

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université 08 mai 1945 guelma

Faculté des sciences departement de chimie

Département :de chimie

Option : chimie appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'optention du diplôme de

MAGISTER

**ETUDE THEORIQUE DU COMPLEXE D'INCLUSION DU
DIMETHYLAMINO-4-BENZAL PARA-NITROANILINE//
 β -CYCLODEXTRINE**

Par

Melle ELHASSASNA KAWTHÉR

Directeur de mémoire :

L.NOUAR

Jury

R.MERDES (Pr)
L.NOUAR (M.C)
M.KADRI (Pr)
A.NEMAMCHA (M.C)
F.MADI (C.C)

Université du Guelma
Université du Guelma
Université du Guelma
Université du Guelma
Université du Guelma

Président
Rapporteur
Examineur
Examineur
Invitée

Je tiens à remercier mon encadreur Mme Nouar Leïla de l'université 8 Mai 1945 Guelma, qui m'a encadré pendant ce travail. Je la remercie pour la confiance, pour sa disponibilité, sa patience et sa gentillesse.

Je remercie vivement le professeur R.Merdes de l'université 8 Mai 1945 Guelma pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Je voudrai également exprimer mes remerciements au Pr. M.Kadri et au Docteur A.Nemamacha de l'université 8 Mai 1945 d'avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à remercier aussi Mme F.Madi d'avoir accepté mon invitation.

Je tiens à remercier Mlle. Haïahem Sakina. pour leur aide et leur soutien tout au long de mon travail de thèse.

A ma mère,

A mon père,

A mon mari

A mes frères et mes sœurs,

A toute ma famille,

*A tous ceux qui m'ont soutenu et encouragé pendant
mes études.*

SOMMAIRE

	PAGE
INTRODUCTION GENERALE	01
PARTIE 1 : PARTIE THEORIQUE	
CHAPITRE 1	
LA MODELISATION MOLECULAIRE	02
I.1. I.1 Les méthodes de calculs utilisées	02
I.1.1 Méthodes quantiques	02
I.1.2 Méthodes empiriques	02
I.1.2.a Mécanique moléculaire	02
I.1.2.b Dynamique moléculaire	02
2 Les objectifs de la modélisation moléculaire :	04
I.3 La mécanique moléculaire	04
I.3.1 Fondements théoriques	04
I.3.2 Principe de la mécanique moléculaire	05
I.3.3 Les champs de force :	05
I.3.4 L'énergie stérique :	07
I.3.4.a- Energie d'interactions liées	08
I.3.4.b- Energie d'interactions non liés	12
I.3.5- La minimisation d'énergie	14
I.3.6- Les algorithmes de minimisation	15
I.3.6.a- La méthode du 1^{er} ordre "steepest descent"	17
I.3.6.b- La méthode du gradient conjugué	17
I.3.6.c- Méthode du 2^{ème} ordre "Newton Raphson"	18
CHAPITRE 1I	
Méthodes de calcul	19
II- Les méthodes de calculs utilisés	19
II-1-L'équation de Schrödinger	19
II-1-1- Formulation générale	19
II-2- L'approximation de Born-Oppenheimer	21

SOMMAIRE

II-3- La méthode de Hartree-Fock	22
II- 4- Les pseudo potentiels de cœur	24
II- 5- La méthode ab-initio	24
II-6 Les méthodes semi empiriques	25
II-7- Les méthodes à référence unique : l'approche perturbative Møller-Plesset	26
II-8- La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	27
II- 9- Les fonctions de bases	27
II- 9- 1- Fonctions Gaussiennes Primitives Normalisées	28
II- 9- 1- 1- Fonctions Gaussiennes Contractées	29
II- 9- 2- Single Point	29
II-10- Présentation des logiciels utilisés lors de nos calculs	30
II-10-1- Le logiciel de Modélisation Moléculaire	30
II-10-1-1- HyperChem 7.1	31
II-10-1-1-a- Fonctionnalités	31
II-10-1-2- Gaussian 03	31
II-10-1-2-b- Fonctionnalités	32

CHAPITRE III

Molécule Hôte et invité

III.1- Les cyclodextrines	33
III.1.1- Bref historique	33
III.1.2- Structure et propriétés des cyclodextrines	33
III. 2- Applications des cyclodextrines	36
III.3- Les complexes d'inclusion	37
III.3.1- Forces de liaisons stabilisant les complexes	37
III.3.1.1- Energie électrostatique	38
III.3.1.2- Energie de répulsion	39
III.3.1.3- Energie de polarisation	39
III.3.1.4- Energie de transfert de charge	40
III.3.1.5- Attraction-dispersion	40
III.3.2- Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines	41
	42

SOMMAIRE

III.3.3- Caractéristiques des complexes d'inclusion	43
III.4- les imines	43
III.4-1- Synthèse	43
III.4-2- Mécanisme	44
III.4-3- N-benzylideneanilines et leurs propriétés physico-chimiques	45
III.4-4- Utilisation des N-benzylideneanilines :	

CHAPITRE IV	46
Résultats et analyses	

Conclusion générale

Bibliographie

Résumé

Le domaine d'investigation concerne des calculs via les méthodes standards de la mécanique quantique sur des supra molécules.

Le système choisi est de type invitée hôte, la molécule de Diméthylamino-4-benzal p-nitroaniline est la molécule invitée en revanche la β -cyclodextrine représente la molécule hôte. Ce système est expérimentalement connu mais aucune géométrie précise n'a pu être donné jusqu'à maintenant a notre savoir.

C'est dans le cadre d'une recherche d'ordre structural que le sujet a été proposé afin de fournir une image à ce complexe d'inclusion.

Dans la première partie du mémoire, nous donnons l'essentiel sur les différentes théories utilisées dans notre calcul, qui sont :

- La modélisation moléculaire.
- Les méthodes de calculs.
- Molécule hôte et invitée.

La seconde partie présente une analyse des résultats computationnels obtenus, et qui ont confirmés que l'orientation A est la plus stable.

Mots clé : Diméthylamino-4-benzal p-nitroaniline, β -cyclodextrine , complexe d'inclusion, modélisation moléculaire.

ملخص

إن مجال البحث يتعلق بالحسابات الموجودة في الطرق المعروف للميكانيك الكمي على الجزيئات الضخمة.

إن النظام الذي اخترناه هو من نوع ضيف-مضيف, إن جريئة Diméthylamino-4-benzal p-nitroanilin هي الضيف على عكس β -cyclodextrine التي هي الجزيئة المضيفة

هذا النظام معروف تجريبيا و لم يتم تقديم أي شكل هندسي له لحد الآن على حد علمنا .

و في إطار البحث على المستوى الهيكلي ,قد تم اقتراح الموضوع لإعطاء صورة عن هذا المعقد بالإدخال بالتوافق مع المشاهدات السبكتروسكوبية .

و في الجزء الأول للبحث ,قدمنا النظريات المهمة المستعملة في حسابنا وهي كالتالي

- ❖ النمذجة الجزيئية.
- ❖ طرق حساب
- ❖ الجزيء المضيف والمضيف .

وفي الجزء الثاني يقدم تحليلا للنتائج التي تم الحصول عليها حسابيا، حيث تم التأكد بان التوجه A هو الأكثر استقرارا .

كلمات Diméthylamino-4-benzal p-nitroaniline , معقد الاحتواء , β -دكسترين الحلقي
المفتاح: التمثيل الجزيئي.

Summary

The area of investigation involves calculation using standard methods of quantum mechanics on the supramolecules.

The system chosen is a guest host, the molecule is Diméthylamino-4-benzal p-nitroanilin invited however the molecule of β -cyclodextrin is the host molecule. This system is known experimentally but unfortunately no geometry can be given until now.

It is in the context of a search issue that has been proposed to provide an image of inclusion complex in accordance with the spectroscopic observation .

In the first part of memory, we give the essential on the different theories used in our calculation, which are:

- Molecular modeling.
- The methods of calculation.
- Host and guest molcul

the second part presents an analysis of computational results obtained, and have confirmed that orientation A is more stable.

Key words : Diméthylamino-4-benzal p-nitroanilin, β -cyclodextrin , inclusion complex ;molecular modeling

Abréviation

AM1: Model Austin 1.

AMBER: binding méthode assistée et le raffinement de l'énergie.

β cd : β cyclodextrine.

CHARMM : Chimie à Harvard macro mécanique moléculaire.

CD : Cyclodextrine.

DFT: Théorie de la fonctionnelle de densité.

DMAPNA : Diméthylamino-4-benzal p-nitroaniline

DM : dynamique moléculaire

E_{stérique} : Energie stérique.

E_{liant} : La somme des énergies de valence.

E_{nonliant} : La somme des énergies VdW, électrostatique et liaison hydrogène.

E_{VdW} : Energie Van der Waals.

E_{lia}: Energie de liaison.

E_{ben}: Energie d'angle "bending".

E_{tor} : Energie de torsion.

E_w : Energie d'angle dièdre impropre.

E_{elec} : Energie électrostatique.

E_{sb} : Energie stretching- bending.

E_{ts} : Energie torsion- stretching.

E_{bb} : Energie bending- bending.

G: l'enthalpie libre

H: l'enthalpie

HF : Hartree-Fock

ONIOM : Nos propres Orbital intégré N-couches moléculaires et de mécanique moléculaire.

OM : Orbital moléculaire

MM : mécanique moléculaire

PM3: Parameterized Model 3.

S: l'entropie

SE : semi empirique

ΔS : la différence de l'entropie

ΔH : la différence de l'enthalpie

ΔG : la différence de l'enthalpie libre

Liste des figures

N ^o		page
1	Organigramme de la modélisation moléculaire	03
2	Mécanisme du champ de force.	06
3	Représentation des différentes interactions entre atomes liés et non liés.	07
4	Liaison entre deux atomes	09
5	Angle de flexion entre atomes	09
6	Angle de torsion	10
7	Angle dièdre impropre ξ .	11
8	Interaction de V DW	13
9	Présentation graphique des interactions de VDW	13
10	L'hyper surface d'énergie potentielle en 3 dimensions à partir de 2 variables indépendantes (angles dièdres).	15
11	Différentes étapes de convergence au cours d'une recherche	16
12	Représentation de la convergence de deux méthodes : (a) la méthode steepest descent converge après plusieurs pas. (b) la méthode conjugate gradient converge en deux pas seulement.	17
13	Structure générale de la cyclodextrine (vue en haut)	34
14	Structure générale de la β - cyclodextrine (vue de face).	34
15	Structure simplifiée montrant la forme tronconique	35
16	: Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation α -1,4 ou C ⁴ ₁ .	35
17	Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion	37
18	Structure de base des imines.	43

Liste des figures

19	Synthèse des imines	44
20	la configuration géométrique de la β - CD et la molécule invité	46
21	Les deux orientations A et B.	47,48
22	structure des configurations des deux complexes AetB avec MM+.	49
23	l'énergies de complexation et de DW de les deux orientations A et B.	50
24	La géométrie des les deux orientations obtenues par PM3.	48

Introduction général

L'étude des composés d'inclusion, ou une molécule invitée est abritée dans le réseau cristallin ou dans la nano-cavité d'une autre molécule appelée hôte, est un domaine en plein essor de la physique des systèmes supramoléculaires.

Parmi les composés d'inclusion identifiés, ceux des cyclodextrines (CD_s) occupent une place à part du premierement au fait que, dans ce cas, le composé est formé par l'inclusion directe de la molécule « invité » dans la nano-cavité moléculaire de la cyclodextrine. L'inclusion accompagne des modifications physico-chimiques des molécules invités et confère aux cyclodextrines un large champ d'application dans des domaines très variés (pharmacie, agriculture, l'industrie...).

Les N-Benzylideneanimines sont des imines aromatiques largement connues en tant que composés d'intérêt actifs ou comme intermédiaire réactionnels pour la synthèse de composés d'intérêt chimique ou biologique. La présence de la liaison C=N leur confère une instabilité notamment dans le cas de l'hydrolyse catalysée par les acides et des bases que limitera leur usage [1].

Pour parer à cet inconvénient, plusieurs laboratoires de recherches se sont intéressés à l'élaboration des techniques de stabilisation des imines ou de moins son amélioration, comme l'étude de formation des complexes de transfert de charge entre ces imines comme donneurs et des accepteurs, a permis d'améliorer la stabilité des N-benzylideneanilines.

Notre travail est une contribution de la stabilité des Diméthylamino-4-benzal p-nitroaniline moyennant la complexation par la β -CD à partir d'une étude théorique.

La méthodologie suivie pour réaliser ce travail se résume comme suit :

- Etude théorique sur la modélisation moléculaire et les complexes d'inclusion
- Détermination de la stœchiométrie et des constantes de stabilité des complexes.
- Détermination de paramètres thermodynamiques de complexation
- Etude de l'influence de β -CD sur la cinétique d'hydrolyse des Diméthylamino-4-benzal p-nitroaniline

Après une introduction, le mémoire est présenté en deux parties : la première comporte trois chapitres liés aux études bibliographiques respectivement sur :

- ❖ La modélisation moléculaire.
- ❖ Méthodes de calcul
- ❖ Les cyclodextrines : structure, caractéristiques, études physico-chimiques et application .
 - Les imines , leurs méthodes de synthèse, leurs utilisation et leurs comportement cinétique.

La deuxième partie est consacrée aux résultats et discussions.

-conclusion générale.

PARTIE I

Partie théorique

Chapitre I

Modélisation moléculaire

I. La modélisation moléculaire :

La modélisation moléculaire se sert pour simuler des systèmes moléculaires [2], des méthodes de calculs théoriques telles que la mécanique quantique (MQ) (ab initio ou semi empirique), la dynamique moléculaire (DM), la mécanique moléculaire (MM) et, depuis quelques années, l'association MQ/MM qui paraît très porteuse.

La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant de dessiner, afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules. Elle permet aussi de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules.

I.1 Les méthodes de calculs utilisées

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en deux catégories [3] (figure 1) :

- les méthodes quantiques.
- les méthodes empiriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire).

I.1.1 Méthodes quantiques

Ces méthodes sont basées sur le calcul des orbitales moléculaires (OM). Leur complexité augmente rapidement avec le nombre d'électrons.

I.1.2 Méthodes empiriques

I.1.2.a Mécanique moléculaire

Cette technique calcule l'énergie des atomes (et non plus des électrons) au moyen d'approximations semi classiques. La simplification considérable des calculs qui en résulte permet de travailler sur des molécules de grande taille, telles que les macromolécules biologiques (protéines, acides nucléiques), ou sur des systèmes comportant un grand nombre de molécules.

I.1.2.b Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire a pour but de calculer les mouvements des molécules, le plus souvent à partir des énergies de la mécanique moléculaire, en appliquant les lois de la mécanique classique. Elle permet de simuler l'évolution des systèmes dans le temps.

