodextrine mémoire de projet de fin d'étude master, 2022.
- [18] J.Mejjas. M. E et al. Orbital hydatid cyst: Treatment and prevention of recurrences with albendazole plus praziquantel. J. Infect. 2000; 41: 105-07.
- [19] A. Bondi J. Phys. Chem. 68, 441-451, (1964).
- [20] C.Nesrine, C.Nor el houda Réactivité et interactions intermoléculaires dans le système Émodine @ β -Cyclodextrine mémoire de projet de fin d'étude master ,2022.
- [21] B.Nada, Réactivité et interactions intermoléculaires dans le complexe d'inclusion eugénol@ β -Cyclodextrine Mémoire de Projet de Fin d'Etudes 2 ème Année Master ,2023.
- [22] O. Abderrahmen, Etude des propriétés électroniques, spectrales et des forces stabilisantes du complexe d'inclusion de l'Emodine /hydroxopropyl- β -cyclodextrine par la méthode DFT memoire de fin d'études master, Juin 2022.
- [23] <http://dlecorgnechimie.fr/wp-content/uploads/2014/06/chapitre16RMN1314cours.pdf>
- [24] La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire(RMN) Ph. Goyer Elève de 1' E.N.S de Chimie de Rennes 15, square du Bois Perrin - 35700 RENNES.
- [25] G. Piel, S. Moutard, B. Perly, S. Henry De Hassonville, P. Bertholet, V. Barillaro, M. Pilette, L. Delattre, B. Evrard Comparison of two methods currently used to determine the interaction between cyclodextrins and drugs: phase solubility diagrams and NMR spectroscopy J. Drug Deliv. Sci. Technol. 14 (2004) 87-91.
- [26] D. Souhaib, S. Djaber, Contribution à l'étude du complexe d'inclusion de la 3-AC @ β -Cyclodextrine par les méthodes quantiques, mémoire du projet de fin d'étude 2 ème année master, 2023.
- [27] M. Rao¹, Y. Mandage², K. Thanki¹, S. Bhise¹, Dissolution Improvement of Simvastatin By Surface Solid Dispersion Technology, [dx.doi.org/10.14227/DT170210P27](https://doi.org/10.14227/DT170210P27).
- [28] N et al. Methodology of Transdisciplinarity—Levels of Reality, Logic of the Included Middle and Complexity. Transdisciplinary Journal of Engineering & Science, 2010, 1(1).

[29] M.M. Al Omari, N.H. Daraghme, M.I. El-Barghouthi, M.B. Zughul, B.Z. Chowdhry, S.A. Leharne, A.A. Badwan, Novel inclusion complex of ibuprofen tromethamine with cyclodextrins : Physicochemical characterization. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 50 (2009) 449- 458.



Chapitre II
Méthodes de chimie
quantiques



II 1. Introduction

Il est crucial de comprendre la structure électronique des molécules afin de comprendre leur géométrie, leurs propriétés et leur réactivité. Les propriétés telles que les spectres d'absorption et d'émission ne peuvent pas être mesurées par les modèles classiques de l'atome et des molécules. Afin d'expliquer ces phénomènes, la mécanique quantique a été développée, ce qui a permis de formuler des théories précises et quantitatives sur la structure électronique des molécules. Nous allons présenter dans ce chapitre les bases théoriques des calculs de chimie quantique que nous avons employée lors de notre étude [1,2].

II 2. Equation de Schrödinger

Depuis la découverte de la mécanique quantique des ondes par Erwin Schrödinger en 1925, l'équation de Schrödinger a souvent été utilisée pour introduire les principes fondamentaux de la mécanique quantique [3].

L'équation de Schrödinger et dont la résolution permet en principe de décrire toutes les propriétés de la matière à l'échelle atomique. Dans sa forme la plus courante (indépendante du temps), l'équation de Schrödinger s'écrit [4]:

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

Où:

ψ : Fonction d'onde du système.

\mathcal{H} : Opérateur Hamilton

E : Énergie totale du système

Un hamiltonien complet décrivant les particules d'un système moléculaire complexe (plusieurs atomes) peut s'écrire sous la forme simplifiée:

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

Où:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{r=1}^M \frac{\Delta_A}{M_A} - \frac{\hbar^2}{2} \sum_{i=1}^N \frac{\Delta_i}{m_e} + \sum_{A=1}^M \sum_{B=1}^M \frac{Z_A Z_B e^2}{4\pi\epsilon_0 R_{AB}} + \sum_{i=1}^N \sum_{i \neq j}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{Ai}} \quad \text{II.3}$$

\hbar est la constante de Planck universelle, m_e est la masse de l'électron, e est la charge de l'électron, M_A est la masse du noyau A, r_{ai} est la distance entre l'électron i et le noyau A, R_{AB} est la distance entre les noyaux de l'atome A et de l'atome B dont les charges nucléaires sont respectivement Z_A et Z_B . Δ_i est le Laplace de l'atome électronique.

L'utilisation des unités atomiques, permet de simplifier cette expression :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \Delta_i - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{\Delta_A}{M_A} + \sum_{A=1}^M \sum_{B \neq A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{r_{Ai}} \quad \text{II.4}$$

L'équation permettant d'obtenir les états stationnaires du système, est ainsi donnée par:

$$\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \Delta_i \Psi_k + \sum_{I=1}^M \frac{\Delta_I \Psi_k}{2M_I} + \left(E_k - \sum_{A=1}^M \sum_{B \neq A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{r_{Ai}} \right) \Psi_k = 0 \quad \text{II.5}$$

L'équation de Schrödinger est l'équation fondamentale de la physique quantique, comme l'est la loi de Newton en physique classique. On la retrouve pour décrire des phénomènes assez variés que ce soit dans l'optique quantique (propagation d'un faisceau de laser), la physique atomique (supraconductivité, condensation de Bose-Einstein), la technologie électronique (semi-conducteurs, transistors), la physique des plasmas, l'astrophysique, la microscopie électronique, la neutronique, la chimie ou encore la biologie [5].

II 3. L'approximation Born-Oppenheimer

En 1927, M. Born et R. Oppenheimer introduisait une version approchée de la jeune théorie quantique décrivant les molécules sous le nom d'approximation de Born Oppenheimer, elle a eu un succès expérimental énorme et constitue encore aujourd'hui un point central dans la chimie quantique [6,7].

$$\hat{H}_{el} \Phi(r) = E_{el} \Phi(r) \quad \text{II.6}$$

$$H_{el} = T_n + H_e + V_{nn}, \quad H_e = T_e + V_{ee} + V_{ne} \quad \text{II.7}$$

II 4. L'approximation orbitale

L'hamiltonien nanoélectronique A, se déduit de l'hamiltonien électronique moléculaire en remplaçant l'interaction entre électrons par un terme moyen relatif au seul électron

étudie. Dans le cas des molécules diatomiques, l'hamiltonien h se comporte, vis-à-vis des opérations de symétrie qui conservent la molécule, comme l'hamiltonien d'une molécule diatomique à un seul électron [8].

$$\Psi_e(1,2,3,\dots,n_e) = \Phi_1(1), \Phi_2(2), \Phi_3(3), \dots, \Phi_{n_e}(n_e) \quad \text{II.8}$$

II 5. Méthodes de champ auto-cohérent: (Self consistent Field, SCF)

Ces méthodes prennent en compte les électrons σ et reposent sur des calculs plus élaborés que la méthode de Huckel. On distingue deux variantes, suivant la manière dont les termes d'énergie électroniques sont calculés [9].

II 6. Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité électronique a été développée en deux temps, en Hohenberg-1964, Kohn-1965. Elle consiste en la réduction du problème à plusieurs corps en un problème à un seul corps dans un champ effectif prenant en compte toutes les interactions dans le système [10], Le modèle de Thomas-Fermi développé en 1927 a été le premier à utiliser la notion de densité électronique pour calculer l'énergie d'un atome[11].

II 6.1.Objectif

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT - Density Functionnal Theory) est une approche initiale qui consiste à réécrire le problème quantique à N corps en un problème spécifique à la densité électronique. La DFT offre une approche méthodologique en mécanique quantique à la méthode Hartree-Fock. Effectivement, l'un des principaux atouts de cette théorie est qu'elle tient compte de la corrélation électronique directement dans son formalisme.

Dans la théorie de la fonction de la densité (DFT), il n'est pas question de résoudre l'équation pour obtenir une fonction d'onde d'un système à N électrons, mais plutôt d'obtenir une équation avec un modèle hamiltonien dont la solution donne les propriétés de l'état essentiel en ce qui concerne la densité électronique de ce système. La DFT offre une simplification conceptuelle importante de ce problème en réduisant le nombre de degrés de liberté de $3M$, où M est le nombre d'électrons du système (ramené au nombre d'électrons contenus dans la maille pour un système cristallin), aux degrés de liberté d'une fonction scalaire dans l'espace à trois dimensions, c'est-à-dire 3[12].

II 6.2. Approximations en DFT

II 6.2.1. Approximation locale de la densité (LDA)

L'énergie d'échange-corrélation d'un système inhomogène peut être estimée en utilisant les résultats d'un gaz homogène d'électrons dont la densité locale est égale à la densité locale d'un système inhomogène, selon le concept de LDA (Local Density Approximation).

La détermination précise de l'énergie de corrélation d'un gaz uniforme d'électrons n'est pas possible. Toutefois, quelques termes approximatifs permettent de décrire les densités électroniques de faible ou de bonne qualité. Grâce à cette approximation locale, il est possible de décrire de manière adéquate les systèmes dont la densité électronique varie peu dans l'espace. En revanche, la LDA comporte des désavantages : certaines mesures sont surestimées, comme les énergies de cohésion, tandis que d'autres sont sous-estimées, comme les longueurs de liaisons. Il convient de souligner que la LDA examine l'échange localement, tandis que la méthode HF examine l'échange sur l'ensemble du système [13].

II 6.2.2. Approximation du gradient généralisé (GGA)

Il a généralement été constaté que le GGA améliore la description des énergies totales, des énergies d'ionisation, des affinités électroniques des atomes, des énergies d'atomisation des molécules [14]. L'utilisation des fonctionnelles de type GGA permet d'accroître de façon significative la précision des calculs en comparaison avec la description fournie par la LDA en particulier pour l'énergie de liaison des molécules. Ce qui est à l'origine de l'utilisation massive de la DFT par les chimistes dans les années 90 [15].

