

République Algérienne Démocratique et populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE 08 MAI 1945 GUELMA



***FACULTE DE MATHÉMATIQUES, DE L'INFORMATIQUE ET DES SCIENCES DE LA
MATIÈRE***

Département des Sciences de la Matière

Thèse de Doctorat (Troisième cycle LMD)

Option : Chimie Physique et Analytique-Chimie Appliquée

Présentée par

ZABOUB AMAL

Etude Computationnelle du complexe d'inclusion

L-Proline/ β -Cyclodextrine

et de la Réaction de Hofmann-Löffler-Freytag

Soutenue publiquement le : 14 Juillet 2016, Devant le jury

Pr. BOUDJEHEM Abdelghani Président Professeur de l'université 08 Mai 1945, Guelma

Pr. MERDES Rachid Rapporteur Professeur de l'université 08 Mai 1945, Guelma

Dr.MADI Fatiha Co-encadreur Maître de conférence de l'université 08 Mai 1945, Guelma

Pr.DJEROUROU Abdelhafid Examineur Professeur de l'université Badji Mokhtar, Annaba

Pr.GUEID Abdelhak Examineur Professeur de l'université M-Cherif Messaadia, Souk ahras

Année 2016

République Algérienne Démocratique et populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE 08 MAI 1945 GUELMA



***FACULTE DE MATHÉMATIQUES, DE L'INFORMATIQUE ET DES SCIENCES DE LA
MATIÈRE***

Département des Sciences de la Matière

Thèse de Doctorat (Troisième cycle LMD)

Option : Chimie Physique et Analytique-Chimie Appliquée

Présentée par

ZABOUB AMAL

Etude Computationnelle du complexe d'inclusion

L-Proline/ β -Cyclodextrine

et de la Réaction de Hofmann-Löffler-Freytag

Soutenue publiquement le..... ..Devant le jury

Pr. BOUDJEHEM Abdelghani Président Professeur de l'université 08 Mai 1945, Guelma

Pr. MERDES Rachid Rapporteur Professeur de l'université 08 Mai 1945, Guelma

Dr.MADI Fatiha Co-encadreur Maître de conférence de l'université 08 Mai 1945, Guelma

Pr.DJEROUROU Abdelhafid Examineur Professeur de l'université Badji Mokhtar, Annaba

Pr.GUEID Abdelhak Examineur Professeur de l'université M-Cherif Messaadia, Souk ahras

Année 2016

Je Dédie ce Modeste Travail à

Mes Chers Parents

Ma Petite Famille :

Mon mari et mon enfant

Ma Grand-Mère

Mes Frères et Mes Sœurs

Ma Grande Famille

Toutes Mes Amies

”Knowledge is Experiment’s Daughter“

-LEONARDO DA VINCI -

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de la chimie appliquée, la Faculté des Mathématiques Informatique et Sciences de la Matière, à l'université de 8Mai 1945 Guelma.

Ce travail est arrivé à terme grâce aux efforts de plusieurs personnes auxquelles j'assure ma profonde reconnaissance.

*Mes vifs remerciements à mon directeur de thèse, en l'occurrence, Monsieur **MERDES Rachid**, Professeur à l'université de Guelma.*

Je ne saurais jamais exprimer ma profonde gratitude quant à l'aide scientifique et soutient morale qu'il m'a apporté, sa présence et sa permanente disponibilité, ses conseils précieux m'ont beaucoup aidés à réaliser à terme notre travail de recherche.

*Les mêmes remerciements à **Mme MADI Fatiha**, Maitre de conférences à l'université de Guelma, dans le rôle de Co-encadreur de cette thèse, a été pour moi d'un grand support par ses multiples caractères : son bagage scientifique et sa compétence ont éclairés mon chemin vers la science.*

Son amabilité, patience et permanente disponibilité m'ont motivé et m'ont motivé et m'ont aidé à écarter tout des-encouragement.

*Je suis ainsi infiniment reconnaissante à monsieur **JARID Abdellah**, professeur à l'université de Cadi Ayyad, Marrakech au Maroc, de m'avoir encadré tout au long de mon stage, et je le remercie pour son soutien humain et scientifique.*

*Je remercie sincèrement monsieur **BOUDJEHEM Abdelghani** Professeur à l'université 8 Mai 1945 à Guelma, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.*

*Je remercie infiniment monsieur **DJEROUROU Abdelhafid**, Professeur à l'université Badji Mokhtar de Annaba et à monsieur **GHEID Abdelhak**, Professeur à l'université Mohamed-Cherif Messaadia de Souk Ahras, pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de faire partie du jury et d'apporter leurs observations précieuses.*

*Merci également au docteur **KEDJADJA Allaoua** pour ses conseils scientifiques.*

Enfin... « Là où est ton cœur, là sera aussi ton trésor »! Mille fois merci, à mes parents pour leur soutien inconditionnel, leur patience, sacrifices illimitées et la confiance qu'ils m'ont accordés durant toutes ces longues années d'études. Je remercie aussi mon mari pour son support et encouragements. Un grand merci à : toute ma famille, mes amies et à toutes les personnes qui ne sont pas citées.

Table des matières

Liste des abréviations	VIII
Liste des figures	X
Liste des tableaux	XIII
Résumés.	XIV
Introduction générale	1
Références Bibliographiques	5

Partie A : Etude bibliographique.

Chapitre 1 : Généralités sur les Cyclodextrines et la Proline

I-	Généralités sur la proline	6
	I.1. Introduction	6
	I.2. Synthèse asymétrique des acides α -aminés	6
	I.3. Synthèse de la Proline et ses dérivés	10
	I.4. Les propriétés physico-chimiques de la proline	14
II-	Notions fondamentales sur les cyclodextrines	16
	II.1. Historique	16
	II.2. Structures et propriétés physico-chimiques	17
	II.3. Domaines d'applications	20
III-	Les complexes d'inclusion	24
	III.1. Principe de formation du complexe d'inclusion	24
	III.2. Propriété de complexation des CDs et stœchiométrie	25
	III.3. Mécanisme de complexation	25
	III.4. Les conséquences de la complexation	26

Chapitre 2 : Généralité sur La réaction HLF

I-	Description	27
II-	Historique	28
III-	Le mécanisme de la réaction	28
IV-	Les modifications apportées sur la réaction	30

V-	Utilité synthétique	32
	Références Bibliographiques	33

Partie B : Méthodologies et résultats obtenus

Chapitre 1 : discussion des résultats de l'étude du complexe d'inclusion L-Pro/β-CD

I-	Introduction	40
II-	Préparation expérimentale du complexe d'inclusion L-Proline/β-CD	41
	II.1. Choix du solvant	41
	II.2. Préparation du complexe	41
III-	Etude en solution du complexe d'inclusion L-Pro/β-CD par spectroscopie UV-visible.	41
IV-	Etude à l'état solide du complexe L-Proline/β-CD par IR-TF.	43
V-	Construction du modèle théorique et procédure de calcul.	45
VI-	Analyse des résultats computationnels	47
	VI.1. Résultat du calcul semi-empirique	47
	VI.2. Résultats du calcul ONIOM2	50
	VI.3. Résultats du calcul DFT	51
	VI.4. Les paramètres géométriques	53
	VI.5. Résultats de l'analyse NBO	55
	VI.6. Les propriétés électroniques	57
	Conclusion	61

Chapitre 2 : Discussion des Résultats de l'étude de la réaction de HLF

I-	Introduction	63
II-	Méthodologie de calcul	64
III-	Discussion des résultats	64
	III.1. Présentation des voies réactionnelles à étudier	64
	III.2. Optimisation des géométries initiales	66
	III.3. Recherche des états de transition et profils énergétiques	68
	III.4. Les grandeurs thermodynamiques	73
	III.5. Le calcul Hartree-Fock	76
	Conclusion	79
	Références Bibliographiques	80
	Conclusion Générale	86
	Un regard pour l'avenir	87

Annexe : Aspects Théoriques De La Modélisation Moléculaire	88
I- Introduction	
II- Méthodes de la chimie quantique	88
II.1. La méthode Hartree-Fock	92
II.2. La méthode de la Théorie de la fonctionnelle de la densité	93
II.3. Les Bases d'orbitales atomiques	94
II.4. Méthodes semi-empiriques	96
II.5. La théorie de l'état de transition	97
II.6. Les méthodes de la solvation : « continuum solvation »	99
III- La méthode hybride ONIOM	100
IV- L'analyse NBO	101
V- Logiciels utilisés	103
Références Bibliographiques	105

Liste des abréviations

B3LYP :	Becke 3-Parameter, Lee, Yang et Parr.
β-CD :	β-Cyclodextrine
CD :	Cyclodextrine
D° (BDE) :	L'énergie de dissociation : Bond Dissociation Energy
DEF :	Energie de déformation
DFT :	Density Functional Theory- la théorie de la fonctionnelle de la densité
EI:	Etat Intermédiaire
ET :	Etat de Transition
FT-IR :	Infra-Rouge à Transformet de Fourier
HF:	Hartree Fock
HLF:	Hofmann-Löffler-Freytag
HOMO:	High Occupied Molecular Orbital
IRC:	Intrinsic Reaction Coordinate
IS:	Intermediate State
LP:	Lone pair
LUMO:	Low Un-occupied Molecular Orbital

NBO:	Natural B ond O rbitals
OMFs:	Les O rbitales M oléculaires F rontières
ONIOM:	O ur own N -layered I ntegrated molecular O rbital and molecular M echanics
ONIOM2:	O ur own 2 -layered I ntegrated molecular O rbital and molecular M echanics
PCM:	Polarizable Continuum Model
PM3:	Parameterized Model number 3
Pro:	Proline
QSAR :	Q uantitative S tructure- A ctivity R elationship
QST :	S ynchronous T ransit-guided Q uasi-Newton
R :	R éactif
SEP :	La surface d'énergie potentielle
S_N2 :	Substitution Nucléophile d'ordre 2
TD-DFT:	T ime D ependent- D ensity F unctinal T heory
TS :	T ransition S tate
UV-VIS :	U ltraviolet visible

Liste des Figures et des Schémas

Figure A.1. Structure générale des acides α -aminés.....	6
Figure A.2. Approche synthétique pour les acides α -aminés.....	7
Schéma A.1 : Alkylation nucléophile.....	7
Schéma A.2 : Exemple d'hydrogénation asymétrique.....	8
Schéma A.3 : Introduction stéréosélective d'un équivalent carboxylate par la Synthèse de Strecker.....	9
Schéma A.4 : Introduction stéréosélective de la fonction aminée.....	9
Schéma A.5 : synthèse de la proline.....	10
Schéma A.6 : la réaction de Krebs dans la synthèse de la proline.....	11
Schéma A.7 : La synthèse malonique.....	11
Schéma A.8 : Condensation des malonates avec les dérivés d-halogénés.....	12
Schéma A.9 : Addition de type Michael pour la synthèse des prolines méthylés.....	13
Schéma A.10 : Réaction de Favorskii.....	13
Figure A.3. Représentation schématique des cyclodextrines	17
Figure A.4. Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles (α , β et γ) avec de haut en bas, une vue de la face des hydroxyles secondaires (« face secondaire»), une vue latérale et, une vue de la face des hydroxyles primaires (« face primaire »). En bas, les dimensions respectives des cyclodextrines obtenues d'après les données cristallographiques.....	18
Figure A.5. Représentation d'une unité glucosidique en conformation chaise et représentation schématique de la β -cyclodextrine	19
Figure A.6. a)Cyclodextrine synthétisée par Berslow, b)Structure du complexe	

binaires formés par une β -cyclodextrine modifiée et l'acétate de p-nitrophényle....	21
Figure A.7. Densités de probabilité de présence des molécules d'eau au voisinage des cyclodextrines.....	24
Figure A.8. Exemple de formation du complexe d'inclusion.....	24
Figure A.9. Diverses structures de complexes d'inclusion en solution aqueuse. a) inclusion complète, b) inclusion axiale, c) inclusion partielle, d) complexe 1:2; e) complexe 2:1; f) complexe 2:2.....	25
Schéma A.11 : La réaction de HLF.....	27
Schéma A.12. Exemple 2 de la réaction de HLF.....	28
Schéma A.13. Le mécanisme de la réaction proposé par le groupe HLF.....	29
Schéma A.14. Synthèse du proline méthylé par la réaction HLF.....	30
Schéma A.15. Exemple de la réaction de HLF avec modification des conditions réactionnelles.....	31
Schéma A.16. Utilisation des sulfonamides au lieu des N-chloroamines dans la réaction de HLF.....	31
Schéma A.17. Utilité synthétique : synthèse des oxazolidines.....	32
Schéma A.18. Autre utilité synthétique de la réaction de HLF.....	32
Figure B.1. Spectres d'absorption : (a) Pro, (b) β -CD et (c) Pro/ β -CD (concentration 10^{-4} mol/L).....	42
Figure B.2. Spectres FT-IR : (a) Pro (b) β -CD et (C) le complexe d'inclusion Pro/ β -CD.....	43
Figure B.3. Les deux orientations proposées pour l'inclusion de la Proline dans la cavité de la β -CD.....	45
Figure B.4. Les structures des minimums globaux des deux orientations A et B, obtenues après optimisation par la méthode PM3.....	48
Figure B.5. Le profil de la SEP de l'orientation A.....	48
Figure B.6. le profil de la SEP de l'orientation B.....	49
Figure B.7. Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO.....	52
Figure B.8. Structure moléculaire de la proline et numérotation des atomes.....	53
Figure B.9. Structures des complexes Pro/ β -CD optimisés par le niveau B3LYP/3-21G+, et les liaisons hydrogènes formées.....	57
Figure B.10. Le spectre d'absorption calculé par le niveau du complexe Pro/ β -CD dans l'orientation A.....	59

Figure B.11. Le spectre d'absorption calculé par le niveau du complexe Pro/ β -CD dans l'orientation B.....	59
Figure B.12. le spectre FT-IR théorique du complexe favorable A obtenu dans le niveau de calcul B3LYP/3-21G+.....	60
Schéma B.1. Le mécanisme réactionnel de la 1 ^{ère} proposition.....	65
Schéma B.2. Le mécanisme réactionnel de la 2 ^{ème} proposition.....	65
Schéma B.3. Le mécanisme réactionnel de la 3 ^{ème} proposition.....	66
Figure B.13. Structures optimisées des réactif, états intermédiaires (IS) et états de transition (TS) de trois mécanismes obtenus dans le niveau de calcul B3LYP/6-31+G(d,p). les longueurs des liaisons sont en Å, et les angles sont en degré (°).....	67
Figure B.14. Les profils énergétiques des trois voies réactionnelles. En parenthèses, les énergies relatives (kcal/mol) obtenues dans le niveau B3LYP/6-31+G(d,p). La correction ZPE est incluse.....	70
Schéma B.4. Paramètre géométriques de l'état de transition de l'étape du transfert d'hydrogène.....	71
Figure B.15. Les modes normaux de vibration des états de transition.....	72
Figure B.16. Les schémas du calcul IRC obtenus par la méthode DFT: (a) pour 1TS1 et 2TS1, (b) pour 1TS2 et 2TS2, (c) pour le 2TS3.....	73
Figure B.17. Structure du 1TS3 obtenue par la méthode HF.....	76
Figure B.18. Le profil de la SEP des trois voies réactionnelles. Les valeurs entre parenthèses sont les énergies relatives en kcal/mol, tenant en compte l'énergie ZPE obtenus par la méthode HF/6-31G(d,p).....	77
Figure .1. La Configurations électronique dans les méthodes RHF, UHF, ROHF	93

Liste des tableaux

Tableau A.1. Caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines.....	17
Tableau B.1. Les énergies de complexation, déformation et les énergies ONIOM2 du complexe Proline : β -CD obtenus dans le vide est l'eau, des deux orientations. en Kcal/mol.....	49
Tableau B.2. Les énergies des complexes étudiés obtenus dans le niveau (B3LYP/3-21G+).	31
Table B.3. Les longueurs des liaisons (\AA) de la Pro avant et après inclusion dans la β -CD, (calcul B3LYP/3-21G+).	54
Tableau B.4. Les distances dans la β -CD avant et après complexation obtenues par ONIOM2.....	55
Tableau B.5. Les interactions entre les orbitales vacantes et les orbitales occupées, énergies de stabilisation $E^{(2)}$ (kcal/mol).	56
Tableau B.6. Les transitions principales du complexe Pro/ β -CD obtenus dans le niveau B3LYP/6-31G(d).	58
Tableau B.7. les enthalpies (ΔH), les énergies libres (ΔG) et les énergies relatives (ΔE) de tous les espèces impliquées dans les trois chemins réactionnels à 298 K en kcal/mol calculées par la méthode B3LYP/6-31+G(d,p)	74
Tableau B.8. Les énergies de dissociation de la liaison $\text{Cl}^{-}\text{NH}_2\text{C}_4\text{H}_9$ et $^{+}\text{NH}_2\text{C}_3\text{H}_6\text{CH}_2\text{-Cl}$ dans le niveau de calcul B3LYP/6-31+G(d,p). Les valeurs sont en kcal.mol^{-1} et calculés à 298K.....	75

Résumé :

Notre travail de thèse est porté sur deux axes traités par la chimie computationnelle. Dans la première partie on a réalisé une étude expérimentale et théorique sur le complexe d'inclusion L-Proline/ β -cyclodextrine élaboré dans notre laboratoire et étudié par les niveaux de calcul : PM3, ONIOM2 et B3LYP/3-21+G et les techniques d'analyse UV-visible et FT-IR.

Deux modes de complexation ont été choisis pour étudier ce complexe théoriquement. L'analyse énergétique indique que les complexes formés sont stables, et que les deux molécules hôte et invitée ont été déformées après complexation. Les données des spectres théoriques sont en accord avec les résultats expérimentaux ainsi que les paramètres géométriques. Les propriétés électroniques obtenues par les calculs TD-DFT et l'analyse NBO montrent clairement qu'un transfert de charge a été établi entre la L-Proline et β -cyclodextrine.

Nous avons consacré la deuxième partie à l'étude d'un mécanisme réactionnel, et dans ce concept on a choisi la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag (HLF) utilisée dans la synthèse de la L-Proline. L'originalité dans cette étude est de proposer d'autres voies de mécanismes que celui proposé par l'équipe HLF, dans le but d'avoir une idée plus claire sur les états de transition qui régissent le mécanisme de cette réaction.

Les calculs ont été performés en utilisant la méthode B3LYP/6-31+G(d,p) dans le modèle de solvation PCM, en choisissant l'eau comme solvant. La comparaison entre les barrières énergétiques de la surface d'énergie potentielle et les données des énergies de dissociation nous ont permis de conclure que l'un des deux mécanismes qu'on a proposé est énergétiquement possible.

Mots clés : B3LYP/3-21G+, L-Proline, β -Cyclodextrine, les complexes d'inclusion, ONIOM2, NBO, spectre d'absorption, la spectroscopie FT-IR, la réaction HLF, B3LYP/6-31+G(d,p), SEP, état de transition.

Abstract:

Our work is mainly focused in two different fields treated by computational chemistry. The first part contains an experimental and theoretical study of the L-Proline/ β -cyclodextrin inclusion complex synthesized in our laboratory and examined by PM3, ONIOM2 and B3LYP/3-21+G calculation levels and UV-visible and the FTIR technics.

Lots of researches have been carried out on this complex, but there were no details about geometry, intermolecular interactions and spectral properties, and this was the main purpose of this study.

Two complexation modes were considered to theoretically investigate this inclusion complex. The energetic analysis indicates that the two complexes are stables, and the host and the guest molecules were deformed within complexation process. Theoretical spectrum data and geometrical parameters are in agreement with those obtained experimentally. Electronic properties obtained by TD-DFT calculations and NBO analysis demonstrate that a charge transfer have taken place between L-Proline and β -cyclodextrine in the inclusion complex.

The second part of this thesis is dedicated for a reactional mechanism study. Here we chose Hofmann-Löffler-Freytag reaction which is used in the L-Proline synthesis. The new thing in this work is to propose other mechanism path in addition to the one given by the HLF group, in order to have a clearer sight on this reaction.

All calculations were performed using B3LYP/6-31+G(d,p) method in the PCM model by choosing water as a solvent. The energetic barriers and the potential energy surface results allow us to conclude that the mechanism path which we have proposed is energetically possible.

Keywords: B3LYP/3-21G+, L-Proline, β -Cyclodextrine, absorption spectra, FTIR spectra, HLF reaction, B3LYP/6-31+G(d,p), PES, transition state.

المخلص

في الجزء الأول من هذا العمل, قمنا بدراسة نظرية لمعقد الاحتواء برولين/بيتاسيكلودكسترين. تعددت البحوث حول هذا المركب و لكن لم يتم وضع أي معلومة حول شكله الهندسي و التفاعلات بين جزيئه الاحتواء بيتاسيكلودكسترين و الجريئة الضيفة برولين.

في ظل هذا المجال قمنا أولاً بالتحضير المخبري للمعقد الذي تم التحقق منه باستعمال الأشعة تحت الحمراء FTIR و جهاز الفلورة. و في المقابل قمنا بتطبيق جملة من الحسابات النظرية باستعمال عدة طرق (PM3, DFT, NBO, ONIOM2), ومن خلال ذلك تمت المقارنة بين النتائج التجريبية و النظرية.

أما الجزء الثاني فيتضمن دراسة نظرية للتفاعل الكيميائي هوفمن - لوفلر- فرايتاغ , و إمكانية حدوث هذا التفاعل بإتباع آليات جديدة مقترحة, إضافة للآلية المسماة HLF, حيث استعملنا الطريقة DFT.

تحليل نتائج الطاقة النسبية (ΔE) الملخصة في التمثيل البياني لمساحة الطاقة الكامنة (PES الذي يفصل مختلف الوسائط التي يمر بها المتفاعل في الآليات التفاعلية الثلاثة المدروسة.

الكلمات الدالة :

برولين, بيتاسيكلودكسترين, معقد الاحتواء, الأشعة تحت الحمراء, PM3, DFT, NBO, ONIOM2, التفاعل الكيميائي هوفمن - لوفلر- فرايتاغ.

Introduction Générale :

La chimie computationnelle, appelée aussi modélisation moléculaire, est la chimie qui permet d'étudier la structure et la réactivité des molécules et des systèmes moléculaires en utilisant les différentes méthodes théoriques par le biais des outils informatiques.