La modélisation moléculaire

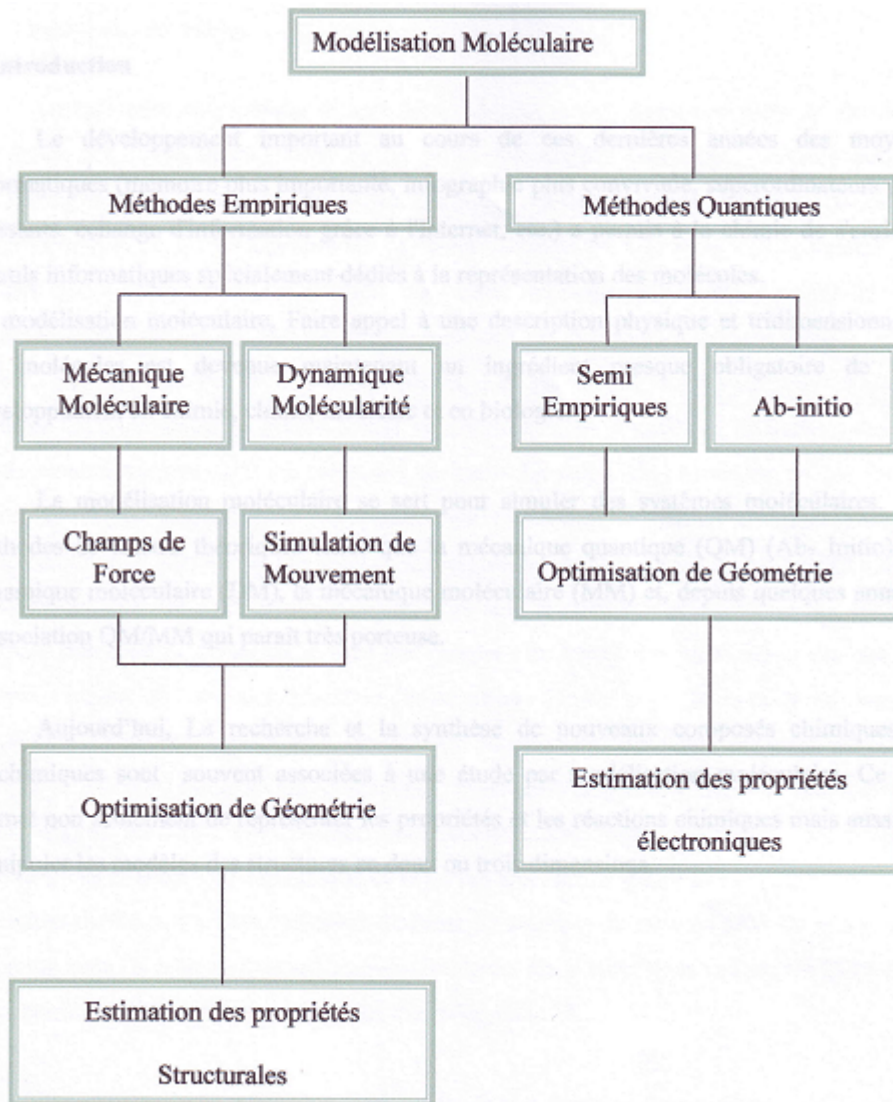


Figure 1 : Organigramme de la modélisation moléculaire [4].

I.2 Les objectifs de la modélisation moléculaire :

- Visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales et par l'utilisation d'un système informatique;
- Utilisation de banques de données pour identifier les systèmes moléculaires ;
- Obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies;
- Calcul du champ de force empirique pour déterminer les propriétés moléculaires et les distances inter atomiques;
- Reproduction et prédiction qualitative des propriétés des molécules et des macromolécules;
- Corrélations entre des propriétés moléculaires et une structure moléculaire donnée;
- Evaluation de la validité d'une structure moléculaire;
- Application de la représentation infographique à la reconnaissance des molécules issues de chimie organique, bio organique et médicale ou de la science des matériaux.

I.3 La mécanique moléculaire :

I.3.1 Fondements théoriques :

L'expression "Mécanique Moléculaire" (MM) désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, a priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La MM est apparue en 1930 [5], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants.

Aujourd'hui, la MM est utilisée pour interpréter les données de RMN. L'avantage principal de la MM par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs. Ceci est dû à une simplification des équations du champ de forces ; il est donc possible de traiter des systèmes moléculaires très grands. En revanche, cette méthode ne prend pas en compte la structure électronique moléculaire. Il est donc impossible d'étudier des systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants. Ainsi, la validité des résultats (résultats des énergies) ne dépend que de la paramétrisation originale des constantes internes au champ de force. De plus, la valeur de l'énergie stérique obtenue en MM n'a aucun sens physique dans l'absolu ; c'est uniquement la comparaison entre deux valeurs obtenues pour deux conformations différentes qui peut être interprétée.

I.3.2 Principe de la mécanique moléculaire :

L'une des méthodes empiriques qui utilisent le champ de force moléculaire est la mécanique moléculaire, qui est un outil informatique mis à la disposition du chimiste pour appréhender la structure 3D des molécules et les propriétés physico-chimiques associées [6]. La mécanique moléculaire s'est largement développée pour permettre de déterminer la conformation des molécules, leurs propriétés thermodynamiques et leurs spectres vibrationnels.

C'est une méthode empirique résultant de l'ajustement (filtrage) de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples.

La mécanique moléculaire représente les atomes par des sphères et les liaisons entre les atomes par des ressorts.

Cette théorie présente donc la molécule comme une espèce de modèle moléculaire flexible [7]. Les calculs de la mécanique moléculaire constituent une méthode d'analyse conformationnelle quantitative.

Le but de la mécanique moléculaire est de prédire l'énergie associée à une conformation donnée d'une molécule. Bien que cette énergie n'ait aucun sens physique, les différentes conformations d'une même molécule peuvent être comparées aux propriétés physiques observables expérimentalement.

I.3.3 Les champs de force :

La fonction d'énergie d'un champ de force décrit les interactions inter et intramoléculaires entre les atomes liés ou non liés [8]. Cette énergie d'interaction dépend seulement des positions des atomes, ne possède aucun sens physique dans l'absolu et permet uniquement la comparaison entre les valeurs de structures semblables. Il faut souligner qu'un grand nombre de champs de forces existe en fonction des molécules traitées (protéines, lipides, acides nucléiques, ligands, métaux...etc.) Les plus répandus sont :

- **AMBER** (Assisted Method Building and Energy Refinement), utilisé essentiellement pour les protéines et les acides nucléiques. C'est un logiciel de mécanique moléculaire mis au point par Peter Kollman (université de California-Sanfrancisco). Les coordonnées des atomes sont exprimées d'une manière cartésienne, les paramètres obtenus par des calculs *Ab initio* sur des molécules modèles, sont regroupés dans une bibliothèque utilisable par le programme (figure 2).
- **CHARMM** (Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics): programme développé par Karplus. Utilisé pour les macromolécules et les protéines. Sa forme est similaire à AMBER.
- **CVFF** (Consistent Valence Force Field) développé par Halgler pour la recherche des fréquences de vibration.

La modélisation moléculaire

- **MM2, MM3, MM4** (Allinger) : Ce champ de force à été développé par Allinger en 1976 et il est le plus populaire dans la communauté des chimistes organiciens spécialistes pour les petites molécules et les hydrocarbures.

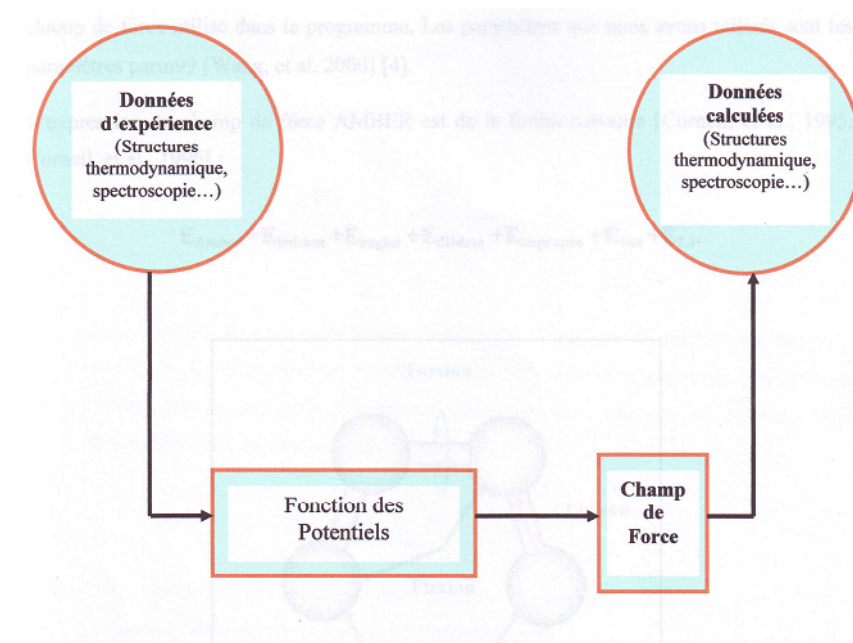


Figure 2 : Mécanisme du champ de force.

La modélisation moléculaire

L'outil de base de la mécanique moléculaire est un modèle mathématique représentant aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle [1] avec la géométrie moléculaire.

$$E = E_s + E_b + E_t + E_q + E_v + E_{sb} + \dots \quad (1)$$

Chaque terme représente la variation de l'énergie avec une variable du système :

E_s : énergie d'élongation (longueur de liaison R)

E_b : énergie de liaison (angle de valence θ)

E_t : énergie de torsion (angle dièdre φ)

E_q : énergie électrostatique (charge ou dipôle)

E_v : énergie de Van der Waals (atomes non liés)

E_{sb} : terme croisé élongation - liaison

I.3.4 L'énergie stérique :

L'énergie stérique (SE) d'un système moléculaire, calculée à partir de la MM, est évaluée suivant la somme de contributions de plusieurs énergies dont chacune est caractérisée par une constante de force [2] et une valeur à l'équilibre (repos). L'énergie stérique s'exprime par l'équation suivante :

$$ES = \sum E_{str}(r) + \sum E_{bond}(\theta) + \sum E_{tors}(\tau) + \sum E_{elec} + \sum E_{nb}(l) + \text{termescroisés}$$

2

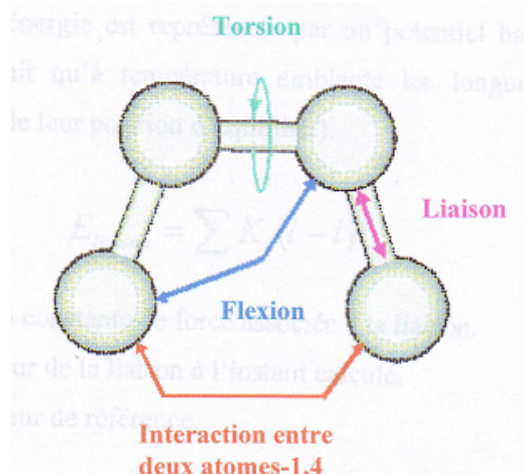


Figure 3 : Représentation des différentes interactions entre atomes liés et non liés

L'énergie stérique peut être divisée en deux groupes :

- Interaction entre atomes liés par deux ou trois liaisons chimiques (énergie de liaison, flexion, torsion et torsions impropres, termes croisés).
- Interaction entre atomes non liés (ou séparés de plus de trois liaisons chimiques) (énergie électrostatique, de liaisons hydrogènes, de Van der Waals).

I.3.4.a- Energie d'interactions liées:

L'énergie de liaison ou d'élongation (stretching):

L'énergie d'élongation de 2 atomes liés d'une distance r , est basée sur la simplification du développement en série limitée de la loi de Hooke :

$$E_{str} = \sum K_r (r - r_0)^2$$

3

K_r : Représente la force de la liaison (où raideur du ressort)

r_0 : La valeur de la distance de la liaison à l'équilibre ou au repos. Chaque valeur dépend de la nature des atomes.

Dans le champ de force de MM3, l'équation appliquée à tous les atomes que nous utiliserons, est :

$$E_{str} = 71.94 K_r (r - r_0)^2 \left[1 - 2.55(r - r_0) + \left(\frac{7}{12}\right) 2.55(r - r_0) \right]^2$$

4

Celle-ci est d'ordre 4 de façon à être plus précise lorsque l s'éloigne de l'équilibre, et ainsi cette équation se rapproche de la fonction plus exacte de Morse (forme exponentielle).

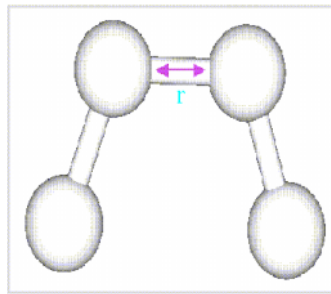


Figure 4 : Liaison entre deux atomes

L'énergie de flexion (bending) :

L'énergie de flexion est fonction de l'angle θ formé entre trois atomes par rapport à la valeur à l'équilibre (ou au repos) θ_0 et à la constante de force de flexion selon la loi générale :

$$E_{bond} = \sum K_{\theta}(\theta - \theta_0)^2$$

5

Le champ de force de MM3 contrairement à ses prédécesseurs, possède des termes d'ordre 6 de façon à améliorer les résultats géométriques et de vibrations.

$$E_{bond} = 0.021914K_{\theta}(\theta - \theta_0)^2 [1 - 0.014(\theta - \theta_0) + 5.6(10^{-5})(\theta - \theta_0)^2 + 7.0(10^{-7})(\theta - \theta_0)^3 + 9.0(10^{-10})(\theta - \theta_0)^4]$$

6

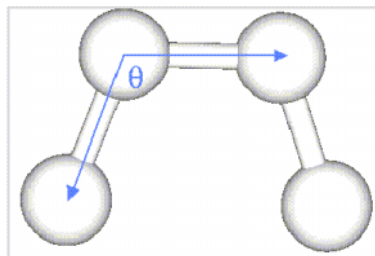


Figure 5 : Angle de flexion entre atomes.

L'énergie de torsion :

Cette énergie correspond à la rotation d'une liaison selon l'angle dièdre ω formé par quatre atomes. Le champ de force de MM3 utilise 3 termes d'une série de Fourier :

$$E_{tors} = \left(\frac{V_1}{2}\right)(1 + \cos \tau) + \left(\frac{V_2}{2}\right)(1 - \cos 2\tau) + \left(\frac{V_3}{2}\right)(1 + \cos 3\tau)$$

7

Les termes V_1 , V_2 et V_3 sont des constantes dépendant du type d'atomes. Le terme V_2 représente la constante pour des liaisons de type sp^2 - sp^2 et le terme V_3 pour des liaisons de type sp^3 - sp^3 .

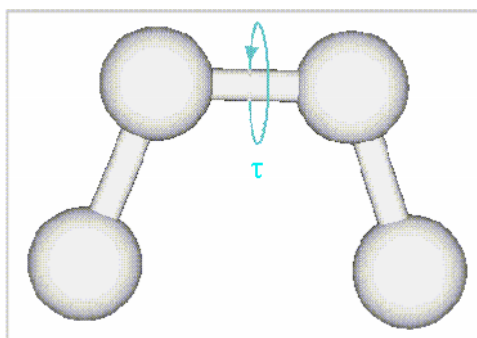


Figure 6 : Angle de torsion.

Energie des angles dièdres impropres.

Il peut exister une déformation pour trois atomes liés à un quatrième atome, par exemple pour les atomes sp^2 . L'équation qui la régit est :

$$E_{\xi} = \frac{1}{2} \sum K_{\xi} (\xi - \xi_0)^2$$

8

Où ξ représente l'angle formé entre la liaison d'un atome et l'atome central (sp^2) et le plan formé par les deux autres atomes et l'atome sp^2 .

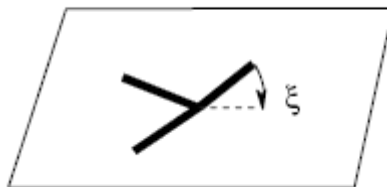


Figure 7 : Angle dièdre impropre ξ .

Energie des termes croisés

Il existe d'autres termes, appelés termes croisés qui décrivent les interactions entre les trois premiers termes, c'est pourquoi on les désigne aussi sous le nom de stretching-bending, torsion-stretching, bending-bending. Dans le champ de force de MM3. Ces interactions sont exprimées par les équations suivantes :

$$E_{ts} = 11.995 \left(\frac{K_{ts}}{2} \right) (r - r_0) (1 + \cos 3\tau)$$

9

$$E_{sb} = 2.511 K_{sb} [(r - r_0) - (r' - r'_0)] (\theta - \theta_0)$$

10

$$E_{\theta\theta} = 0.021914 K_{\theta\theta'} (\theta - \theta_0) (\theta' - \theta'_0)$$

11

Où K_{sb} , K_{ss} et $K_{\theta\theta'}$ représentent les constantes des termes croisés.

Il n'existe pas de termes croisés torsion-bending, contrairement au champ de force MM2, les paramètres des paires d'électrons non liantes ne sont pas pris en compte dans le champ de force MM3.

I.3.4.b- Energie d'interactions non liés :

Les interactions entre deux atomes non liés sont responsables de l'encombrement stérique qui joue un rôle important dans la géométrie d'une molécule.

L'énergie d'interaction représente la somme des énergies de tous les atomes non liés interagissants entre eux :

Energie d'interaction de Van der Waals

L'énergie d'interaction de Van der Waals entre 2 atomes est la somme des énergies des forces attractives et répulsives. L'expression de l'énergie d'interaction de Van der Waals est exprimée en général sous la forme d'un potentiel de Lennard-Jones ou sous la forme d'un potentiel de Buckingham.