II 6.2.3. Fonctionnelles hybrides pour le calcul moléculaire

Des fonctionnelles hybrides, ou méthodes mixtes, ont été développées par des chercheurs au début des années 1990 et sont utilisées dans les calculs de chimie quantique et commencent à être utilisées par les physiciens. Certaines personnes refusent de qualifier l'Hamiltonien d'ab-initio en raison de l'intervention de paramètres empiriques dans son expression. L'objectif est d'appliquer l'intégralité ou une partie de l'échange Hartree-Fock dans le formalisme Kohn-Sham. Théoriquement, la formule de la connexion adiabatique permet de calculer l'énergie d'échange HF à partir de l'énergie des orbitales Kohn-Sham. Becke a proposé la première fonctionnelle de ce genre, qui inclut 50 % d'échange HF ; c'est la fonctionnelle « half and half » [16].

II 6.3. La fonctionnelle B3LYP

La forme mathématique des fonctionnelles d'échange et de corrélation est souvent complexe. Afin de faciliter les notes, la norme consiste à inclure le nom de l'auteur(s) des fonctionnelles, suivi de la date de publication, lorsque le même groupe a publié plusieurs fonctionnelles différentes. Axel Becke a développé une fonctionnelle d'échange électronique en 1988, qui est notée B, tandis que la fonctionnelle de corrélation publiée par le même auteur en 1995 est notée B95. Si plusieurs auteurs participent au développement, les initiales de ces derniers sont employées pour représenter la fonctionnelle. LYP est le nom donné à la fonctionnelle de corrélation en référence à ses trois créateurs, Lee, Yang et Parr.

Actuellement, B3LYP est la fonctionnelle la plus utilisée dans la théorie DFT. C'est une fonctionnelle hybride qui a été créée en combinant de manière linéaire des fonctionnelles d'échange et de corrélation GGA ainsi que de l'échange Hartree-Fock. B3LYP désigne Becke avec trois paramètres. Lee, Yang, Parr [17].

II 6.4. Bases d'orbitales atomiques

II 6.4.1. Les bases minimales

Les bases les plus simples sont appelées STO-nG, où n correspond au nombre de Gaussiennes contractées. Elles ont un temps de calcul plus court, mais elles sont moins précises pour l'analyse de la thermodynamique et l'analyse spectrale.

II 6.4.2. Les bases étendues

Les électrons de cœur sont séparés des électrons de valence qui jouent réellement un rôle dans la liaison chimique [18].

II 6.4.3. Les bases à valences séparées

Les orbitales atomiques de cœur, introduites par Pople, sont caractérisées par une contraction Gaussienne primitive unique, tandis que les orbitales atomiques de valence sont caractérisées par un nombre de contraction sur 2 ou plus [18].

II 6.4.4. La base 6-31G(d)

Les orbitales atomiques de la base 6-31G sont composées de deux familles : les orbitales du cœur sont représentées par une contraction primitive de 6 gaussiennes, tandis que les orbitales de la couche de valence sont représentées par des contractions respectives de 3, 1 gaussiennes. Plusieurs exemples de ces fondements : bases 6-31G* et 6-31+G*.

La présence d'orbitales diffuses est signalée par le signe « + » et les orbitales de polarisation par un astérisque « * ».

La base 6-31G* ou 6-31G (d) indique l'ajout d'un jeu de fonctions « d » à tous les atomes (à l'exception de H) dans la molécule, tandis qu'une base 6-31G** ou 6-31G (p, d) indique l'ajout d'un jeu de fonctions « p » aux hydrogènes et seulement des hydrogènes [19].

II 6.5. Méthode d'analyse de la fonction d'onde

Après la résolution de l'équation de Schrödinger, il faut donner un sens chimique à ces résultats. Il existe plusieurs méthodes pour relier la fonction d'onde et l'énergie.

Par exemple, la notion de distribution de charge moléculaire ou encore à différents termes d'interaction énergétiques entre fragments d'une même molécule. Nous allons présenter quelques méthodes d'analyse de la fonction d'onde dans ce qui suit [20].

II 6.5.1. Orbitales Moléculaires Frontières HOMO-LUMO

Lorsque deux atomes se combinent, deux orbitales atomiques donnent naissance à deux orbitales moléculaires : une orbitale d'énergie inférieure (orbitale liante) et une autre orbitale d'énergie supérieure (orbitale antillaise). Si n_A et n_B sont les nombres des OM de A et B, le Calcul des OM revient alors à traiter $n_A n_B$ problème à deux orbitales. Une première simplification peut être faite en remarquant qu'une interaction à 2 électrons est stabilisante et une interaction à 4 électrons est déstabilisante. Fukui (prix Nobel 1981) a alors introduit en 1952 une approximation [21].

Seul le niveau liant de la molécule A-B doit être occupé, et par deux électrons, comme indiqué sur la figure. Ces deux électrons peuvent provenir de A ou de B, l'orbitale de l'autre fragment étant vide, ou l'un de A et l'autre de B. On combinera donc : soit l'orbitale « HOMO » (« highest occupied moléculaire orbital »), dernière orbitale moléculaire occupée, de l'un des fragments avec la « LUMO » (« lowest unoccupied moléculaire orbital »), plus basse orbitale moléculaire vide, de l'autre, soit deux orbitales moléculaires « SOMO » (« single occupied moléculaire orbital ») simplement occupées [22].

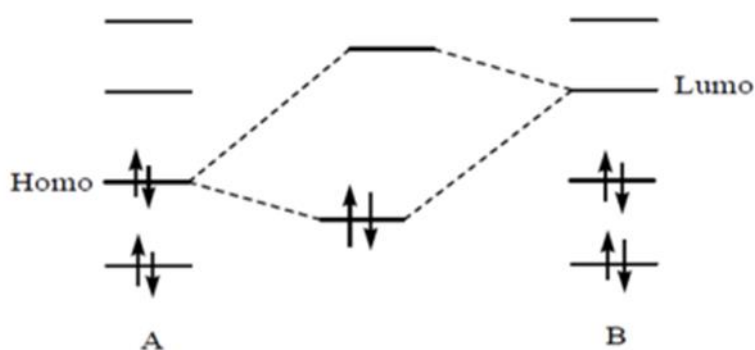


Figure II.1 : Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO

Deux orbitales moléculaires, appelées orbitales frontières, jouent un rôle particulier :

- **HOMO** (Highest Occupied Moléculaire Orbital) Traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons [23].
- **LUMO** (Lowest Unoccupied Moléculaire Orbital) Traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons. Dans le cas de l'éthylène, l'orbitale π joue le rôle d'HOMO et l'orbitale π^* joue le rôle de LUMO [23].

II 6.5.2. Descripteurs globaux de réactivité dérivant de la DFT

La Théorie de la fonctionnelle de la densité conceptuelle (notée DFT) est définie comme la théorie de la réactivité chimique, qui, à partir du point de vue de la densité électronique uniquement, vise à extraire des principes (et concepts) chimiques importants de la DFT [24].

La DFT est fondée sur le principe variationnel. En effet, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique. Les descripteurs globaux qui sont entre autre l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η) et l'indice de l'électrophile (ω) ont été calculés en utilisant les énergies des orbitales frontières E_{HOMO} (comme l'énergie d'ionisation) et E_{LUMO} (comme l'affinité électronique). Ces descripteurs sont indépendants de l'espace, donc ils prennent la même valeur en tout point du système auquel ils se rapportent. Ils permettent donc de décrire la stabilité ou la réactivité globale d'une molécule. Le potentiel électrochimique (μ) qui est un descripteur global, est lié à l'électro-philicité et la nucléophilie d'une molécule. Il est l'inverse de l'électronégativité de Mulliken (χ). En tenant compte des énergies de la HOMO et de la LUMO correspondant au théorème de Koopmans, le potentiel électrochimique peut être en fonction de l'énergie du potentiel d'ionisation (PI) et de

la première affinité électronique (AE) comme suit [25]:

$$\mu = \frac{1}{2}[PI + AE] = \frac{1}{2}[E_{HOMO} + E_{LUMO}] = -\chi \quad \text{II.9}$$

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

$$\eta = \frac{1}{2}[E_{HOMO} - E_{LUMO}] \quad \text{II.10}$$

La question posée est ainsi de savoir combien un électrophile pouvait acquérir d'électrons, s'il était immergé dans une mer d'électron libre. La valeur du nombre d'électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découlerait, permettrait de comparer le pouvoir électrophile de deux espèces. Soit donc un électrophile, la variation de son énergie électronique lors d'un transfert de charge à potentiel externe constant [25].

La mollesse (s) est donnée par l'équation :

$$s = \frac{1}{\eta} \quad \text{II.11}$$

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

L'électrophilicité est définie par la capacité d'une molécule à se lier fortement à une entité nucléophile par un transfert d'électrons. Autrement-dit c'est la capacité d'acquérir des électrons pour se stabiliser [25]

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad \text{II.12}$$

II 6.5.3. Analyse NBO (Natural bond orbital)

L'objectif de la méthode NBO est de proposer un schéma de partition de l'espace fonctionnel associé à la fonction d'onde permettant de décrire la structure électronique de la molécule à l'aide du formalisme simple proposé par Lewis:

- Doublets d'électrons de cœur
- Doublets non liant dans la couche de valence
- Doublets de liaison résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons situés dans des orbitales hybrides.

L'information sur laquelle se fait la partition est contenue dans la fonction d'onde moléculaire et par conséquent des écarts à l'idéalité de la structure de Lewis sont attendus et devront pouvoir être décrits par la méthode NBO [26].

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

$$E(2) = E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{E_i - E_j} \quad \text{II.13}$$

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

II 6.5.4. Analyse de Population de Mulliken

En 1955, Mulliken propose une première approche pour le calcul de charges partielles.

L'approche qu'il propose à l'époque se distingue par sa simplicité numérique et conceptuelle et reste l'une des plus utilisées aujourd'hui. La charge de Mulliken portée par l'atome est définie comme la différence entre la population électronique de l'atome isolé (Z_i) et celle de l'atome au sein de la molécule. Cette dernière est définie comme la somme des électrons situés dans les orbitales atomiques centrées sur i et la moitié des électrons situés dans les orbitales moléculaires construites à partir d'orbitales atomiques centrées sur i [28]. Donnée par la formule:

$$q_i = Z_i = [\sum (DS) + \frac{1}{2} \sum_{\mu \in i} \sum_{\nu} u_{\mu\nu}] - (DS)_{uv} \quad \text{II.14}$$

Où

S : est la matrice des recouvrements,

D : est la matrice densité et μ : désigne une fonction de base quelconque (la somme des fonctions $\mu \in i$ correspond à la base décrivant l'atome (i)).

Les résultats de l'analyse de Mulliken sont très dépendants des bases utilisées pour la description des orbitales atomiques. Mulliken lui-même ne reconnaît que cette instabilité constitue une sé-

rieuse limitation à sa méthode. , l'analyse de Mulliken se montre peu dépendante de la corrélation électronique puisqu'elle conduit à des résultats similaires quel que soit la méthode de calcul utilisée (Hartree-Fock, B3LYP, MP2, QCISD) [28].