Elle permet de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience. Elle joue donc un rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale, en prenant l'exemple de la prédiction de la structure de l'état de transition pour une réaction chimique, ce qui est difficile, voire impossible pour l'expérimentale. Cette discipline peut fournir aussi par les calculs, les propriétés thermodynamiques, les grandeurs géométriques (données de RX), les fréquences de vibration, les constantes de couplage (spectres Infra-Rouge et RMN), comme par exemple : les méthodes de la chimie quantique (DFT, HF, TD-DFT,...).

La chimie supramoléculaire constitue l'un des domaines traité par la chimie computationnelle, elle a été introduite en 1978 par Jean-Marie Lehn [1] « la chimie des assemblages moléculaire et de la liaison intermoléculaire ». Au fil des années, la chimie « hôte-invité », les interactions et les processus intermoléculaires sont venus pour enrichir ce domaine de la recherche chimique. Cette discipline, trouve des domaines aussi divers et variés que la catalyse, la science des matériaux, la chimie verte, environnement et médecine (encapsulation des molécules à intérêt thérapeutique). [2]

La cohésion des tels assemblages supramoléculaires, constitués de différentes entités (molécules, ions, substrats biologiques), est assurée par des liaisons non covalentes (liaisons de coordination, liaisons hydrogène, forces de Van der Waals...) à l'instar de ce que l'on observe dans les milieux biologiques [3-6]. Les processus d'interaction et de reconnaissance moléculaire sont alors gouvernés par des forces dites faibles qui sont à la base de notre biologie interne.

Dans le cadre de la chimie supramoléculaire, nous nous sommes intéressés par l'étude des récepteurs supramoléculaires possédant une cavité, notamment les cyclodextrines, les propriétés électroniques et spectroscopiques et le mécanisme réactionnel.

La proline est un acide aminé très indispensable, synthétisé dans l'organisme, c'est le seul précurseur de l'hydroxyproline, l'intermédiaire le plus important dans la production des os et du collagène. La taille de la molécule, son importance biologique et thérapeutique ont fait de cette espèce l'objet de diverses études expérimentales en chimie organique.

En 1996, une séparation énantiomérique a été appliquée sur des dérivés de la L-Proline en utilisant la β -CD substitué et ils ont montré qu'il y a des interactions ioniques entre la β -CD et le dérivé de la L-Proline. [7]

Ainsi, l'inclusion de la L-Proline dans une série des dérivés de la β -CD ont été synthétisé en 1998. Ici, une étude thermodynamique a démontré la stabilité de ces complexes d'inclusion. [8]

Récemment, dans le but de réduire le gout amer de la L-Proline et d'autres acides aminés, Giani Andrea et al, ont effectué une étude expérimentale de l'inclusion de ces acides aminés dans l' α et la β -CD. Ils ont conclu que l'addition de la β -CD à la Pro, masque son gout amer.[9,10] Sachant que cet acide aminé peut être donné comme traitement par voie orale (des comprimés) pour minimiser la déficience en collagène et les maladies cardiovasculaires et l'amélioration du gout facilitera sa consommation.

Aucune information n'a été donnée concernant la structure du complexe et les interactions intermoléculaires, donc on a choisi de faire une étude computationnelle sur le complexe L-Pro/ β -CD, et d'étudier les propriétés spectroscopiques UV-VIS et IR-TF expérimentalement et théoriquement.

Dans le même contexte et sur la même molécule invitée L-Pro, on a effectué une deuxième étude théorique sur le mécanisme de la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag qui fournit directement sans résolution et avec de bons rendements les L-prolines les pyrrolidines et leur dérivés. [11]

Les calculs dans la 2^{ème} étude ont été appliqués sur la molécule pyrrolidine, et les résultats du calcul obtenus sont aussi valables pour la L-proline.

Le plan de cette thèse est divisé en deux parties A et B, dont la première comporte une mise au point bibliographique, et se décompose en trois deux chapitres :

- Le premier chapitre comporte des généralités sur les acides aminés- spécifiquement la L-proline, les cyclodextrines et les complexes d'inclusion.
- Dans le deuxième chapitre on a donné un bref historique sur cette réaction, ses utilisations ainsi que les modifications apportées sur les conditions réactionnelles.

Tandis que la partie B, regroupe les résultats qu'on a pu atteindre, ici :

- Dans le chapitre 1, on présente la méthodologie d'étude et la discussion des résultats expérimentaux et théoriques obtenus pour l'inclusion de la L-pro dans la β -CD.
- Le deuxième chapitre illustre les résultats computationnels concernant l'étude du mécanisme réactionnel de la réaction de HLF.

Nous clôturons chaque partie par une conclusion et à la fin de cette thèse on a terminer avec une conclusion générale et une annexe comportant un rappel des méthodes théoriques que nous avons adoptées pour traiter les systèmes sujet de ce travail. ■

Références bibliographiques :

- [1] J. M. Lehn, *Pure Appl.Chem*, 1978, 50, p871
- [2] J. Patrigeon, Elaboration de Ligands Bidentates Supramoléculaires Par Auto-Assemblage de Cyclodextrines Modifiées Et De Phosphines Hydrosolubles-Application A La Catalyse En Milieu Aqueux, *L'UNIVERSITÉ D'ARTOIS*, 2010.
- [3] J. W. Steed, J. L. Atwood, Supramolecular chemistry, *John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England*, 2000.
- [4] J. M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*, 1988, 27, p89-112.
- [5] J. M. Lehn, Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives, *New York*, 1995.
- [6] Schneider H. J., A. Yatsimirsky, Principles and Methods in Supramolecular Chemistry, *John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England*, 2000.
- [7] G. G. Yowell, S. D. Fazio, R. V. Vivilecchia, *Journal of Chromatography A*, 1996, 745, p73-79.
- [8] Y. Liu, B-H. Han, B. Li, *J. Org. Chem*, 1998, 63, p1444-1454.
- [9] A. L. Giani, A. L. Junior, V. Eliet, *Food. Research. International*, 2009, 42, p814–818.
- [10] A. L. Giani, A. L. Junior, V. Eliete, *Food.Research.International*, 2010, 43, p187-192.
- [11] S. L. Titouani, J-P. Lavergne, *Tetrahedron*, 1979, 36, p2961-2965.

Partie A :
Etude Bibliographique

Chapitre 1 :
Généralités sur les Cyclodextrines et l'Acide
Aminé Proline

Les pyrrolidines sont des réactifs trop importants pour la fabrication des médicaments, ils se trouvent dans les alcaloïdes naturels. L'acide aminé proline est aussi une pyrrolidine contenant une chaîne latérale carboxylique. Ils y a plusieurs méthodes pour la synthèse de ces entités, tel que les méthodologies organométallique et celles de la chimie organique. Les pyrrolidines sont des amines ordinaires. Ainsi, leur synthèse peut impliquer n'importe quelle réaction chimique qui forme la liaison intramoléculaire carbone-hétéroatome ou carbone-carbone. La formation des cycles à cinq chaînons est six fois rapide que celle des cycles à six, 6000 fois plus rapide que les cycles à quats. [83]

Un exemple classique pour la synthèse des pyrrolidines est la réaction de Hoffman-Löffler-Freytag.

I- Description

La réaction de Hofmann-Löffler-Freytag permet la formation des pyrrolidines et des pipéridines par un chauffage thermique ou par irradiation des amines halogénées protonées en présence d'un acide fort tel que l'acide sulfurique ou l'acide trifluoroacétique. [84-86]

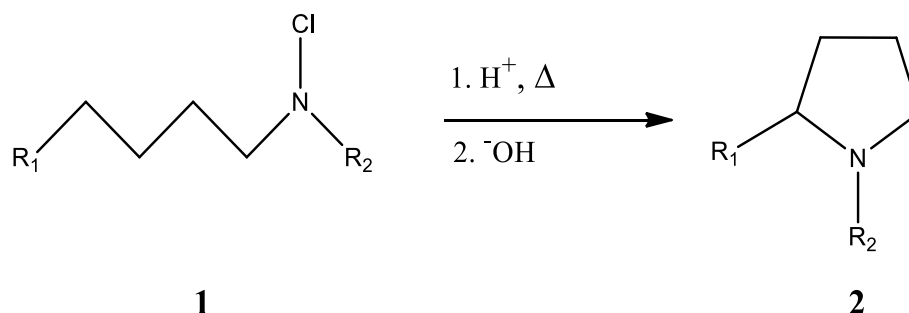


Schéma A.11 : Exemple de la réaction de HLF

II- Historique

En 1878, Hofmann a rapporté que le traitement de D-1-bromo-2-propylpipéridine (**3**) avec l'acide sulfurique chaud donne l'amine tertiaire D-octahydroindolizine (**4**). [87,88] Dans la décennie suivante, Loffler et Freytag ont prolongé la réaction aux amines secondaires simples et ils ont trouvé que c'est une voie générale pour synthétiser les pyrrolidines par transformation du N-bromo-N-méthyle-2-butylaminyloxyde (**5**) à la nicotine (**6**). [89]

La réaction de Hofmann-Loffler-Freytag est parfois nommée par la méthode de Loffler, la réaction de Hofmann-Loffler, aussi bien que la réaction de Loffler-Freytag. [90]

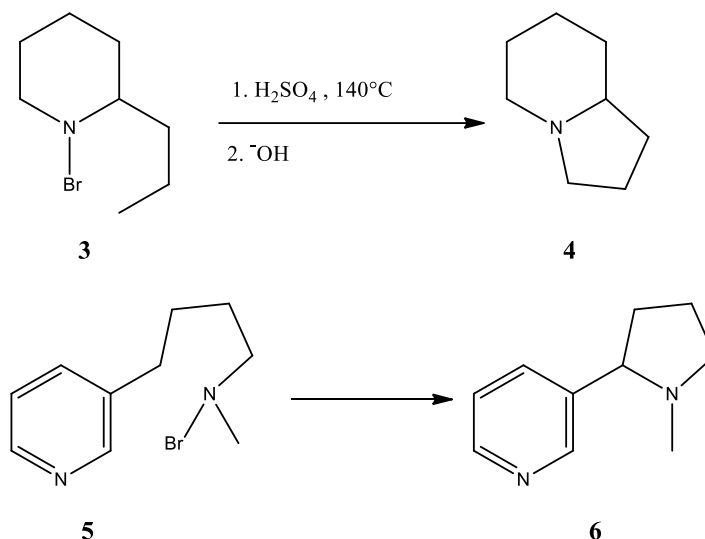


Schéma A.12. Exemple 2 de la réaction de HLF

III- Le Mécanisme De La Réaction :

Wawzonek et al. sont les premiers à étudier le mécanisme de cyclisation des N-halogénoamines, et ils ont proposé la voie de la réaction en chaîne du radical libre. [91]

Ainsi, Corey et Hertler ont examiné la stéréochimie, l'effet d'isotope d'hydrogène, l'initiation, la catalyse, les intermédiaires et la sélectivité du transfert d'hydrogène. [92] Leurs résultats sont dirigés d'une manière concluante vers un mécanisme en chaîne des radicaux libres impliquant un transfert intramoléculaire d'hydrogène comme l'une des étapes de la propagation. [90]

En conséquence, le mécanisme de la réaction HLF peut être tracé comme suit [90] (**Schéma A.13**): Le traitement de N-halogénoamine (**7**) avec un acide donne lieu à un sel de N-chloroammonium (**8**). Cette réaction est initiée par un chauffage de la molécule (**8**) ou par irradiation UV pour former le cation radical (**9**), qui est caractérisé comme un radical aminyl protoné. Un transfert 1,5 intramoléculaire de l'atome d'hydrogène dans la molécule (**9**) donne l'intermédiaire (**10**), qui retire un atome de chlore depuis la molécule de départ (**8**) pour obtenir le chlorure (**11**). En traitant (**11**) par une base, une substitution S_N2 aura lieu et génère la pyrrolidine (**13**) via l'intermédiaire (**12**). La réaction HLF a une excellente régiosélectivité à former les cycles à cinq chaînons.

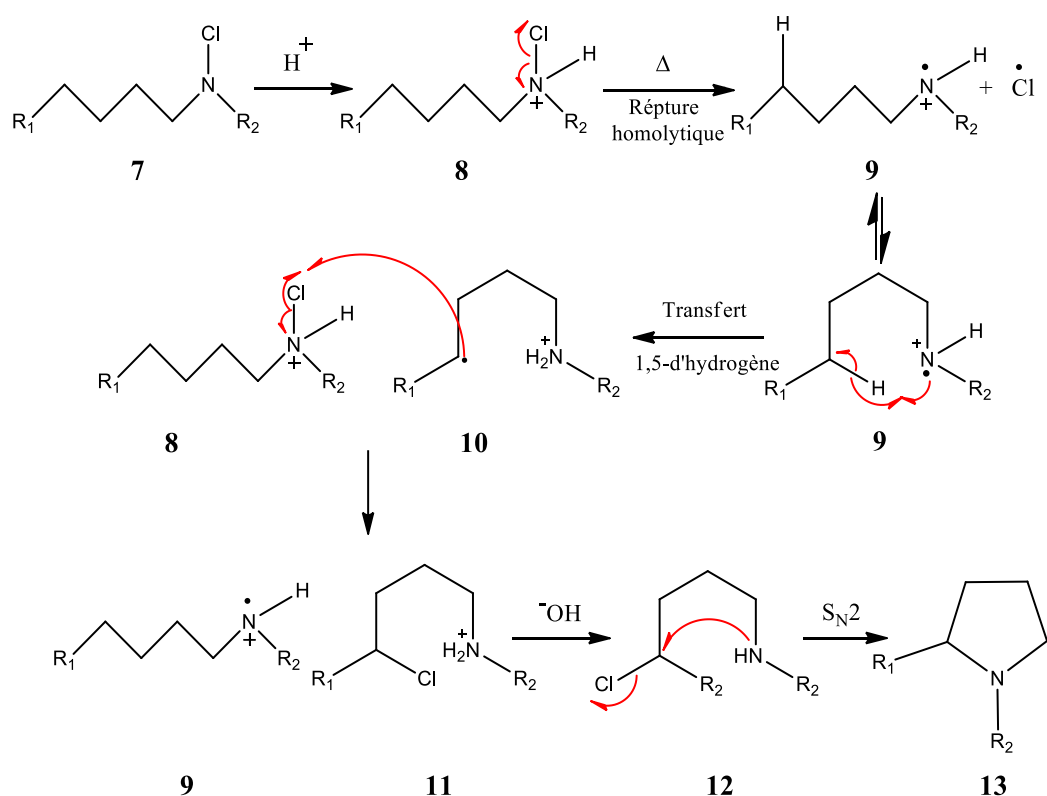


Schéma A.13. Le mécanisme de la réaction proposé par le groupe HLF

La réaction de Hofmann-Löffler-Freytag a été appliquée avec succès dans la synthèse de plusieurs dérivés des pyrrolidines. **Schéma A.14** [93]

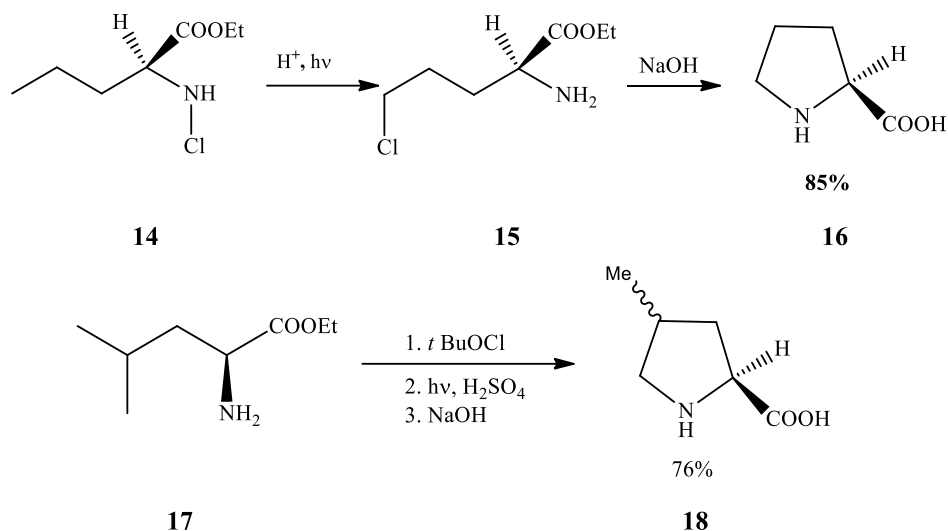


Schéma A.14. Synthèse du proline méthylé par la réaction HLF

Comme les conditions acides requis dans la réaction HLF traditionnelle, limite ses applications synthétiques. Beaucoup de modifications ont été apportés sur la réaction de base pour faciliter la préparation de la pyrrolidine sous des conditions douces.

IV- Les Modifications Apportées sur la Réaction.

La molécule de départ pour la réaction HLF peut être les N-chloro-, N- bromo-, et les N-iodoamines. Si l'initiation est effectuée thermiquement, les N- chloroamines donnent de meilleurs rendements pour les pyrrolidines car les N-bromoamines sont thermiquement moins stables les N-chloroamines correspondants. [94] Par contre, si l'initiation est effectuée par irradiation, les N-bromoamines ont donné de plus grand rendements pour les pyrrolidines. [91] Comme c'est illustré dans la transformation de la molécule (19) vers (21) , [95] l'irradiation du N-bromoamide (19) donne lieu au bromométhyl-cyclohexane-amide (20). L'action in situ d'une base sur la molécule (20) forme l'iminolactone (21) avec un rendement de 92%. (Schéma A.15)

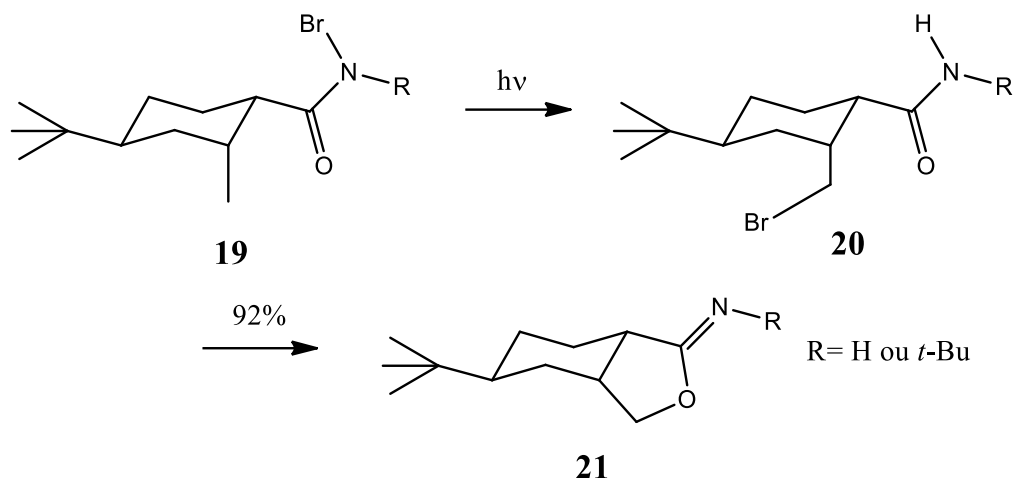


Schéma A.15. Exemple de la réaction de HLF avec modification des conditions réactionnelles

Une autre variation de la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag implique les sulfonamides au lieu des N-chloroamines. Par exemple, en présence de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ et le CuCl_2 , et en absence de l'acide, le butylsulfonamide (**22**) se transforme en 4-chlorobutylsulfonamide (**23**) et 3-chlorobutylsulfonamide (**24**). [96]

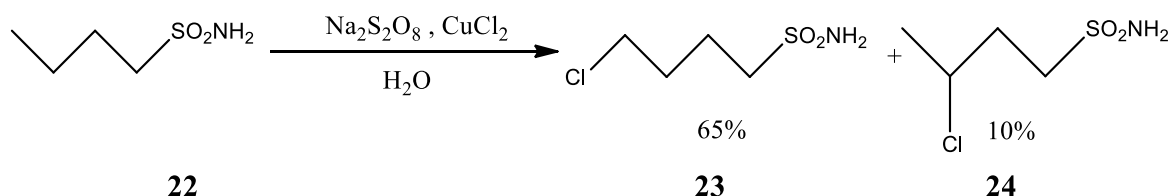


Schéma A.16. Utilisation des sulfonamides au lieu des N-chloroamines dans la réaction de HLF.

Une modification très connue de la réaction HLF est la modification dite de Suarez. En 1983, Suarez et al, ont décrit un processus utilisant des conditions neutres pour cette réaction avec les N-nitroamides, N-cyanamides ou N-phosphoramidates. [97-99]

V- Utilité Synthétique

L'utilité synthétique la plus répandue est l'ensemble de l'anneau de pyrrolidine. Le N-Chloroamine (**26**) a été obtenu par le traitement de N-méthyle-2-cyclopentylethylamine (**25**) par la N-chlorosuccinimide. Sous les conditions classiques de la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag, (**26**) a été réarrangé soit thermiquement ou par irradiation UV dans l'acide sulfurique pour donner l'amine bicyclique (**27**) avec un rendement de 20%. De même, l'oxazolidine (**29**) a été formé à partir de l' N-chloroamine (**28**). [100]

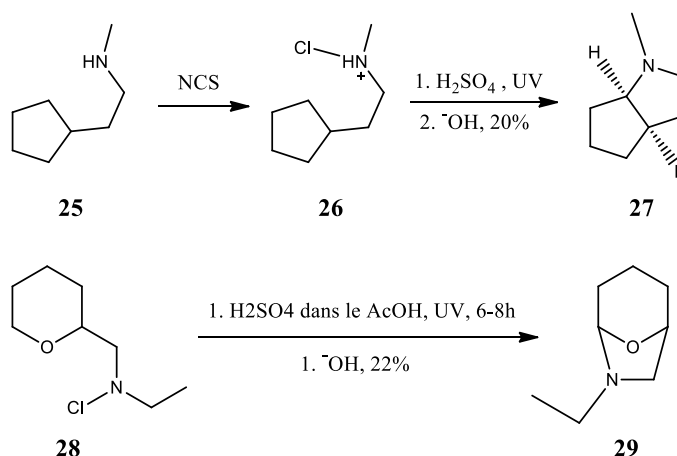


Schéma A.17. Utilité synthétique : synthèse des oxazolidines

Due à la nature radicalaire de la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag, un nouveau produit a été observé lorsqu'il y a une oléfine et une paraffine. Quand le radical aminyl obtenue depuis le N-chloroamine (**30**) doit choisir entre l'addition sur la liaison double ou le transfert 1-5 d'hydrogène, ils ont obtenu le 1-butyl-2-chlorométhyl-pyrrolidine (**31**). [101]

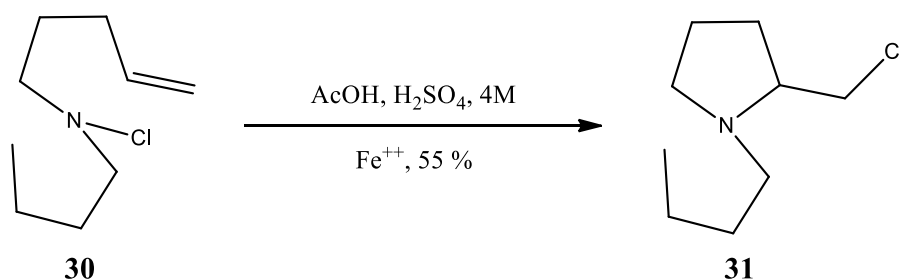


Schéma A.18. Autre utilité synthétique de la réaction de HLF.