Potentiel de Lennard-Jones

$$E_{VDW} = \sum_{ij} \left[A_{ij} \left[\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right]^{12} - B_{ij} \left[\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right]^6 \right]$$

12

Où :

r_{ij} : Est la distance séparant les 2 atomes non liés i et j ;

r_{ij}^0 : Est la somme des rayons de Van der Waals des 2 atomes i et j ;

A_{ij}, B_{ij} : Sont des constantes de Van der Waals.

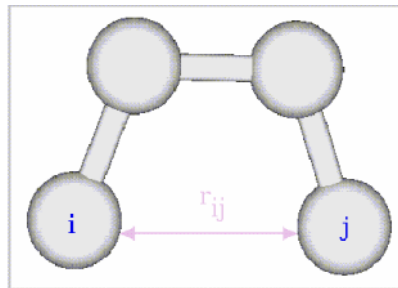


Figure 8 : Interaction de V DW.

Comme le montre la figure qui suit, l'énergie de Van der Waals intervient sur une petite échelle ; elle est importante dès que les deux atomes sont proches mais diminue rapidement quand les deux atomes interagissant sont séparés d'une distance de quelques Angstrom.

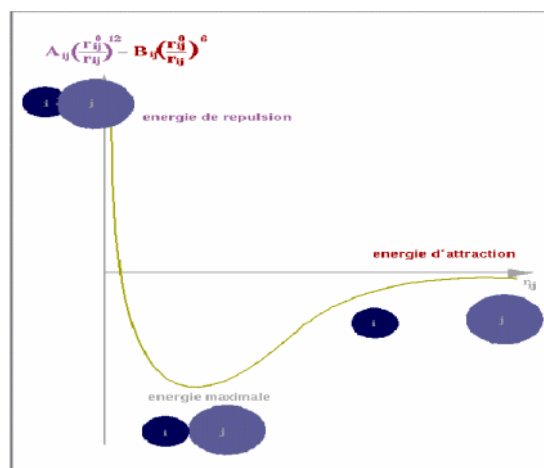


Figure 9 : Présentation graphique des interactions de VDW.

L'énergie d'interaction électrostatique :

Suivant les champs de force, l'énergie d'interaction électrostatique dépend des charges atomiques q ou des moments dipolaires μ . Pour une molécule neutre, le programme MM3 associe un moment dipolaire aux liaisons et les interactions électrostatiques sont donc des interactions dipôle-dipôle [2]. L'énergie d'interaction électrostatique augmente avec la polarité des atomes et dépend de l'interaction du milieu :

$$E_{elec} = \frac{14.39418 \mu_a \mu_b (\cos \chi - \cos \alpha_a \cos \alpha_b)}{R^3 \epsilon}$$

13

Où

μ_a et μ_b sont les moments dipolaires,

χ est l'angle formé par les deux moments dipolaires,

R la distance entre les deux atomes,

α_a et α_b sont les angles formés entre le moment dipolaire et la distance R ,

ϵ correspond à $4\pi\epsilon_0$, ϵ_0 étant la permittivité dans le vide.]

Le terme d'induction :

Cette énergie est la conséquence de la distorsion de la distribution électronique qui dépend du champ électrique créé par les autres molécules (ou par certains groupements de la molécule elle-même) et qui génère des moments électriques induits. Ce terme doit être inclus dans le champ de force si la polarisabilité de la molécule est décomposée en contributions locales. Ces polarisabilités moléculaires doivent être omises et la distribution de la charge permanente est modifiée dans le but d'inclure une valeur moyenne au terme d'induction dans l'énergie électrostatique.

I.3.5- La minimisation d'énergie :

Le but principal de la mécanique moléculaire est de déterminer l'énergie stérique d'une molécule. La première étape de calcul consiste à déterminer les distances intra-atomiques, les angles de flexion et les angles de torsion de la géométrie de départ. Ces valeurs sont ensuite utilisées dans différentes fonctions de potentiel pour calculer une énergie interne (stérique) initiale qui est spécifique au champ de force utilisé.

Une minimisation d'énergie en modélisation moléculaire implique une computation successive et interactive d'une molécule à partir d'une conformation initiale, puis soumise à une optimisation géométrique complète. Tous les paramètres définissant la géométrie du système sont systématiquement modifiés par petits "incrément" jusqu'à ce que l'énergie structurale moyenne atteigne un minimum local.

Autrement dit, les liaisons cherchent un compromis entre les différentes forces de l'énergie stérique pour atteindre une énergie stérique minimale. Ainsi, le computer procède à des petits changements de positions de chaque atome et calcule l'énergie après chaque mouvement. La structure est gardée si l'énergie a diminué, sinon les atomes sont retournés à la position initiale. Ce processus est répété plusieurs fois jusqu'à ce que le minimum global soit trouvé.

La modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire essaie de reproduire une surface d'énergie potentielle correspondant aux mouvements de tous les atomes d'une molécule (Figure10). La fonction d'énergie interne est une fonction de $3N$ variables, où N est le nombre d'atomes du système étudié. C'est cette fonction objective $F(x)$ qu'il faut minimiser où x représente l'ensemble des coordonnées de la molécule. Une telle fonction présente, dans le cas général, un minimum absolu ou global et un grand nombre de minimum relatifs ou locaux [9].

Presque toutes les méthodes de minimisation ont un joint commun : on commence à un endroit donné de l'hyper surface et on accède au minimum local le plus proche, pour se rapprocher le plus possible du minimum absolu. Le choix de la structure de départ doit être effectué judicieusement.

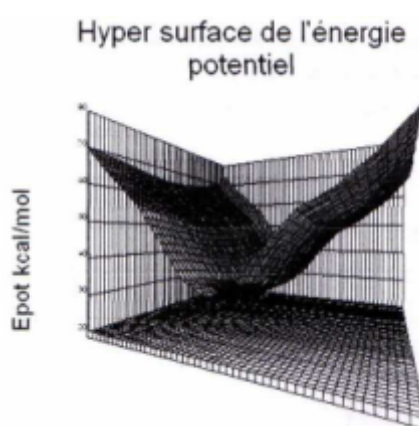


Figure 10 : L'hyper surface d'énergie potentielle en 3 dimensions à partir de 2 variables indépendantes (angles dièdres).

I.3.6- Les algorithmes de minimisation

Principes :

Il n'existe pas de méthodes analytiques, ou numériques permettant de déterminer la position de x du minimum absolu, les algorithmes que nous allons citer nous conduisent dans les meilleurs des cas à un minimum relatif de faible énergie. En espérant que ce minimum ne soit pas éloigné en énergie du minimum absolu. Il faut donc choisir entre les différentes méthodes (minimiseurs) qui diffèrent par leur efficacité, leur rayon de convergence, leur convergence vers le minimum et le nombre d'opérations qu'elles demandent.

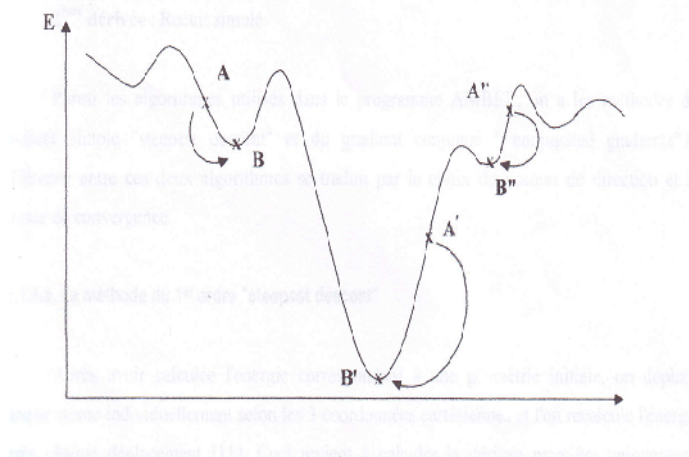


Figure 11: Différentes étapes de convergence au cours d'une recherche conformationnelle.

Si on considère le point A (Figure 11) comme la structure initiale, la minimisation préliminaire de cette dernière donne une nouvelle géométrie optimisée, représentée par le point B "minimum local", qui lui aussi subit une autre minimisation pour se rapprocher relativement au minimum global B'.

La minimisation de l'énergie potentielle d'une molécule consiste donc à résoudre un problème d'optimisation non linéaire à plusieurs variables indépendantes (x). Il s'agit d'optimiser donc la fonction objective $F(x)$ et de trouver un nouveau jeu de coordonnées x^* tel que $F(x^*)$ soit inférieure à $F(x)$.

Les algorithmes les plus couramment utilisés sont [9] :

1^{er} ordre : méthode de la plus grande pente "steepest descent".

1^{ère} dérivée : Gradient conjugué.

2^{ème} ordre : Newton Raphson.

2^{ème} dérivée : Recuit simulé.

Parmi les algorithmes utilisés dans le programme AMBER, on a les méthodes de gradients simple "steepest descent" et du gradient conjugué "conjugated gradients". La différence entre ces deux algorithmes se traduit par le choix du vecteur de direction et la vitesse de convergence.

I.3.6.a- La méthode du 1^{er} ordre "steepest descent" :

Après avoir calculée l'énergie correspondante à une géométrie initiale, on déplace chaque atome individuellement selon les 3 coordonnées cartésiennes et l'on recalcule l'énergie après chaque déplacement [10]. Ceci revient à calculer la dérivée première uniquement, ensuite on déplace tous les atomes sur une distance qui dépend de (dE/dr_i) , et ainsi de suite.

Cet algorithme suivra donc la direction imposée par les forces inter atomiques dominantes.

La méthode consiste à rechercher la direction de plus grande pente au cours de laquelle la fonction objective décroît le plus rapidement. La direction suivie sera celle indiquée par l'opposé du gradient d'énergie, s'est à dire la direction de la plus grande pente de la fonction d'énergie.

La minimisation sera terminée quand la variation d'énergie entre deux étapes devait être supérieure à une valeur fixée par l'utilisateur.

I.3.6.b- La méthode du gradient conjugué :

C'est une amélioration de la méthode steepest descent, fondée sur le même principe que la précédente, mais elle converge rapidement lorsqu'on se rapproche du minimum [11]. L'intérêt de cet algorithme est d'éviter un comportement oscillatoire autour du minimum et d'accélérer la convergence comme le montre la Figure 12 [12].

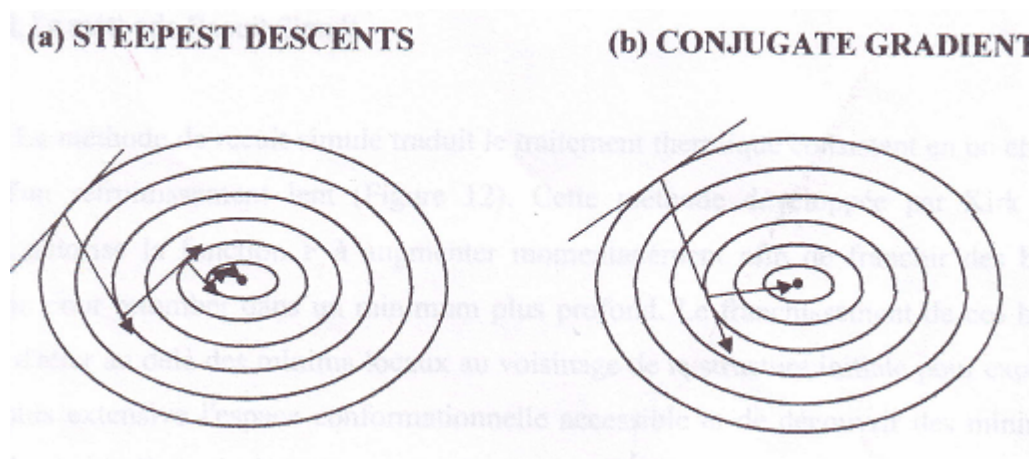


Figure 12 : Représentation de la convergence de deux méthodes : (a) la méthode steepest descent converge après plusieurs pas. (b) la méthode conjugate gradient converge en deux pas seulement.

Dans notre travail, nous avons utilisé l'algorithme PRCG, Polack Ribière Conjugate Gradient dans toutes les étapes de minimisation d'énergie, qui donne des résultats bien précis et fiables.

I.3.6.c- Méthode du 2^{ème} ordre " Newton Raphson" :

Dans cette méthode on fait une approximation quadratique de la fonction $F(x)$ qui est obtenue par le développement en série de Taylor pour améliorer la convergence [13]. elle est basée sur la recherche du minimum du développement de l'ordre deux de la fonction F pour chaque pas et elle a recours aux dérivées secondes.

Les détails du programme de cet algorithme sont plus compliqués mais les résultats sont plus précis.

Chapitre II

Méthodes de calculs

II- Les méthodes de calculs utilisés :

II-1-L'équation de Schrödinger:

II-1-1- Formulation générale:

Toute l'information que l'on peut obtenir sur un système constitué d'un ensemble de particules est contenue dans la fonction d'onde Ψ du système. La fonction d'onde d'un système composé de N atomes et 2n électrons est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps suivante:

$$H\Psi = E\Psi \dots\dots(14)$$

Où E est l'énergie du système et H est l'opérateur correspondant : l'hamiltonien du système. Ψ est la fonction d'onde du système, fonction des coordonnées des noyaux, des électrons et contient toute l'information du système, E est l'énergie totale.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont la géométrie moléculaire, et donc les stabilités relatives, les spectres de vibrations, les moments dipolaires et quadripolaires, les spectres électroniques et aussi des fonctions descriptives de la réactivité, telles que les charges atomiques et les fonctions de Fukui. Toutefois, la précision avec laquelle on peut espérer calculer ces quantités est très variable en fonction de la nature de ces propriétés. Cette équation ne peut en effet pas être résolue de manière exacte pour les systèmes moléculaires, et l'on doit donc effectuer un certain nombre d'approximations [14].

Pour un système traité comme étant composé de charges ponctuelles (2n électrons et N noyaux), sans traitement relativiste, l'hamiltonien pour un système à couches fermées est donné par :

$$H = \underbrace{-\sum_{k=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2 \cdot m_e} \cdot \nabla^2_k}_{1} - \underbrace{\sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A}{r_{kA}}}_{2} + \underbrace{\sum_{k=1}^{2n} \sum_{A)k}^{2n} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 \cdot r_{kA}}}_{3 \text{ et } 4} - \underbrace{\sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2 \cdot M_A} \nabla^2_A}_{4} + \underbrace{\sum_{A=1}^N \sum_{B)A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}}}_{5} \dots\dots(15)$$

1. l'énergie cinétique des électrons.
2. l'énergie potentielle des électrons dans le champ des noyaux.
3. l'énergie de répulsion électrostatique entre les électrons.
4. l'énergie cinétique des noyaux.
5. l'énergie de répulsion électrostatique entre les noyaux.

\hbar est la constante de Planck h divisée par 2π , m_e est la masse de l'électron, e est la charge de l'électron, M_A est la masse du noyau A , r_{kA} est la distance entre l'électron k 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 . ∇_K^2 , est le laplacien du 4^{ème} électron défini de la manière suivante :

$$\nabla_K^2 = \frac{\partial^2}{\partial X_K^2} + \frac{\partial^2}{\partial Y_K^2} + \frac{\partial^2}{\partial Z_K^2} \dots \dots (16)$$

Cet hamiltonien ne prend pas en considération les interactions entre les électrons, et des champs extérieurs au système ou entre les électrons et les spins nucléaires (par exemple RMN) ; elle est indépendante du temps.

On constate que l'équation de Schrödinger, basée sur cet hamiltonien, est difficilement applicable à des molécules polyatomiques ; on doit donc introduire des approximations telles que l'approximation de Born-Oppenheimer et l'approximation orbitale pour la résoudre.

On utilisera par la suite les notations en unité atomiques. Dans ce système d'unités $m_e = 1$; $\hbar = 1$, $e = 1$ et $4\pi\epsilon_0 = 1$. On assumera d'autre part que le système étudié est à couches fermées.

Grâce à l'utilisation des unités atomiques, l'hamiltonien se simplifie sous la forme :

$$H = -\sum_{K=1}^{2n} \frac{1}{2} \nabla_K^2 - \sum_{K=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{KA}} + \sum_{K=1}^{2n} \sum_{A>K}^{2n} \frac{1}{r_{KA}} - \sum_{A=1}^N \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}} \dots \dots (17)$$

II-2- L'approximation de Born-Oppenheimer :

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (14) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde Ψ . Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux [15].