La supposition fondamentale utilisée par le plan de Mulliken pour diviser la fonction d'onde est que le recouvrement est partagé de façon égale. Cela ne reflète pas l'électronégativité des éléments individuels. Cependant, elle donne une idée sur le partage de la fonction d'onde et elle s'est avérée très efficace pour les petites bases de calculs. Pour les bases de calculs larges, les résultats ne sont pas raisonnables. Cela est dû à la fonction diffuse qui décrit les atomes. Cette analyse sous-estime aussi la séparation de la charge dans les systèmes comprenant des liaisons ioniques. En dépit de ces déficiences, la population de Mulliken est très populaire et une des raisons c'est sa facilité de se mettre en exécution et donc valable d'être mis dans plusieurs programmes de calculs. Probablement la raison la plus importante de popularité est le fait qu'elle est facile à comprendre. Cela est le grand avantage par ce que l'analyse de la population est souvent utilisé dans le but de comprendre la chimie plutôt que la prédiction qualitative des résultats expérimentaux [29].

II 6.5.5. Grandeurs thermodynamiques

L'un des principaux objectifs de la chimie computationnelle est de reproduire certaines données expérimentales d'un système macroscopique telles que les constantes d'équilibre, les constantes de vitesse, etc... Mais, l'exécution d'un calcul théorique s'effectue généralement sur un système microscopique (une seule molécule par exemple) souvent inaccessible expérimentalement. Le lien entre l'échelle atomique et l'échelle macroscopique s'établit à travers la thermodynamique statistique.

Références bibliographiques

- [1] I, abdelmalek, Étude par modélisation moléculaire du complexe d'inclusion de caracole avec bêta-cyclo dextrine, thèse de doctorat, Université 8 mai 1954 Guelma ,2017
- [2] Corrosion Science Volume 50, Issue 11, November 2008, Pages 2981-2992 the use of quantum chemical methods in corrosion inhibitor studies
- [3] Journal of Modern Physics > Vol.11 No.2, February 2020 Natural Extension of the Schrödinger Equation to Quasi-Relativistic Speeds
- [4] <https://www.lct.jussieu.fr/pagesperso/toulouse/publications/LeiTou-AC-14>
- [5] <https://www.math.univ-toulouse.fr/~cnegules/Article/CoursSchroedinger>
- [6] Thierry Jecko IRMAR, Université de Rennes I, Campus Beaulieu, F-35042 Rennes Cedex, France thierry.jecko@univ-rennes1.fr [http : //perso.univ-rennes1.fr/thierry.jecko/](http://perso.univ-rennes1.fr/thierry.jecko/) 09-12-2004
- [7] The Born-Oppenheimer approximation Francisco M. Fernández * INIFTA (CONICET, UNLP), División Química Teórica Blvd. 113 S/N, Sucursal 4, Casilla de Correo 16, 1900 La Plata, Argentina
- [8] J.Rival, (1999). CHAPITRE 5 Les molécules diatomiques. In Éléments de chimie quantique: A l'usage des chimistes (pp. 93-125). Les Ulis: EDP Sciences.
<https://doi.org/10.1051/978-2-7598-0270-8.c012>
- [9] D. R. Hartree, Proc. Cambridge Philos. Soc. 1928, 24, 8
- [10] B. Fatima, Etude ab-initio des propriétés physiques des composés MgY_2Se_4 et $MgIn_2S_4$, mémoire du projet de fin d'étude master, Université Amar Telidji Laghouat, 2019.
- [11] B.Cardey, Étude théorique des mécanismes d'oxydation de thiols en milieu d'intérêt biologique, Biochimie [q-bio.BM]. Université de Franche-Comté, 2007. Français. ffNNT : ff. fftel-00435559
- [12] M. Diawara, Modélisation DFT des propriétés catalytiques de la Céline utilisée comme matériaux d'interface dans les Piles à Combustible à Oxyde Solide (SOFC). Chimie théorique et/ou physique, Université Paris sciences et lettres, Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB), 2019. Français. ffNNT, ,2019PSLECO29ff. fftel-03196039f
- [13] R, Mohamed. Etude par modélisation moléculaire du complexe d'inclusion de 3,3'-diaminodiphenylsulphone avec la β -cyclodextrine, Thèse de Doctorat, Université 8 mai 1945 Guelma, 2015.
- [14] C. Stampfl* and C. G. Van de Walle functional calculations for III-V nitrides using the local-density approximation and the generalized gradient approximation. Physical Review B,

59(8), 5521–5535. doi:10.1103/physrevb.59.552

[15] B, Azzedine, Calcul ab-initio des propriétés structurales et élastiques du CuSc et CuPd mémoire de fin d'études, Universitaire Bordj Bou Arreridj, 2019.

[16] D, Noureddine Composés Hybrides : Synthèse, Structure, Topologie et Densité Electronique des Liaisons Hydrogène, Thèse doctorat, Laboratoire CRM2 Université de Nancy 1, 2013

[17] <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Theorie-de-la-fonctionnelle-de-la-densite-page-4.html>

[18] A.Salma, Détermination des interactions dans les systèmes moléculaire à base de bipyridine, Thèse de doctorat, Université de 8 Mai 1945 Guelma, 2022

[19] B.Feriel, S. Nouhed, Etude comparative par la méthode DFT du complexe d'inclusion du zaltoprofène avec la bêta-cyclodextrine et la cucurbit 7urile, Mémoire de fin d'études Master II, 2021.

[20] C.Nesrine, C.Nor el houda, Réactivité et interactions intermoléculaires dans le système émodine @ β -Cyclodextrine, mémoire du projet de fin d'études Master, 2022.

[21] K. Rayene, Etude des interactions non covalentes dans le système supramoléculaire Thymoquinone/Hydroxypropyl- β -cyclodextrine avec la DFT-D, Thèse de Doctorat, Université 8 mai 1945 Guelma, 2023.

[22] <https://new.societechimiquedefrance.fr/wp-content/uploads/2019/12/2007-305-fev-p.31-Vivien>.

[23] https://www.unilim.fr/pages_perso/jean.debord/model/model

[24] G Hoffmann. Mise au point de nouveaux descripteurs théoriques pour la réactivité chimique. Chimie théorique et/ou physique. Normandie Université, 2020. Français. ffNNT : 2020NORMR042ff. fftel-03123326f.

[25] C.Nesrine, C.Nor el houda, Réactivité et interactions intermoléculaires dans le système émodine @ β -Cyclodextrine, mémoire du projet de fin d'études Master, 2022.

[26] A.KHADIDJA, Structures et Propriétés des Carbohydrates Substitués, THESE DE doctorat, universite djillali liabesfaculte des sciences exactes sidi bel-abbès, 2017.

[27] P. Politzer; Mulliken, R. S. J. Chem. Phys., 55, 5135-5136., 1971

[28] Stephanie Labouille Essafi. Etudes Théoriques de Nouvelles Réactions Organométalliques : de la Catalyse à l'Or à la Chimie des Lanthanides Divalents. Chimie. Ecole Polytechnique, 2012. Français. ffNNT : ff. fftel-01251520f.

[29] H. Meriem, Etude des aspects théoriques de la conversion des petits hydrocarbures en milieu acide : Corrélation entre hydroisomérisation, hydrocraquage et hydrotraitement, these de doctorat, université el hadj lakhdar batna, 2012.

[30] Vanessa Riffet. Interactions non-covalentes et propriétés physico-chimiques de petits systèmes biologiques : approches théoriques. Chimie. Ecole polytechnique, 2014. Français.
ffNNT : ff. fftel01084858f

[31] S. Kenouche, A. Belkadi , R. Djebaili , N. Melkemi , High regioselectivity in the amination reaction of isoquinolinequinone derivatives using conceptual DFT and NCI analysis, Journal of Molecular Graphics and Modelling *104*, 107828. *doi:10.1016/j.jMGM.2020.107828*.



Chapitre III
Calculs, Résultats et
Discussions



III 1. Introduction

L'Hydroxypropyl- β -Cyclodextrine (Hp- β -CD) est un des représentants les plus connus des dérivés hydroxylés en raison de ses propriétés d'amorphisation, de sa grande solubilité dans l'eau (>600 mg/ml), de son faible coût et de sa faible toxicité. Dans ce travail, Hp- β -CD a été utilisé comme molécule hôte.

La molécule invitée est l'édaravone (EV), elle possède un certain nombre de rôles importants dans le corps humain. C'est un piègeur de radicaux libres et un agent neuroprotecteur doté de propriétés antioxydantes. L'édaravone agit pour éliminer les espèces réactives de l'oxygène, qui ont été impliquées dans des troubles neurologiques, tels que la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et l'ischémie cérébrale [1].

Les étapes suivies pour étudier le complexe d'inclusion EV@ Hp- β -CD de stœchiométrie (1 :1). Sont les suivantes:

La structure initiale EV (Figure III.1.a) a été construite à l'aide de l'interface graphique de HyperChem 8.0 [2]. La structure de Hp- β -CD (Figure III.1.b) a été extraite du logiciel ChemBio3D Ultra (version 18.0, Cambridge software) [3], ensuite, les structures EV ainsi que celle de Hp- β -CD ont été optimisées par la méthode DFT/B3LYP/6-31G(d) implémentée dans le logiciel Gaussian09 [4]. La visualisation des résultats de calcul est réalisée à l'aide de l'interface graphique Gaussview06 [5].

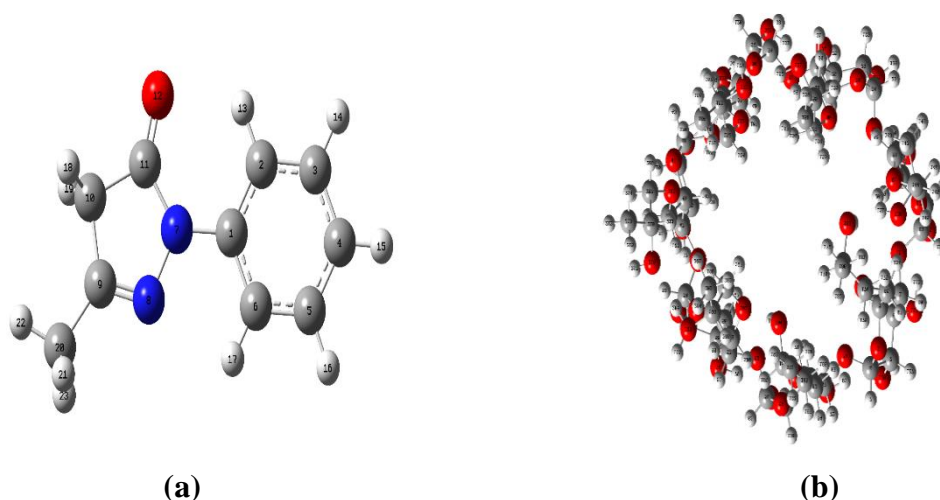


Figure III.1: Les structures géométriques de EV (a), (Hp- β -CD) (b) optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d).