Références bibliographiques

- [1] H. Horton, L. Moran, R. Ochs, J. Rawn, K. Scrimgeour, *Principes de Biochimie*, Université de Boeck, Bruxelles, 1994.
- [2] Y. Izumi, I. Chibata, T. Itoh, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1978, 17, p176.
- [3] G. M. Coppola, H. F. Schuster, *Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*, *Wiley-Interscience*, New-York, 1987.
- [4] a) R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, *Pergamon Press*, Oxford, 1989.
- b) J. Roby, *Nouvelle Approche de Synthèse Asymétrique d'Acides α -Aminés Protégés*, *Université de Sherbrooke*, 1996.
- [5] U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1979, 18, p863.
- [6] D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, 35, p2708.
- [7] R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, p482.
- [8] K. Harada, *Nature*, 1963, 200, p1201.
- [9] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorrow, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, p4011.
- [10] W. Oppolzer, Moretti, R.; Zhou, C., *Helv. Chim. Acta*, 1994, 77, p23.

- [11] A. B. Mauger, B. Witkop, A review on Proline derivatives, *Chem.Rev*, 1966, 66, p47.
- [12] H. A. Krebs, *Enzymologia*, 1939, 7, p53.
- [13] R. Illstater, F. Ettlinger, *Ann*, 1903, 326, p91.
- [14] S. V. Braun, W. Leistner, *Chemische Berichte.*, 1926, 59, p2329.
- [15] K. Hasse, A. Ielland, *Chemische Berichte.*, 1960, 93, p1686.
- [16] N. F. Albertson, J. F. Fillman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, p2818.
- [17] E. Van Hegningen, *J.Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, p3043.
- [18] E. Fischer, G. Zenipleon, *Chemische Berichte.*, 1909, 42, p2989.
- [19] D. Hamer, J. P. Greenstein, *J. Biol. Chem.*, 1951, 193, p87.
- [20] D. A. Cox, A. W. Jonhson, A. B. Mauger, *J. Chem. Soc.*, 1964, p5024.
- [21] S. Dalby, G. W. Kerner, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc.*, 1962, p4387.
- [22] K. Karyone, *Chem. Pharm. Bull*, 1960, 8, p1110.
- [23] K. Issleib, W. Z. Seidel, *Anorg. Allg. Chem*, 1960, 303, p115.
- [24] M. Hudlicky, W. Jelinek, K. Eisler, J. Rudinger, *Coll. Czech. Chem. Comm*, 1970, 35, p498.
- [25] A. W. Hofmann, *Chemische Berichte*, 1883, 26, p558.
- [26] A. W. Hofmann, *Chemische Berichte*, 1883, 26, p583.
- [27] S. Kecel, A. E. Ozel, S. Akyuz, *J. Molecular Structure*, 2011, 993, p349–356.

- [28] Evonik Industries AG, GPS Safety Summary L-Pro, 2013, p01.
- [29] L. Bernard, L. Michel, Nutrition et alimentation des volailles, *Institut Nationale de la Recherche Agronomique*, 1992, p92.
- [30] L. Bernard, L. Michel, Nutrition et alimentation des volailles, *Institut Nationale de la Recherche Agronomique*, 1992, p94.
- [31] Evonik Industries AG, GPS Safety Summary L-Pro, 2013, p03.
- [32] Evonik Industries AG, GPS Safety Summary L-Pro, 2013, p04.
- [33] A. Villiers, *Acad. Sci*, 1891, 112, p536.
- [34] F. Schradinger, W. K. Wochenschr. 1904, 17, p207
- [35] F. Schradinger, Z. B. Parasitenkd., B. Macerans, *Infectionskr. Hyd II*, 1905, 14, p772
- [36] F. Schradinger, Z. B. Parasitenkd, *Infectionskr. Hyd II*. 1911, 29, p188.
- [37] H. Pringsheim, Chemistry of the Saccharides, McGraw-Hill: New York, 1932.
- [38] H. Pringsheim, A Comprehensive Survey of Starch Chemistry, *Ed. Chemical Catalogue Co. R. P. Walton*, New York, 1928.
- [39] K. Freudenberg, K. Blomquist, L. Ewald, K. Stoff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1936, 69, p1258,
- [40] K. Freudenberg, M. Meyer-Delius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1938, 71, p1596.
- [41] K. Freudenberg, F. Cramer, *Z. Naturforsch*, 1948, p464.
- [42] F. Cramer, *Springer-Verlag* : Berlin, 1954.

- [43] K. Freudenberg, F. Cramer, H. Plieninger, Ger. Pat, 1953.
- [44] J. Szejtli, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1982.
- [45] J. Szejtli, *Chem. Rev*, 1998, 98, p1743.
- [46] J. Szejtli, *Pure Appl. Chem*, 2004, 76, p1825.
- [47] W. Sanger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, *Chem. Rev*, 1998, 5, p1787.
- [48] J. Szejtli, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, 1996, p3.
- [49] W. Chen, X.Liu, P.Daily, *Advanced.Materials.Research*, 2012, 484, p1898.
- [50] E. A. Karakhanov, A. L. Maximov, *Current.Org.Chem*, 2010, 14, p1284.
- [51] R. Breslow, L. E. Overman, *J. Am.Chem.Soc*, 1970, 92, p1075.
- [52] D. H. Kim, S. S. Lee, *Bioorg. Med. Chem*, 2000, 8, p647.
- [53] S. H. Hun, *Biomed.Chromatography*, 1997, 11, p259.
- [54] E. T. Beesley, P.W. Raymond, P. Scott, *Chiral Chromatography, John Wiley & Sons*, 1998, p253.
- [55] X. Li, Y. Chen, *J. Chromatography A*, 2002, 955, p133.
- [56] C. Vu, J. Fan, *Shui chuli Jishu*, 1998, 24, p67.
- [57] M. Kamiya, K. Kameyama, *Chemosphere*, 2001, 42, p251.
- [58] J. Szejtli, *Pure. Appl. Chem*, 2004, 76, p1825.

- [59] G. Astray, C. Gonzalez-Barreiro, J. C. Mejuto, R. Simal-Gandara, *J.Food Hydrocolloids*, 2009, 23, p1631.
- [60] H-S. Kwak, J. E. Lee, Y. H. Chang, *Intern.J.Food.Science.Technology*, 2011, 46, p1323.
- [61] L. Szente, J. Jozsef, *Trends.Food.Science.Technology*, 2004, 15, p137.
- [62] U. Citernes, M. Sciacchitano, *Cosmet. Toiletries*, 1995, 110, p53.
- [63] D. Duchêne, D. Wouessidjewe, Editions de Santé, Paris, 1991, p449.
- [64] P. Montasier, D. Duchêne, M.C. Poelman, *Int J.Pharm*, 1997, 153, p199.
- [65] T. Saeki, T. Morifuji, *Japanese.patent*, 1996,151, p317
- [66] T. Loftsson, M. E. Brewster, M. Masson, *Am.J.Drug.Deliv*, 2004, 2, p261.
- [67] T. Yamakawa, S. Nishimura, *J.Control.Rel*, 2003, 86, p101.
- [68] T. Loftsson, H. Fridriksdottir, T. K. Gudmundsdottir, *Int.J.Pharm*, 1996, 127, p293.
- [69] T. Loftsson, D. Duchêne, *Intern. J. Pharmaceutics*, 2007, 329, p1.
- [70] S. Muñoz-Botella, B. del Castillo, M. A.Martyn, *Ars.Pharm*, 1995, 36, p187.
- [71] K. J. Naidoo, J. Chen, J. L. M. Jansson, G. Wildmalm, A. Maliak, *J.Phys.Chem B*, 2004, 108, p4236.
- [72] R. Yang, J-B. Chen, X-Y. Dai, R. Huang, C-F. Xiao, Z-Y. Gao, B. Yang, L-J. Yang, S-J. Yan, H-B. Zhang, C. Qing, *J. Lin, Carb.Polymers*, 2012, 89, p89.

- [73] E. BilensoyI, *John Wiley & Sons*, 2011, p25.
- [74] E. Schneiderman , A. M. Stalcup, *J.Chromatogr.B*, 2000, 745, p83.
- [75] K. Surendra, N. S. Krishnaveni, et all, *J.Org.Chem*, 2006, 71, p5819.
- [76] L. Liu, Q-X. Guo, *J. Chem. Inf. Comput. Sci*, 1999, 39, p133.
- [77] L. SERIDI, Thèse de Doctorat, *UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA. Algérie*, 2012, p28.
- [78] J. Szejtli, *Chem. Rev.*, 1998, 98, p1743-1753.
- [79] D. Kois, U. H. Brinker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 45, p4314-4319.
- [80] C. El fakir, M. Dreux, *J. Chromatogr. A.*, 1996, 727 , p71-82.
- [81] K. Thomsson, N. Karlsson, G. Hansson, *J. Chromatogr. A.*, 1999, 854, p131-139.
- [82] A. Antonopoulos, B. Herbreteau, and all, *J. Chromatogr. A.*, 2004, 1023, p231-238.
- [83] M. Besev, *Acta Universitatis Upsaliensis. Uppsala*, 2002, p3-4.
- [84] M. E. Wolff, *Chem. Rev.* 1963, 63, p55.
- [85] G. Majetich, K. Wheless, *Tetrahedron* 1995,51,p7095.
- [86] H. Pellissier, M. Santelli, *Org. Prep. Proced. Int.* 2001, 33, p455.
- [87] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1879, 12, p984.
- [88] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1883,16, p558.

- [89] K. Löffler, C. Freytag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1909, 42, p3427.
- [90] J. Jack. Li, *E. J. Corey Harvard University, JOHN WILEY & SONS, INC*, 2005, p 89-90.
- [91] S. Wawzonek, P. I. Thelan, *J. Am. Chem. SOC*, 1950, 72, p2118.
- [92] E. J. Corey, W. R. Hertler, *J. Am. Chem. SOC*. 1960, 82, p1657.
- [93] Č. Živorad, *J. Serb.Chem.Soc*, 2005, 70, p287–318.
- [94] G. H. Coleman, G. E. Goheen, *J. Am. Chem. SOC*. 1938, 60, p730.
- [95] Y. L. Chow, T. W. Mojelsky, L. J Magdzinski, *Can. J. Chem.* 1985, 63, p2197.
- [96] G. I. Nikishin, E. I. Troyansky, M. I. Lazareva, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, p3743.
- [97] C. Betancor, J. I. Concepcion, R. Hernandez, J. A. Salazar, E. Suarez, *J. Org. Chem.* 1983, 48, p4430.
- [98] P. De Armas, R. Carrau, J. I. Concepcion, C. G. Francisco, R. Hernandez, J. A, Salazar, E.Suarez, *Tetrahedron Lett.* 1985,26, p2493.
- [99] R. Hernandez, M. C. Medina, J. A. Salazar, E. Suarez, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, p2533.
- [100] R. Partch, *Tetrahedron Lett.* 1966, p1361.
- [101] J. M. Surzur, L. Stella, P. Tordo, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, p1429.

Partie B :
Méthodologies et Résultats Obtenus

Chapitre 1 :
Discussion des Résultats de l'Etude du
Complexe d'Inclusion L-Proline/ β -CD

I- Introduction

Les interactions des acides aminés avec des molécules hôtes a été l'objet de plusieurs recherches dans différents domaines dans la dernière décennie. [1]

Jun Ming Yi [2] et al ont réalisé l'étude expérimentale des complexes d'inclusion des acides aminés L-Tyrosine (L-Tyr), L-Histidine (L-His) et la L-Leucine (L-Leu) avec les dérivés 6 et 8 de la molécule cucurbit-uril pour obtenir une idée sur la structure et la stœchiométrie des complexes obtenus.

Ainsi, la complexation des acides aminés phénylalanines, tryptophane, tyrosine, isoleucine, proline et l'histidine dans l' α -cyclodextrine a été effectuée récemment dans le but de modifier leur gout et les résultats ont montré que l'encapsulation dans l' α -cyclodextrine a été effective pour modifier le gout des acides aminés libres. [3-4]

La Proline et ses dérivés sont généralement utilisés comme catalyseurs asymétriques dans des réactions organiques. La Pro est utilisée dans plusieurs applications pharmaceutiques et biotechnologiques. Les protéines riches en Pro se combinent avec les poly-phénols pour générer une brume. [5-6] La proline peut catalyser la réaction d'aldolisation avec divers aromes avec la formation des complexes d'inclusion avec la β -cyclodextrine. D'ailleurs, le complexe d'inclusion Proline/cyclodextrine a été étudié expérimentalement mais jusqu'à aujourd'hui aucune étude computationnelle a été effectuée sur ce complexe pour proposer un modèle théorique. [7-8]

Dans le but d'avoir une idée sur la géométrie, les propriétés électronique et les interactions qui favorisent la formation du complexe d'inclusion, une étude expérimentale et computationnelle a été effectuée sur le processus d'inclusion de la L-proline dans la cavité de la β -cyclodextrine en utilisant les techniques d'analyse UV visible et FT-IR, et le niveau de calcul B3LYP/3-21G+. Ainsi, une comparaison a été réalisée entre les résultats théoriques et expérimentaux.

II- Préparation expérimentale du complexe d'inclusion L-Pro/ β -CD.

II-1- Choix du solvant :

La β -CD est insoluble dans la plupart des solvants organiques. Bien que, elle est soluble dans quelques mélanges solvant/eau. Pour la majorité des solvants, la solubilité des CD diminue avec l'augmentation de la concentration du solvant non-aqueux. Le solvant utilisé lors de la complexation est très important, c'est à lui de favoriser ou empêcher la formation et la stabilité du système hôte-invité. Le meilleur solvant pour la complexation est l'eau. Ainsi, on a vérifié que la proline est très soluble dans l'eau.

La préparation du complexe L-proline/ β -CD a été effectuée à température ambiante en utilisant l'eau comme solvant.

II-2- Préparation du complexe:

La L-proline (L-Pro) et la β -cyclodextrine (β -CD) ont été obtenus depuis la compagnie chimique Sigma-Aldrich et utilisées en tant que telles. Le complexe d'inclusion L-Pro/ β -CD a été préparé en utilisant la méthode de Co-précipitation. [9]

Une quantité de 10^{-4} M de β -CD ont été dissout dans 50 ml d'un mélange de l'éthanol et de l'eau distillée (10 :90, v/v) à une température de 55°C. Après refroidissement, on ajoute la L-Pro (10^{-4}) à la solution pour former le complexe L-Pro/ β -CD (1:1). Le mélange doit être laissé pendant 24 heures dans le flacon pour que le complexe « un solide blanc » se précipite.

Le produit de couleur blanche est filtré sous vide et séché. Ce complexe d'inclusion est ensuite utilisé pour faire les analyses FT-IR et UV-visible.

III- Etude en solution du complexe d'inclusion L-Pro/ β -CD par spectroscopie UV-visible.

Les mesures ont été réalisées par un spectrophotomètre UV-VIS Perkin Elmer (Lambda 25 dans l'intervalle de 190 nm–800 nm) couplé à un microordinateur. Le processus expérimental consiste à exposer successivement une cuve en quartz contenant

le solvant puis les échantillons en solution à la radiation ultra-violette. Ensuite les spectres sont enregistrés.

Cette technique est utilisée, pour confirmer la formation du complexe L-Pro/ β -CD. Elle consiste à comparer le spectre d'absorbance de l'invitée avec le spectre du complexe correspondant en respectant les mêmes conditions, et d'étudier les changements spectraux dus à la perturbation du milieu. La figure suivante contient respectivement les spectres d'absorbance de la proline, la β -CD et le complexe L-Pro/ β -CD.

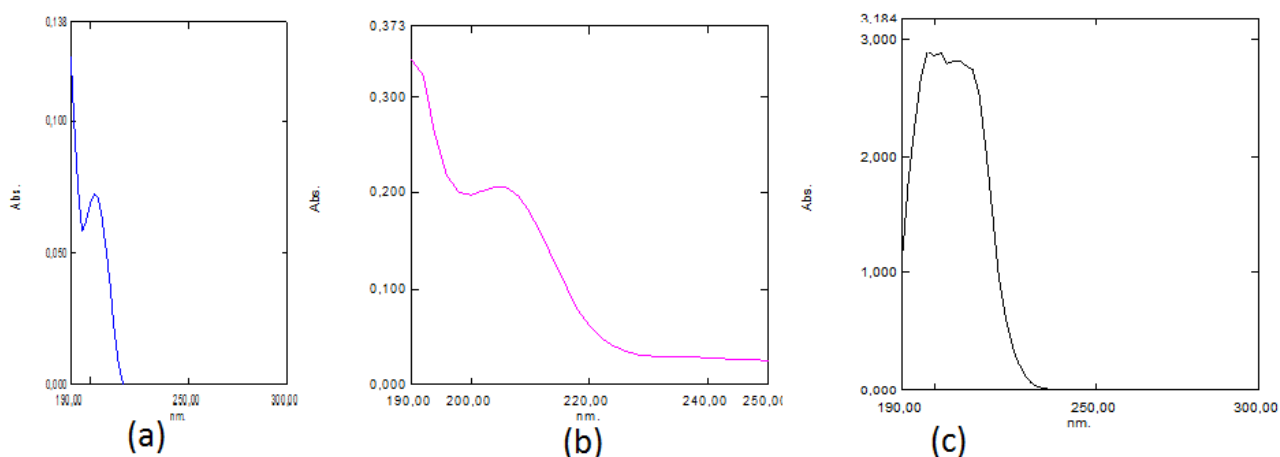


Figure B.1. Spectres d'absorption : (a) L-Pro, (b) β -CD et (c) L-Pro/ β -CD
(concentration 10^{-4} mol/L)

Le spectre d'absorption de la proline montre une λ_{\max} de 202 nm, celui de la β -CD montre une large bande avec une longueur d'onde λ_{\max} de 204 nm. L'addition de la β -CD à une solution aqueuse de la proline entraîne l'apparition d'une nouvelle bande avec un déplacement hypsochrome (198 nm). Ce changement traduit les interactions physiques soluté-solvant. Ainsi, la nouvelle bande large (le spectre c) indique la formation du complexe Pro/ β -CD.

IV- Etude à l'état solide du complexe L-Proline/ β -CD par IR-TF

Cette analyse a été effectuée en utilisant le spectrophotomètre JASCO FT-IR Modèle 410. Les spectres infra-rouge ont été enregistrés pour des échantillons en poudre des réactifs (L-Pro et β -CD) et du complexe Pro/ β -CD, mises dans des pastilles de KBr dans l'intervalle de 400–4000 cm^{-1} . L'étude par Spectroscopie IR-TF est une méthode utile pour confirmer la formation d'un complexe d'inclusion. Les spectres IR-TF de la β -CD (a) et le complexe L-Pro/ β -CD (b) sont représentés dans **la figure B.2**.

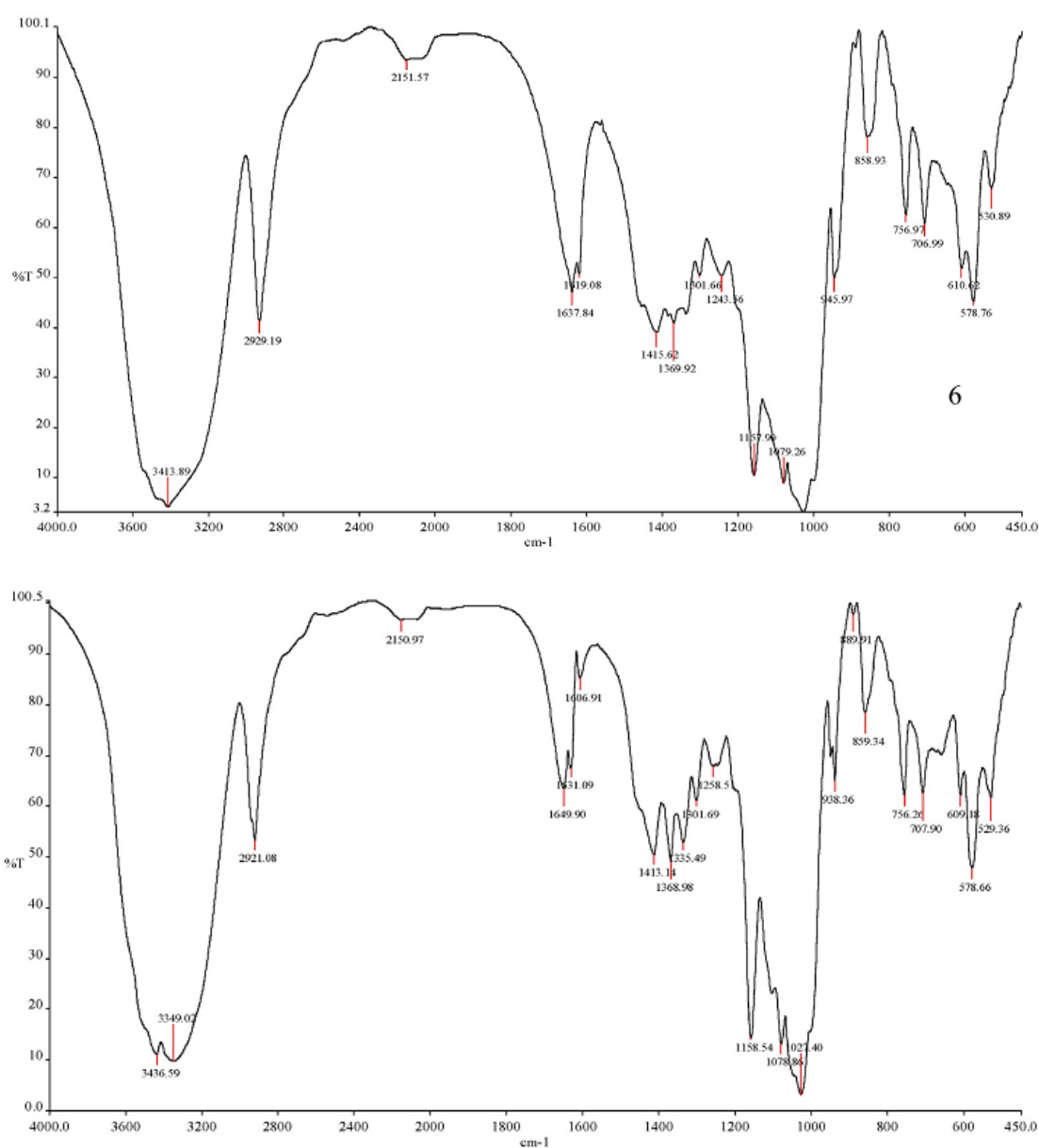


Figure B.2. Spectres FT-IR : (a) β -CD et (b) le complexe L-Pro/ β -CD.