En d'autres termes, pour une conformation R donnée des noyaux, seule la contribution électronique $\varepsilon(R)$ à l'énergie totale E est nécessaire pour connaître les propriétés du système. Cela revient donc à résoudre deux équations du type Schrödinger, l'une pour la partie nucléaire et l'autre pour la partie électronique. La fonction d'onde du système, solution de l'équation de Schrödinger dans l'approximation de Born et Oppenheimer, peut donc s'écrire sous la forme d'un produit de deux fonctions :

$$\Psi(r, R) = \Psi_R(r) \cdot \Phi(R) \dots \dots (18)$$

où $\Phi(R)$ est la fonction d'onde nucléaire, $\Psi_R(r)$ est la fonction d'onde électronique correspondant à un jeu de positions R des noyaux figés, r et R étant respectivement les positions des électrons et des noyaux.

En écrivant l'hamiltonien H sous la forme :

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{M_A} \nabla_{R_A}^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}} - \sum_{K=1}^{2n} \frac{1}{2} \nabla_K^2 + V(r, R) \dots \dots (19)$$

Où $V(r, R)$ est un potentiel dépendant de la position des électrons et des noyaux, on fait apparaître un opérateur électronique $H_e(r, R)$ de la forme :

$$H_e(r, R) = -\frac{1}{2} \sum_{K=1}^{2n} \nabla_K^2 + V(r, R) \dots \dots (20)$$

On peut montrer, moyennant certaines approximations, que si l'on remplace l'expression (18) dans l'équation de Schrödinger, on obtient :

$$H_e(r, R)\Psi_e(r, R) = \varepsilon(R)\Psi_e(r, R) \dots (21)$$

La fonction d'onde $\Psi_e(r)$ est une fonction propre de l'opérateur électronique H_e avec la valeur propre $\varepsilon(R)$, pour des positions R des noyaux figées. En résolvant l'équation (21) pour plusieurs positions successives des noyaux, on obtient alors une fonction de R :

$$U(R) = \varepsilon(R) + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}} \dots (22)$$

qui représente l'énergie Born-Oppenheimer du système en fonction des positions R des noyaux immobiles.

II-3- La méthode de Hartree-Fock:

Il nous reste à déterminer comment on peut obtenir les orbitales spatiales ϕ_i servant à construire le déterminant de Slater, celles-ci étant des *orbitales moléculaires* (construites sur une base de fonctions qui reste à déterminer) dans le cas des systèmes polyatomiques. L'énergie moyenne du système s'obtient aisément après quelques manipulations mathématiques sur l'expression générale (21) en utilisant une fonction d'onde Ψ de la forme Slater. On obtient alors une expression pour l'énergie électronique moyenne (où l'on somme sur les n orbitaux électroniques) :

$$E_e = 2 \sum_{i=1}^n H_{ij} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \dots (23)$$

où :

$$\begin{aligned} H_{ij} &= \int \phi_i^\pi(1) H \phi_i(1) \cdot dv_1 \\ J_{ij} &= \int \phi_i^\pi(1) \phi_j^\pi(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_i(2) \cdot dv_1 dv_2 \\ K_{ij} &= \int \phi_i^\pi(1) \phi_j^\pi(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_j(1) \phi_i(2) \cdot dv_1 dv_2 \end{aligned}$$

Dans l'expression ci-dessus, le terme H_{ii} représente l'énergie d'un électron situé dans une orbitale moléculaire ϕ_i placé dans le champ des noyaux ; ce terme est multiplié par deux car il y'a 2 électrons par orbitales (pour un système à « couches fermées »).

Les intégrales J_{ij} et K_{ij} sont respectivement appelées *intégrales de Coulomb* et *intégrales d'échange* ; l'intégrale de Coulomb à un équivalent en mécanique classique, alors que l'intégrale d'échange provient de la nécessité d'antisymétriser la fonction d'onde. Les intégrales de Coulomb et d'échange décrivent les interactions entre électrons. J_{ij} représente l'interaction coulombienne moyenne entre deux électrons situés dans les orbitales ϕ_i et ϕ_j , sans tenir compte de leur spin. L'intégrale d'échange K_{ij} réduit l'interaction coulombienne entre deux électrons situés dans les orbitales ϕ_i et ϕ_j ayant des spins parallèles. Ce terme est une conséquence directe du principe de Pauli et conduit à une valeur d'énergie E_e plus basse, donc à une stabilisation. Par l'intermédiaire de l'intégrale d'échange on introduit ainsi une corrélation électronique entre électrons ayant des spins parallèles, c'est-à-dire que deux tels électrons ne peuvent pas se mouvoir indépendamment l'un de l'autre. On constate toutefois que ce modèle n'est pas apte à rendre compte de la corrélation entre électrons ayant des spins antiparallèles.

Nous nous proposons maintenant de résoudre l'équation de Schrödinger électronique (21) avec une fonction d'onde Ψ qui a la forme d'un déterminant de Slater afin de trouver l'expression des fonctions ϕ_i . Il est évident que ce déterminant ne peut pas être une solution exacte de l'équation de Schrödinger car une somme de termes monoélectroniques ne peut jamais être la solution d'une équation différentielle contenant des opérateurs biélectroniques. On doit, par conséquent, utiliser le principe variationnel [16].

En utilisant cette idée, Fock et Slater ont développé de façon simultanée et indépendante ce qui est maintenant connu sous le nom d'équations de Hartree-Fock [17].

Après quelques manipulations mathématiques, il est possible de se ramener à un système d'équations différentielles, les « équations de Hartree-Fock » :

$$\left[h(1) + \sum_j 2J_j(1) - K_j(1) \right] \phi_i(1) = \sum_{j=1}^{2n} \varepsilon_{ij} \phi_j(1) \quad i = 1, 2, \dots, 2n \quad \dots\dots(24)$$

avec :

$$h(1) = -\frac{1}{2}\nabla(1)^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{1A}}$$
$$J_i(1) = \int \phi_j^\pi(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_j(2) dv_1 dv_2$$
$$K_j(1)\phi_i(1) = \left\{ \int \phi_j^\pi(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_i(2) dv_1 dv_2 \right\} \phi_j(1)$$

$h(1)$ est l'opérateur qui prend en compte l'énergie cinétique de l'électron 1 et son énergie potentielle d'interaction avec le noyau A . Les termes J et K ont été définis précédemment.

II- 4- Les pseudo potentiels de cœur:

Tous les électrons d'un atome ne jouent pas le même rôle. Ceux des couches internes (électrons de cœur) ne participent pas directement aux liaisons chimiques, alors que les électrons de la couche de valence sont les plus actifs. Il est donc parfois avantageux de remplacer les électrons de cœur par des potentiels effectifs.

En ne traitant explicitement que les électrons de valence on ne perd, en effet pratiquement aucune information sur les propriétés physico-chimiques des molécules, mais on réduit de façon significative le volume des calculs à effectuer, surtout si le système étudié contient des atomes lourds.

Dans le formalisme des pseudopotentiels de cœur les électrons des couches internes sont simulés par un opérateur monoélectronique appelé « pseudopotentiel » et l'un des avantages supplémentaires est que les effets relativistes peuvent être pris en compte dans le pseudopotentiel lui-même, et de ce fait un programme moléculaire non relativiste pourra être utilisé pour le calcul de molécules contenant des atomes des quatrième et cinquième lignes de la classification périodique.

II- 5- La méthode ab-initio :

Elle se base sur la résolution de l'équation de Schrodinger. Dans une première approximation les mouvements des noyaux sont séparés de ceux des électrons, c'est l'approximation de Born Oppenheimer.

Ab-Initio:avantages et inconvénients :

- Plus performantes que l'additivité de groupements.
- Prise en compte de toutes les espèces comportant des atomes des première, deuxième et troisième périodes du tableau périodique.
- Estimation des données thermodynamiques des radicaux, ions et espèces excitées.
- Méthodes « compliquées ».
- Temps de calcul longs.
- Utilisation de cycles thermodynamiques bases sur un certain nombre d'espèces de référence.

II-6-Les méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger de dispositifs à plusieurs électrons. Contrairement aux méthodes *ab initio*, les méthodes semi-empiriques utilisent des données ajustées sur des résultats expérimentaux pour simplifier les calculs. La longueur et la difficulté des calculs est en grande partie due aux intégrales biélectroniques qui apparaissent aux cours du processus de résolution [18]

Les particularités des méthodes semi-empiriques sont :

- Seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs (cette approximation se base sur le fait que ce sont les électrons de valence qui interviennent dans les liaisons chimiques et définissent donc les propriétés du système).
- Un grand nombre d'intégrales biélectroniques sont négligées (celles à 3 et 4 centres dont la valeur est souvent voisine de zéro).
- Les intégrales restantes sont remplacées par des paramètres empiriques.

Les méthodes semi-empiriques sont fondées sur deux types d'approximations qui portent essentiellement sur l'évaluation des intégrales biélectroniques [19]. Ainsi on distingue l'approximation **ZDO** (Zéro Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre les paires d'orbitales différentes. Une deuxième approximation nommée **NDDO** (Neglect Diatomic Differential Overlap) dans laquelle les interactions électron-électron sont prises en compte seulement si les orbitales atomiques sont situées sur des atomes différents.

Basé sur ces types d'approximations, plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées telles que CNDO, MNDO, NDDO, ...etc. Les méthodes les plus connus sont *Austin Model 1 AM1* [20] et *Parametrization Model 3 PM3* [21] qui offrent des avantages

réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier (les biomolécules).

Généralement les paramètres utilisés dans un calcul SE peuvent être obtenus, par exemple, à partir des caractéristiques spectrales des atomes, de calcul *ab initio* de haut niveau ou d'autres.

II-7- Les méthodes à référence unique : l'approche perturbative Møller-Plesset :

La méthode de perturbation Møller-Plesset est une adaptation aux systèmes polyélectroniques de la théorie, plus générale, développée par Rayleigh et Schrödinger et connue sous le nom de théorie des perturbations à plusieurs corps (MBPT) [22].

Dans la théorie de perturbation de Møller-Plesset, l'hamiltonien total est séparé en deux : une partie qui a les fonctions propres et les valeurs propres du déterminant Hartree-Fock, et une partie perturbée V . L'énergie est alors exprimée comme une somme de ces deux contributions :

$$H|\phi_i\rangle = (F + V)|\phi_i\rangle = \varepsilon_i|\phi_i\rangle \dots\dots (25)$$

F étant l'opérateur de Fock, et V étant le potentiel de corrélation défini par :

$$V = \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_{j \neq i}^N \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i (2J_i - K_i) \dots\dots (26)$$

Il existe d'autres méthodes à référence unique telle que l'interaction de configuration (CI) ou la méthode « couplé cluster » (CC). Il faut encore remarquer que les autres types de méthodes post-HF, telles que l'interaction de configuration, sont des méthodes variationnelles, contrairement à la méthode de Møller-Plesset, ce qui implique que si les énergies obtenues par CI ne peuvent pas être inférieures à l'énergie réelle du système, les énergies calculées par la méthode de Møller-Plesset peuvent l'être.

Les techniques post-HF sont en général très efficaces pour retrouver l'énergie de corrélation, mais cependant à l'heure actuelle elles sont, pour la majeure partie d'entre-elles, trop lourdes pour être applicables à des systèmes dont le nombre d'atomes est grand. Il s'est ainsi parallèlement développé à ces techniques un modèle alternatif qui a atteint le statut de

théorie à la fin des années 60. La *théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)* est actuellement la seule permettant l'étude de systèmes chimiques de grande taille avec la prise en compte des effets de la corrélation électronique de manière satisfaisante.

II-7- La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peut être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [23]. Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle trop simpliste lorsqu'il a été proposé.

Hohenberg et Kohn, en 1964 [24], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie $E[\rho(r)]$ associée à un principe variationnel, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité. Des applications pratiques ont ensuite été possibles grâce aux travaux de Kohn et Sham (KS) [25] qui ont proposé, en 1965, un set d'équations monoélectroniques analogues aux équations de Hartree-Fock à partir desquelles il est en principe possible d'obtenir la densité électronique d'un système et donc son énergie totale.

Fonctionnelle et dérivée fonctionnelle sont des entités mathématiques de première importance dans la théorie DFT. Mathématiquement, on désigne par « fonctionnelle » une entité qui fait correspondre un nombre à chaque fonction provenant d'une classe définie.

II- 8- Les fonctions de bases :

L'approximation de base est que la fonction d'onde totale est un déterminant Slater et l'expression résultante des orbitales moléculaire est une combinaison linéaire de la base des orbitales atomiques (MO-LCAO). En d'autres termes, un calcul *ab initio* peut être lancé une fois qu'une base LCAO est choisie. Mathématiquement, n'importe quel ensemble de fonctions peut constituer une base pour un calcul *ab initio*. Cependant, il y a deux choses principales à considérer dans le choix de la base. Le premier désire est d'employer les fonctions les plus efficaces et les plus précises possibles, de sorte que l'expansion exige les quelques limites possibles pour une représentation précise d'une orbitale moléculaire. Le second est la vitesse du calcul de l'intégrale bi-électronique.

L'équation de Schrödinger qui décrit un atome d'hydrogène a une solution exacte pour la fonction d'onde de la forme $\exp(-ar)$. Ces orbitales de type de Slater (STO) sont de bonnes fonctions de base. Cependant, il est très difficile de calculer analytiquement les intégrales requises bi-centré ou multi-centré en utilisant une base des fonctions de type STO.

II- 8- 1- Fonctions Gaussiennes Primitives Normalisées :

Une fonction gaussienne est de la forme

$$\text{Exp}(-ar^2) \quad (27)$$

a est une constante. Boys a introduit la fonction gaussienne cartésienne généralisée,

$$X_A^l Y_A^m Z_A^n e^{-ar^2} \quad (28)$$

Pour des fonctions de base. Le choix des différentes valeurs de l , de m , et de n donne de différents types d'orbitales gaussiennes. Seulement le plus petit nombre principal quantique pour n'importe quelle symétrie est employé. C'est-à-dire, toutes les orbitales de type s sont présentées par β la fonction primitive de type gaussienne $1s$.

$1s$

$$\phi_{1s}^{GF}(\alpha, r_A) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{\frac{3}{4}} e^{-\alpha_A^2}$$

$2p_x$

$$\phi_{2p_x}^{GF}(\alpha, r_A) = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{\frac{1}{4}} x_A e^{-\alpha_A^2}$$

$2p_y$

$$\phi_{2p_y}^{GF}(\alpha, r_A) = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{\frac{1}{4}} y_A e^{-\alpha_A^2}$$

$2p_z$

$$\phi_{2p_z}^{GF}(\alpha, r_A) = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{\frac{1}{4}} z_A e^{-\alpha_A^2}$$

$3d_{xy}$

$$\phi_{3d_{xy}}^{GF}(\alpha, r_A) = \left(\frac{2048\alpha^7}{\pi^3}\right)^{\frac{1}{4}} x_A y_A e^{-\alpha r_A} \quad (29)$$

II- 8- 1- 1- Fonctions Gaussiennes Contractées

Les fonctions gaussiennes contractées sont une combinaison linéaire des fonctions gaussiennes primitives. C'est-à-dire,

$$\phi_u^{CGF}(\mathbf{r}_A) = \sum_{p=1}^L d_{pu} \phi_p^{GF}(\alpha_p, r_A) \quad (30)$$

α_p, d_{pu} se sont les exposants des primitives et les coefficients de contraction. Les fonctions contractées de base peuvent être choisies pour approximer des fonctions de type Slater, des orbitales atomiques de type Hartree-Fock, ou n'importe quel autre ensemble de fonctions désirées. Les intégrales impliquant de telles fonctions de base se réduisent à la somme d'intégrales impliquant les fonctions gaussiennes primitives. [26-27].

II- 8- 2- Single Point :

Un calcul Single Point, comme son nom le suggère, exécute un calcul seulement à un seul point sur la surface potentielle. Pour une molécule diatomique, ceci pourrait être un calcul à $R=2.0 \text{ \AA}$, par exemple. Les résultats d'un calcul Single Point donnent l'énergie potentielle du système à cette géométrie, aussi bien que le gradient à ce point. Pour un système polyatomique, la situation est plus compliquée, mais essentiellement la même, le gradient donne la direction dans laquelle l'énergie diminue rapidement. Le gradient de RMS qui est rapporté est juste la moyenne de la racine signifiante des composants cartésiens du vecteur de gradient.