III 2. Procédure de l'inclusion

Pour former le complexe d'inclusion, la structure optimisée EV, a été introduite dans le Centre de la cavité Hp- β -CD déjà optimisée selon deux orientations A et B.

- ❖ **L'orientation A:** dans laquelle EV pénètre par le groupement aromatique de formule brute C_6H_5-R dans la cavité large (hydroxyles secondaires) de Hp- β -CD est appelé complexe «CA».
- ❖ **L'orientation B:** dans laquelle EV pénètre par le groupement méthyl CH_3 dans la cavité large (hydroxyles secondaires) de Hp- β -CD est appelé complexe «CB»
- ❖ Le centre de masse EV est placé au centre référentiel xyz, de tel sorte que le centre de la cavité Hp- β -CD soit situé à l'origine du référentiel, O (0, 0,0). Après génération des deux modèles des complexes, ils sont optimisés par la même méthode B3LYP/6-31G(d) sans aucune restriction (Figure III.2).
- ❖ En fin la recherche de la structure du complexe le plus stable et l'analyse des résultats.
- ❖ Tous nos complexes ont été traités en phase gazeuse.

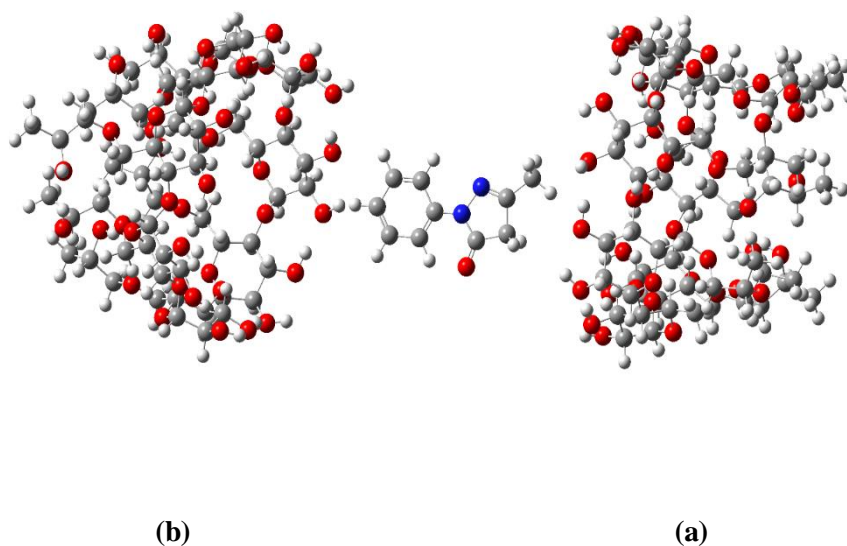


Figure III.2: Les deux orientations de l'EV (a) et (b) respectivement pour les Complexes CA et CB.

III 3. Résultats et discussions

III 3.1.1. Energies de complexation (ΔE)

L'énergie de complexation $\Delta E_{\text{complexation}}$ est une grandeur déterminant la stabilité d'un complexe d'inclusion, elle est calculée selon la formule suivante:

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{Hp-}\beta\text{-CD Isolée}} + E_{\text{EV}})$$

Où :

E_{complexe} : L'énergie du complexe.

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

E_{EV} : L'énergie de la molécule invitée avant la complexation.

III 3.1.2. Energies d'interaction

Les énergies d'interaction sont calculées en utilisant la formule suivante:

$$\Delta E_{\text{interaction}} = E_{\text{complexe}} - (E^{\text{SP}}_{\text{hôte}} + E^{\text{SP}}_{\text{invitée}})$$

Où :

$E^{\text{SP}}_{\text{hôte}}$: Énergie single point de Hp- β -CD à partir du complexe optimisé.

$E^{\text{SP}}_{\text{invitée}}$: Énergie single point d'EV à partir du complexe optimisé.

E_{complexe} : Énergie du complexe.

III 3.1.3. Energies de déformations

Les énergies de déformations sont calculées en utilisant la formule suivante:

$$\Delta E_{\text{Déf (composant)}} = E_{\text{composant}}^{\text{SP}} - E_{\text{composant}}^{\text{opt}}$$

Où:

$E_{\text{composant}}^{\text{opt}}$: Énergie du composant libre.

$E_{\text{composant}}^{\text{SP}}$: Énergie single point du composant pris à partir du complexe optimisé.

III 3.1.4. Moment dipolaire (D)

La notion de moment dipolaire intervient pour décrire l'origine du rayonnement des systèmes ainsi que les forces de Van der Waals.

Les dimensions de moment dipolaire sont : Charge \times distance.

Les unités SI sont donc (C \times m). On utilise aussi le debye (D): 1 D = $3,33564 \times 10^{-30}$ Cm.

III 3.1.5. Propriétés thermodynamiques

L'étude des paramètres thermodynamiques, telles que la variation d'enthalpie (ΔH°), la variation d'entropie (ΔS°) et d'enthalpie libre (ΔG°) est importante pour la compréhension et la conception des processus chimiques.

Les grandeurs thermodynamiques des complexes étudiés, calculées par la fonctionnelle B3LYP/6-31G(d) dans la phase gazeuse, ainsi que les énergies stabilisantes sont récapitulées dans le tableau III.1.

Tableau III.1: Différentes composantes énergétiques des complexes d'inclusion CA, CB obtenues à partir de EV @ Hp- β -CD.

| Energie (kcal/mol) | EV | Hp- β -CD | CA | CB |
|--|------------|-----------------|-------------|-------------|
| E | -358804,44 | -3531098,67 | -3889914.18 | -3889914,20 |
| ΔE | | | -11,08 | -11,10 |
| $\Delta E_{\text{Déf}}(\text{Hp-}\beta\text{-CD})$ | | | 10.16 | 3.21 |
| $\Delta E_{\text{Déf}}(\text{EV})$ | | | 0.10 | 1.43 |
| $\Delta E(\text{interaction})$ | | | -20.23 | -12.88 |
| D (Debye) | 3.40 | 5.78 | 6.15 | 7.50 |
| ΔH | -358682,33 | -3529867,93 | -3888558,92 | -3888738,12 |
| ΔS | 0,101140 | 0,545842 | 0,602007 | 0,603179 |
| ΔG | -358804,44 | -3530030,07 | -3888737,82 | -3888738,12 |

D'après le tableau III.1 ci-dessus, les constatations suivantes peuvent être tirées:

- ❖ Les valeurs des énergies de complexation E (kcal/mol) du complexe CA (-3889914.18) et (-3889914,20) du complexe CB sont toutes négatives ce qui justifie que la molécule EV peut former des complexes d'inclusion stables avec Hp- β -CD; ces complexes sont thermodynamiquement favorables.
- ❖ Les énergies de complexation ΔE (kcal/mol) sont comprises entre -11,08 et -11.10 kcal/mol, pour les complexes CA et CB respectivement, ce qui renseigne sur la coexistence de ces deux complexes d'inclusion avec une légère stabilité du complexe CB.

- ❖ La déformation intervient à la stabilité des complexes d'inclusion, les résultats montrent que la déformation de Hp- β -CD est plus grande que la déformation de EV dans les deux complexes, avec une valeur de 10.16kcal et 3.21kcal dans les complexes d'inclusion CA et CB respectivement. Ceci confirme que la grande déformation de la structure de Hp- β -CD joue un rôle important dans l'augmentation de la stabilité.
- ❖ Le complexe d'inclusion possédant une énergie d'interaction $\Delta(\text{interaction})$ plus négative et qui est égale à -20.23kcal est le complexe CA comparant avec le complexe CB avec une énergie d'interaction de -12.88 kcal.
- ❖ Le moment dipolaire du complexe d'inclusions CB est supérieur à celui du moment dipolaire du complexe d'inclusion CA, alors le complexe d'inclusion CB est plus polaire que le complexe d'inclusion CA avec une différence de 1.35 Debye, donc il est plus stable ce qui confirme les résultats des énergies de complexation.
- ❖ La variation d'enthalpie ΔH (kcal/mol) de EV est de -358804,44 kcal/mol, alors que celle de Hp- β -CD elle est égale à -3530030,07 kcal/mol. alors que les valeurs de ΔH des complexes CA et CB sont égales à -3888737,82 et -3888738,12 kcal/mol respectivement. Elles sont négatives donc la formation des complexes est exothermique.
- ❖ La variation d'entropie ΔS (kcal/mol) est augmentée pour les deux complexes CA et CB et les valeurs de l'énergie libre ΔG est inférieur à zéro, ces résultats indiquent que la formation des complexes CA et CB est un processus spontanée.

III 3.1.6. Energies des Orbitales Moléculaire Frontière (OMF) et les descripteurs globaux de réactivité

Le tableau III.2 regroupe l'écart énergétique entre les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO des complexes d'inclusion d'EV@ Hp- β -CD et les valeurs des descripteurs globaux de réactivité dans la phase gazeuse.

Tableau III.2: Résultats des calculs des énergies HOMO-LUMO et des descripteurs de réactivité globale optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d) des deux complexes d'inclusion.

| Energie (électronVolt) | EV | Hp- β -CD | CA | CB |
|-------------------------|-------|-----------------|-------|-------|
| E_{HOMO} | -5,70 | -5,9 | -5,70 | -5,42 |
| E_{LUMO} | -0,81 | 0,54 | -0,81 | -0,54 |
| ΔE (HOMO- LUMO) | -4,89 | -6,44 | -4,89 | -4,88 |
| μ | -1,30 | -1,07 | -1,30 | -1,19 |
| \square | 1,30 | 1,07 | 1,30 | 4,88 |
| S | -1,02 | -0,78 | -1,02 | -1,02 |
| η | -0,98 | -1,29 | 0,98 | -0,98 |
| ω | -0,83 | -0,74 | -0,83 | -0,69 |

❖ La modification de l'écart énergétique $E_{\text{HOMO-LUMO}}$ dans chaque modèle explique qu'un transfert de charge intermoléculaire a été effectué au sein du système moléculaire étudié.

Pour le complexes CA, les orbitales frontières HOMO/LUMO se situent respectivement vers (-5,70/-0,81) eV avec une différence d'énergie $E_{\text{HOMO-LUMO}}$ de l'ordre de -4,89eV. Tandis que les résultats issus du complexe CB, fournit une différence d'énergie entre les deux orbitales frontières ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) égale à -4,88 eV.