La Spectroscopie IR-TF permet de déterminer la nature des groupes fonctionnels présents dans la molécule en étudiant la position des pics caractéristiques.

Le spectre du complexe d'inclusion présente une modification discrète des pics par rapport aux données spectrales des deux partenaires libres (proline et β -CD) ce déplacement indique qu'il n'y a pas établissement d'une liaison covalente (liaison chimique forte) entre l'invitée et la hôte. Cependant, il y a présence d'interaction : changement de la géométrie de la molécule invitée et formation d'une liaison hydrogène entre les deux espèces. Chaque bande du spectre caractérise un groupe fonctionnel de la molécule, et leur déplacement permet de désigner quelle partie de la molécule invitée interagit avec la β -CD.

La formation du complexe d'inclusion est confirmée, quand les bandes caractéristiques CO et $^+NH_2$ sont décalés, lors de l'inclusion de la proline dans la cavité de la β -CD. Pour la proline libre, les bandes CO et $^+NH_2$ sont respectivement observées à 1626 et 2988 cm^{-1} . Par contre, dans le spectre du complexe d'inclusion, ces deux bandes sont observées à 1649 and 2921 cm^{-1} .

La bande large du O-H stretching du complexe d'inclusion dans l'intervalle 3000-3500 cm^{-1} , correspond aux groupes hydroxyles (OH) secondaires de la β -CD. Comme le pourcentage de la molécule invitée incluse dans le complexe ne dépasse pas 10%, le spectre IR-TF de l'invitée est habituellement caché par celui de la cyclodextrine. **La figure B.2** illustre que le spectre de la Pro est presque caché par la bande large et intense de la β -CD dans le mélange physique.

D'après les spectres IR-TF, on remarque qu'il n'y a pas présence d'une nouvelle bande ou disparition d'une bande existante, ce qui affirme qu'il n'y a pas formation d'une nouvelle liaison covalente. Ceci confirme qu'il y a une interaction entre la proline et la

β -CD qui s'explique par la formation d'une liaison non covalente entre les deux dans le complexe d'inclusion.

V- Construction du modèle théorique et procédure de calcul.

La structure initiale de la proline sous sa forme zwitter-ionique a été obtenue en utilisant le programme HyperChem. La structure de départ de la β -CD a été extraite du logiciel Chem-Office 3D Ultra (version 10, Cambridge Software).

La structure de la proline a été optimisée en utilisant le niveau de calcul B3LYP/6-31G. Pour l'optimisation de la β -CD, on a utilisé la méthode semi-empirique.

Pour la construction du complexe d'inclusion, il faut choisir la manière et la face d'introduction de la molécule invitée dans la cavité de la β -CD. Dans cette étape nous devons tenir en compte la géométrie de l'invitée, sa taille, sa symétrie, la présence des cycles hydrophobes et les groupements polaires.

Pour ce but, deux orientations ont été choisies (**figure B.3**), la première, notée A, le cycle pénètre le premier, en revanche dans la deuxième, notée B, les fonctions acide et amine pénètrent les premiers à l'intérieure de la cavité de la β -CD.

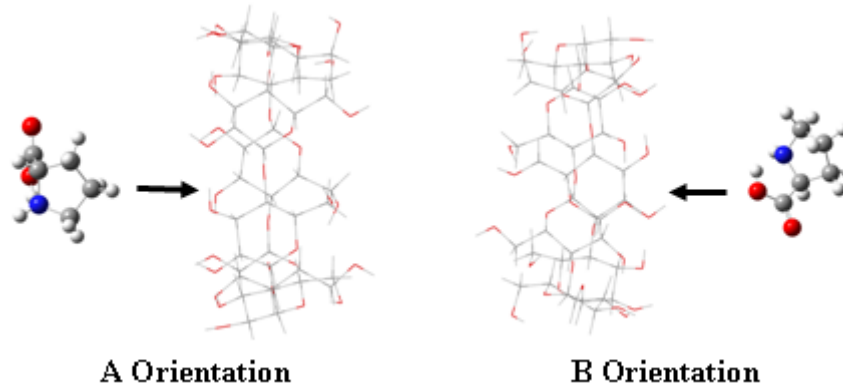


Figure B.3. Les deux orientations proposées pour l'inclusion de la Proline dans la cavité de la β -CD.

Deuxièmement, la structure de la β -CD est placée au centre référentiel xyz, de tel sorte que les oxygènes glucosidiques soient placés dans le plan xy et le centre de la cavité de la β -CD soit situé à l'origine du référentiel, O. Dans la troisième étape, la molécule invitée est placée selon l'axe oz et un atome de référence est choisi pour servir comme une référence de déplacement.

Ensuite, l'atome de référence de la proline, placé au préalable à la position 8Å, est déplacé, par un pas de 1Å, selon l'axe oz, vers le point -8Å, en traversant la cavité de la β -CD. A chaque mouvement le système est optimisé sans aucune contrainte en utilisant la méthode semi empirique PM3. Une fois tous les minimums locaux déterminés (à chaque point) il sera, donc, possible de localiser le minimum global. En utilisant les minimums locaux, on peut ensuite tracer la courbe les courbes de l'énergie de complexation en fonction de la distance entre l'atome de référence et le centre de la β -CD, tel que l'énergie de complexation peut être obtenu par la relation suivante :

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\beta\text{-CD}} + E_{\text{invitée}}) \dots\dots\dots(A.1)$$

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

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

E_{complexe} : L'énergie du complexe.

Les deux minimums globaux obtenus sont soumis à l'optimisation par le calcul semi empirique PM3 en introduisant l'effet de solvant. Le model PCM est choisi, dont le solvant est l'eau ($\epsilon=78.39$).

Un calcul de fréquence pour obtenir les propriétés thermodynamiques des minimums globaux des deux orientations A et B, a été réalisé par la méthode PM3.

Autres méthodes et niveaux ont été aussi utilisés pour avoir plus de précision et pour étudier le minimum global et les interactions entre les deux partenaires. En utilisant la méthode hybride ONIOM (B3LYP/6-31+G : PM3) sans aucune restriction, on a déterminé le terme « énergie de déformation », qui illustre le changement de géométrie de la molécule invitée et la β -CD après complexation, elle est définit comme suit :

$$E_{\text{déformation (invitée)}} = E [\text{invitée}]_{sp}^{opt} - E [\text{invitée}]_{opt} \dots\dots(A.2)$$

$$E_{\text{déformation (\beta-CD)}} = E [\beta\text{-CD}]_{sp}^{opt} - E [\beta\text{-CD}]_{opt} \dots\dots(A.3)$$

Avec :

$E [\text{invitée}]_{sp}^{opt}$: représente l'énergie de la molécule invitée dans le complexe.

$E [\beta\text{-CD}]_{sp}^{opt}$: représente l'énergie de la β -CD dans le complexe.

$E [\text{invitée}]_{opt}$: représente l'énergie de la molécule invitée avant complexation.

$E [\beta\text{-CD}]_{opt}$: représente l'énergie de la β -CD avant complexation.

Ainsi, une étude géométrique a été effectuée sur la molécule invitée et la molécule hôte, en vérifiant le changement apporté sur les angles et les liaisons.

En fin, on a réalisée une analyse NBO pour confirmer la présence des liaisons hydrogènes et les interactions.

VI- Analyse des résultats computationnels.

VI-1- Résultat du calcul semi-empirique :

Plusieurs études théoriques sur les complexes d'inclusions ont été réalisées par la méthode semi-empirique PM3, et comme cette méthode n'a pas présenté des défauts majeurs et qui est aussi avérée adéquate pour le traitement des macromolécules, on a choisi ce niveau de calcul pour la recherche préliminaire du minimum globale.

VI-1-a- Recherche du minimum global et surface d'énergie potentielle :

Après avoir optimisé chaque structure du complexe, dans les dix-sept positions pour chaque orientation, par la méthode semi-empirique PM3, on a pu déterminer les structures d'énergie minimale - minimum globaux- des deux orientations (**Figure B.4**) :

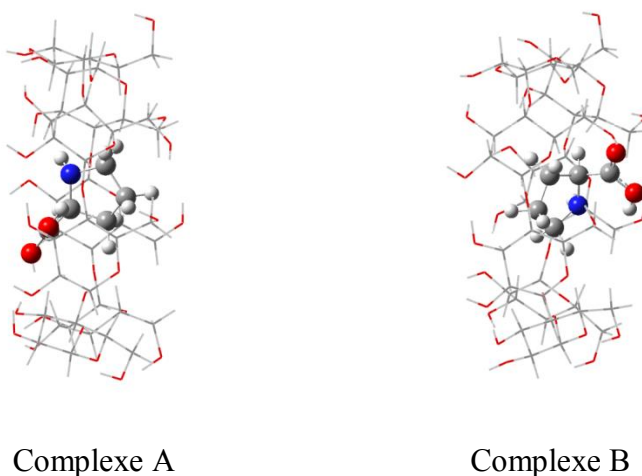


Figure B.4. Les structures des minimums globaux des deux orientations A et B, obtenues après optimisation par la méthode PM3.

Ainsi, le calcul de l'énergie de complexation de chaque structure par la relation A.1, nous a permis de dessiner la courbe de translation contenant les valeurs des énergies de complexation en fonction de la distance entre le centre de la β -CD et l'atome de référence dans la molécule invitée, la courbe de l'orientation A est représentée dans la **figure B.5**, et celle de l'orientation B est représentée dans la **figure B.6**.

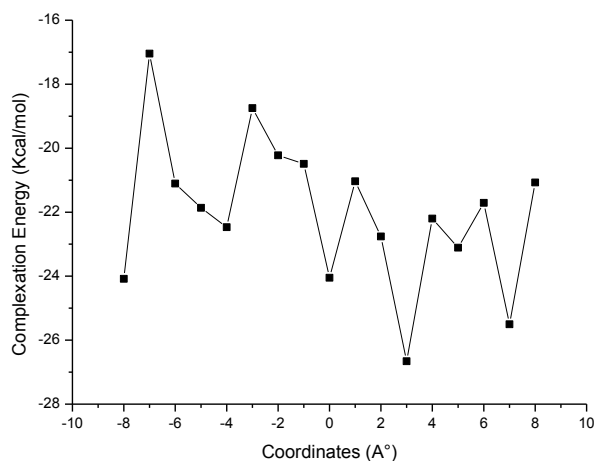


Figure B.5. La courbe de translation de l'orientation A.

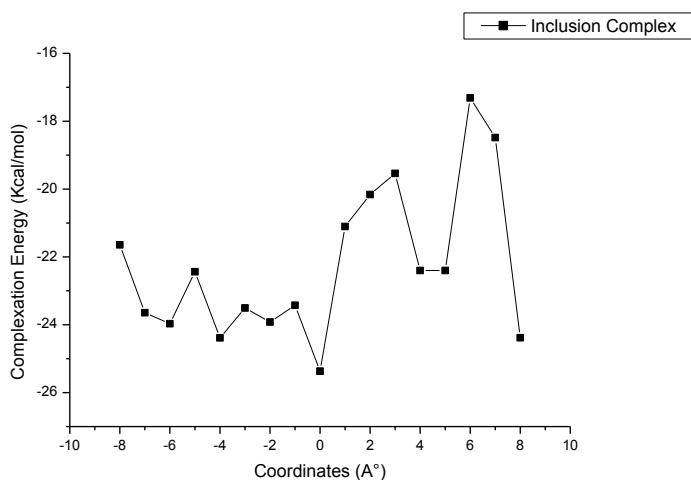


Figure B.6. La courbe de translation de l'orientation B.

Dans les deux courbes précédentes, on remarque que toutes les valeurs des énergies de complexation sont négatives, ce qui prouve que la complexation de la Proline dans la β -CD est thermodynamiquement possible. Pour l'orientation A, le minimum global, est localisé à une distance de 3Å avec une énergie du complexe caractéristique égale à $-1,56706 \cdot 10^3$ Kcal/mol. Alors que pour la deuxième orientation B, la structure la plus stable avec une énergie du complexe égale à $-1.5657 \cdot 10^3$, se situe à une distance de 0 Å. On peut conclure que le complexe obtenu par l'orientation A est le plus favorable ou la proline est totalement incluse dans la cavité de la β -CD.

Tableau B.1. Les énergies de complexation, déformation et les énergies ONIOM2 du complexe Proline : β -CD obtenus dans le vide est l'eau, des deux orientations. en Kcal/mol.

	Orientation A	Orientation B	Différence
PM3			
E Complexation (vacuum)	-26.657997	-25.367194	1.29
E Déformation (Pro)	-7.496642	-7.691217	0.195
E Déformation (β -CD)	-5.072537	-4.137339	0.935
E Complexation (water)	-8.476081	-3.872573	4.603
E Déformation (Pro)	7.035954	7.342673	0.307
E Déformation (β -CD)	25.21391	30.67208	5.458
ONIOM			
(B3LYP/6-31+G : PM3)			
E Complex vacuum	-91.660640	-91.51776	0.143
E Complex water	-97.001426	-95.779727	1.222

Dans le **tableau B.1**, on a regroupé les énergies de formation du complexe Pro:β-CD, et les énergies de déformations des deux partenaires par différents niveaux de calcul.

Le calcul PM3, montre que le complexe de l'orientation A est toujours le plus stable en absence et en présence de l'eau comme solvant. Le calcul de l'énergie de déformation expose que, dans l'orientation A la proline nécessite seulement une énergie de 7.03kcal/mol, pour adapter un meilleur arrangement géométrique dans la cavité de la β-CD. En revanche, l'énergie de déformation de la proline après la complexation selon le modèle B est 7.34kcal/mol.

Ainsi, l'énergie de déformation de la β-CD dans l'orientation A dans l'eau est 25.21 kcal/mol, par contre celle de l'orientation B est 30.67 kcal/mol.

Ces résultats révèlent que, l'orientation B demande plus d'énergie par rapport à l'orientation A.

VI-2- Résultats du calcul ONIOM2 :

Les structures de départ des complexes d'inclusion des modèles A et B du calcul ONIOM2 sont les minimums globaux obtenus par l'analyse conformationnelle réalisée par la méthode semi empirique PM3.

En utilisant la méthode ONIOM2 le complexe d'inclusion est divisé en deux parties différentes, la β-Cyclodextrine avec la grande taille, qui sera traitée avec un calcul quantique de bas niveau (Low Layer) telle que la méthode semi empirique PM3. La partie de taille moins importante, la Proline (High Layer) sera l'objet d'un calcul de haut niveau B3LYP/6-31+G.

Les résultats des calculs ONIOM2 sont en accord avec ceux obtenus par la méthode semi empirique PM3 ; l'énergie de l'orientation A est plus basse que celle de l'orientation B. On peut conclure que l'orientation A est énergétiquement la plus favorable que l'orientation B. (**tableau B.1**).

VI-3- Résultats du calcul DFT :

VI-3-a- les orbitales frontières :

Les résultats obtenus dans ce niveau de calcul par la méthode B3LYP/3-21G+, sont représentés dans le **tableau B.2**.

Tableau B.2. Les énergies des complexes étudiés obtenus dans le niveau (B3LYP/3-21G+).

<i>Les énergies</i>	<i>Dans le vide</i>		<i>Dans l'eau</i>	
	<i>Complexe A</i>	<i>Complexe B</i>	<i>Complexe A</i>	<i>Complexe B</i>
ΔE (kcal/mol)	-24.03	-23.80	-14.87	-11.80
HOMO (eV)	-6.84	-6.49	-6.39	-5.73
LUMO (eV)	-0.36	-0.33	0.64	-0.22
Δ (HOMO-LUMO)(eV)	-6.48	-6.16	-7.03	-5.51
DEF(Pro) (kcal/mol)	1.77	3.68	3.08	3.82
DEF(β -CD) (kcal/mol)	29.33	19.25	32.06	-22.85
μ (Debye)	12.20	4.16	14.65	6.71

L'énergie de complexation dans le vide pour le complexe A est -24.03 kcal/mol , pour le complexe B est -23.8 kcal/mol. Les calculs B3LYP/3-21G+ ont confirmés les résultats précédents, en vérifiant que le complexe A est plus stable que B.

Les orbitales HOMO et LUMO sont des paramètres très importants dans la chimie quantique. La gap énergétique frontière aide à caractériser la réactivité chimique et la stabilité des molécules. Telle que, la molécule ayant la gap énergétique la plus petite est plus polarisable et généralement elle possède la plus haute réactivité chimique et une basse stabilité cinétique. Une grande gap énergétique HOMO-LUMO indique la haute stabilité d'une molécule. [10]

Les orbitales HOMO et LUMO du complexe L-Pro/ β -CD sont illustrés dans la **figure B.7**, ils ont été localisés pour les molécules hôte et invitée, signifiant que des interactions ont été établies entre les deux partenaires L-proline et β -CD.

La gap $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$ du complexe A obtenue par le calcul B3LYP/3-21G+ dans l'eau, est -7.03 eV ce qui est plus grande que celle du complexe B par 1.52 eV.

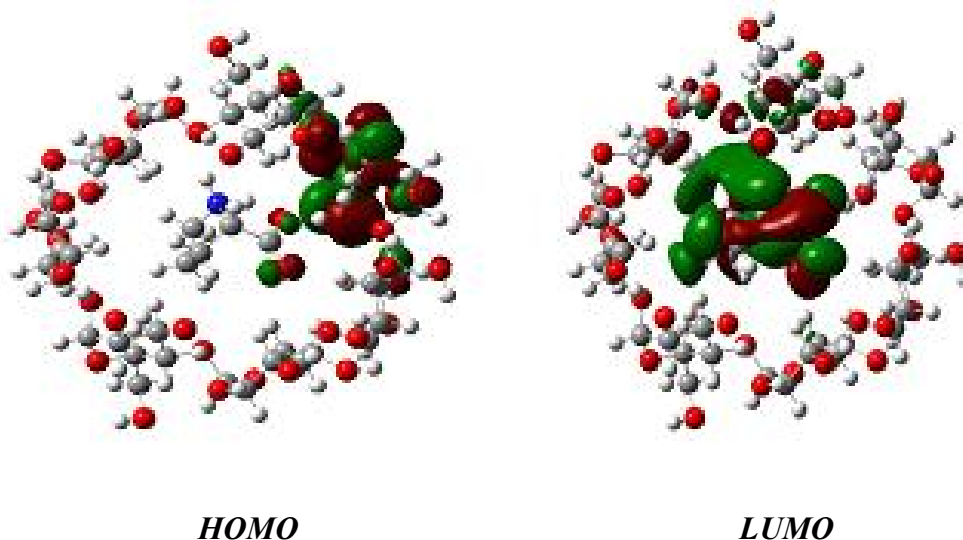


Figure B.7. Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO.

Il est bien connu que la formation des complexes d'inclusion de la β -CD, a eu lieu généralement dans une solution aqueuse. Donc, le comportement du complexe dans la solution est plus important que celui dans le vide, pour cela, on a pris les résultats B3LYP/3-21G+ dans l'eau pour étudier l'effet de solvant sur l'énergie de complexation, l'énergie de déformation et les moments dipolaires des complexes d'inclusion.

Les résultats de calcul cités dans le tableau 1, confirment ceux obtenus dans le vide, la différence d'énergie dans l'eau entre les deux modèles est 3.07kcal/mol en faveur du complexe A.

Les énergies de déformation calculées donné dans **le tableau B.2**, indiquent que la β -CD est déformée dans les deux modèles (>19 kcal/mol) durant le processus d'inclusion permettant la molécule invitée de s'adapter facilement. Ainsi, la Pro n'a besoin que de 3kcal/mol pour trouver sa meilleure position dans la cavité de la β -CD, pour les deux complexes. Ces résultats sont bien confirmés par les calculs effectués dans le vide.

En comparons les moments dipolaires des deux complexes dans le vide, on a conclu que la moment dipolaire du complexe B est de 8 Debye plus petit que celui du

complexe A, ce qui implique que le moment dipolaire du complexe a relation très proche avec la polarité de la molécule invitée.

VI-4- Les paramètres géométriques:

Dans le but de contrôler la déformation apportées sur la molécule invitée dans le complexe Pro/ β -CD, certains paramètres géométriques sont calculés avant et après complexation par la méthode B3LYP/3-21G+ pour déterminer les sites affectés par l'association entre les deux molécules L-Proline et β -CD.

Les paramètres géométriques de la Proline avant et après complexation dans les deux orientations A et B ainsi que des résultats expérimentales d'analyse de la proline par RX, [11] pour comparer avec les résultats computationnels et confirmer la fiabilité des méthodes utilisées, sont regroupés dans le **tableau B.3**.

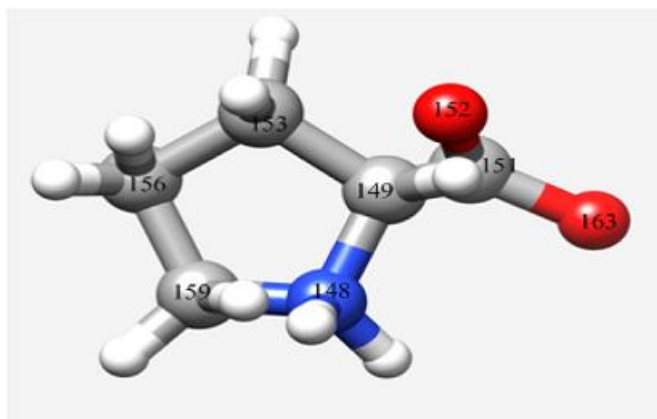


Figure B.8. Structure moléculaire de la proline et numérotation des atomes.