II-9- Présentation des logiciels utilisés lors de nos calculs :

II-9-1- Le logiciel de Modélisation Moléculaire :

Un logiciel de modélisation moléculaire comprend de manière générale les modules suivants:

- 1 - Construction, visualisation et manipulation des molécules.
- 2 - Calculs
- 3 - Sauvegarde des structures et gestion des fichiers
- 4 - Etude des propriétés moléculaires.

Construction, visualisation, manipulation :

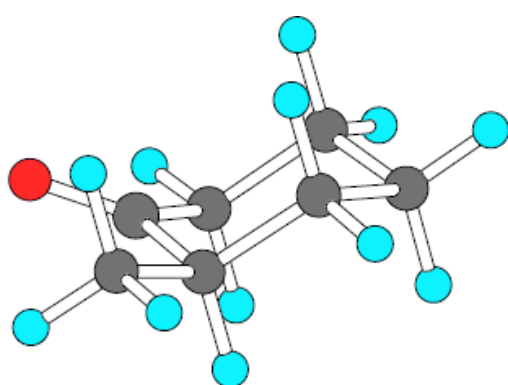
a) La construction des molécules peut se faire selon plusieurs méthodes :

- à partir de fragments préexistants (Chem 3D). Ceux-ci sont associés par substitution, la structure est alors élaborée par des modifications successives du squelette initial (type de liaison, type d'atome, stéréochimie). Les paramètres sont ajustés au fur et à mesure des substitutions et modifications.

- à partir d'une structure dessinée en deux dimensions (Hyperchem). La transformation en structure en trois dimensions est ensuite obtenue par ajustement global des paramètres. La stéréochimie aléatoire peut alors être modifiée.

- à partir de données géométriques (coordonnées des atomes provenant d'une structure de RX) ou à partir de bases de données courantes (ex : Cambridge Structural Data Base, Brookhaven Protein Bank).

b) La visualisation des molécules peut être faite dans une grande variété de modes graphiques permettant dans chaque cas de mettre en valeur les informations demandées. Ci-dessous trois représentations de la 2-méthylcyclohexanone :



"Boules et bâtons"



"Bâtons"

II-9-1-1- HyperChem 7.1

Hyperchem est un logiciel conçu par la société Hypercube, il rassemble dans une même interface un ensemble d'outils dédiés à la modélisation moléculaire. il possède plus de méthodes de calculs (mécanique moléculaire, semi-empirique, ab initio et DFT) pour que nous puissions calculer plus de propriétés. HyperChem 7.1 propose d'autres modules (QSAR, recherche conformationnelle, ..) nous permettant d'aller plus loin [16]. Il propose également des outils nous permettant d'adapter HyperChem à nos besoins (scripts, Chemist's Developer Kit, module d'impression de qualité).

II-9-1-1-a- Fonctionnalités

HyperChem inclut les fonctions suivantes :

- Dessiner des molécules à partir des atomes et les convertir en modèles à trois dimensions (3d)
- Construction des protéines et des acides nucléiques à partir des résidus standard
- Employer des molécules d'autres sources; par exemple, des fichiers Brookhaven de la banque de données de protéine (PDB)
- Réarranger des molécules par rotation et translation
- Installer et diriger des calculs chimiques, incluant la dynamique moléculaire, ab initio, DFT ou les méthodes semi-empiriques de la mécanique quantique
- Détermination des effets isotopique en calculs vibratoires pour des méthodes SCF semi- empiriques et ab initio
- Présenter les résultats des calculs chimiques sous une forme graphique.

II-9-1-2- Gaussian 03

Gaussian 03 est le dernier des programmes de structures électronique de la série Gaussian. Gaussian 03 est utilisé par de nombreux chimistes, ingénieurs chimistes, biochimistes, physiciens et autres pour une recherche dans des domaines connus, mais surtout pour faire émerger des propriétés inconnues dans le domaine concerné.

II-9-1-2-b- Fonctionnalités

Se basant sur les lois basiques de la mécanique quantique, Gaussian prédit les énergies, structures moléculaires et fréquences de vibration des systèmes moléculaires, en même temps que de nombreuses propriétés moléculaires. Il peut être utilisé pour étudier molécules et réactions dans une large gamme de conditions, incluant à la fois les espèces stables et les composés difficiles ou impossibles à observer expérimentalement, comme des intermédiaires à courte durée de vie ou des états de transition.

Chapitre III

Molécule Hôte et invité

III.1- Les cyclodextrines :

III.1.1- Bref historique :

Les cyclodextrines ont été isolées pour la première fois par Villiers² en 1891, grâce à l'expérience de la dégradation de l'amidon par une souche de micro-organismes (l'amylase de *Bacillus macerans* : cyclodextrinase). Villiers met en évidence deux produits (probablement l' α et la β - cyclodextrine) ayant des propriétés physico-chimiques proches de celles de la cellulose. Les cyclodextrines ont été caractérisées en 1903 par Schardinger³ en tant que oligosaccharides cycliques ; c'est pour cette raison qu'elles sont nommées dextrines de Schardinger dans les premières publications traitant des cyclodextrines.

En 1938 Freudenberg *et al* [29], ont mis en évidence que les cyclodextrines sont construites à partir d'unités de Dglucoses liées entre elles par des liaisons glucosidiques. Freudenberg [30] *et al.* ont découvert que les cyclodextrines étaient capables de former des complexes d'inclusion, et déterminent entièrement la structure de la γ -cyclodextrine. Dans les années 1950, le groupe de French [31] et de celui de Cramer [32] ont intensément travaillé sur la synthèse et la purification de complexes de cyclodextrines.

Le premier brevet concernant l'application des cyclodextrines pour la mise en forme d'un composé à activité biologique sera déposé par Freudenberg [33] en 1953. A partir de ce moment, l'étude des cyclodextrines prend un essor considérable : fabrications industrielles, synthèse de cyclodextrines modifiées, synthèse de complexes d'inclusion, etc. Dans les années 1970-80, Szejtli [34-35], appelé aussi "godfather" des cyclodextrines apporte une importante contribution dans le domaine. Depuis 1970, on dénombre un peu plus de 130000 documents traitant des cyclodextrines (publications, brevets, abstracts).

III.1.2- Structure et propriétés des cyclodextrines :

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques non-réducteurs de l' α -Dglucopyranose obtenues industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase).

Les cyclodextrines les plus courantes sont l' α -, la β - et la γ -cyclodextrine contenant respectivement 6, 7 et 8 unités D-gluco-pyranosiques (Figure 14) liées en α -1,4. Il existe aussi des cyclodextrines plus grandes (appelées géantes) qui peuvent contenir jusqu'à 14 unités

Glucopyranosiques [36-37].

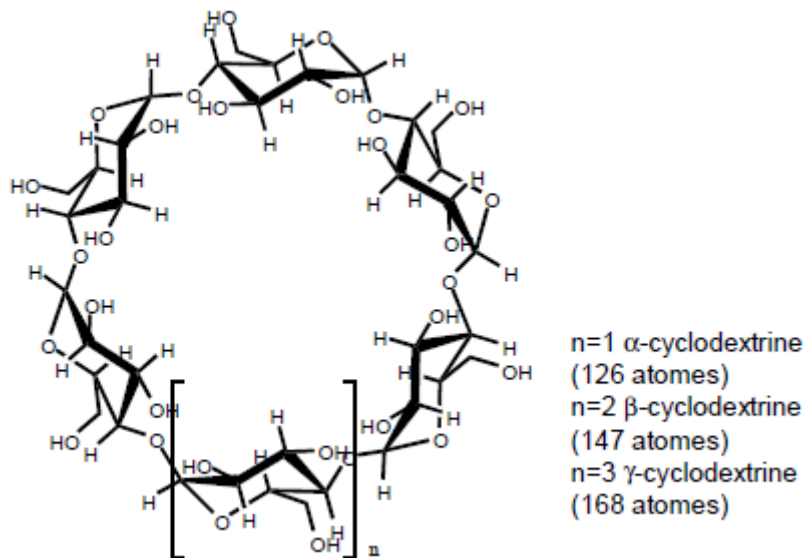


Figure 13 : Structure générale de la cyclodextrine (vue en haut) .

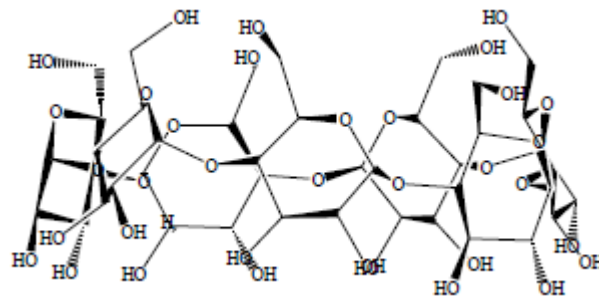


Figure 14 : Structure générale de la β - cyclodextrine (vue de face).

Les cyclodextrines possèdent une cavité d'environ 5 à 8 Å de diamètre qui leur permet d'inclure de nombreux composés organiques pour former des complexes d'inclusion à l'état solide ou en solution. De nombreuses nomenclatures différentes sont utilisées pour désigner les cyclodextrines. Ainsi, la β -cyclodextrine est appelée β -dextrine de Schardinger, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucone, cycloheptaamylose, β -CD, β -CyD ou bien encore C7A. Toutes ces nomenclatures simplifient la nomenclature IUPAC qui est :

Molécule hôte et invité

5,10,15,20,25,30,35-heptakis(hydroxyméthyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29,32,34-tétradécaoxaocyclo[3.1.2.2.2[36],[37].21[38],[39].2[40],[41].2[41],[42].2[43],[44]] nonatétracontane-

36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49-tétradécole. Grâce aux structures tridimensionnelles obtenues par diffraction des rayons X, la forme tronconique (Figure 15) des cyclodextrines a pu être déterminée, ainsi que le réseau de liaisons hydrogènes interglucosidiques des hydroxyles primaires et des hydroxyles secondaires.

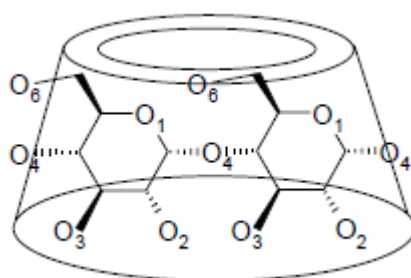


Figure 15 : Structure simplifiée montrant la forme tronconique

La Figure 16 contient la numération communément employée dans la chimie des cyclodextrines.

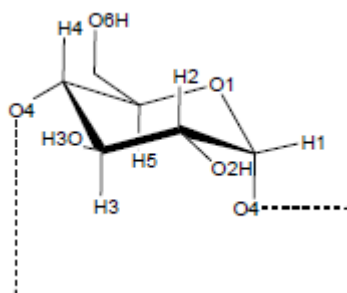


Figure 16 : Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation α -1,4 ou C^4_1 .

Sur la partie la plus large du cône se trouvent les hydroxyles secondaires (O2 et O3) (Figure 14) et sur l'extrémité la plus étroite se trouvent les hydroxyles primaires (O6). Les oxygènes interglucosidiques (O4) sont situés sur l'équateur du cône et dirigés vers l'intérieur de la cavité.

Les hydrogènes H1, H2 et H4 sont dirigés vers l'extérieur de la cavité tandis que les hydrogènes H3 et H5 sont orientés vers l'intérieur. Ces derniers sont les seuls pouvant interagir avec un substrat inclus dans la cavité.

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

A cause de la structure tronconique et de la position particulière des hydroxyles, les cyclodextrines sont amphiphiles et possèdent donc deux zones de polarité distinctes. L'extérieur de la cavité et les extrémités sont polaires : ceci est dû essentiellement aux hydroxyles et favorise ainsi la solubilisation dans des solvants très polaires. En revanche, l'intérieur de la cavité où se trouvent uniquement les oxygènes interglucosidiques, est moins polaire (polarité de type éther) et cette zone est plus hydrophobe (surface de contact avec la molécule invitée).

III. 2- Applications des cyclodextrines :

Grâce à leur toxicité nulle [45], le champ d'utilisation des cyclodextrines est très large. De nombreuses applications, qui utilisent en général la capacité complexante des CD avec un grand nombre de molécules invitées organiques, sont décrites dans la littérature. Parmi celles ci

- Stabilisateurs de substances sensibles à la lumière et à l'oxygène.
- Stabilisateurs de substances volatiles.
- Catalyseurs chimiques.
- Inducteurs chiraux en synthèse organique asymétrique.

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

III.3- Les complexes d'inclusion :

En solution aqueuse, la cavité légèrement apolaire est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorisées (interactions polaire-apolaire), et peuvent donc être rapidement substituée par des molécules invitées moins polaires que l'eau (Figure 17).

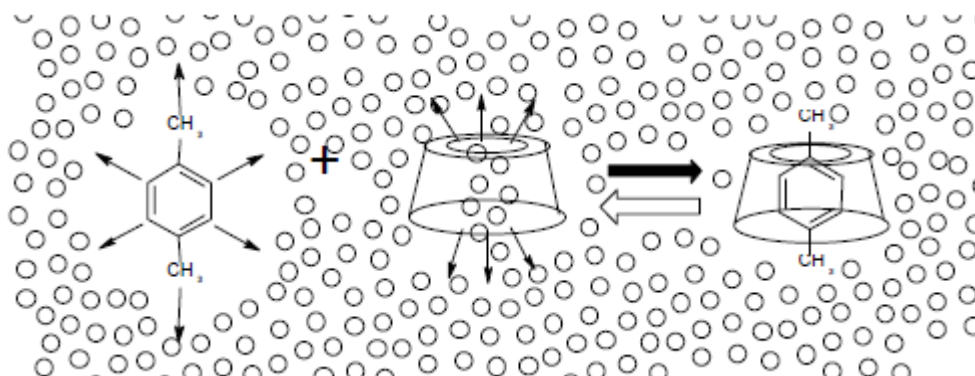


Figure 17 : Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion

Les “driving forces” de la formation du complexe sont les gains énergétiques liés à la substitution des molécules d'eau par la molécule invitée. Le cas le plus fréquent est une stoechiométrie de 1:1. Il existe cependant des stoechiométries de 1:2, 2:1 et 2:2, parfois même des associations plus compliquées.

III.3.1- Forces de liaisons stabilisant les complexes :

La liaison covalente et la liaison ionique sont des interactions attractives entre deux atomes, où chaque atome contribue à la mise en commun de un (ou plusieurs) électron de valence. La liaison est localisée. La liaison covalente et la liaison ionique possèdent une énergie de l'ordre de plusieurs centaines de kJ/mol. Pour cette raison, on les appelle des liaisons fortes.

Cependant, il existe des liaisons dites faibles c'est à dire des liaisons non covalentes où les paires d'électrons sont conservées dans chaque réactif et chaque produit. Un exemple de liaisons faibles est la liaison hydrogène : $\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{H}_2\text{O} \cdots \text{HOH}$. Ce type de liaisons

de faible énergie de dissociation (de l'ordre de la dizaine de kJ/mol) peut être rompue à température ambiante. Dans de nombreux processus biologiques, les liaisons faibles (ou liaisons intermoléculaires de van der Waals) sont responsables de l'interaction entre un médicament et sa cible ou, plus connu, de l'interaction stabilisant les deux brins d'ADN où les liaisons hydrogènes stabilisent la double hélice [46]. Les calculs de mécanique quantique d'association de petites molécules suggèrent qu'il existe 5 composantes majeures de l'énergie d'interaction intermoléculaire. Il est intéressant de noter que l'interaction hydrogène n'est pas une composante énergétique séparée. Elle est reproduite dans les 5 composantes énergétiques, bien que l'énergie électrostatique soit la contribution la plus importante à cette complexation.