Il est notable que les interactions frontières seront d'autant stabilisantes que l'écart énergétique $E_{\text{HOMO-LUMO}}$ est plus grand. A cet effet, ces résultats permettent de prédire que les complexes CA et CB ont la même grandeur de stabilité cela est en bon accord avec les résultats d'énergies de complexation ΔE .

- ❖ Le potentiel chimique μ négatif détermine la stabilité des deux orientations
- ❖ La dureté globale (η) valeur pour les deux complexes CA et CB est égale à 0,98 et -0,98, caractérise la résistance du nuage d'électrons moléculaires à la déformation lors de grandes perturbations.
- ❖ Le paramètre d'électronégativité (\square) a augmenté dans l'orientation B.
- ❖ La valeur de l'électrophilicité (ω) de l'orientation B est plus élevée que la valeur de l'électrophilicité de l'orientation A. À partir de ces résultats, nous pouvons conclure que l'orientation B est qualifiée de complexe le plus électrophilique.

III 3.2. Structures des complexes optimisés

Dans la (Figure III.3), nous avons illustré les structures géométriques des complexes CA et CB. Les structures des complexes CA et CB sont obtenus après optimisation par la méthode B3LYP/6-31G(d).

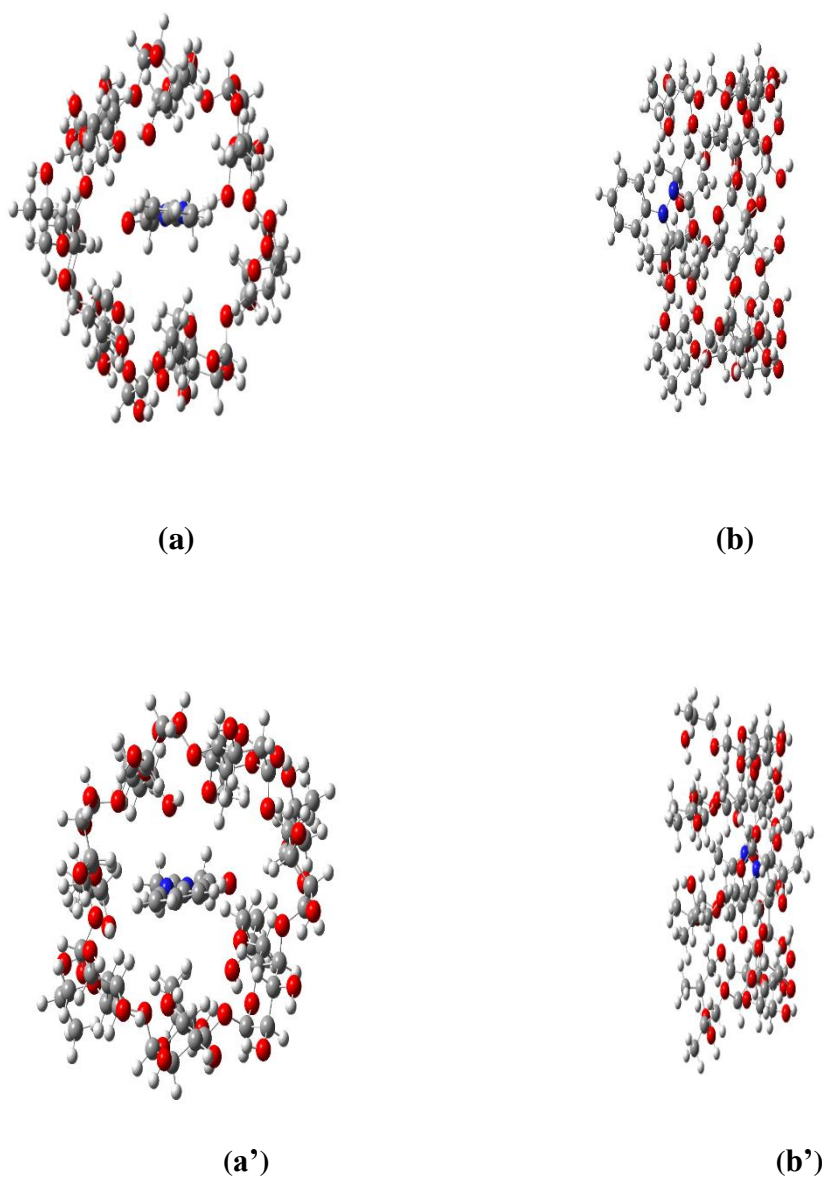


Figure III.3: Vue supérieure (a, a') et latérale (b, b') des structures optimisées pour les complexes les plus stables obtenues par la méthode B3LYP/6-31G(d).

III 3.3. Transfert de charge

Les interactions de transfert de charge jouent un rôle important dans la stabilisation des complexes d'inclusion. Les charges de Mulliken des atomes de EV isolée et dans les complexes CA et CB, sont calculées par la méthode B3LYP/6-31G(d) et la méthode des orbitales atomiques naturelle (NBO) dans la phase gazeuse. Les résultats sont résumés dans le tableau (III.3).

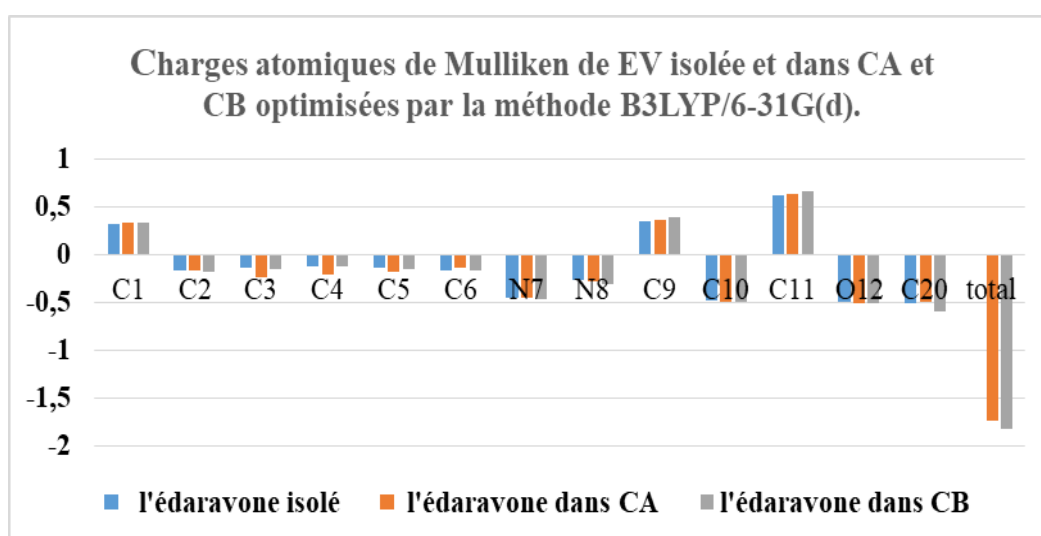
Tableau III.3: Charges atomiques de Mulliken de l'édaravone isolée et dans les complexes CA et CB optimisées par les méthodes B3LYP/6-31G(d) // NBO.

| | l'édaravone isolée | l'édaravone dans CA | l'édaravone dans CB |
|-------|------------------------|------------------------|------------------------|
| C1 | 0,321320 //0,335958 | 0,331245//0,325144 | 0,323786 // 0,320408 |
| C2 | -0,173765// -0,2177795 | -0,170089// -0,172055 | -0,184352 // -0,179225 |
| C3 | - 0,145799// -0,138249 | -0,236583//0,146865 | -0,160409 // -0,150287 |
| C4 | -0,122286// -0,127946 | -0,208747 // -0,122423 | -0,126628 // -0,127420 |
| C5 | - 0,140859// -0,139115 | -0,184894// -0,148956 | -0,156136 // -0,154137 |
| C6 | -0,163524// -0,156768 | -0,148056// -0,170189 | -0,176327 // -0,181933 |
| N7 | -0,452960// -0,428793 | -0,459563// -0,435646 | -0,464852 // -0,456466 |
| N8 | -0,273255// -0,290850 | -0,290036// -0,348592 | -0,305780 // -0,306896 |
| C9 | 0,341491//0,326016 | 0,360817 // 0,411346 | 0,379831 // 0,377822 |
| C10 | -0,478267// -0,459627 | -0,494031// -0,507385 | -0,500742 // -0,532047 |
| C11 | 0,618749//0,610555 | 0,62853 //0,682784 | 0,651895// 0,640291 |
| O12 | -0,49605 // -0,519529 | -0,512063// -0,539487 | -0,516211// -0,517673 |
| C20 | -0,511850// -0,506347 | -0,502324// -0,560312 | -0,595858 // -0,589912 |
| total | 0,00000//0,000000 | -1,737738// -1,289954 | -1,831783// -1,857475 |

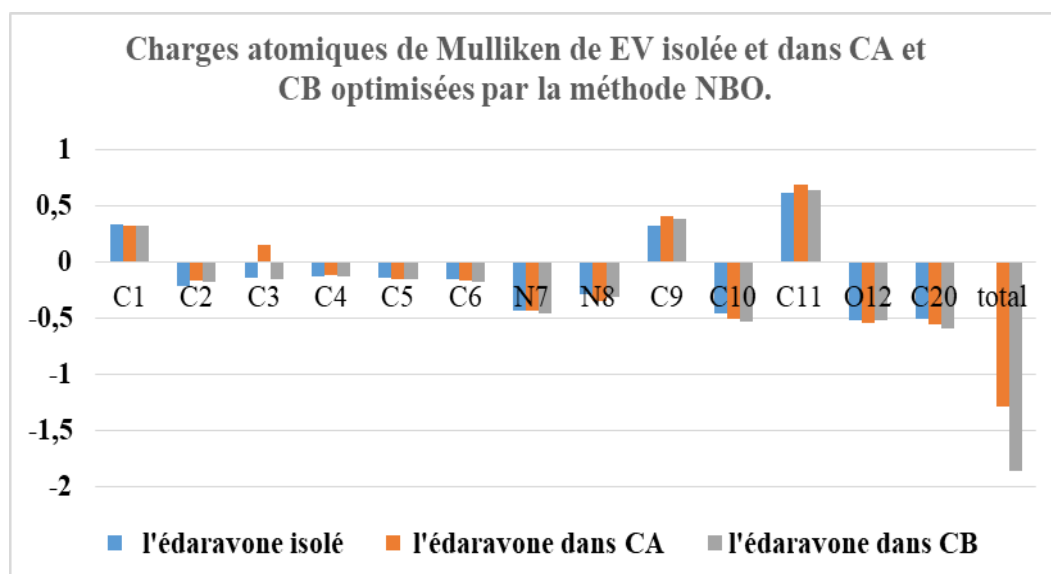
D'après le tableau ci-dessus nous constatons que :

- ❖ Les charges sont dépendantes de l'ensemble de base et de la méthode choisie.
- ❖ Les résultats obtenus par la méthode B3LYP/6-31G(d) et la méthode des orbitales atomiques naturelle NBO montrent que les charges les plus positives sont localisées sur les atomes de carbone et les charges les plus négatives sont localisées sur les atomes d'oxygène
- ❖ Pour voir le changement de densité d'électrons, nous comparons les charges de l'invité libre avec celles dans les complexes d'inclusion.