Comme c'est illustré dans le **tableau B.3**, il y a un changement dans les longueurs des liaisons après complexation. La modification la plus importante est apportée sur le groupement COO^- de la proline, et ceci est expliqué par la formation d'une liaison hydrogène intermoléculaire entre le groupement COO^- et l'hydroxyle de la β -CD. En comparons les longueurs des liaisons de la Pro libre calculées, avec les résultats expérimentaux, [11] on trouve que la déviation est comprise entre 0.004 et

0.118Å. Cette divergence peu être due au fait que les calculs ont été effectués pour des molécules isolées –dans le vide- par contre les valeurs expérimentaux sont enregistrés pour la molécule sous sa forme solide (solid phase).

Table B.3. Les longueurs des liaisons (Å) de la L-Pro avant et après inclusion dans la β -CD, (calcul B3LYP/3-21G+).

	La L-Pro libre	dans le complexe A	Dans le complexe B	Données expérimentales [11]
N ₁₄₈ -C ₁₄₉	1.469	1.537	1.474	1.490
N ₁₄₈ -C ₁₅₉	1.506	1.538	1.514	1.510
C ₁₄₉ -C ₁₅₁	1.523	1.581	1.525	1.536
C ₁₄₉ -C ₁₅₃	1.556	1.521	1.555	-
C ₁₅₆ -C ₁₅₉	1.553	1.557	1.568	-
C ₁₅₆ -C ₁₅₃	1.549	1.554	1.550	-
C ₁₅₁ -O ₁₅₂	1.228	1.246	1.259	1.238
C ₁₅₁ -O ₁₆₃	1.391	1.315	1.344	1.273

Comparativement à sa structure libre avant complexation, la β -CD après encapsulation reçoit une distorsion dans sa cavité à cause des interactions établies avec la molécule invitée. Les distances entre les oxygènes des hydroxyles primaires et secondaires sont très sensibles à l'inclusion d'une molécule invitée, pour cela on a illustré dans *le tableau B.4* ces distances pour vérifier la déformation de la β -CD.

Le changement des distances entre les hydroxyles primaires est remarquable par rapport à celui des hydroxyles secondaires, est ceci est due à la flexibilité des hydroxyles primaires

Tableau B.4. Les distances dans la β -CD avant et après complexation obtenues par ONIOM2.

	La β -CD libre	La β -CD dans la complexation A	La β -CD dans la complexation B
Les Hydroxyles primaires			
O47-O78	6.07	6.56	6.22
O78-O73	5.55	5.79	6.83
O73-O68	6.26	6.05	6.09
O68-O63	4.12	4.80	4.79
O63-O58	6.07	6.43	7.28
O58-O53	5.65	5.92	7.08
O53-O47	4.22	4.87	4.43
O47-O63	9.97	12.14	13.21
O47-O68	11.51	13.65	13.94
O47-O73	10.18	11.46	10.38
Les Hydroxyles secondaires			
O43-O44	2.89	2.89	2.88
O44-O74	2.74	2.78	2.74
O75-O69	2.76	2.76	2.75
O69-O59	9.94	9.49	8.79
O70-O48	12.49	12.22	14.14
O74-O60	12.73	12.03	9.27
O44-O60	11.83	9.95	7.49

VI-5- Résultats de l'analyse NBO :

L'analyse NBO nous permet de déterminer les différentes interactions donneurs-accepteurs présentes entre la β -CD et la proline. Ce calcul a été réalisé par le niveau de calcul B3LYP/3-21G+ dans le vide sur les structures optimisées. **Le tableau B.5** ne comporte que les interactions avec des énergies de stabilisation $E^{(2)} \geq 1$ kcal/mol.

On remarque dans ce tableau qu'il y a un grand nombre d'interactions entre les orbitales σ C-H (orbitale donneuse de proton) et σ^* C-H (orbitale acceptrice de proton) établies entre la molécule invitée et la molécule hôte. Ces interactions ainsi que l'établissement d'une liaison hydrogène sont des facteurs prédominants dans la stabilité du complexe d'inclusion.

Tableau B.5. Les interactions entre les orbitales vacantes et les orbitales occupées, énergies de stabilisation $E^{(2)}$ (kcal/mol)

Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$ (kcal/mol) B3LYP/3-21G+
Pro/β-CD (Complexe A)		
β -CD (donneur de proton) et L-Pro (accepteur de proton)		
LP (1) O55	σ^* C149-H150	2.58
LP (1) O6	σ^* N148-H162	5.89
LP (2) O56	σ^* N148-H162	13.17
L-Pro (donneur de proton) et β -CD (accepteur de proton)		
LP (2) O152	σ^* C29-H109	1.15
LP (1) O164	σ^* O63-H137	17.78
LP (2) O164	σ^* O63-H137	1.37
LP (2) O164	σ^* C23-H102	1.17
Pro/β-CD (Complexe B)		
β -CD (donneur de proton) et L-Pro (accepteur de proton)		
σ O63-H135	σ^* O163-H164	4.80
LP (1) O63	σ^* O163-H164	2.45
LP (2) O63	σ^* O163-H164	51.54
LP (1) O75	σ^* C159-H161	1.78
LP (1) O76	σ^* N148-H162	5.01
L-Pro (donneur de proton) et β -CD (accepteur de proton)		
LP (1) N148	C35-H116	4.95
LP (1) O152	σ^* C17-H95	2.05
LP (1) O152	σ^* O63-H135	6.60
LP (2) O152	σ^* O63-H135	23.31
LP (1) O163	σ^* C29-H109	1.29
LP (2) O163	σ^* C23-H102	1.36
σ O163-H164	σ^* O63-H135	1.07

D'après le tableau A.6, pour le complexe A, les orbitales occupées de la β -CD suivantes : LP(1) O55 et LP(1) O56 jouent un rôle intéressant pour donner respectivement le proton aux orbitales vacantes : σ^* C149–H150 et σ^* N148–H162 de la L-Pro.

Quand la Pro est le donneur de proton, les orbitales suivantes : LP(2) O152 et LP(1) O163 cèdent le proton aux orbitales acceptrices suivantes : σ^* C29–H109, σ^* O63–H137 et σ^* C23–H102.

Dans le cas du complexe B, les orbitales occupées donneuses de proton de la β -CD donnent des protons aux orbitales non occupées de la Pro avec des énergies de stabilisation comprises entre 1.78 et 51.54 kcal/mol. D'une autre part, les orbitales

inoccupées de la β -CD acceptent les protons de la Pro avec des énergies de stabilisation comprises entre 1.07 and 23.31 kcal/mol.

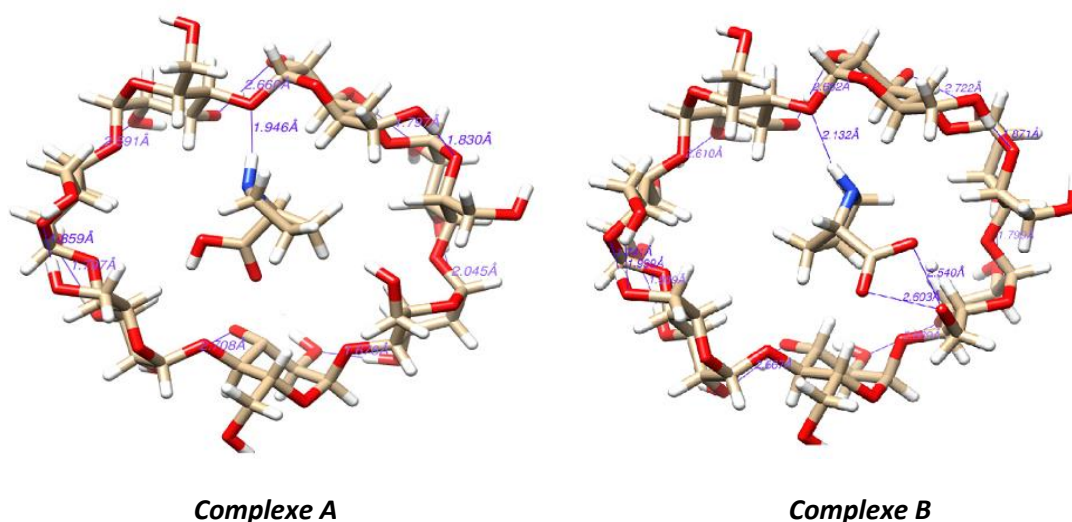


Figure B.9. Structures des complexes Pro/ β -CD optimisés par le niveau B3LYP/3-21G+, et les liaisons hydrogènes formées

L'analyse structurale des complexes étudiés montre la formation des liaisons hydrogènes entre la Pro et la β -CD. Pour le complexe A la liaison est formée entre l'hydrogène H162 lié à l'azote de l'invitée (NH) et l'oxygène glucosidique O56 de la β -CD avec une distance de 1.946 Å.

Pour le complexe B, il y a établissement de trois liaisons hydrogènes : la 1^{ère} avec une longueur de 2.132 Å est formée entre l'hydrogène H162 (NH) et l'oxygène O76 de la β -CD, la deuxième entre l'oxygène O152 de la fonction acide de la L-Pro et l'hydrogène H135 de l'hydroxyle primaire OH de la β -CD avec une distance de 2.540 Å, la troisième avec une longueur de 2.603 Å est produite entre l'oxygène O163 de la fonction acide et l'hydrogène H135 de la β -CD.

VI-6- Les propriétés électroniques :

a- La spectroscopie UV-Visible :

La méthode TD-DFT peut détecter les longueurs d'onde d'absorption dans une durée de calcul relativement petite qui correspond à des transitions électronique verticales calculés sur la géométrie de l'état fondamentale, spécialement dans l'étude de

l'effet de solvant pour l'énergie de la transition verticale du spectre électronique. [12-13]

Pour étudier la nature des transitions électroniques, le spectre électronique de notre complexe a été déterminé en utilisant l'approche TD-DFT dans le niveau B3LYP/3-21G+. Le calcul a été effectué sur la structure optimisée de l'état fondamentale en utilisant l'eau comme solvant dans le modèle PCM. Les énergies des états excités calculés et les forces d'oscillateur sont regroupés dans le **tableau B.6**.

Tableau B.6. Les transitions principales du complexe L-Pro/ β -CD obtenus dans le niveau B3LYP/3-21G+.

		E (eV)	f	Configuration
Complexe A	Bande 1	5.466	0.0005	H→L (13.02%) H→L+4 (32.18%)
	Bande 2	6.197	0.0018	H-5→L (7.52%) H-5→L+4 (15.68%)
	Bande 3	6.298	0.0038	H→L (66.60%) H→L+2 (8.11%)
Complexe B	Bande 1	4.1806	0.0032	H→L (98.91%)
	Bande 2	5.3236	0.0017	H→L+1 (74.26%)
	Bande 3	5.4408	0.0019	H→L+1 (9.57%) H→L+5 (43.16%) H→L+8 (10.07%)

A partir du **tableau B.6** et **la figure B.10**, le spectre du complexe A montre trois bandes à 226.82, 200.06 et 196.84 nm assignés respectivement aux transitions H→L+4, H-5→L+4 et H→L. La transition H→L est comparable aux résultats expérimentaux (198 nm). Ainsi le spectre UV-Vis computationnel du complexe B (**figure B.11**) indique trois bandes d'absorption à 296.57, 232.90 et 227.88 nm qui sont assignés respectivement aux transitions H→L, H→L+1 et H→L+5.

La composition des orbitales moléculaires occupées et virtuelles sont très utiles pour déterminer le caractère de chaque transition électronique. En revenant à la **figure B.9** des orbitales HOMO et LUMO on peut voir que les orbitales H et L sont localisés

respectivement sur la β -CD et l'invitée La contribution OMFs indique clairement qu'un transfert de charge s'est produit entre la molécule hôte et l'invitée du complexe étudié.

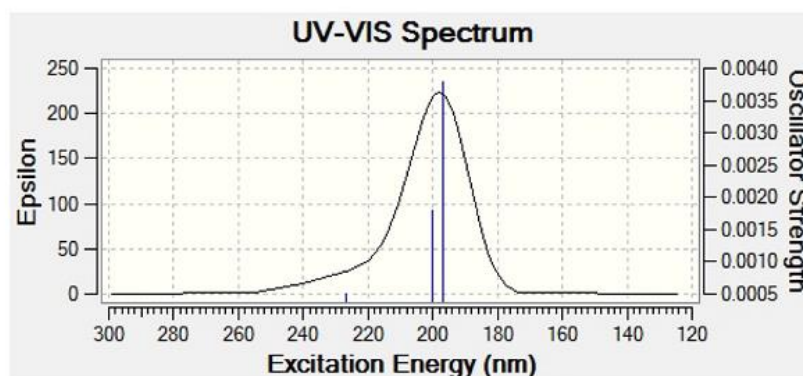


Figure B.10. Le spectre d'absorption calculé par le niveau du complexe L-Pro/ β -CD dans l'orientation A

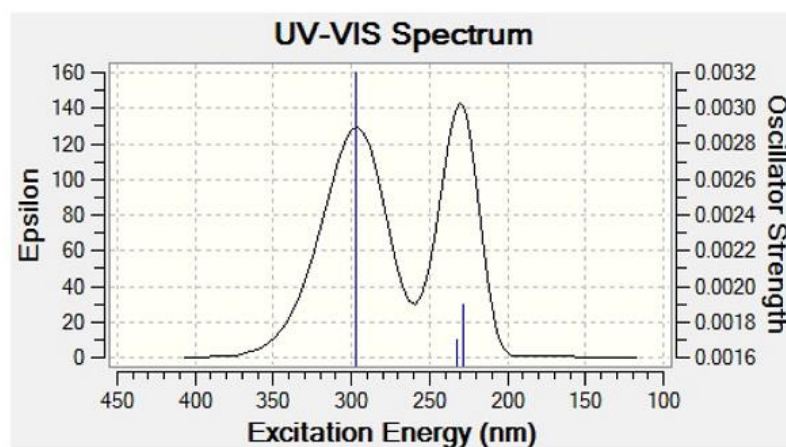


Figure B.11. Le spectre d'absorption calculé par le niveau du complexe L-Pro/ β -CD dans l'orientation B

b- Le spectre FT-IR :

En addition aux spectres infra-rouge expérimentales, on a obtenu le spectre computationnel après réalisation d'un calcul de fréquence sur le complexe du modèle A le plus favorable en utilisant le niveau de calcul B3LYP/3-21G+. Le spectre obtenu est présenté dans **la figure B.12.**

Les pics des fonctions CO et NH₂⁺ respectivement à 1651 et 2946 cm⁻¹. Ici on a observé qu'il y a une petite différence entre le résultat théorique et expérimentale ce qui est peut être due à la formation des liaisons hydrogènes intermoléculaire. Ainsi, il est utile de noter que les résultats expérimentaux ont été obtenus pour la molécule en phase solide et ceux obtenus théoriquement ont été appliqué dans la phase gazeuse.

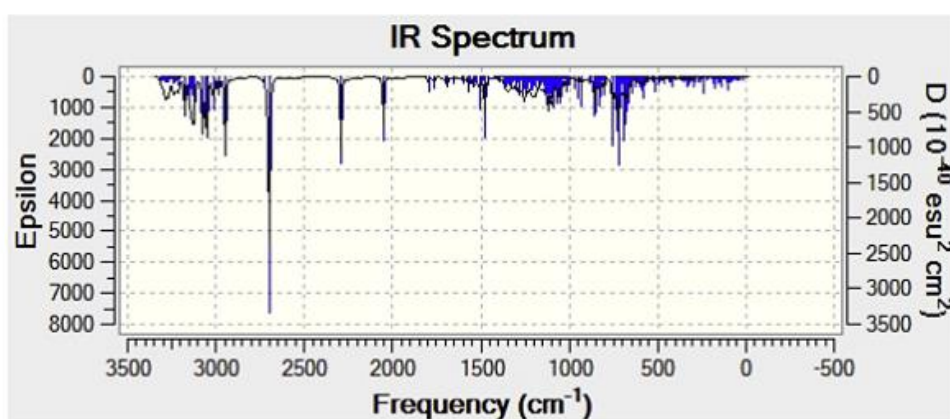


Figure B.12. Le spectre FT-IR théorique du complexe favorable A obtenu dans le niveau de calcul B3LYP/3-21G+.

Conclusion

L'étude présentée dans cette partie a permis de mettre en évidence la formation du complexe d'inclusion L-Pro/β-CD. La préparation expérimentale de ce complexe et l'investigation computationnelle ont autorisés l'élucidation structurale et électronique de notre complexe d'inclusion.

Notre objectif était d'étudier les interactions impliquées lors de la formation de ce complexe et d'avoir une idée sur la structure de ce complexe et le mode de pénétration de la L-Proline dans la cavité de la β-CD.

L'étude spectroscopique de la L-proline, la β-CD et de leurs complexe d'inclusion était nécessaire pour comprendre la complexation. Les caractéristiques des spectres FT-IR et UV-Vis ont prouvé la formation du complexe. Le spectre FT-IR a confirmé l'existence des interactions entre la β-CD et la L-proline, ce qui est interprété par la formation du complexe d'inclusion.

Pour atteindre notre objectif un ensemble des calculs théoriques a été effectué sur notre système moléculaire. Premièrement, une étude conformationnelle a été réalisée en utilisant la méthode semi-empirique PM3, et à partir de ces résultats on a pu déterminer le minimum global et le mode d'inclusion qui donne le complexe le plus favorable énergétiquement.

Ensuite, on a appliqué un niveau de calcul supérieur qui donne plus de précision en réduisant le temps de calcul, les calculs de la méthode ONIOM2 (PM3 : B3LYP/6-31+G) ont confirmé les résultats obtenus par la méthode semi-empirique.

Cependant, la méthode DFT était la meilleur pour traiter les molécules organiques et a toujours présenté des résultats plus exactes, donc on a appliqué le niveau B3LYP/3-21+G pour étudier les FOs, les paramètres géométriques et le calcul de fréquence pour obtenir le spectre IR-TF computationnel.

Les orbitales HOMO et LUMO sont un caractère très important pour citer la présence des interactions entre la L-proline et la β -CD, et pour déterminer la molécule possédant la grande stabilité à partir de son écart énergétique des orbitales frontières.

L'étude des paramètres géométriques des deux partenaires avant et après complexation a montré qu'il y a un changement, indiquant que la L-Pro et la β -CD ont subis une déformation au niveau des liaisons et des angles après la complexation.

Ainsi, l'analyse NBO nous a donné accès aux valeurs des énergies de stabilisation et a confirmé la présence des liaisons hydrogènes entre les deux partenaires.

Enfin, une comparaison a été effectuée entre les résultats spectroscopiques expérimentaux et computationnels. La méthode TD-DFT nous a mené à étudier théoriquement les transitions électroniques en utilisant le niveau B3LYP/3-21+G, et les résultats théoriques étaient comparables avec ceux obtenus expérimentalement. Pour le spectre IR-TF du complexe le plus stable, on a assumé que la différence qu'on a observé est probablement due à l'établissement des liaisons hydrogènes et aux conditions spectrales.

Chapitre 2 :
Discussion des Résultats de l'étude de la
réaction de HLF

I- Introduction :

Durant les trois dernières décennies, la cyclisation intermoléculaire des radicaux libres dans la synthèse organique était l'objectif de plusieurs travaux. [14-19] Ainsi, les radicaux avec un centre azoté ainsi dites « les radicaux aminyles » sont aussi très intéressants car l'azote occupe une place très importante dans la chimie organique, l'azote dans ces radicaux a un électron non apparié et une seule paire d'électron. [20] La cyclisation intermoléculaire de ce genre de molécule nécessite un transfert 1,5 d'un atome ou d'un groupe spécifique. [21]

Dans ce concept, la réaction la plus ancienne des radicaux aminyles qui implique une transposition 1,5 du centre radicalaire, est la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag réaction (HLF). [22]

Wawzonek et al. [23-25] étaient les premiers à étudier le mécanisme de cyclisation des N-halogénoamines, et de proposer le mécanisme de la réaction en chaîne et cela a été soutenu par des données expérimentales.

Le mécanisme n'a pas été bien compris jusqu'à 1960 où Corey et Hertler [26] ont examiné la stéréochimie, l'initiation, la catalyse, les intermédiaires et la sélectivité du transfert d'hydrogène.

En 1965, Neale et al [27, 28] ont étudié l'influence de la force d'acide, le solvant et la structure du chloroamine sur le réarrangement photochimique des N-chloroamines. Leur travail a complètement défini les divers paramètres de cette réaction.

Récemment, Hammerum and Nielsen [29] ont bien montré l'existence d'une interaction intermoléculaire entre la liaison N-H l'électron non apparié dans un radical alkyle. En outre, László Kürti et Barbara Czako ont discuté les étapes du mécanisme. [30] Divers modifications ont été apportées sur la réaction de base afin de faciliter la formation de la pyrrolidine dans des conditions réactionnelles plus douces. [31-36]

Dans cette partie de notre thèse, une étude théorique sur la surface d'énergie potentielle de cette réaction a été effectuée dans le but de bien comprendre ce mécanisme.

II- Méthodologie de calcul.

Tous les calculs de cette étude ont été effectués par le programme Gaussian 09, [37] l'interface GaussView05 [38] a été utilisée pour visualiser les structures moléculaires. On a réalisé l'optimisation géométrique par la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP [39,40] et en choisissant la base 6-31+G(d,p).

Un calcul des fréquences vibrationnelles était nécessaire pour déterminer la nature des points stationnaires, vérifier l'existence de l'état de transition et pour appliquer ensuite la technique IRC dans le but de confirmer l'unicité de l'état de transition et de déterminer le chemin réactionnel.

La réalisation des profils énergétiques de la surface d'énergie potentielle, nous a permis de faire une comparaison entre les valeurs des énergies relatives et de déterminer par la suite les points stationnaires favorables énergétiquement.

Il doit être mentionné que tous les calculs ont été effectués dans le modèle PCM 41, en prenant l'eau comme solvant. La réaction de HLF aura lieu dans des conditions réactionnelles acides, et comme cette étude est une vue microscopique du milieu réactionnel on a considéré que le réactif n'est entouré que par les molécules d'eau du solvant, et on a assumé que même des conditions d'acide sulfurique concentré les molécules du solvant qui entourent le réactif seront principalement: les molécules d'eau.

III- Discussion des résultats.