III.3.1.1- Energie électrostatique :

Le noyau et le nuage des électrons sont considérés comme une charge atomique centrée (*atomic point charge*), représentant ainsi une distribution de charges dans la molécule. L'intensité et la direction de l'interaction électrostatique entre 2 molécules A et B (ou 2 parties d'une même molécule) peuvent être représentées par le moment dipolaire M_n tel que :

$$M_n = \sum_{i=1} q_{i,n} \quad (30)$$

q_i représente les charges atomiques individuelles, r_i le vecteur de l'origine des coordonnées du système à l' i ème charge et n les axes x , y et z . L'énergie électrostatique entre les molécules A et B (ou 2 parties d'une même molécule) sera calculée comme la somme des interactions entre les paires des charges atomiques centrées grâce à la loi de Coulomb :

$$E_{cl} = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi \epsilon_0 r_{ij}} \quad (31)$$

où q représente la charge atomique de l'atome, r la distance séparant 2 atomes et N_A et N_B le nombre de charges centrées. L'énergie d'interaction entre deux distributions de charges est une série infinie qui inclut les interactions charge-charge, charge-dipôle, dipôle-dipôle, dipôle-quadrupôle, quadrupôle-quadrupôle, etc.

III.3.1.2- Energie de répulsion :

Ce terme d'échange d'énergie de répulsion est initialement basé sur le principe d'exclusion de Pauli, lequel interdit la présence de deux électrons ayant le même nombre quantique dans un système. En mécanique moléculaire, la faible diminution d'une distance interatomique provoque une forte augmentation de l'énergie. Bien que ce terme de répulsion soit souvent reproduit sous la forme :

$$\frac{A}{R^n} \quad (n = 9 \text{ ou } 12)$$

où R représente la distance entre les 2 molécules et A une constante qui dépend des types d'atomes, les calculs de mécanique quantique montrent que la répulsion diminue de façon exponentielle avec la distance entre les atomes.

III.3.1.3- Energie de polarisation :

Lorsque deux molécules se rapprochent l'une de l'autre, il existe une redistribution de charge dans chaque molécule. L'énergie d'interaction associée à cette redistribution de charge est attractive et est appelée énergie de polarisation. Par exemple, si une molécule a une polarisabilité α placée dans un champ électrique E, l'énergie de polarisation s'écrira:

$$E_{pol} = -\frac{1}{2} \alpha E^2 \quad (32)$$

La formule correspondant à l'interaction dipôle-dipôle induite entre 2 molécules polaires nous donnera :

$$E_{pol} = -\frac{1}{2} \frac{\alpha_1 u_2^2 + \alpha_2 u_1^2}{R^6} \quad (33)$$

où μ est le moment dipolaire de la molécule, α la polarisabilité et R la distance entre les deux molécules.

III.3.1.4- Energie de transfert de charge :

Lorsque deux molécules interagissent, une faible quantité d'électrons circulent de l'une vers l'autre. Par exemple, dans l'équilibre géométrique d'un dimère linéaire de molécules d'eau $\text{HO-H}\cdots\text{OH}_2$, la molécule d'eau accepteuse de protons a transféré environ 0.05 e^- à la molécule d'eau donneuse de protons.

L'énergie attractive associée à ce transfert de charge est appelée énergie de transfert de charge. Alors que l'énergie totale d'interaction peut être mesurée expérimentalement, les composantes énergétiques individuelles ne le peuvent pas. Les valeurs théoriques quantitatives de ces composantes énergétiques dépendent du choix de la méthode utilisée. Néanmoins les valeurs qualitatives sont généralement indépendantes.

III.3.1.5- Attraction-dispersion :

Il existe une force attractive entre les paires d'atomes appelée dispersion-attraction. Aucune des autres forces attractives (électrostatique, polarisation, transfert de charge) ne peut expliquer l'attraction atomique des gaz rares (He, Ar, Ne, Kr, Xe) (par exemple lors de la condensation à faible température). Les gaz rares sont polarisables même s'ils n'ont pas de moment dipolaire permanent. Il existe des attractions dipôle-dipôle instantanées dans lesquelles la présence de distribution de charges asymétriques d'une molécule induit une distribution de charges asymétriques sur l'autre molécule tel que : $\delta^-\text{He}\delta^+ \cdots \delta^-\text{He}\delta^+$. Cette attraction appelée dispersion-attraction, force de London ou attraction de van der Waals, est dépendante de la polarisabilité et du nombre d'électrons de valence des molécules interagissant. Cette énergie varie en $1/r^6$ où r est l'interaction interatomique. La différence entre cette interaction et l'énergie de polarisation, c'est que cette dernière implique uniquement des molécules déjà polaires interagissant avec une autre molécule polaire ou apolaire.

III.3.2- Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines :

Depuis que les complexes d'inclusion utilisant les cyclodextrines sont connues, les interactions intermoléculaires responsables de la stabilité du complexe ont souvent été discutées et critiquées.

En fait, il a été démontré que plusieurs forces intermoléculaires existent simultanément, la relativité de chacune des forces dépend du substrat et du solvant. La théorie la plus acceptée est l'interaction de van der Waals qui serait prédominante. Le substrat est lié à la cyclodextrine par des interactions faibles avec les hydrogènes H3 et H5. D'après cette théorie, si la forme générale de la molécule invitée complète parfaitement la cavité, la complexation est favorisée.

Une autre théorie propose une interaction inhérente au solvant due à une forte énergie des molécules d'eau se trouvant à l'intérieur de la cavité. Les molécules d'eau situées dans la cavité se trouvent dans un état énergétiquement défavorable (interactions polaire-apolaire) et leur expulsion à l'extérieur de la cavité par la molécule invitée sera favorisée par un gain entropique et d'énergie potentielle. Une troisième théorie, uniquement applicable aux composés polaires, évoque la formation de liaisons hydrogènes entre les hydroxyles de la cyclodextrine et les hétéroatomes du substrat.

D'autres auteurs pensent que les interactions responsables sont du type interactions dipolaires, c'est à dire que le substrat et la cyclodextrine s'orientent de façon à ce que l'interaction entre les moments dipolaires soit maximum. D'autres théories proposent des interactions coulombiques, hydrophobe, des forces d'induction (essentiellement dipôle permanent-dipôle induit, aussi appelé effet d'induction de Debye) et de dispersion, des forces de tension conformationnelle.

III.3.3- Caractéristiques des complexes d'inclusion :

Lors de l'étude d'un complexe d'inclusion, certains termes sont à prendre en considération ou à étudier comme la stoechiométrie du complexe, la nature du complexe (association ou inclusion), la bi ou multimodalité, la conformation de la molécule incluse, la géométrie du complexe formé, l'énantiodifférenciation et les calculs des constantes de complexation.

Toutes ces caractéristiques ont été étudiées expérimentalement et théoriquement depuis plus d'une dizaine d'années dans le laboratoire des professeurs Carlos Jaime, Albert Virgili et Paco Sanchez de l'Université Autonome de Barcelone. Nous développerons dans cette thèse l'étude de la stoechiométrie d'un complexe, la bimodalité de la molécule invitée, les changements de conformation de la molécule invitée et des complexes formés et l'énantiodifférenciation de la molécule invitée face à la cyclodextrine chirale.

III.4- les imines :

Une imine est un composé organique caractérisé par une double liaison carbone-azote. De plus, l'azote est lié grâce à son troisième électron de valence à un second groupe alkyle.

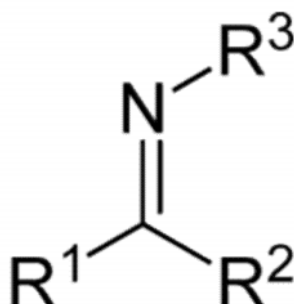


Figure 18 : Structure de base des imines.

III.4-1- schéma réactionnelle :

Les imines sont formées par condensation d'un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone) et une amine primaire (ou l'ammoniac NH₃). Il se forme une molécule d'eau lors de cette réaction. Selon le carbonyle utilisé, la réaction est plus ou moins déplacée dans le sens de formation de l'imine.

Comme exemple de cette classe de produit il y a l'éthanimine qui possède deux atomes de carbone, 5 atomes d'hydrogène, un atome d'azote et une double liaison relie l'atome d'azote à un des atomes de carbone. Sa formule brute : C₂H₅N .

III.4-2- Mécanisme :

La méthode classique de formation d'une imine est de faire réagir un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone) sur une amine primaire, en présence de base. La réaction est favorisée par l'élimination de l'eau du milieu au fur et à mesure de sa formation.

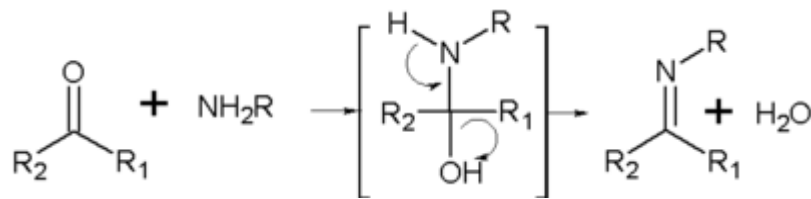


Figure 19 : Synthèse des imines.

III.4-3- N-benzylideneanilines et leurs propriétés physico-chimiques :

N- benzylideneanilines est la grande famille à laquelle appartiennent les composés ayant fait l'objet de notre travail. il serait alors intéressant de donner certaines de leurs principales propriétés.

D'abord , elles sont des imines aromatiques appartenant à des modèles des noyaux moléculaires mésoginiques c'est-à-dire, composés capables de former les cristaux liquides ou X,Y sont des substituant qui peuvent agir en tant que donneurs d'électrons / ou accepteurs d'électrons[1] .

Les propriétés optiques et électriques du cristal liquide se sont avérées sensibles au changement des substituant et donc entre la conformation de la molécule [47-48].

Une étude détaillé concern l'effet de substituant R_1 et R_2 sur la conformation de ces molécules a été menée dans les articles [49-50]. étude sur la structure moléculaire et la conformation des molécules de notre travail (N,Ndimethylbenzylidenesanielines substituée en para aniline), montre qu'elles sont planaires , et possèdent la configuration trans.,sauf dans le cas de para nitro aniline possédant la configuration cis avec un petit teneur de la forme trans qui coexiste en solution . l'angle de torsion de noyaux aniline substituée est de 28° à 35.6° , de telle sorte que le plus grand angle correspondrait au substituant électroattracteur le plus fort[51].

III.4-4- Utilisation des N-benzylideneanilines :

Les N-benzylideneanilines sont des composés organiques largement étudiés grâce à leur importances sur le plan chimique et sur le plan biologique.

L'hydrogénation asymétrique des imines constitue un bon outil pour obtenir les amines α -chirale [52] , par ailleurs , quelques imines peuvent manifester une activité biologiques .

Les imines sont également utilisés comme des protecteurs (inhibiteur de corrosion) de l'acier vis-à-vis la corrosion [53-54].

Les complexes formés entre les imines et les métaux de transition ont diverses applications comme insecticides , fongicides , herbicides [55] , et peuvent également présenter une activité antimicrobienne[56] et une activité catalytique.

PARTIE II

Résultats et analyses

2-1 -les structure de départ

La structure initiale de la β -CD a été extraite de la base de données implantée dans le logiciel Chem office 3D ultra (version6, Cambridge Software) [57]. Elle a été optimisée avec la méthode semi empirique PM3.

Quand à la structure du Diméthylamino-4-benzal p-nitroaniline a été dessinée en utilisant l'interface graphique du même logiciel puis elle a été optimisée avec la méthode semi empirique PM3 (figure 20)

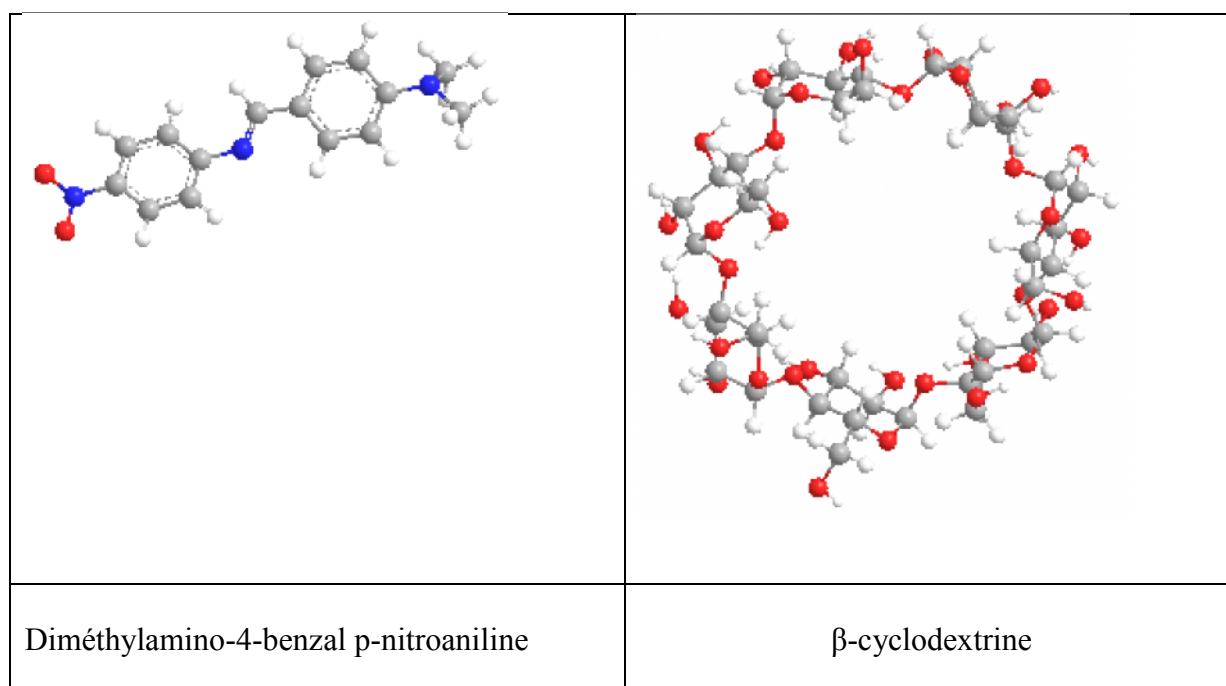


Figure 20: la configuration géométrique de la β - CD el la molécule invitée optimisé par PM3.

Recherche de minimum global :

Pour localiser le minimum énergétique du complexe d'inclusion β -cyclodextrine/ Diméthylamino-4-benzal p-nitroaniline on procède comme suit :

On place en premier les oxygènes glycosidiques sur le plan XY et on définit le centre de la molécule de la β -cyclodextrine comme le centre de système de coordonnées [58].

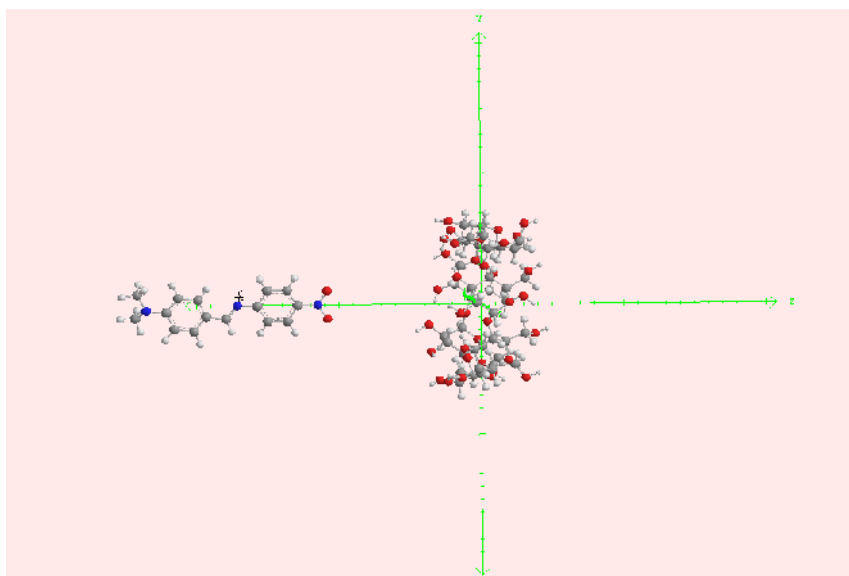
Résultats et analyses

Les positions relatives entre la molécule invitée et la β -cyclodextrine sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome d'azote (atome de référence) et l'origine des coordonnées.