- ❖ La répartition des charges calculées par l'approche NBO et B3LYP/6-31G(d) révèle que les charges de certains atomes sont plus négatives et d'autres sont plus positives dans les complexes que ceux dans l'édaravone isolée.
- ❖ Cela signifie que lorsque la molécule invitée interagit avec HP- β -CD, il se produit un changement de distribution de charges dont le total est égal à -1,737738 et -1,831783 pour les complexes CA et CB, respectivement obtenu par le calcul B3LYP/6-31G(d) et un changement de distribution de charges dont le total est égal à -1,289954 et -1,857475 obtenu par l'approche NBO.



FigureIII.4: Charges atomiques de Mulliken de EV isolée et dans les complexes CA et CB optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d).



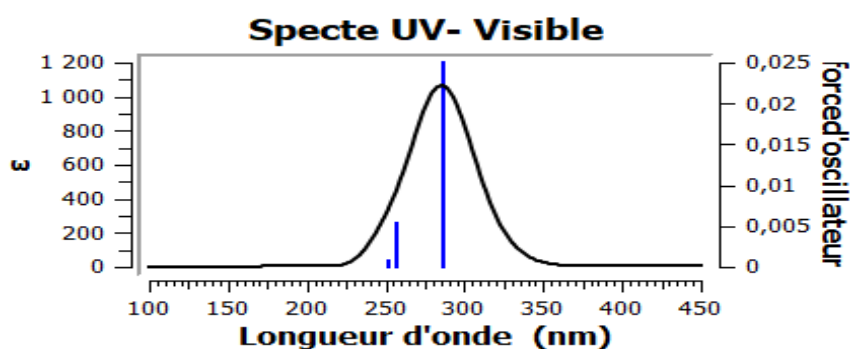
FigureIII.5: Charges atomiques de Mulliken de EV isolée et dans les complexes CA et CB optimisées par la méthode NBO.

III 3.4. Analyse spectroscopique

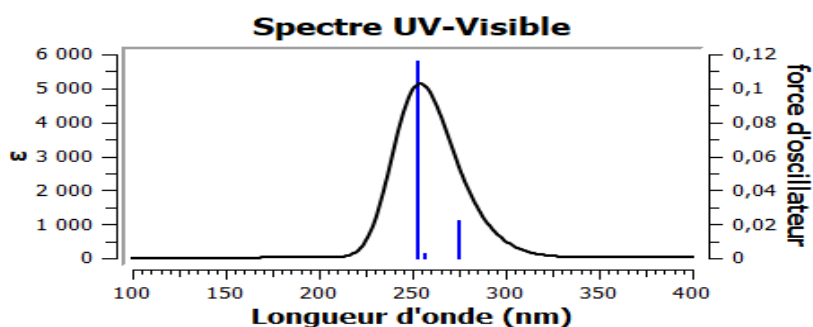
III 3.4.1. Spectroscopie UV-visible

La théorie de la fonction de densité dépendante du temps (TD-DFT) permet d'obtenir les configurations et les énergies des états excités produits par les transitions électroniques.

En ce qui concerne la spectroscopie UV-visible, cette technique peut nous donner des renseignements sur les éléments. Les transitions électroniques entre un hôte et un invité se produisent. Ainsi, nous avons utilisé la théorie TD-DFT dans le niveau théorique B3LYP/6-31G(d). En utilisant des structures optimisées afin de calculer les transitions électroniques et leurs énergies correspondantes. Quant aux composés organiques, on peut mesurer les transitions électroniques par spectroscopie UV visible, à condition qu'elles se produisent dans l'intervalle de l'ultraviolet ou du visible du spectre électromagnétique de la substance. En effet, les électrons de la plus haute orbitale moléculaire (HOMO) d'une liaison sigma peuvent être excités vers la plus basse orbitale moléculaire non-occupée (LUMO) de cette même liaison.



(a)



(b)

Figure III. 6: Les spectres d'absorption obtenus par la méthode B3LYP/6-31G(d) des complexés CA (a) et CB (b).

D'après les figures précédentes, chaque complexe présente un spectre différent:

Le complexe CA présente une absorption maximale à 287.09 nm, avec une force d'oscillateur de 0.025 alors que l'absorption maximale du complexe B est obtenue à 252.66 nm ($f = 0.1153$).

Tableau III.4: Différentes transitions électroniques impliquées dans les complexes EV@ Hp- β -CD obtenues par la méthode (TD-DFT) / (B3LYP/6-31G) (d).

| Complexe | | E (eV) | f | Transition électronique | Contribution(%) |
|----------|--------------|--------|-------|-------------------------|-----------------|
| CA | Etat excité1 | 4,32 | 0,03 | H→L | 98,06 |
| | Etat excité2 | 4,83 | 0,01 | H-15→L+1 | 2,64 |
| | | | | H-9→L | 5,33 |
| | | | | H-3→L | 3,06 |
| | | | | H→L+1 | 2,47 |
| | Etat excité3 | 4,93 | 0,001 | H-2→L | 97,80 |
| CB | Etat excité1 | 4,51 | 0,02 | H→L | 90,53 |
| | | | | H→L+1 | 7,78 |
| | Etat excité2 | 4,82 | 0,002 | H-11→L | 4,31 |
| | | | | H-6→L | 5,53 |
| | Etat excité3 | 4,91 | 0,12 | H-7→L | 3,23 |
| | | | | H-6→L | 5,91 |
| | | | | H→L+1 | 44,43 |
| | | | | H→L+2 | 30,97 |

D'après le tableau ci-dessus nous observons trois bandes d'énergie pour chaque complexe:

Pour le complexe CA:

- ❖ **L'état excité1:** ($E=4,32\text{eV}$) avec une force d'auxiliaire ($f=0,03$) qui est principalement associée à une transition de type HOMO à LUMO (98.06%). Cette transition est attribuée à un transfert de charge intermoléculaire de l'édaravone vers la Hp- β -CD.
- ❖ **L'état excité2:** ($E=4.83\text{ev}$) et avec une force d'auxiliaire ($f=0,01$), elle est principalement associée à la transition de l'orbitale HOMO-9 vers l'orbitale LUMO avec un taux de participation de (5.33%).
- ❖ **L'état excité3:** ($E=4.93\text{eV}$) avec une force d'auxiliaire ($f=0,001$), la transition est produite entre HOMO-2 vers l'orbite LUMO avec un taux de participation égale à (97.80%).

Toujours dans le même tableau, on a trois bandes d'excitations pour le complexe CB.

Pour le complexe CB:

L'état excité1: ($E=4.51\text{eV}$) avec une force d'auxiliaire ($f=0,02$), qui est principalement associée à une transition de type HOMO à LUMO (%). Cette transition est attribuée à un transfert de charge intermoléculaire de l'édaravone vers la Hp- β -CD.

❖ **L'état excité2:** ($E=4.82\text{eV}$) et avec une force d'auxiliaire ($f=0,02$), elle est principalement associée à la transition de l'orbitale HOMO-6 vers l'orbitale LUMO avec un taux de participation de (5.53%).

❖ **L'état excité3:** ($E=4.91\text{eV}$) avec une force d'auxiliaire ($f=0,12$), la transition est produite entre HOMO vers l'orbite LUMO+1 avec un taux de participation égale à (44.43%)

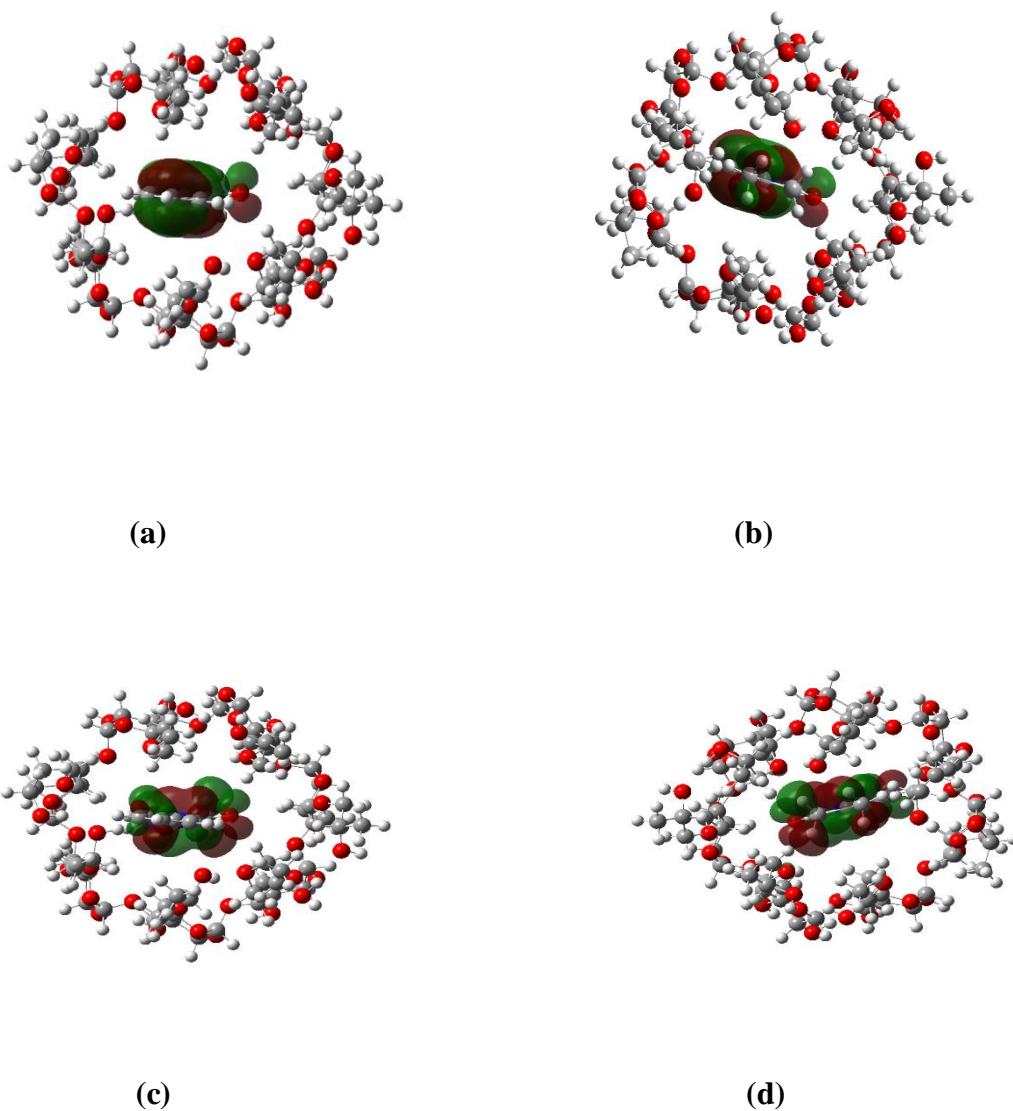
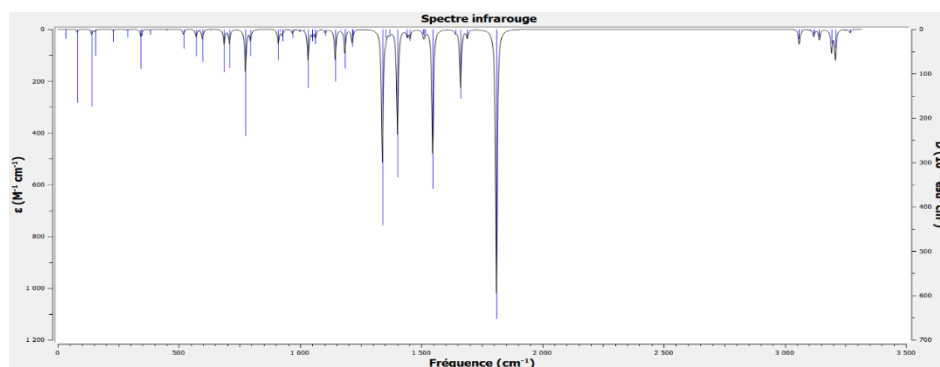