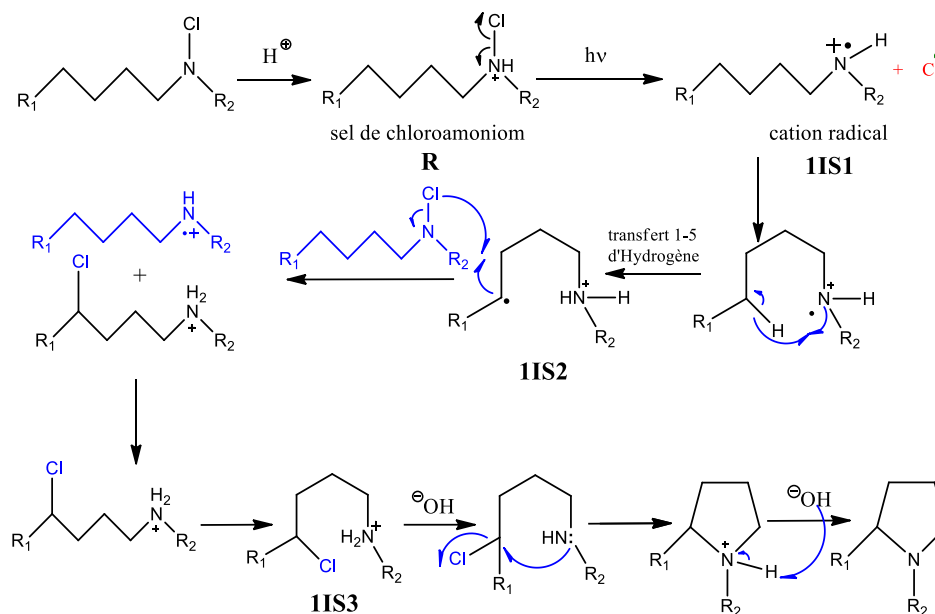
Un système constitué de N noyaux, possède $3N-6$ degrés de liberté. Pour étudier la réactivité d'un tel système, d'après la théorie de l'état de transition, [41] il n'est pas nécessaire de calculer l'ensemble de la surface d'énergie. Il suffit de caractériser les réactifs et les produits possibles (minima), et les états de transition (points selles d'ordre 1) permettant de passer des uns aux autres ainsi que les états intermédiaires qui séparent les TS (ET).

III-1- Présentation des voies réactionnelles à étudier.

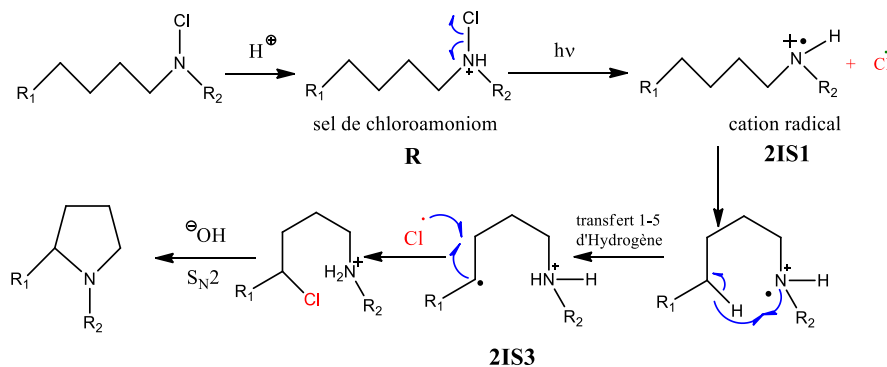
Les géométries optimisées des réactifs, états intermédiaires et états de transition sont présentés respectivement par les symboles R, mISn et mT_Sn, tels que (m=1,2,3)

est le numéro de la voie réactionnelle et ($n=1, \dots$) est le numéro du point stationnaire.

Trois propositions de mécanismes ont été étudié dans ce travail, la première est celle de la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag déjà citée dans 1^{ère} partie de cette thèse, les schémas **B.1**, **B.2** et **B.3** contiennent respectivement les trois mécanismes.



La deuxième proposition élimine l'intervention d'une 2^{ème} molécule dans le mécanisme. En tenant compte du fait que presque tous les radicaux libres ayant des petites tailles sont fortement réactives quand ils sont en collision avec d'autres molécules. Ce mécanisme **-Schéma B.2-** traite la possibilité de former le chlorure (**2IS3**) en fixant le chlore radical libre déjà disponible dans le milieu réactionnel au lieu de l'extraire à partir d'une deuxième molécule (**R**).



Dans la troisième voie proposée on discute la possibilité d'introduire un intermédiaire à 7 chaînons (**3TS1**), elle contient une fermeture directe de cycle sans passer par les étapes mentionnées dans les deux 1ères propositions (*Schéma B.3*).

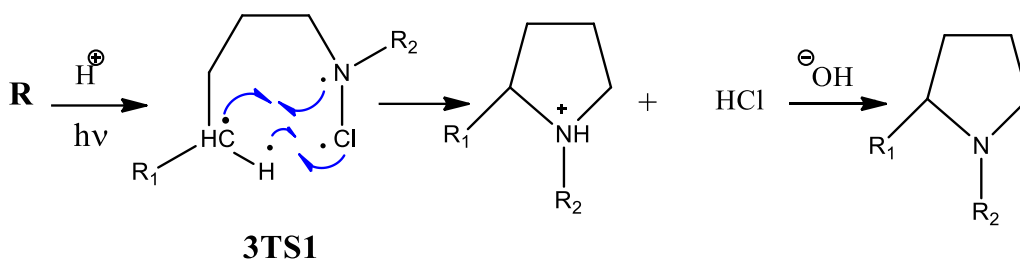


Schéma B.3. Le mécanisme réactionnel de la 3^{ème} proposition

III-2- Optimisation des géométries initiales.

Un maximum, un minimum ou les points de selles sont des points critiques dans la surface d'énergie, qui sont caractérisés par un gradient nul. [42] Pour les distinguer il faut calculer la matrice hessienne :

- Un minimum est caractérisé par une matrice hessienne définie positive.
- Un maximum est caractérisé par une matrice hessienne définie négative.
- Les points selles sont caractérisés par une matrice hessienne ayant des valeurs propres négatives et positives. Le nombre de valeurs propres négatives donne l'ordre du point selle.

Autrement dit, les réactifs et les produits sont caractérisés par un ensemble de fréquences de vibration positives tandis qu'un état de transition est caractérisé par la présence d'une et une seule valeur négative dite : la fréquence imaginaire. [42]

La figure suivante (**Figure B.13**) comporte les structures géométriques obtenues après optimisation par la méthode 6-31+G(d,p). Quelques longueurs de liaison (Å) et angles (en degré °) sont illustrés sur les structures.

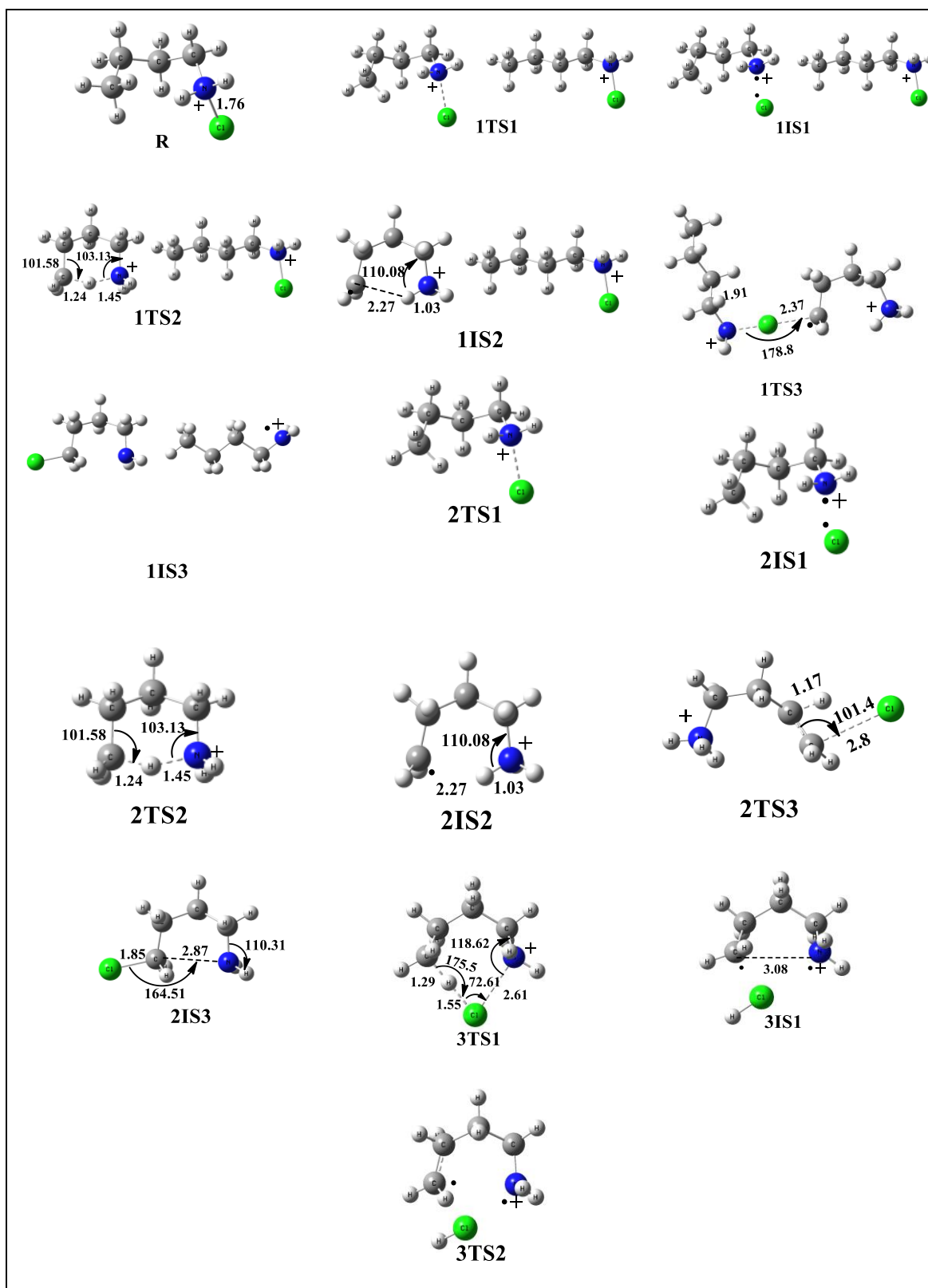


Figure B.13. structures optimisées des réactif, états intermédiaires (IS) et états de transition (TS) de trios mécanismes obtenus dans le niveau de calcul HF/6-31G(d,p). (les longueurs en Å, et les angles en °).

III-3- Recherche des états de transition et profils énergétiques

Deux approches ont été utilisées pour la détermination des états de transitions : QST2 et QST3. [43] Dans la méthode QST2 deux structures de départ sont nécessaires, la structure du réactif et celle du produit. [44,41]

La structure du TS localisée par la QST2, est ensuite utilisée dans un calcul QST3 qui nécessite trois structures (le réactif, le produit, et le TS) pour déterminer une structure du TS plus exacte. La structure obtenue par ces méthodes est un point de selle d'ordre 1, qui possède une seule fréquence imaginaire. [45]

L'étape du calcul IRC [46] sera réalisée par la suite afin de dessiner le chemin réactionnel en descendant la pente vers les intermédiaires en suivant la direction indiquée par le mode normal de vibration de la fréquence imaginaire.

Pour un minimum sur la SEP, toutes les constantes de force des modes normaux sont positives, pour chaque mode de vibration il y a une force de rappel, comme celle du ressort. Quand les atomes effectuent un mouvement, cette force les tire et les ralentit jusqu'à ce que les atomes se déplacent dans le sens inverse, et le mouvement est périodique. Pour un état de transition, l'une des vibrations qui est le long des coordonnées de la réaction est différente. Le mouvement des atomes selon ce mode prend l'état de transition vers le produit finale ou le réactif, sans aucune force de rappel. Cette vibration unique qui correspond à une fréquence imaginaire (valeur négative), fait passer l'espèce par la géométrie de l'état de transition. [57]

Après optimisation des géométries et détermination des états de transition et des états intermédiaire on a dessiné le profil de la surface d'énergie potentielle - **Figure B.14-**

L'énergie du point zéro a été intégrée dans tout les valeurs des énergies relatives et des grandeurs thermodynamiques (H and G) regroupés dans le tableau B.1. tout les calculs ont été effectués par la méthode B3LYP/6-31+G(d,p), et on a pas pu déterminer l'état 1TS3, et le maître sur le profil SEP. Ici on a assumé que la barrière énergétique qui correspond à cet état est très petite ainsi le niveau de calcul n'a pas déterminé ce TS. Donc, on ne peut pas placer une structure au hasard.

Rappelons qu'expérimentalement, l'action d'un acide sur le N-chloroamine engendre le sel de N-chloroammonium qui est considéré comme le réactif dans notre étude (R). par la suite, l'étape de l'irradiation ou l'étape de formation du cation radical de l'azote, ici un clivage homolytique a eu lieu dans la molécule de départ déjà protonée et donne un chlore radical.

Cependant, sans passer par cette étape et afin d'avoir une cyclisation directe avec un départ de HCl, on a proposé dans la 3^{ème} voie qu'il y a passage par un état de transition sous forme d'un cycle à 7 (3TS1). Les résultats ont montré que 1TS1 (2.47 kcal/mol) and 2TS1 (2.47 kcal/mol) sont énergétiquement inférieurs à 3TS1 (56.3 kcal/mol).

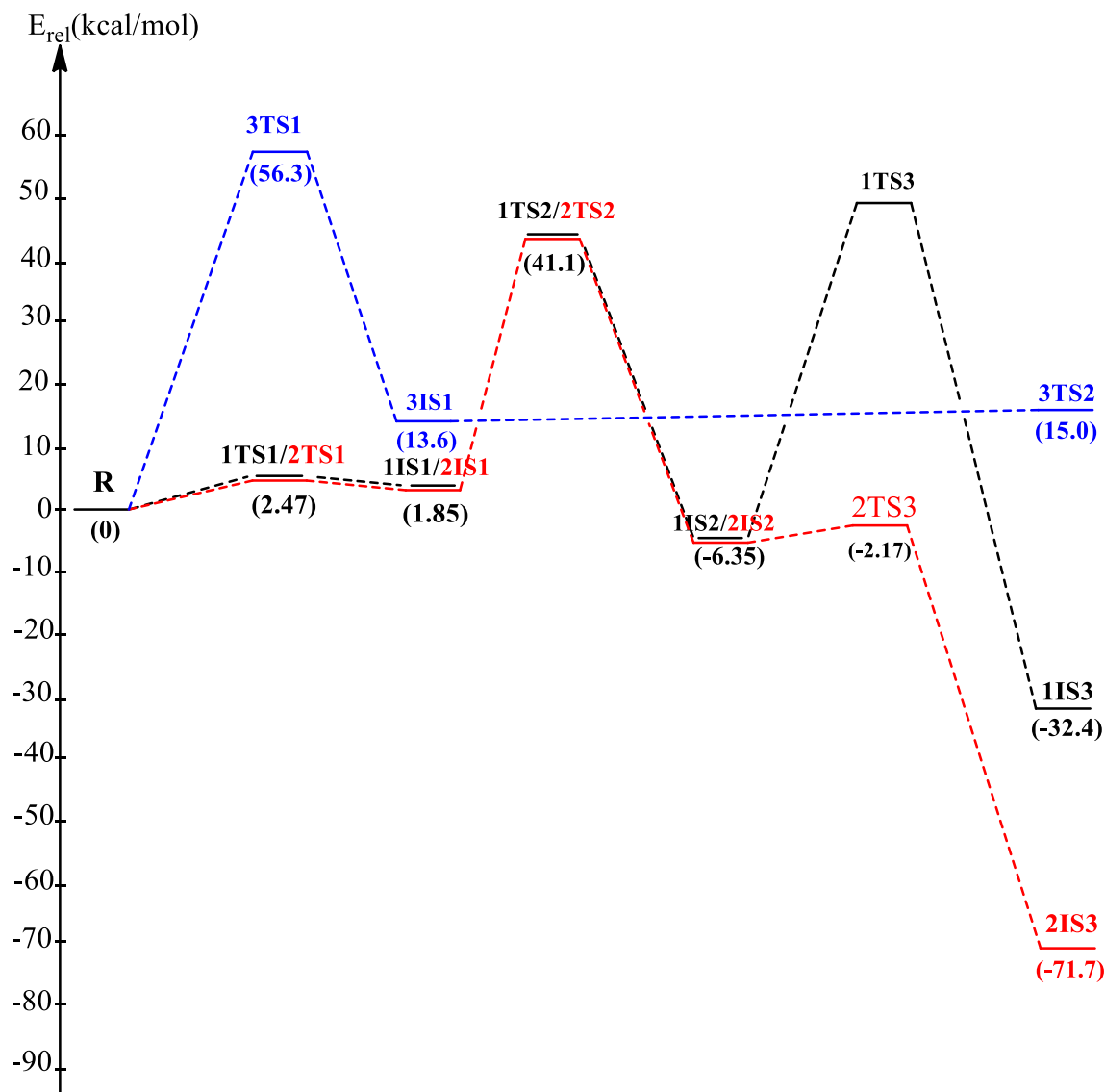


Figure B.14. Les profils énergétiques des trois voies réactionnelles. En parenthèses, les énergies relatives (kcal/mol) obtenues dans le niveau B3LYP/6-31+G(d,p). La correction ZPE est incluse.

Pour le transfert d'hydrogène, les deux premiers mécanismes indiquent la présence d'un état de transition sous forme d'un cycle à 6 chaînons (1TS2 et 2TS2). Ce dernier a été localisé avant, Hammerun et Nielson ont trouvé que l'interaction entre la liaison N-H ou C-H et un radical, aura lieu via un état de transition sous forme chaise. [47]

Ce TS a un centre radical et l'hydrogène de transfert est légèrement hors de plan avec un angle C..H..N. plus grand que 153° (*Schéma B.4*). [48]

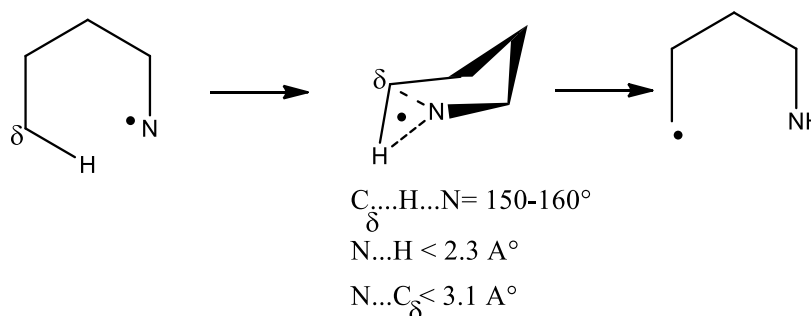


Schéma B.4. Paramètres géométriques de l'état de transition de l'étape du transfert d'hydrogène

Les calculs effectués dans ce travail nous ont permis de confirmer ces informations, l'angle $C_{\delta} \dots H \dots N$ est 150.44° , la longueur des liaisons N-C et N-H sont respectivement 2.6 \AA et 1.45 \AA .

D'autre part, on a caractérisé le 3TS2 (15.0 kcal/mol) qui est sous forme d'un cycle à cinq contenant deux sites radicaliques supposés qu'ils se combinent et forment un cycle. Ce TS est plus stable que 1TS2 et 2TS2.

L'étape la plus importante dans les deux premières propositions est l'addition du $Cl\cdot$ sur le carbone en position cinq, où on a trouvé que la barrière énergétique du 2TS3 est -2.17 kcal/mol et il était difficile de déterminer le 1TS3 en utilisant la méthode B3LYP/6-31+G(d,p). A noter que, dans ce niveau de calcul, aucun intermédiaire ou un état de transition n'a été déterminé entre les deux espèces 3IS1 et 3TS2.

Les directions des modes normaux de vibration associés aux fréquences imaginaires ont été indiquées pour justifier les positions des états de transition. Tous les modes de déformation sont présentés dans la *figure B.15*. Les flèches en rouge montrent les directions des déformations et les valeurs des fréquences imaginaires sont citées entre parenthèses.

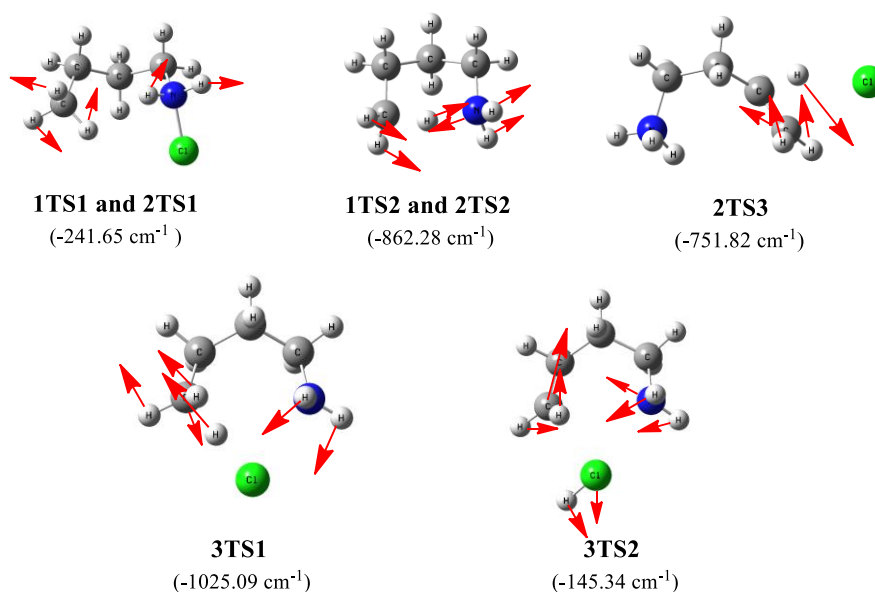


Figure B.15. Les modes normaux de vibration des états de transition

Pour 1TTS2 et 2TTS2, l'animation de la fréquence imaginaire a montré clairement la migration de l'hydrogène entre le carbone C₅ et le N. cette vibration mène à un clivage de la liaison C-H et formation de la liaison C-N.

Ainsi, les déformations des modes normaux de vibration pour le 3TTS2 et le 3TTS1 sont respectivement dues à (la formation d'une nouvelle liaison C-N et à l'éloignement du HCl) et à (la rupture de la liaison C₅-H), ce qui a été bien montré par l'animation du programme GaussView05.