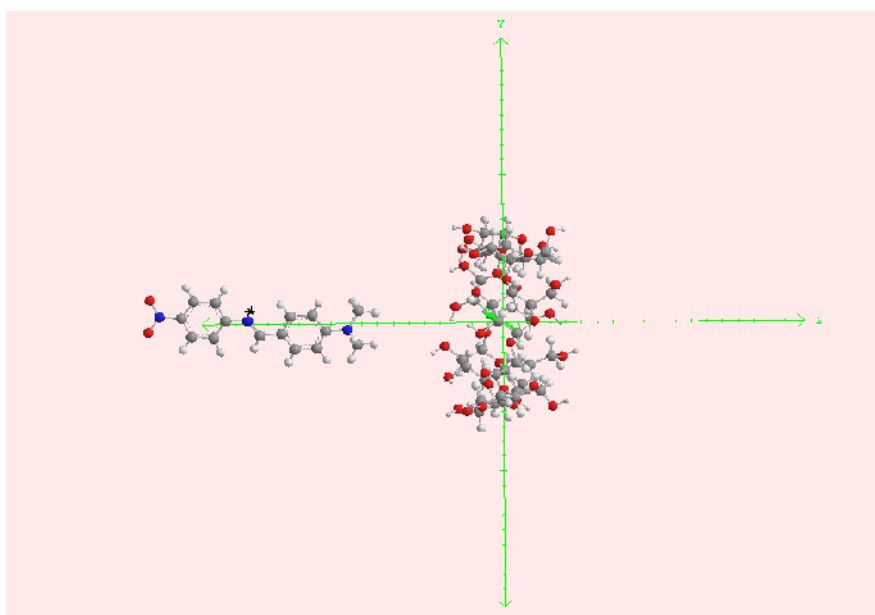
Durant le processus de complexation la molécule β -cyclodextrine est maintenu fixe en revanche Diméthylamino-4-benzal p-nitroanilin est déplacé le long de l'axe Oz vers l'ouverture la plus large de la cavité du cyclodextrine.

Lors de la complexation deux orientations de la molécule Diméthylamino-4-benzal p-nitroaniline ont été envisagées. Quand le groupement nitro (NO_2) est introduit le premier dans le large cavité de β -CD c'est l'orientation A par contre quand les deux groupement méthyle (CH_3) est introduit le premier dans la grande cavité de β -CD c'est l'orientation B (figure21).

Tout d'abord la molécule invitée est positionnée à une distance de 8 \AA l'origine puis elle est avancé le long de l'axe OZ vers la cavité de la β -cyclodextrine jusqu'à la position -8 \AA par pas de 1 \AA . A chaque pas on génère une structure qu'on optimise en maintenant l'atome d'azote et la β -cyclodextrine totalement fixes.



Orientation A



Orientation B

Figure 21 : Les deux orientations A et B.

On détermine à chaque point le minimum énergétique et la structure est ré optimisée une deuxième fois.

Les complexes de plus basse énergie obtenue par les calculs MM+ ont été ré optimisés en utilisant la méthode semi empirique PM3 .Pour quantifier les interactions entre l'hôte et son invitée on a évalué l'énergie de complexation (E_{comp}) en utilisant la formule suivante [59]:

$$E_{complexation} = E_{complex} - (E_{Opt \beta-CD} + E_{Opt(invité)}) \dots \dots \dots (36)$$

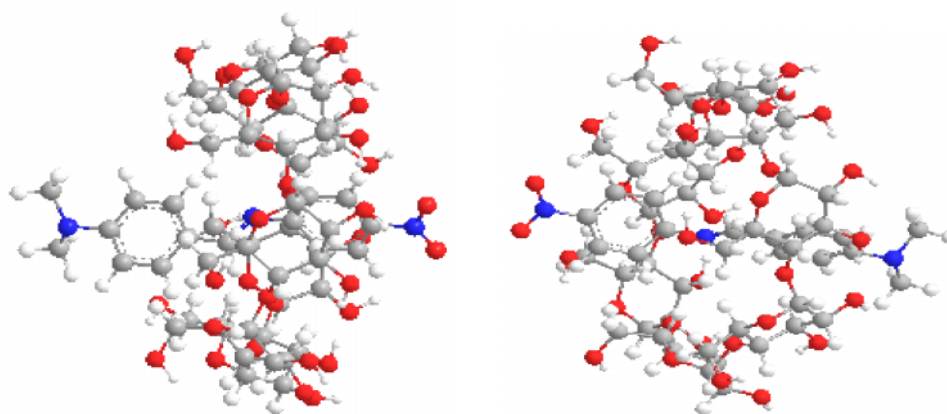
L'énergie de complexation est définie par la différence d'énergie du complexe et la somme des énergies de l'hôte et l'invitée isolés.

2-2 Résultats et discussions

2-2-1 Résultats de la mécanique moléculaire

Dans cette étude, nous n'avons considéré que les composés d'inclusion dans la proportion molaire 01:01 formé entre une molécule de β -CD et le Diméthylamino-4-benzal p-nitroaniline (DMAPNA/ β -CD).

La représentation graphique de l'énergie de complexation (après avoir enlevé toutes les restrictions) donne des courbes différentes pour les deux orientations. Le minimum énergétique dans l'orientation A est détecté dans un intervalle de basse énergie entre -1 A^0 et -2 A^0 par contre pour l'orientation (B) est localisé a -3 A^0 (figure 22). Il est important de noter que l'énergie de complexation et l'énergie VDW ont des résultats similaires, ce qui signifie que le processus d'inclusion est régi par les interactions de van der Waals (figure 23).

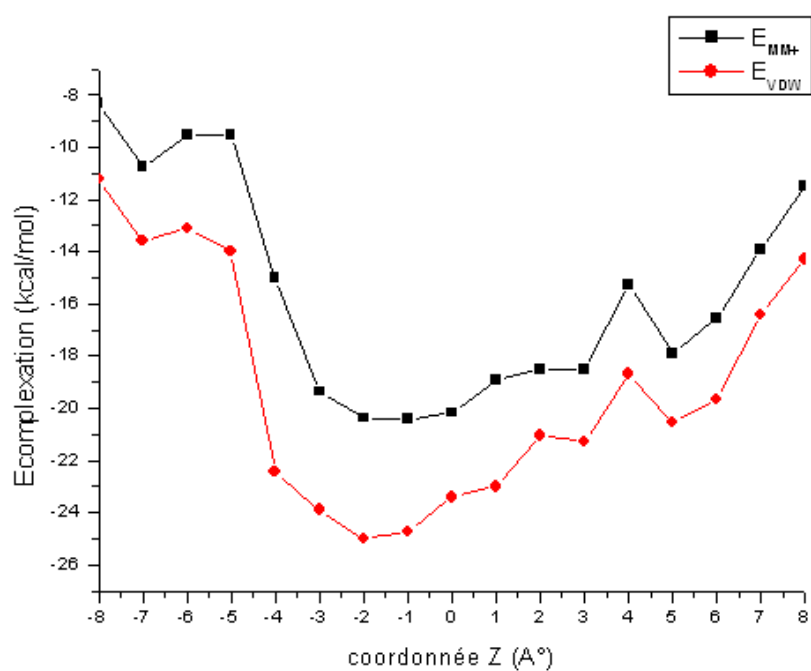


Orientation (A)

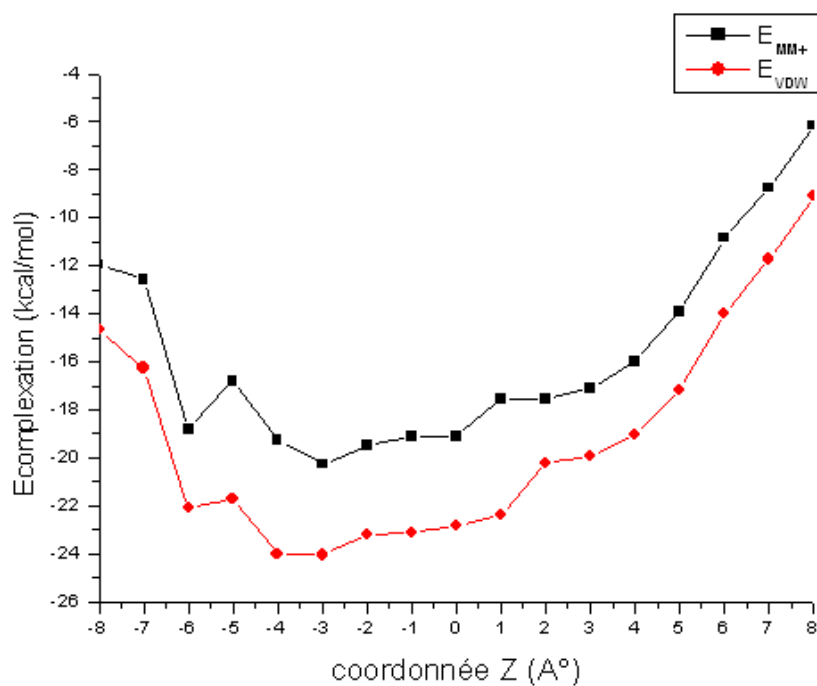
orientation (B)

Figure 22 : structure des configurations des deux complexes AetB avec MM+.

Résultats et analyses



Orientation A



Orientation B

Figure 23 : l'énergies de complexation et de DW de les deux orientations A et B.

Résultats et analyses

Les résultats résumés dans le tableau (1) montrent que l'énergie de complexation est en faveur de l'orientation A de 0,09 kcal / mol.

Tableau 01 : L'énergie de complexation et de VDW de deux orientations.

	<i>Invité</i>	CD	Invité/CD(A)	Invité /CD(B)
MM+				
E^a (kcal/mol)	21.12	229.22	229.99	230.08
ΔE^a (kcal/mol)			-20.35	-20.26
VDW(kcal/mol)	15.59	106.46	97.40	98.36
ΔVDW(kcal/mol)			-24.65	-23.69

Généralement la mécanique moléculaire ne permet pas d'estimer, d'une manière précise, les différentes interactions intermoléculaires mises en jeu dans la stabilité du système, car les électrons ne sont pas traités explicitement avec l'approche MM [60].

Afin d'avoir une compréhension approfondie sur la structure 3D du complexe la plus probable, on doit procéder à un traitement (plus précis) de mécanique quantique.

Cependant, le système moléculaire étudié se compose de 182 atomes, et l'utilisation de méthodes de calculs telles qu'ab initio ou DFT nécessite un temps de calcul très important, donc pour franchir cet obstacle, on adapte un calcul moins coûteux, telle que la méthode semi empirique PM3.

En raison du fait qu'un certain nombre d'études théoriques sur les complexes d'inclusion avec la β-CD sont réalisées à l'aide de la méthode PM3, et que les résultats obtenus ainsi n'ont pas montré de défauts majeurs, nous avons choisi d'utiliser cette méthode, qui s'est aussi avérée adéquate pour la modélisation des systèmes moléculaires de grandes tailles.

La précision de la méthode PM3 est comparable à celle d'un calcul ab initio utilisant une fonction de base moyenne comme il a été indiqué dans de nombreuses études décrites dans la littérature

les méthodes Semi empirique (PM3) ont été réalisées à partir des structures d'énergie de

Résultats et analyses

complexation minimale obtenue dans l'étude précédente avec MM+. Les paramètres thermodynamiques des complexes A et B, le calcul par la méthode PM3, leur B3LYP/6-31G et RHF/6-31G sont résumés dans le tableau (02)

2-2-2 Résultats de la mécanique quantique

L'examen des résultats du tableau (02) montre que l'orientation A est plus favorable avec une différence d'énergie égale à 1.68Kcal/mol. ce résultat est confirmé par la mécanique moléculaire MM+.

Les valeurs négatives des différences d'enthalpie démontrent clairement que la molécule Diméthylamino-4-benzal p-nitroaniline peut former des complexes stables avec la β -CD.

De plus les valeurs négatives des enthalpies libres montrent que le processus de complexation est spontané.

Tableau 02 : les paramètres thermodynamiques des deux orientations (A) et (B) calculés par les méthodes semi empirique PM3, l'énergie single point par B3LYP/6-31G et RHF/6-31G.

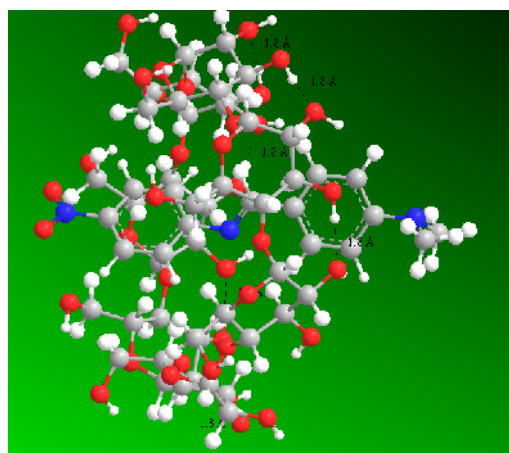
	invité	CD	Invité/CD(A)	Invité/CD(B)
PM3				
E ^a (Kcal/mol)	57.43	-1457.10	-1410.48	-1408.8
ΔE (kcal/mol)			-10.81	-9.13
H ⁰ (kcal/mol)	242.33	-667.31	-432.88	-434.63
ΔH^0 (kcal/mol)			-7.9	-9.65
G ⁰ (kcal/mol)	198.2	-788.48	-580.81	-583.44
ΔG^0 (kcal/mol)			-9.47	-6.84
S ⁰ (kcal/mol-kelvin)	148.00	406.38	496.14	499.09
ΔS^0 (kcal/mol-kelvin)			-58.24	-55.29
B3LYP/6-31G				
E ^a (kcal/mol)	-561592.74	-2681832.2	-3243452.0	-3243418.7
ΔE^a (kcal/mol)			-27.06	-6.24
HB3LYP/6-31G	-558040.98	-2666495.6	-3224505.24	-3224517.79
E ^a (kcal/mol)			-31.36	-18.81
ΔE^a (kcal/mol)				

Pour l'orientation A nous constatons qu'il n'y a aucune interaction intermoléculaire entre la β -CD et le DMAPNA, il y a établissement seulement de six liaisons intramoléculaire entre O et H des hydroxyles secondaires de la β -CD distantes de 1.8\AA . pour l'orientation B en plus des six liaisons intramoléculaire entre O et H des hydroxyles secondaires de la β -CD qui sont localisées a 1.8\AA , il y a formation d'une liaison intermoléculaire entre l'azote de référence et un hydrogène secondaire de la β -CD de longueur 2.8\AA (figure 24).

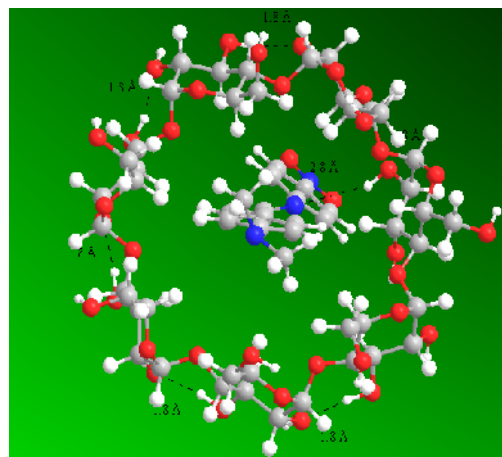
Les géométries des complexes étudiés par la méthode PM3 ont montré que :

Dans le complexe A le DMAPNA est profondément inclus dans la cavité de la β -CD

Les résultats présentés dans le tableau (3) obtenus par des calculs DFT au niveau de B3LYP/6-31G* et HF/6-31G* point singulier (single point) ont montré que les énergies de stabilisation des complexes sont négatifs, attestent que ces complexes sont stables et confirment les résultats obtenus par la méthode PM3 optimisé dans le vide.



Orientation A



Orientation B

Figure 24 : La géométrie des les deux orientations obtenues par PM3.

Conclusion générale

Lors de ce travail nous nous sommes intéressées à une étude théorique de la complexation du Diméthylamino-4-benzal p-nitroaniline avec la β -cyclodextrine. Au cours de notre étude nous avons exploité quelques méthodes développées dans la première partie.

Tout d'abord nous avons fait une étude par la mécanique moléculaire MM+ pour localiser le minimum énergétique du complexe d'inclusion β -cyclodextrine/ Diméthylamino-4-benzal p-nitroaniline pour les deux orientations A et B.

D'après les résultats obtenus nous avons constaté que l'énergie de complexation et l'énergie VDW ont des résultats similaires, ce qui signifie que le processus d'inclusion est régi par les interactions de van der Waals.