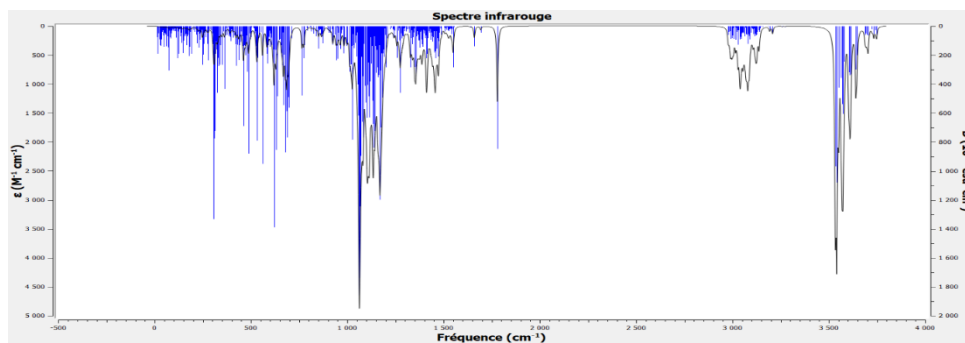
Figure III.7: Orbitales frontières HOMO-LUMO de EV@ Hp- β -CD obtenue par (B3LYP/6-31G(d)), HOMO (a) et b), LUMO (C) et (D)

III 3.4.2. Spectrophotométrie à transformée de Fourier (FT-IR)

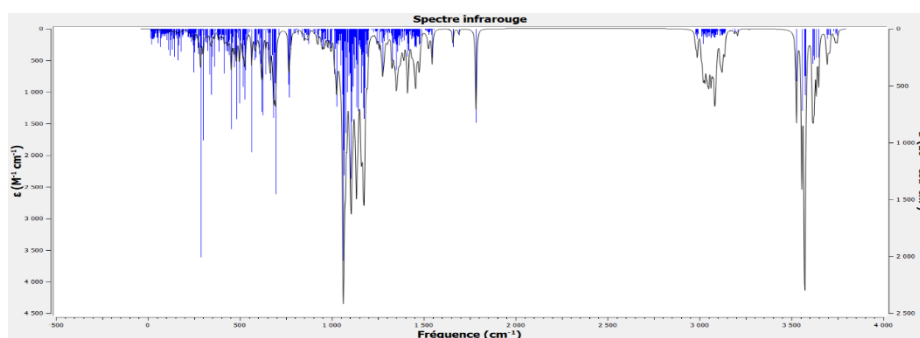
On utilise la spectrophotométrie à transformée de Fourier FTIR pour détecter la formation des complexes d'inclusion. Elle permet de confirmer l'inclusion en observant la disparition, la modification de l'intensité ou le déplacement des bandes caractéristiques.



(a)



(b)



(c)

Figure III.8 : Les spectres infrarouges de EV isolée (a), complexe CA (b) et complexe CB (c) au niveau théorique B3LYP/6-31G(d).

Tableau III.5: Fréquences de vibrations des différents groupements fonctionnels de EV avant et après complexation.

| Groupement fonctionnel | Fréquence de vibration (B3LYP/ 6-31G) | | |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------|---------|
| | EV | CA | CB |
| C ₁ -N ₇ | 1338,83 | 1355,56 | 1658,37 |
| C ₁₁ -N ₇ | 1183,84 | 1410,42 | 1410,98 |
| N ₇ -N ₈ | 1144,36 | 1145,66 | 1092,99 |
| C ₉ =N ₈ | 1688,90 | 1692,90 | 1690,20 |
| C ₁₁ =O ₁₂ | 1809,62 | 1779,58 | 1784,47 |
| C ₂ -H ₁₃ | 3269,01 | 3273,78 | 3270,15 |
| C ₄ -H ₁₅ | 3208,03 | 3183,44 | 3206,24 |
| C ₃ -H ₁₄ | 3250,45 | 3192,81 | 3190,72 |
| C ₆ -H ₁₇ | 3250,45 | 3258,62 | 3256,71 |
| C ₁₀ -H ₁₈ | 3103,13 | 3044,27 | 3044,08 |
| C ₁₀ -H ₁₉ | 3068,07 | 3109,65 | 3087,76 |
| C ₂₀ -H ₂₁ | 3058,81 | 3068,63 | 3049,60 |
| C ₂₀ -H ₂₂ | 3142,14 | 3100,56 | 3102,35 |
| C ₂₀ -H ₂₃ | 3058,81 | 3155,73 | 3166,09 |

Le tableau ci-dessus montre que les vibrations des bandes caractéristiques (C-N, N-N, C=N, C-H et C=O) de EV ont été modifiées après complexation dans Hp-β-CD.

- ❖ La vibration de la fonction C₁-N₇ est de 1338,83 cm⁻¹ avant complexation elle a augmenté jusqu'au à 1355,56 cm⁻¹ dans l'orientation A et à 1658,37 cm⁻¹ dans l'orientation B.
- ❖ La vibration de la fonction N₇-N₈ dans EV avant complexation est notée à 1144,36 cm⁻¹, elle a augmenté à 1145,66 cm⁻¹ après complexation dans l'orientation A et elle est diminuée à 1092,99 cm⁻¹ dans l'orientation B.
- ❖ La fonction C₉=N₈ a donné une bande caractéristique à 1688,90 cm⁻¹ avant complexation et elle est augmenté à 1692,90 cm⁻¹ dans le complexe CA et à 1690,20 cm⁻¹ dans l'orientation CB.
- ❖ La fonction C₁₁=O₁₂ a donné une bande caractéristique à 1809,62 cm⁻¹ avant complexation et elle est diminué à 1779,58 cm⁻¹ dans le complexe CA et à 1784,47 cm⁻¹ dans l'orientation B.
- ❖ La vibration de la fonction C₁₀-H₁₈ est enregistrée à 3103,13 cm⁻¹ avant complexation et elle a augmenté après complexation à 3044,27 cm⁻¹ pour CA et 3044,08 cm⁻¹ pour CB.

III 3.5. Interactions intermoléculaires

III 3.5.1. Analyse NBO

L'analyse NBO visait à déterminer les interactions entre les orbitales occupées et vacantes des deux partenaires, EV et Hp- β -CD. La valeur de $E^{(2)}$ influence l'intensité de l'interaction entre les donneurs et les accepteurs d'électrons, elle est plus élevée lorsque la valeur de $E^{(2)}$ est élevée. L'échange devient plus intense.

A partir des tableaux III.6 et III.7 on peut voir un grand nombre d'interactions entre les orbitales donneuses σ (donneuses) et les orbitales σ^* (X - H) (acceptrices) d'électrons et aussi entre doublets libres de l'oxygène $LP \rightarrow \sigma^*$.

Les interactions entre les orbitales donneuses et les orbitales acceptrices d'électrons sont récapitulées dans les (tableaux III.6 et III.7), ainsi que sur la (Figure III.9).

Tableau III.6: Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour le complexe CA.

| Complexe d'inclusion | Hp- β -CD donneur | EV accepteur | $E^{(2)}$ (kcal/mol) | Distance (Å) | |
|----------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------|--------------|
| CA | σ (O 183 - H 184) | σ^* (C 223 - H 234) | 0,49 | 1,23 | |
| | σ (O 183 - H 184) | σ^* (N 224 - N 225) | 0,37 | 1,03 | |
| | LP (O 101) | σ^* (C 227 - H 236) | 1,00 | 0,97 | |
| | LP (O 115) | σ^* (C 237 - H 240) | 0,76 | 0,75 | |
| | LP (O 183) | σ^* (C 223 - H 234) | 0,96 | 0,83 | |
| | LP (O 183) | σ^* (C 223 - H 234) | 0,37 | 0,79 | |
| | LP (O 183) | σ^* (C 237 - H 240) | 0,65 | 0,56 | |
| | Total | | | 4,6 | |
| | | EV donneur | Hp- β -CD accepteur | $E^{(2)}$ (kcal/mol) | Distance (Å) |
| | | σ (C 223 - H 234) | σ^* (O 183 - H 184) | 0,42 | 0,99 |
| | | σ (N 225-C226) | σ^* (O 183 - H 184) | 0,41 | 1,38 |
| | | σ (N 225-C226) | σ^* (C 152- H 153) | 0,30 | 0,81 |
| | | σ (C 228 - O 229) | σ^* (C 163 - H 164) | 1,06 | 0,86 |
| | | σ (C 228 - O 229) | σ^* (C 196 - H 197) | 0,65 | 0,87 |
| | | LP (N 225) | σ^* (O 183 - H 184) | 18,35 | 0,90 |
| | | LP (O 229) | σ^* (C 163 - H 164) | 0,43 | 1,17 |
| | | LP (O229) | σ^* (C 163 - H 164) | 0,75 | 0,74 |
| | | LP (O229) | σ^* (C 196 - H 197) | 0,72 | 0,75 |
| | Total | | | 23,09 | |

Tableau III.7: Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour le complexe CB.