Vue la barrière énergétique de l'état 3TTS1 très élevée sur le profil de la SEP on a assumé que la troisième voie n'est pas favorisée énergétiquement, et ceci est due à la contrainte géométrique (le gêne stérique).

Un autre facteur qui influe la stabilité de ce cycle est le facteur des molécules cycliques connu par les tensions de Pitzer. [49] Les atomes de l'intermédiaire cyclique à 7 chaînons ont besoin de plus d'espace pour un meilleur arrangement.

Les chemins réactionnels qui relient les états de transitions avec les états intermédiaires ont été obtenus en utilisant la méthode IRC dans le niveau de calcul B3LYP/6-31+G(d,p). Les résultats obtenus lors de la recherche des états de transitions pour les deux premières voies sont illustrés dans la **figure B.16**.

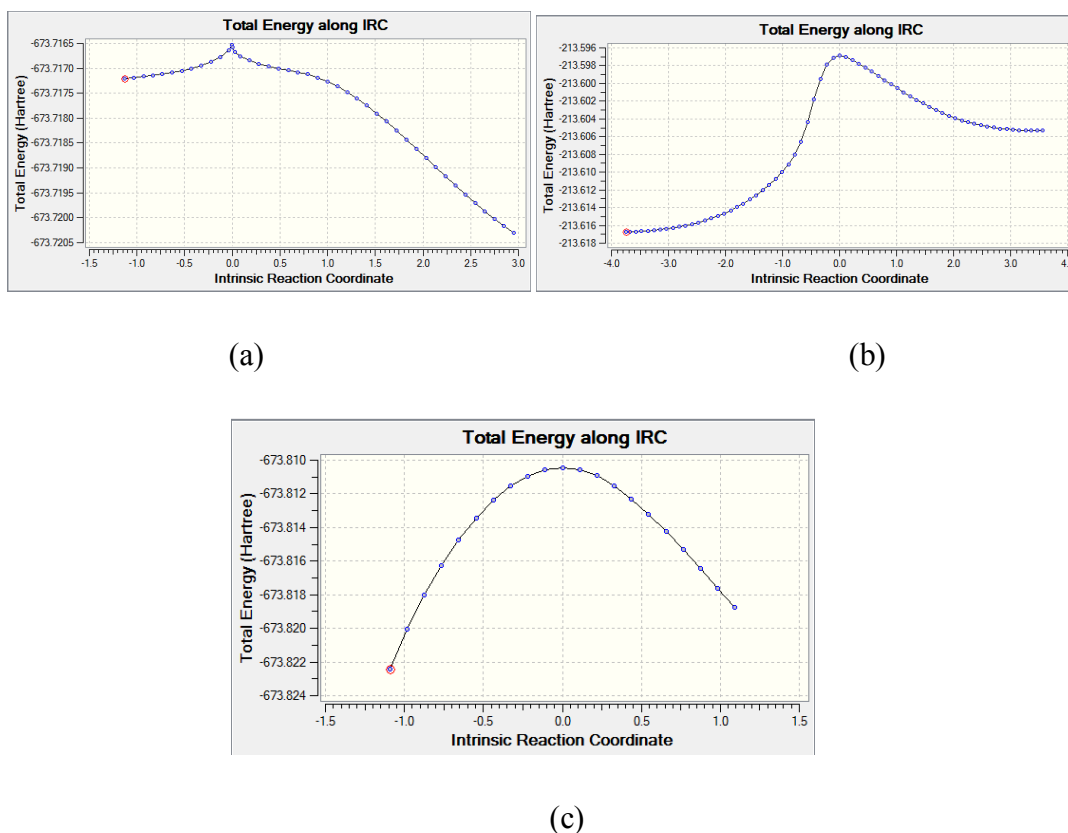


Figure B.16. Les schémas du calcul IRC obtenus par la méthode DFT: (a) pour *1TS1* et *2TS1*, (b) pour *1TS2* et *2TS2*, (c) pour le *2TS3*.

Les trois figures montrent qu'il y a une seule structure d'état de transition sur le chemin des coordonnées de la réaction, et que cette structure a la plus haute énergie et relie deux minima.

III-4- Les grandeurs thermodynamiques

La grandeur thermodynamique ΔG est utilisée pour décider si la réaction a tendance à procéder et jusqu'à quel point. Avec une valeur ΔG négative il y a une perte d'énergie et la réaction se déroule spontanément, et elle est dite exergonique. [50] Ceci est le cas pour les espèces **1IS3** (-42.32 kcal/mol), **2IS2** (-6.51 kcal/mol), **2TS3** (-3.04 kcal/mol), et **2IS3** (-72.89 kcal/mol).

Au contraire, une réaction est dite endergonique si la valeur ΔG est positive, dans ce cas la réaction n'est pas spontanée et elle nécessite un apport d'énergie pour se

La Partie B: Méthodologies et Résultats Obtenus

Chapitre 2: Discussion des Résultats de l'étude de la réaction de HLF

dérouler, [51] ce qui est le cas des autres espèces dans la 1^{ère} et la 2^{ème} voie réactionnelle.

Ce résultat est en accord avec les résultats expérimentaux [52,53] . Il faut fournir de l'énergie (irradiation) au système pour qu'il ait réaction.

Tableau B.7. les enthalpies (ΔH), les énergies libres (ΔG) et les énergies relatives (ΔE) de tous les espèces impliquées dans les trois chemins réactionnels à 298 K en kcal/mol calculées par la méthode B3LYP/6-31+G(d,p).

Espèces	ΔH	ΔG	ΔE
1TS1	2.27	2.45	2.47
1IS1	1.53	2.07	1.85
1TS2	41.39	33.34	41.13
1IS2	-6.49	-6.51	-6.35
1TS3
2TS1	2.27	2.45	2.47
2IS1	1.54	2.07	1.85
2TS2	41.39	33.34	41.13
2IS2	-6.49	-6.51	-6.35
2TS3	-2.34	-3.04	-2.17
3TS1	56.48	56.23	56.30
3IS1	13.78	13.87	13.61
3TS2	15.55	14.53	15.02

L'énergie de dissociation D° (BDE) pour une liaison A–B rompue via la réaction $AB \rightarrow A+B$ correspond au changement d'enthalpie lors d'un clivage homolytique à une température spécifique. [54] A température ambiante D° est calculée par l'expression (1) :

$$D^\circ = \Delta_f H_{298}(A) + \Delta_f H_{298}(B) - \Delta_f H_{298}(AB) \quad (1) [54]$$

En outre, l'énergie de dissociation d'une liaison peut être calculée par l'expression (2) :

$$BDE = E(A) + E(B) - E(AB) \quad (2) [55, 56]$$

E est l'énergie totale. Ainsi, (-BDE) est l'énergie fournie pour former la liaison A–B.

Dans cette étude, l'énergie de dissociation a été calculée pour l'étape qui génère l'atome de chlore, présentée dans cette réaction : $Cl-^+NH_2C_4H_9 \rightarrow ^+NH_2C_4H_9 + Cl^\bullet$, en utilisant l'expression (2). Les valeurs de D° , de la liaison Cl–N pour la molécule Cl– $^+NH_2C_4H_9$ et pour la fixation du Cl sur l'atome de carbone, obtenues par le calcul B3LYP/6-31+G(d,p), sont regroupés dans le *tableau B.2*.

Tableau B.8. Les énergies de dissociation de la liaison Cl– $^+NH_2C_4H_9$ et $^+NH_2C_3H_6CH_2-Cl$ dans le niveau de calcul B3LYP/6-31+G(d,p). les valeurs sont en kcal.mol⁻¹ et calculés à 298K.

D°	B3LYP/631+G(d,p)
<i>La 1^{ère} voie</i>	
Liaison N–Cl	
$Cl-^+NH_2C_4H_9 \rightarrow Cl + ^+NH_2C_4H_9$	37.07
Liaison C–Cl	
$^+NH_2C_3H_6CH_2-Cl \rightarrow Cl + ^+NH_2C_3H_6C^\bullet H_2$	-240.73
<i>La 2^{ème} voie</i>	
Liaison N–Cl	
$Cl-^+NH_2C_4H_9 \rightarrow Cl + ^+NH_2C_4H_9$	37.07
Liaison C–Cl	
$^+NH_2C_3H_6CH_2-Cl \rightarrow Cl + ^+NH_2C_3H_6C^\bullet H_2$	-201.44

Pour le 1^{ère} mécanisme l'énergie nécessaire pour former la liaison Cl–C, est égale à la somme des deux énergies : l'énergie de la coupure de la liaison N–Cl et celle de la formation de la liaison C–Cl, à partir du C[•] et N–Cl. Les résultats des calculs DFT ont prévu que cette grandeur est égale à 240.7 kcal mol⁻¹ ce qui est plus grand que, l'énergie nécessaire pour lier un Cl[•] libre avec la même molécule $^+NH_2C_3H_6C^\bullet H_2$ dans le 2^{ème} mécanisme proposé (201.44 kcal mol⁻¹). Par la suite, on peut dire qu'il est plus

favorable de former la liaison C–Cl via le 2^{ème} mécanisme afin de fournir moins d'énergie.

III-5- Le calcul Hartree-Fock:

On a entamé cette étude par un calcul DFT en utilisant le niveau B3LYP/6-31+G(d,p), mais on n'a pas pu déterminer le TS de l'étape déterminante dans le premier mécanisme (1TS3), qui nous permis de bien comparer entre les deux 1^{ères} voies réactionnelles et de combler la lacune de ce TS dans le profil de la SEP.

Pour cela, on a recommencé notre calcul en utilisant la méthode HF/6-31G(d,p) qui nous a donné avec succès la structure du 1TS3. La **figure B.17** comporte la structure du 1TS3 ainsi que les paramètres géométriques : angle et longueurs de liaisons.

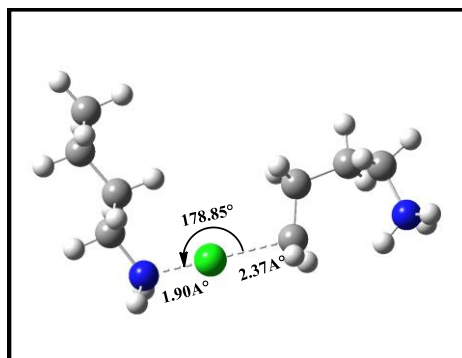


Figure B.17. Structure du 1TS3 obtenue par la méthode HF.

Ainsi, l'animation du mode normal correspondant à la fréquence imaginaire (-651.53), a clairement montré qu'il y a départ du Cl depuis l'azote de la deuxième molécule vers le C₅, et une déformation dans les angles CNH et CCH des deux équivalents, donnant naissance à une nouvelle liaison C₅-Cl.

La **figure B.18** présente le profil de la surface d'énergie potentielle obtenue par la méthode Ab-initio.

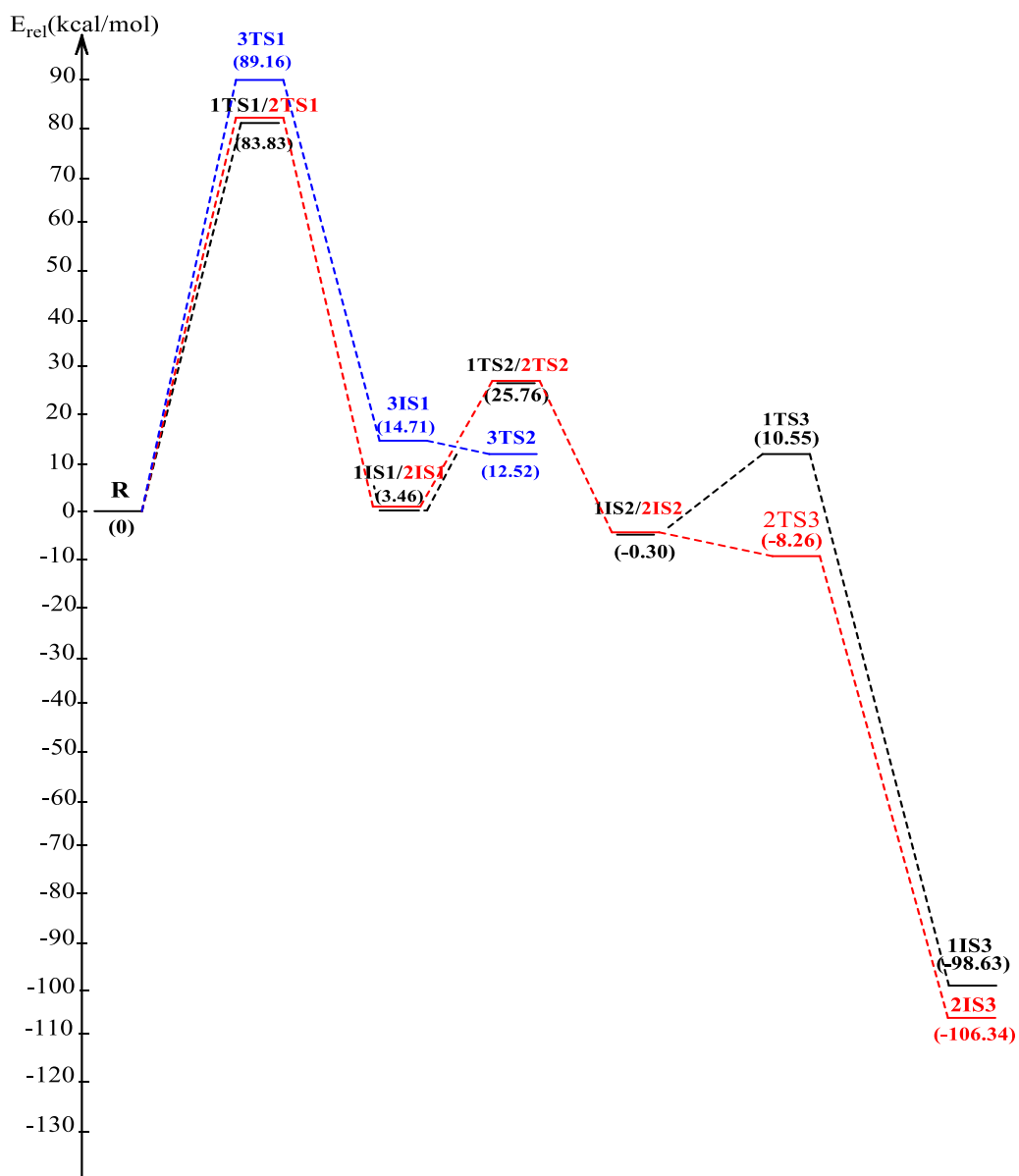


Figure B.18. Le profil de la SEP des trois voies réactionnelles. Les valeurs entre parenthèses sont les énergies relatives en kcal/mol, tenant en compte l'énergie ZPE obtenus par la méthode HF/6-31G(d,p).

Les énergies relatives obtenus par cette méthode, ont montré que le 2TS3 est plus favorable énergétiquement, par rapport à 1TS3 avec une différence d'énergie de 18.81 kcal/mol. Donc il sera plus facile d'atteindre 2TS3 que de passer par le 1TS3.

Ce résultat nous a permis de conclure que : vue la SEP des deux 1^{ère} propositions, en addition de la 1^{ère} voie réactionnelle la 2^{ème} est aussi faisable et possible énergétiquement.

Conclusion

L'étude du mécanisme de la réaction de HLF, et la possibilité de vérifier d'autres voies réactionnelles que celui qui a été proposé par les chercheurs Hofmann, Löffler et Freytag, pour cette raison des calculs computationnels ont été effectués en utilisant les deux méthodes B3LYP/6-31+G(d,p) et HF/6-31G.

Trois chemins réactionnels ont été analysés, quelques résultats concernant les paramètres géométriques associés aux états de transition et aux états intermédiaires, ont été en accord avec des données expérimentales et théoriques dans la littérature.

Les méthodes QST2 et QST3, le calcul IRC et les profils de la SEP étaient respectivement très utiles pour déterminer les états de transition, confirmer leurs présence et unicité et comparer entre les trois chemins réactionnels.

La réaction en chaîne qui nécessite l'irradiation jusqu'à la fin du temps nécessaire pour la formation du produit finale, ne peut passer que par un intermédiaire cyclique à 6-chainons peut suivre un autre chemin réactionnel qui nécessite moins d'énergie.

La possibilité de passer par un intermédiaire bi-cyclique avec la cyclisation direct et le départ d'HCl, est une proposition à exclure car elle nécessite plus d'énergie vue le gêne stérique que présente l'état de transition de cette voie.

Après cette étude réalisée par les deux méthodes DFT et HF, on a déduit que la méthode B3LYP n'était pas avantageuse pour la détermination de l'état de transition. En revanche, la méthode HF/6-31G nous a permis de déterminer l'état de transition de l'étape déterminante pour notre mécanisme.

Les analyses des grandeurs thermodynamiques et le calcul des énergies de dissociation, ont confirmé la fiabilité du mécanisme qu'on a proposé.

Références Bibliographiques

- [1] P. Meo, F. D'Anna, M. Gruttadauria, S. Riela, R. Noto, *J.Tetrahedron*, 2004, 60, p9099-9111.
- [2] J. Yi, Y. Zhang, H. Cong, S. Xue, Z. Tao, *J.Mol.Structure*, 2009, 933, p112-117.
- [3] G. A. Linde , A. L. Junior, E. V. de Faria, *Food Research International*, 2009, 42, p814–818.
- [4] G. A. Linde , A. Laverde Junior, E. V. de Faria, *Food Research International*, 2010, 43, p187-192.
- [5] M. Sunnie, P. Maren, B. Mu-Hyun, D. Clemmer, *Acta Crystallogr. C*, 2005, 61, p506-508.
- [6] Y. Sheena Mary, L. Ushakumarib, B. Harikumarc, H. Tresa Varghesed, C. Yohannan Panicker, *J. Iran. Chem. Soc*, 2009, 6, p138–144.
- [7] L. Kegang, H. Daniel, W. Wolf-D, *Syn let*, 2007, 14, p2298–2300.
- [8] L. Yu, H. Bao-Hang, L. Bin, Z. Yi-Min, et al, *J. Org. Chem*, 1998, 63, p1444–1454.
- [9] R. Periasamy, S. Kothainayaki, R. Rajamohan, K. Sivakumar, *Carbohydr. Polym*, 2014, 114, p558-566.
- [10] G. Mariappan, N. Sundaraganesan, *Spectrochim. Acta A*, 2014, 117, p604–613.

- [11] P. Tarakeshwar, S. Manogaran, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 1997, 417, p755-263.
- [12] M. Shukla, N. Srivastava, S. Saha, *J. Mol. Struct*, 2012, 1021, p153–157.
- [13] O.R. Shehab, A.M. Mansour, *J. Mol. Struct*, 2013, 1047, p121–135.
- [14] C.P. Jasperse, D.P. Curran, T.L. Fevig, *Chem. Rev.* 1991, 91, p1237–1286.
- [15] P. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.* 1993, 93, p2091–2115.
- [16] I. Ryu, N. Sonoda, D.P. Curran, *Chem. Rev.* 1996, 96, p177–194.
- [17] A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* 2000, 100, p2771–2788.
- [18] G. Bar, A.F. Parsons, *Chem. Soc. Rev.* 2003, 32, p251–263.
- [19] A.E. Johnson, V.T. Perchyonok, *Curr. Org. Chem*, 2009, 13, p1705– 1725.
- [20] L. Stella, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1983, 22, p337-422.
- [21] Č. ŽIVORAD, *J. Serb. Chem. Soc*, 2005, 70, p289.
- [22] a) A.W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, 1883, 16, p558;
b) K. Löffler, C. Freytag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, 1909, 42, p3427.
- [23] S. Wawzonek, P. J. Thelan, *J. Am. Chem. Soc*, 1950, 72, p2118.
- [24] S. Wawzonek, M. F. Thelan, P. J. Thelan, *J. Am. Chem. SOC*. 1951, 73, p2806.
- [25] S. Wawzonek, T. P. Culbertson, *J. Am. Chem. SOC*, 1959, 81, p3367.
- [26] E. J. Corey, W. R. A. Hertler, *J. Am. Chem. SOC*, 1960, 82, p1657.

- [27] R. S. Neale, M. R. Walsh, *Ibid.* 1965, 87, p1255.
- [28] R. S. Neale, M. R. Walsh, N. L. Marcus, *J. Org. Chem*, 1965, 30, p3683.
- [29] S. Hammerum, C.B. Nielsen, *J. Phys. Chem. A*, 2005, 109, p12046.
- [30] L. Kürti, B. Czakó, *Elsevier Academic Press, Amsterdam u. a.* 2005, ISBN 0-12-429785-4, S, p208.
- [31] G. H. Coleman, G. E. Goheen, *J. Am. Chem. SOC*, 1938, 60, p730.
- [32] Y. L. Chow, T. W. Mojelsky, L. J. Magdzinski, *Can. J. Chem*, 1985, 63, p2197.
- [33] G. I. Nikishin, E. I. Troyansky, M. I. Lazareva, *Tetrahedron Lett*, 1985, 26, p3743.
- [34] C. Betancor, J. I. Concepcion, R. Hernandez, J. A. Salazar, E. Suarez, *J. Org. Chem*, 1983, 48, p4430.
- [35] P. DeArmas, R. Carrau, J. I. Concepcion, C. G. Francisco, R. Hernandez, J. A. Salazar, E. Suarez, *Tetrahedron Lett*, 1985, 26, p2493.
- [36] a) R. Hernandez, M. C. Medina, J. A. Salazar, E. Suarez, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, p2533.
- b) R. L. Dorta, C. G. Francisco, E. Suarez, *Chem. Commun.* 1989, 16, p1168.
- [37] M. J. Frisch, et al. GAUSSIAN 09, Revision A. 02; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
- [38] Gauss View, Version 5, Ray Dennington, Todd Keith and John Milam, Semichem Inc., Shawnee MissionKS, 2009.