Comme la mécanique moléculaire ne permet pas d'estimer, d'une manière précise, les différentes interactions intermoléculaires mises en jeu dans la stabilité du système, pour cela nous avons fait une étude avec un niveau théorique supérieur issu des méthodes de la mécanique quantique, la méthode semi empirique PM3 car la précision de cette méthode est comparable à celle d'un calcul ab initio.

Les valeurs négatives des différences d'enthalpie montrent clairement que la molécule Diméthylamino-4-benzal p-nitroaniline peut former des complexes stables avec la β -CD.

De plus les valeurs négatives des enthalpies libres montrent que le processus de complexation est spontané.

Les résultats obtenus par des calculs DFT au niveau de B3LYP/6-31G* et HF/6-31G* point singulier (single point) ont montré que les énergies de stabilisation des complexes sont négatifs, attestent que ces complexes sont stables et confirment les résultats obtenus par la méthode PM3 optimisé dans le vide.

Perspectives

Vu la taille importante du système, on peut faire une étude plus approfondie en utilisant l'approche ONIOM en combinant les divers niveaux de théories ab initio HF ou DFT avec la méthode PM3.

Références bibliographiques

- [1] K.Hamouche mémoire de magister, Université de Guelma, Juin 2008.
- [2]. P. Bonnet, Thèse de doctorat, Université d'Orléans, Universitat Autònoma de Barcelona 23 mai 2001.
- [3]. www.unilim.fr
- [4].A.Bouhdiba, mémoire de magister, université de Guelma, Juin 2008
- [5]. Andrews, D. H. *Phys. Rev.* 1930, 36, 544.
- [6].Abdel Malek. Omer, Thèse doctorat, université de Batna, 2007
- [7].NL.Allinger, rev, papers 1976.
- [8]. M.Baaden, Thèse de doctorat, université Strasbourg. Luis Pasteur, novembre 2000.
- [9]H.Dugas, « principes de base en modélisation moléculaire » 5^{ème} édition, Librairie de l'université de Montréal, 2000.
- [10] F.Madi, mémoire de magistère, université de Guelma, Juin 2004.
- [11]. E.Guicide, Thèse de doctorat, université Paris 6.Pierre et Marie, janvier 2003.
- [12]. W.Adeagbo, Thèse de doctorat, université Duisberg-Essen, Avril 2004.
- [13]. S.Seridi, mémoire de magister, université de Guelma, Juin 2004
- [14]. Schrödinger, E. *Ann. Phys.* 1926, 79, 361. (b) Schrödinger, E. *Ann. Phys.* 1926, 79, 489.
- [15]. Born, D; Oppenheimer, J.R. *Ann. Phys. Rev.* 1927, 84, 457.
- [16]. Hirst, D.M. *A computational Approach to Chemistry*, Blackwell Scientific Publications, John P. Simons Ed. 1990.
- [17]. Fock, V. *Z. Phys.* 1930, 61, 126.
- [18] A.Bouzitouna mémoire de magistère, université de deBadji Mokhtar Annaba 2009.
- [19] Rivail J.L., « *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes* », 2^{ème} édition 1998
- [20] Dewar M.J.S., Zoebisch E.G., Healy E.F., Stewart J.J.P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 107, 3902-3909.
- [21] Stewart J.P.P., *J. Comput. Chem.*, 1989, 10, 209-264
- [22]. Møller, C.; Plesset, M.S. *Phys. Rev.* 1934, 46, 618.
- [23]. Thomas, L.H. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 1927, 23, 452. (b) Fermi, E. *Rend. Accad.* 1927, 6, 602. (c) Fermi, E. *Z. Phys.* 1928, 48, 73. (d) Fermi, E. *Rend. Accad.* 1928, 7, 342.
- [24]. Hohenberg, P; Kohn, W. *Phys. Rev. A* 1964, 136, 864.
- [25]. Kohn, W.; Sham, L. *Phys. Rev. A* 1965, 140, 1133.
- [26]. Villiers, A. *C. R. Acad. Sci.* 1891, 112, 536.
- [27]. Schardinger, F. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1904, 17, 207.
- [28]A.farhati , thèse de magister études théorique des S-alkylaminotriazines et de certains pesticides aromatiques 2008

Références bibliographiques

- [29]. Villiers, A. *C. R. Acad. Sci.* 1891, *112*, 536.
- [30]. Schardinger, F. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1904, *17*, 207.
- [31]. Noguti, T. et Go, N. (1985). "Efficient Monte Carlo method for simulation of fluctuating conformations of native proteins". *Biopolymers*, _ 527-546.
- [32]. a) Freudenberg, K. ; Meyer-Delius, M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1938, *71*, 1596. b) Freudenberg, K. ; Plankenhorn, E. ; Knauber, H. *Chem. Ind. (London)* 1947, 731.
- [33]. Freudenberg, K. ; Cramer, F. *Z. Naturforsch* 1948, *B.3*, 464
- [34]. French, D. ; Levine, M.L. ; Pazur, J.H. ; Norberg, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, *353*, 71
- [35]. Cramer, F. ; Henglein, F.M. *Chem. Ber.* 1957, *90*, 2561.
- [36]. Freudenberg, K. ; Cramer F. ; Plieninger H. *German Patent* 895769 1953.
- [37]. Szejtli, J. *Cyclodextrins and their inclusions complexes*, Akadémiai Kiadó, Budapest 1982.
- [38]. Szejtli, J. "Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry". *Chem. Rev.* 1998, *98*, 1743-1753.
- [39]. Jacob, J. ; Ge□ler, K. ; Hoffmann, D. ; Sanbe, H. ; Koizumi, K. ; Smith, S. M. ; Takaha, T. ; Saenger, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, *37*, 606.
- [40]. Saenger, W. ; Jacob, J. ; Ge□ler, K. ; Steiner, T. ; Hoffmann, D. ; Sanbe, H. ; Koizumi, K. ; Smith, S. M. ; Takaha, T. *Chem. Rev.* 1998, *98*, 1787.
- [41]. Gelb, R. I. ; Schwartz, L. M. ; Bradshaw, J. J. ; Laufer, D. A. *Bioorg. Chem.* 1980, *9*, 299.
- [42]. Gelb, R.I. ; Schwartz, L. M. ; Laufer, D. A. *Bioorg. Chem.* 1982, *11*, 274.
- [43]. Jozwiakowski, M. J. ; Connors, K. A. *Carbohydr. Res.* 1985, *143*, 51.
- [44]. Van Etten, R. L. ; Sebastian, J. F. ; Glowes, G. A. ; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, *89*, 3242. [33]. Tabushi, I. ; Yamamura, K. ; Fujita, K. ; Kawakubo, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, *101*, 1019.
- [45]. Cramer, F. ; Saenger, W. ; Spatz, H. *Ch. J. Am. Chem. Soc.* 1967, *89*, 14.
- [46]. Kondo, H. ; Nakatani, H. ; Hiromi, K. *J. Biochem.* 1976, *79*, 393.
- [47]. Ueno, A. ; Yoshimura, H. ; Saka, R. ; Osa, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, *101*, 2779.
- [48]. Atwood, J. L. ; Barbour, L. J. ; Raston, C. L. ; Sudria, I. B. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, *37*, 981.
- [49]. G.A.Gartman, V.A Glushkov, and A.D Gordeev, *Journal of Structural Chemistry*, vol.44, No.2, pp.306-309, 2003.
- [50]. H.Neuvoonen, K.Neuvoone, F.Fulop, *J.Orq.Chem.* 71(2006) 3141.
- [51]. H.Neuvoonen, K.Neuvoone, A Koch, .E.KLeinpeter. *Journal of molecular tructure: THEOCHEM* vol.815,P95-104.2007.
- [52]. V.Koleva, T.Dudev; I.Wawer, *Journal of molecular structure* 412(1997) 153-159
- [53]. H.U.Blaser, *Adv.Synht.Cata.* 344(2002)17.

Références bibliographiques

- [54] K. Ambroziak, R. Pelech, E. Mlichert, T. Dziembowska, Z. Rozwadowki, J. Mol. 2 11(2004)9.
- [55] C. Kustu et al/Corrosion Science 245(2007)121-192.
- [56] A. Nicolae, A. Anghel; Analele Universitatii din Bucuresti-Chimie 2003; Anul XII (serie noua), vol. I-II ? page 129-136.
- [57] Version 6.0, Cambridge software
- A. S. Gaballa, M. S. Asker, A. S. Barakat, S. M. Teleb, Spectrochimica Acta Part A 67(2007)114-121.
- [58] O. Attoui Yahia, D. E. Khatmi Journal of Molecular Structure: THEOCHEM 2009.
- [59] Barbiric D. J. Castro E. A De Rossi R. H , J. MOL. Struct. 2000, 532, 171.
- [60] T. A. Halgren, J. Comput. Chem. 20(1999) 730-748.

Références bibliographiques

- [1] K.Hamouche mémoire de magister, Université de Guelma, Juin 2008.
- [2]. P. Bonnet, Thèse de doctorat, Université d'Orléans, Universitat Autònoma de Barcelona 23 mai 2001.
- [3]. www.unilim.fr
- [4].A.Bouhdiba, mémoire de magister, université de Guelma, Juin 2008
- [5]. Andrews, D. H. *Phys. Rev.* 1930, 36, 544.
- [6].Abdel Malek. Omer, Thèse doctorat, université de Batna, 2007
- [7].NL.Allinger, rev, papers 1976.
- [8]. M.Baaden, Thèse de doctorat, université Strasbourg. Luis Pasteur, novembre 2000.
- [9]H.Dugas, « principes de base en modélisation moléculaire » 5^{ème} édition, Librairie de l'université de Montréal, 2000.
- [10] F.Madi, mémoire de magistère, université de Guelma, Juin 2004.
- [11]. E.Guicide, Thèse de doctorat, université Paris 6.Pierre et Marie, janvier 2003.
- [12]. W.Adeagbo, Thèse de doctorat, université Duisberg-Essen, Avril 2004.
- [13]. S.Seridi, mémoire de magister, université de Guelma, Juin 2004
- [14]. Schrödinger, E. *Ann. Phys.* 1926, 79, 361. (b) Schrödinger, E. *Ann. Phys.* 1926, 79, 489.
- [15]. Born, D; Oppenheimer, J.R. *Ann. Phys. Rev.* 1927, 84, 457.
- [16]. Hirst, D.M. *A computational Approach to Chemistry*, Blackwell Scientific Publications, John P. Simons Ed. 1990.
- [17]. Fock, V. *Z. Phys.* 1930, 61, 126.
- [18] A.Bouzitouna mémoire de magistère, université de deBadji Mokhtar Annaba 2009.
- [19] Rivail J.L., « *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes* », 2^{ème} édition 1998
- [20] Dewar M.J.S., Zoebisch E.G., Healy E.F., Stewart J.J.P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 107, 3902-3909.
- [21] Stewart J.P.P., *J. Comput. Chem.*, 1989, 10, 209-264
- [22]. Møller, C.; Plesset, M.S. *Phys. Rev.* 1934, 46, 618.
- [23]. Thomas, L.H. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 1927, 23, 452. (b) Fermi, E. *Rend. Accad.* 1927, 6, 602. (c) Fermi, E. *Z. Phys.* 1928, 48, 73. (d) Fermi, E. *Rend. Accad.* 1928, 7, 342.
- [24]. Hohenberg, P; Kohn, W. *Phys. Rev. A* 1964, 136, 864.
- [25]. Kohn, W.; Sham, L. *Phys. Rev. A* 1965, 140, 1133.
- [26]. Villiers, A. *C. R. Acad. Sci.* 1891, 112, 536.
- [27]. Schardinger, F. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1904, 17, 207.
- [28]A.farhati , thèse de magister études théorique des S-alkylaminotriazines et de certains pesticides aromatiques 2008

Références bibliographiques

- [29]. Villiers, A. *C. R. Acad. Sci.* 1891, *112*, 536.
- [30]. Schardinger, F. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1904, *17*, 207.
- [31]. Noguti, T. et Go, N. (1985). "Efficient Monte Carlo method for simulation of fluctuating conformations of native proteins". *Biopolymers*, _ 527-546.
- [32]. a) Freudenberg, K. ; Meyer-Delius, M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1938, *71*, 1596. b) Freudenberg, K. ; Plankenhorn, E. ; Knauber, H. *Chem. Ind. (London)* 1947, 731.
- [33]. Freudenberg, K. ; Cramer, F. *Z. Naturforsch* 1948, *B.3*, 464
- [34]. French, D. ; Levine, M.L. ; Pazur, J.H. ; Norberg, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, *353*, 71
- [35]. Cramer, F. ; Henglein, F.M. *Chem. Ber.* 1957, *90*, 2561.
- [36]. Freudenberg, K. ; Cramer F. ; Plieninger H. *German Patent* 895769 1953.
- [37]. Szejtli, J. *Cyclodextrins and their inclusions complexes*, Akadémiai Kiadó, Budapest 1982.
- [38]. Szejtli, J. "Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry". *Chem. Rev.* 1998, *98*, 1743-1753.
- [39]. Jacob, J. ; Ge□ler, K. ; Hoffmann, D. ; Sanbe, H. ; Koizumi, K. ; Smith, S. M. ; Takaha, T. ; Saenger, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, *37*, 606.
- [40]. Saenger, W. ; Jacob, J. ; Ge□ler, K. ; Steiner, T. ; Hoffmann, D. ; Sanbe, H. ; Koizumi, K. ; Smith, S. M. ; Takaha, T. *Chem. Rev.* 1998, *98*, 1787.
- [41]. Gelb, R. I. ; Schwartz, L. M. ; Bradshaw, J. J. ; Laufer, D. A. *Bioorg. Chem.* 1980, *9*, 299.
- [42]. Gelb, R.I. ; Schwartz, L. M. ; Laufer, D. A. *Bioorg. Chem.* 1982, *11*, 274.
- [43]. Jozwiakowski, M. J. ; Connors, K. A. *Carbohydr. Res.* 1985, *143*, 51.
- [44]. Van Etten, R. L. ; Sebastian, J. F. ; Glowes, G. A. ; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, *89*, 3242. [33]. Tabushi, I. ; Yamamura, K. ; Fujita, K. ; Kawakubo, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, *101*, 1019.
- [45]. Cramer, F. ; Saenger, W. ; Spatz, H. *Ch. J. Am. Chem. Soc.* 1967, *89*, 14.
- [46]. Kondo, H. ; Nakatani, H. ; Hiromi, K. *J. Biochem.* 1976, *79*, 393.
- [47]. Ueno, A. ; Yoshimura, H. ; Saka, R. ; Osa, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, *101*, 2779.
- [48]. Atwood, J. L. ; Barbour, L. J. ; Raston, C. L. ; Sudria, I. B. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, *37*, 981.
- [49]. G.A.Gartman, V.A Glushkov, and A.D Gordeev, *Journal of Structural Chemistry*, vol.44, No.2, pp.306-309, 2003.
- [50]. H.Neuvoonen, K.Neuvoone, F.Fulop, *J.Orq.Chem.* 71(2006) 3141.
- [51]. H.Neuvoonen, K.Neuvoone, A Koch, .E.KLeinpeter. *Journal of molecular tructure: THEOCHEM* vol.815,P95-104.2007.
- [52]. V.Koleva, T.Dudev; I.Wawer, *Journal of molecular structure* 412(1997) 153-159
- [53]. H.U.Blaser, *Adv.Synht.Cata.* 344(2002)17.

Références bibliographiques

- [54] K. Ambroziak, R. Pelech, E. Mlichert, T. Dziembowska, Z. Rozwadowki, J. Mol. 2 11(2004)9.
- [55] C. Kustu et al/Corrosion Science 245(2007)121-192.
- [56] A. Nicolae, A. Anghel; Analele Universitatii din Bucuresti-Chimie 2003; Anul XII (serie noua), vol. I-II ? page 129-136.
- [57] Version 6.0, Cambridge software
- A. S. Gaballa, M. S. Asker, A. S. Barakat, S. M. Tebeb, Spectrochimica Acta Part A 67(2007)114-121.
- [58] O. Attoui Yahia, D. E. Khatmi Journal of Molecular Structure: THEOCHEM 2009.
- [59] Barbiric D. J. Castro E. A De Rossi R. H , J. MOL. Struct. 2000, 532, 171.
- [60] T. A. Halgren, J. Comput. Chem. 20(1999) 730-748.