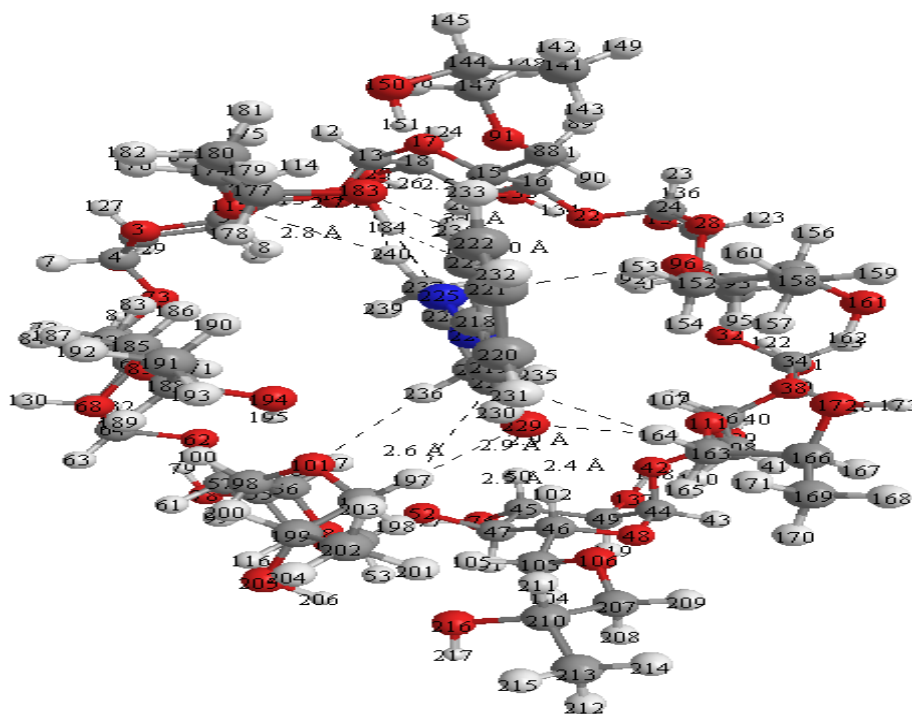
| Complexe d'inclusion | Hp- β -CD donneur | l'édaravone accepteur | $E^{(2)}$ (kcal/mol) | Distance (Å) | |
|----------------------|-------------------------|----------------------------|--|---------------------------------------|---------------------|
| CB | LP (O 11) | $\sigma^*(C 223 - H 234)$ | 0,45 | 1,06 | |
| | LP (O101) | $\sigma^*(C 227 - H 235)$ | 1,89 | 1,00 | |
| | LP (O 11) | $\sigma^*(C 227 - H 235)$ | 0,52 | 0,77 | |
| | LP (O 11) | $\sigma^*(C 227 - H 236)$ | 0,64 | 1,01 | |
| | LP (O 11) | $\sigma^*(C 227 - H 236)$ | 0,64 | 1,01 | |
| | LP (O 11) | $\sigma^*(C 227 - H 236)$ | 1,34 | 0,75 | |
| | LP (O 11) | $\sigma^*(C 237 - H 240)$ | 1,87 | 1,04 | |
| | LP (O 11) | $\sigma^*(C 237 - H 240)$ | 0,62 | 0,78 | |
| | LP (O 11) | $\sigma^*(C 237 - H 238)$ | 0,56 | 1,04 | |
| | LP (O 11) | $\sigma^*(C 237 - H 238)$ | 1,95 | 0,75 | |
| | Total | | | 9,84 | |
| | | l'édaravone donneur | Hp-Hβ-CD accepteur | $E^{(2)}$(kcal/mol) | Distance (Å) |
| | | $\sigma (C 222 - C 223)$ | $\sigma^*(C 6 - H 9)$ | 0,36 | 0,69 |
| | | $\sigma (C 222 - C 223)$ | $\sigma^*(C 14 - H 19)$ | 0,88 | 0,69 |
| | | $\sigma (C 228 - C 229)$ | $\sigma^*(C36- H 107)$ | 0,37 | 0,83 |
| | LP (O 229) | $\sigma^*(C 45 - H 50)$ | 0,47 | 1,16 | |
| | LP (O 229) | $\sigma^*(C 46 - H 102)$ | 0,70 | 0,72 | |
| Total | | | 2,788 | | |

Cas du Complexe CA

- ❖ Quand Hp- β -CD est donneur d'électrons et l'édaravone est accepteur d'électrons les orbitales donneuses de charges sont principalement des interactions de type LP $\rightarrow \sigma^*$. La plus grande interaction est observée entre LP (O 101) et $\sigma^*(C 227 - H 236)$ (1,00 Kcal/mol).
- ❖ Quand l'édaravone est donneur d'électrons et HP- β -CD est accepteur d'électrons les orbitales donneuses de charges sont des doublets libres de l'oxygène LP $\rightarrow \sigma^*$. et des interactions de type $\sigma \rightarrow \sigma^*$. La plus grande interaction est observée entre LP (N 225 et $\sigma^*(O 183 - H 184)$ (18.35 Kcal/mol).

Cas du Complexe CB

- ❖ Quand Hp- β -CD est donneur d'électrons et l'édaravone est accepteur d'électrons les orbitales donneurs de charges sont des doublets libres de l'oxygène LP, et des interactions de Van der waals.
- ❖ La plus grande interaction est observée entre LP (O 11) et σ^* (C 237 - H 238) (1.95 Kcal/mol).
- ❖ Quand l'édaravone est donneur d'électrons et Hp- β -CD est accepteur d'électrons la plus grande Interaction est observée entre σ (C 222 - C 223) \rightarrow σ^* (C 14 - H 19) (0.88 Kcal/mol).



CA

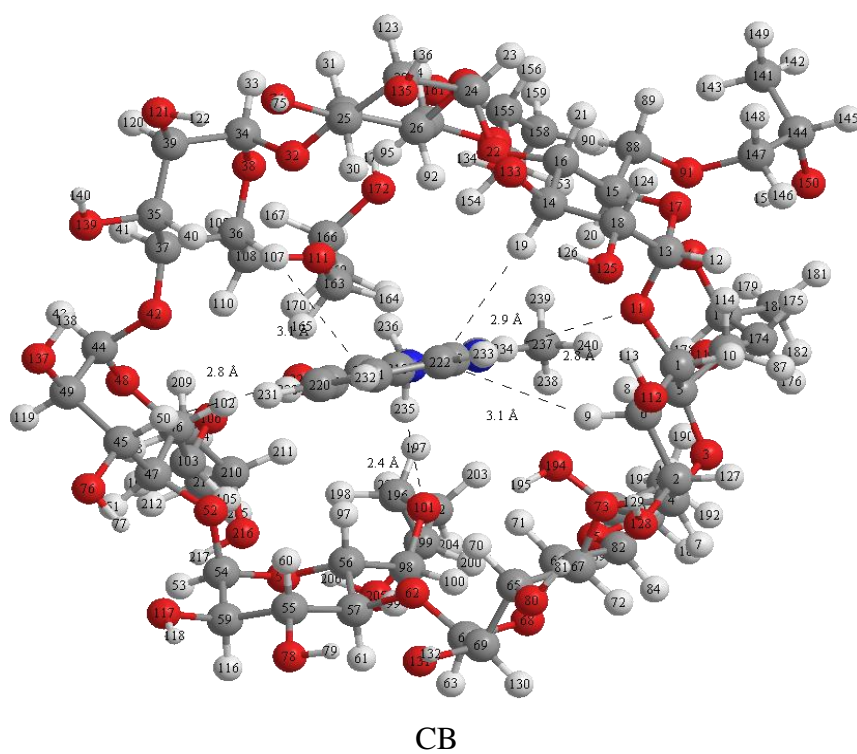


Figure III.9: Structures optimisés géométriques des complexes CA et CB optimisée par la méthode NBO. Les liaisons hydrogènes sont représentées par des lignes pointillées.

Références bibliographiques

[1] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4021>.

[2] Hyperchem, Hypercube, Inc., USA (2002) Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002. Hypercube. Inc.

[3] Chem 3D Version 6.0, Cambridge software. Windows 64. Windowing system: win 32.

[4] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, Jr J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M.J., Heyd, J., Brothers, E.N., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A.P., Burant, J.C., Iyengar, S.S, Tomasi Title Suppressed Due to Excessive Length 15 J, Cossi, M., Rega, N., Millam, N.J., Klene, M., Knox, J.E., 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., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, d., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D.J.: Gaussian 09, revision A.01 (2013).

[5] Roy D. Dennington II, Todd A. Keith and John M. Millam. Semichem, Inc. 2000-2016.



Conclusion générale



Dans ce travail, la méthode DFT avec la fonctionnelles B3LYP et la base 6-31G (d) a été utilisée pour étudier le complexe d'inclusion de L'édaravone avec l'hydroxypropyle- β -cyclodextrine (Hp- β -CD) en phase gazeuse. Les résultats d'analyses ont révélé que:

- Les valeurs des énergies de complexation sont toutes négatives ce qui justifie que EV peut former des complexes d'inclusion stables avec l'hydroxypropyle- β -cyclodextrine, d'une part et que les complexes formés sont thermodynamiquement favorables d'autre part.
- Les valeurs des énergies de complexation sont comprises entre -11,08 et -11.1 kcal/mol, pour les complexes CA et CB respectivement ce qui renseigne sur la coexistence de ces deux complexes d'inclusion avec une légère stabilité du complexe CB.
- ❖ Les valeurs des enthalpies ΔH et ΔG des complexes d'inclusions impliquent que la complexation de l'édaravone dans Hp- β -CD est thermodynamiquement favorable et se produit spontanément.
- ❖ Les énergies de complexation et d'interaction calculées sont en faveur du complexe CB où la molécule invitée est totalement encapsulée dans la cavité de la Hp- β -CD et l'étude théorique par FT-IR a confirmé cette encapsulation.
- ❖ D'un autre côté, les écarts énergétiques ΔE (HOMO-LUMO) ont montré que le complexe CB est le plus stable.
- ❖ L'étude théorique des transitions électroniques avec UV-Visible a permis de fournir des informations sur les transitions intermoléculaires existantes dans le complexe CA et CB.
- ❖ La prédiction des propriétés de liaison s'est appuyée sur l'analyse orbitale NBO, celle-ci nous a permis d'expliquer la nature et la rigidité des liaisons hydrogènes notamment altérées dans les structures des deux conformations étudiées.