- [39] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, 98, p5648–5653.
- [40] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, 37, p785–789.
- [41] H. Eyring, *J. Chem. Phys.*, 1935, 3, p107-115.
- [42] C. MICHEL, *Grenoble*, 2007, p 31-32
- [43] C. Peng, P.Y. Ayala, H.B. Schlegel, M. J. Frisch, *J. Comput. Chem*, 1996, 17, p49-56.
- [44] H. Eyring, M. Polanyi, *J. Phys. Chem*, 1931, 12, p279.
- [45] J. Petre, W. Atkins, *Chimie physique. de Boeck université S. A.*, Paris, 2000, 831, p832.
- [46] C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *An J. Chem. Phys*, 1989, 90, p2154-2161.
- [47] R. S. Neale, M. R. Walsh, N. L. Marcus, *J. Org. Chem*, 1965, 30, p3683.
- [48] ŽIVORAD. ČEKOVIĆ, *J. Serb. Chem. Soc*, 2005,70, p289.
- [49] a) X. Hong, Y. Liang, A. K. Griffith, et al, *Chem. Sci.* 2014, 5, p471- 475
b) N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, p15046-15047.
- [50] A. Hunt, *Dictionary of Chemistry, TAYLOR & FRANCIS*, 2013, p159.
- [51] P. C. Champe, R. A. Harvey, D. R. Ferrier, *Biochemistry, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS*, 2011, p70-71.

- [52] J. Jack. Li, Name Reactions in Heterocyclic Chemistry, *JOHN WILEY & SONS*, 2005, p89.
- [53] ŽIVORAD ČEKOVIĆ, *J. Serb. Chem. Soc*, 2005, 70, p303-304
- [54] S. BLANKSBY & G. B. ELLISON, *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, p255-263
- [55] B. M. Rice, S. Sahu, F. J. Owens, *J of molecular structure (Theochem)*, 2002, 583, p69-72.
- [56] Jinshan Li, *Journal of hazardous Materials*, 2010, 174, p728-733.
- [57] E. G. Lewars, *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of molecular and Quantum Mechanics*, 2nd edition, p33-34.

Conclusion générale

Le présent travail est basé sur l'étude théorique de deux systèmes moléculaires : le complexe d'inclusion L-Pro/ β -CD et la réaction de HLF.

En premier, la formation du complexe d'inclusion de stœchiométrie 1:1 a été traitée par différents niveaux de calcul. Le processus d'inclusion a été réalisé par la méthode semi empirique PM3 pour localiser les minimums énergétiques des deux orientations A et B montrant que l'orientation A est énergétiquement la plus favorable. Ensuite, les structures générées du calcul PM3 sont soumises à des optimisations successives par les deux méthodes ONIOM2 et B3LYP/3-21G+. Après avoir obtenu des structures optimisées, les paramètres géométriques de L-Pro ont été calculés et comparés avec des résultats expérimentaux présentant une déformation de la proline après inclusion dans la β -CD. Aussi, une analyse NBO, a été effectuée pour quantifier les interactions intermoléculaires responsables de formation du complexe étudié ; la formation des liaisons hydrogène est l'une des interactions prédominante dans la stabilisation de ce complexe.

Pour supporter les résultats théoriques de l'inclusion, le complexe L-Pro/ β -CD a été préparé et caractérisé expérimentalement par les deux techniques spectroscopiques UV visible et IR. Les deux spectres d'absorption UV visible et IR obtenus expérimentalement sont comparés avec ceux calculés.

La deuxième partie de ce travail est réservé à l'étude de la réaction de HLF, les deux méthodes quantiques B3LYP/6-31G et HF/6-31G ont été sélectionnées pour suggérer un mécanisme de cette réaction. Le profil énergétique a été illustré et discuté par les deux méthodes proposées ainsi que les différents états de transitions ont été localisés.

Un regard pour l'avenir...

Nous envisagerons dans la continuité de nos travaux d'appliquer nos connaissances dans ces domaines pour tenter d'étudier les mécanismes suivis dans la synthèse des dérivés de la quinoléine qui ont des propriétés thérapeutiques et qui sont en cours d'élaboration et d'analyse spectroscopiques au sein de notre laboratoire et d'améliorer leur propriétés et leur biodisponibilité en utilisant des molécules complexantes.

Nous nous intéressant dans la poursuite de notre recherche, de l'étude computationnelle des mécanismes réactionnels, et de la synthèse de nouvelles molécules à intérêt biologique et thérapeutique et d'analyser ainsi ces propriétés en utilisant les méthodes QSAR.

Annexe :
Aspects Théoriques
De La Modélisation Moléculaire

I- Introduction

Les sciences de la matière ont trouvé leur fondation depuis la fin du XIX^e siècle dans la théorie atomique. [1] Le chimiste s'appuie sur une représentation atomistique et moléculaire des processus mis en jeu pour obtenir des descriptions microscopiques, des concepts de la thermodynamique, de la cinétique chimique, de la spectroscopie, de la cristallographie, de la physique de solide, etc., qui autorisent la prédiction de plusieurs propriétés électroniques ainsi que le calcul de la structure électronique d'un système.

En utilisant les méthodes de la chimie quantique, on peut minimiser l'énergie totale en fonction de paramètres structuraux et obtenir la structure la plus stable des composés étudiés. Ces méthodes permettent aussi l'interprétation des résultats expérimentaux, et la prédiction des propriétés pour lesquelles aucune expérience n'a pu encore fournir d'information.

II- Méthodes de la chimie quantique

La chimie quantique consiste en l'utilisation de méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger indépendante du temps. [2] L'équation de Schrödinger, non relativiste et indépendante du temps décrivant la structure électronique d'une molécule peut s'écrire comme suit :

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

Avec E l'énergie totale, valeur scalaire, et \hat{H} l'opérateur hamiltonien agissant sur la

fonction d'onde Ψ est la somme de l'opérateur énergie cinétique T et de l'opérateur énergie potentielle V :

$$\hat{H} = T + V$$

$$\hat{H} = T_e + T_N + V_{eN} + V_{ee} + V_{NN} \dots\dots\dots(2)$$

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^{N_a} -\frac{1}{2M_a} \nabla_a^2 + \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{a=1}^{N_a-1} \sum_{b>a}^{N_a} \frac{Z_a Z_b}{r_{ab}} - \sum_{a=1}^{N_a} \sum_{i=1}^n \frac{Z_a}{r_{ai}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}}$$

Où les deux premiers termes correspondent aux opérateurs énergies cinétiques associées respectivement aux noyaux et aux électrons, le terme suivant est associé à l'interaction noyaux-noyaux et les deux derniers termes sont, dans l'ordre, les interactions noyaux-électrons et entre électrons.

Il n'est cependant pas possible de résoudre rigoureusement une telle équation, mis à part pour des systèmes mono-électroniques. De ce fait des approximations ont donc dû être introduites dans la théorie quantique afin de pouvoir résoudre cette équation de façon approchée.

L'approximation de Born-Oppenheimer [2,3] permet de séparer le mouvement des électrons de celui des noyaux en se basant sur le fait que les électrons sont beaucoup plus légers et qu'ils bougent donc beaucoup plus rapidement que les noyaux.

Les électrons sont ainsi considérés comme se déplaçant dans un champ moyen créé par des noyaux immobiles, et sont donc soumis à un potentiel nucléaire statique.

L'équation de Schrödinger à n électrons et à N noyaux peut ainsi être séparée en une partie nucléaire et une partie électronique. Puisque la fonction d'onde nucléaire dépend uniquement des coordonnées des noyaux, la fonction d'onde électronique sera alors calculée pour une position donnée des noyaux et dépendra de paramètres liés aux coordonnées nucléaires. [4]

Donc l'hamiltonien du système dans ce cadre s'écrit sous la forme suivante :

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{a=1}^{N_a-1} \sum_{b>a}^{N_a} \frac{Z_a Z_b}{r_{ab}} - \sum_{a=1}^{N_a} \sum_{i=1}^n \frac{Z_a}{r_{ai}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \dots\dots\dots(4)$$

La valeur propre E de cette équation correspond à l'énergie totale du système et contient l'énergie cinétique (T) des électrons, l'énergie d'interaction (V_{Ne}) entre les noyaux et les électrons, les énergies de répulsion électronique et nucléaire (V_{ee}) et (V_{NN}), où l'hamiltonien électronique \hat{H}_{el} est l'hamiltonien associé à une géométrie nucléaire fixée et donnée par :

$$\hat{H}_{el} = - \sum_{i=1}^n \frac{\nabla_i}{2} - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \dots\dots\dots (5)$$

Le terme de l'énergie de répulsion électron-électron dans l'équation (5) est un opérateur biélectronique alors que les deux premiers sont mono-électroniques, ce qui pose une difficulté pour le traitement de la fonction d'onde électronique Ψ_e [5,6] ce qui nous donne accès à **l'approximation orbitale**.

La fonction d'onde électronique Ψ_e est une fonction des coordonnées de tous les électrons du système. Si on choisit par commodité un système à 2n nombre d'électrons, Ψ est une fonction à (2n)×3 variables que l'on note $\Psi(1,2,\dots,2n)$.

L'approximation orbitale, introduite par Hartree en 1928 [5,6], consiste à découpler les $2n$ électrons en développant la fonction $\Psi(1,2,\dots,2n)$ en un produit de $2n$ fonctions monoélectroniques de sorte que :

$$\Psi(1,2,\dots,2n) = \prod_{i=1}^{2n} \phi_i(i) \dots\dots\dots(6)$$

Où l'indice i désigne l'orbitale i .

La fonction d'onde n'a cependant pas de terme décrivant le spin car celui-ci est absent de l'hamiltonien électronique. Pour décrire complètement la distribution des électrons, la coordonnée de spin s doit donc être introduite, et celle-ci prendra les valeurs $+1/2$ ou $-1/2$. La fonction d'onde de spin pour le spin aligné le long de l'axe (+)z sera $\alpha(s)$ et celle pour le spin aligné le long de (-)z sera $\beta(s)$.

La fonction d'onde électronique est donc composée d'une partie spatiale, l'orbitale, et d'une partie de spin. La fonction ϕ est ce que l'on appelle une spin-orbitale et on l'écrit :

$$\phi(r,s) = \chi(r)\eta(s) \dots\dots\dots(7)$$

Avec : r et s sont respectivement les coordonnées d'espace et de spin. Pour un système à $2n$ électrons la fonction d'onde polyélectronique Ψ la plus simple s'écrit sous la forme d'un produit de spin-orbitales:

$$\Psi = \phi_1(1) \cdot \phi_2(2) \cdot \phi_3(3) \cdot \dots \cdot \phi_{2n}(2n) \dots\dots\dots(8)$$

Cette fonction ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons et le principe d'exclusion de Pauli [7]. Celui-ci a montré que pour les fermions (particules à spin $1/2$), une spin-orbitale doit être antisymétrique par rapport à la permutation impaire des coordonnées d'espace et de spin. En permutant deux électrons il vient, par exemple :

$$\Psi(1, 2, \dots, k, \dots, 2n) = - \Psi(1, k, \dots, 2, \dots, 2n) \dots\dots\dots(9)$$

Cette fonction obéit au principe de Pauli qui impose à deux électrons de ne pas occuper la même spin-orbitale, ainsi qu'à l'indiscernabilité des électrons.

Hartree et Fock ont généralisé ce concept en montrant que le principe d'exclusion de Pauli est respecté si l'on écrit la fonction d'onde sous la forme d'un déterminant construit à partir de n spin-orbitales [8,9] ; on obtient alors ce qui est connu sous le nom de « **déterminant de Slater** » :

$$\Psi_{\text{Determinant}} = \frac{1}{\sqrt{2n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \dots & \phi_{2n}(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \dots & \phi_{2n}(2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \phi_1(2n) & \phi_2(2n) & \dots & \phi_{2n}(2n) \end{vmatrix} \dots\dots\dots(10)$$

Les variables x_i représentent ici les coordonnées d'espace et de spin. $1/\sqrt{2N!}$ est le facteur de normalisation ; 2n étant le nombre d'électrons.

Le problème consiste alors à rechercher les meilleures spin-orbitales conférant l'énergie la plus basse possible au système.

Pour évaluer les orbitales moléculaires, il faut savoir les quantifier en les exprimant sous des formes mathématiques analytique et numérique. Pour cela nous choisissons une base de projection. Dans ce modèle la base est constituée par les orbitales atomiques et la fonction d'onde moléculaire est une "**Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques**" [10]

$$\underbrace{\Psi_i}_{\text{orb.mol.}} = \sum_{\mu} a_{\mu i} \underbrace{\phi_{\mu}}_{\text{orb.atomiques}} \dots\dots\dots(11)$$

Où les coefficients $a_{\mu i}$ dans l'extension sont les éléments d'une matrice A.

II-1- La méthode Hartree-Fock :

Les méthodes Ab-initio n'utilisent aucune information empirique, sauf pour les constantes physiques fondamentales, telles que la masse de l'électron, la constante de Planck, la célérité de la lumière etc. et ne sont donc pas limitées à une classe spécifique de systèmes. On tient compte de tous les électrons de la molécule ou du solide et on vise une solution rigoureuse de l'Hamiltonien.

La méthode Hartree-Fock est la méthode ab initio la plus simple, incluant un terme d'échange électronique, utilisée pour le calcul de structure électronique. La répulsion électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte, seul son effet moyen est inclus. On parle d'approximation du champ moyen [11] qui consiste à remplacer l'interaction d'un électron

avec les autres électrons par son interaction avec un champ moyen crée par la totalité des autres électrons. Ici l'opérateur de Fock F dépend implicitement des solutions Ψ_i [12]:

$$F \Psi_i = \varepsilon_i \Psi_i \dots F \dots \dots \dots (12)$$

L'opérateur de Fock mono-électronique s'écrit comme suit:

$$F = \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla_{r_i}^2 + V_{en}(r_i) + \sum_j J_j - K_j \dots \dots \dots (13)$$

Le premier terme correspond à l'énergie cinétique de l'électron et le deuxième décrit le potentiel électrostatique entre cet électron et le(s) noyau(x) immobiles. L'opérateur coulombien J_j représente le potentiel moyen créé par les (n-1) électrons et l'opérateur d'échange K_j correspond à la correction à ce potentiel due à l'antisymétrie.

En outre, on peut considérer plusieurs variantes pour la méthode HF [13] :

- **Hartree-Fock Restreint (RHF):** C'est la méthode HF avec contrainte de spin, elle concerne les systèmes à couches électroniques complètes. Les orbitales moléculaires sont doublement occupées, par un électron α (spin up) et un électron β (spin down) formant une paire. Ils définissent les états électroniques singulets.

- **HF sans contraintes de spin:** Pour les systèmes à couches électroniques incomplètes, on distingue:

- a- Restricted Open-Shell HF (ROHF): Mêmes OA pour différents spins. Certains des spins sont non appariés

- b- Unrestricted HF (UHF): Calculs séparés des orbitales α et β .

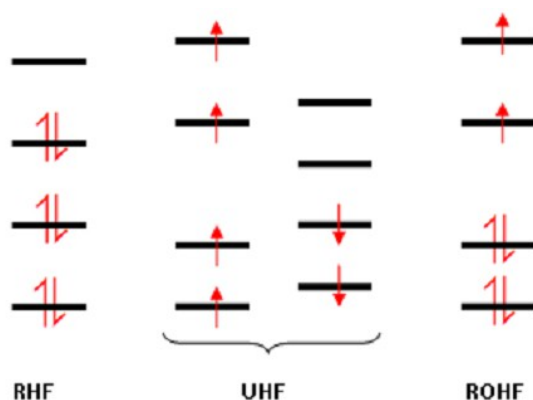


Figure 1. La Configurations électronique dans les méthodes RHF, UHF, ROHF

II-2- La méthode de la Théorie de la fonctionnelle de la densité :

La théorie de la fonctionnelle de la densité ou DFT (Density Functional Theory) constitue actuellement l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques de la structure électronique de la matière. Elle trouve ses origines dans le modèle développé par Thomas et Fermi à la fin des années 1920, néanmoins il faudra attendre le milieu des années 60 et les contributions de Hohenberg, Kohn et Sham [14,15] pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode DFT.

La DFT a beaucoup de points communs avec celles des Ab-initio sauf qu'elle inclue les termes de corrélations électroniques en plus de ceux d'échange ainsi que l'utilisation de la densité électronique $\rho(r)$ en tant que quantité de base pour les calculs au lieu de la fonction d'onde multiélectronique ψ . Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de $3N$ variables (où N est le nombre de particules du système), la densité est seulement fonctions de 3 variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter.

D'après le théorème de Hohenberg-Kohn [14], l'énergie totale peut être exprimée uniquement en fonction de la densité électronique.

Une autre simplification du calcul est le fait que la DFT n'exige qu'une minimisation du potentiel d'énergie $E[\rho(r)]$ au lieu de chercher la solution exacte de l'équation de Schrödinger comme c'est le cas dans les méthodes ab-initio. L'énergie électronique du système moléculaire est répartie en différents termes énergétiques selon l'équation (14) [16]:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \dots\dots\dots(14)$$

E^T représente la contribution en énergie cinétique, E^V est l'énergie potentielle due aux interactions électron-noyau, la répulsion inter-électroniques est évalué par le terme E^J . La somme de ces trois termes décrit l'énergie classique d'une distribution électronique, alors que le terme E^{XC} comprend à la fois, l'énergie d'échange due au spin électronique et l'énergie de corrélation dynamique induite par le mouvement des électrons individuels.

L'évaluation de l'énergie échange-corrélation E^{XC} est obtenue en combinant une fonctionnelle d'échange et une fonctionnelle de corrélation. Les fonctionnelles les plus

fréquemment utilisées en théorie DFT sont la fonctionnelle d'échange développée par Becke [17], notée B88, la fonctionnelle de corrélation LYP (Lee, Yang, Parr) [18] et la fonctionnelle hybride B3LYP [19] qui signifie Becke-3paramètres-Lee, Yang, Parr.

II-3- Les Bases d'orbitales atomiques :

Les méthodes Ab-initio et DFT nécessitent l'utilisation d'un ensemble de fonction de base (basis set) à partir duquel on définit l'ensemble des orbitales moléculaires du système chimique étudié (méthode LCAO). Les orbitales atomiques ont généralement la forme d'orbitales de type Slater (**STO**) qui s'écrivent dans leur forme générale [20]:

$$\Phi_{n,l,m}^s = N r^{n-1} e^{-\alpha r} Y_{l,m}(\theta, \varphi) \dots\dots\dots(15)$$

Où :

r, θ, φ : coordonnées sphériques qui repèrent la position de l'électron par rapport au noyau.

n, l, m : respectivement les nombres quantiques principal, azimutal et magnétique.

α : constante déterminée à l'aide des règles empiriques.

$Y_{l,m}(\theta, \varphi)$: harmonique sphérique de la partie angulaire des solutions de l'équation de Schrödinger pour les atomes hydrogénoïdes.

Le produit des orbitales de Slater est difficile à calculer à cause de la présence du terme $e^{-\alpha r}$. Une solution proposée par Boys consiste à développer ce terme sur une base de fonctions gaussiennes, ces fonctions sont des puissances de X, Y, Z multiplié par $e^{-\zeta r^2}$:

$$\Phi_{i,j,k}^G(x, y, z) = N X^i Y^j Z^k e^{-\zeta r^2} \dots\dots\dots(16)$$

Où i, j, k sont des nombres entiers simulant les nombres quantiques n, l, m .

N est le facteur de normalisation et ζ est l'exposant de la gaussienne.

En effet, le produit de deux orbitales de type gaussien (**GTO**) centrées sur deux atomes différents A et B , est équivalent à une gaussienne unique, centrée sur un point du

segment [AB]. Le calcul des intégrales multicentriques se ramène donc à une intégrale monocentrique facilement calculable. La précision des résultats dépend évidemment du nombre de gaussiennes utilisées dans le développement d'une orbitale atomique.

Le plus petit ensemble de fonctions de base est appelée STO-3G (*base minimale*) ; il utilise seulement une STO avec les orbitales s pour les atomes d'hydrogènes et des orbitales s et p pour les autres atomes, la STO est alors développée en trois GTO :

$$\Phi = d_1 e^{-\zeta_1 r^2} \cdot d_2 e^{-\zeta_2 r^2} \cdot d_3 e^{-\zeta_3 r^2} \dots \dots \dots (17)$$

Où d_1 , d_2 et d_3 sont des coefficients.

Dans le but d'améliorer la qualité des résultats Pople et collaborateur ont développés l'ensemble de base « split-valence » [21] **3-21G**, **4-31G** et **6-31G** où le premier chiffre désigne le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales de cœur (les électrons des couches internes). Les orbitales de valences sont représentées par deux fonctions qui sont composées du nombre de gaussienne indiquée dans la seconde partie de la dénomination de la base; par exemple dans l'ensemble 6-31G, l'orbitale des couches internes est développé dans une série de six GTO, tandis que les orbitales de valence sont développées dans une série de trois GTO pour la première orbitale et une GTO pour la deuxième orbitale.

Une autre amélioration consiste en l'addition de *fonctions de polarisations*, la dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (exemple 6-31G*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajouté est explicitement donné : 6-31(d). La base 6-31G* ou 6-31G(d) signifie ainsi qu'un jeu de fonctions p a été ajouté à tous les atomes non-hydrogène dans la molécule, alors que 6-31G** ou 6-31G (p, d) signifie qu'un jeu de fonctions p a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions d ont été ajoutées aux autres atomes.

Pour les anions et les composés riches en électrons, il est recommandé d'ajouter les *fonctions de diffusion* (indiquées par +) à l'ensemble des fonctions de base. Ainsi l'ensemble le plus fréquemment utilisé est le 6-31G+ qui rajoute les fonctions de diffusion s et p aux atomes non-hydrogènes et le 6-31G++, qui rajoute les fonctions p aux atomes hydrogènes [22].

II-4- Méthodes semi-empiriques.

Dans un calcul ab-initio la plus grande proportion du temps de calcul est invariablement pour l'évaluation des intégrales. Le nombre d'intégrales à évaluer augmente rapidement d'environ N^4 , où N est le nombre de fonctions de base des orbitales atomiques. La voie la plus évidente pour réduire le temps de calcul nécessaire pour évaluer ces intégrales est de négliger un certain nombre ou encore de les approximer d'une manière efficace, c'est la principale motivation des méthodes semi-empiriques.

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.

L'une des méthodes semi-empirique les plus connus est la méthode "PM3" acronyme de Parametric Model number 3 [23]: elle est paramétrisée par un plus grand nombre de données atomiques de sorte à reproduire plus de propriétés moléculaires. La précision des prédictions thermochimiques est meilleure avec PM3. Les méthodes semi-empiriques offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier (les biomolécules).

II-5- La théorie de l'état de transition

L'étude de la stabilité de certaines molécules et la sélectivité des réactions chimiques est toujours sujet à débat en chimie organique. La chimie quantique offre la possibilité d'étudier la sélectivité, la réactivité chimique et le mécanisme réactionnel.

La théorie de l'état de transition (TET) développée en 1935 par Eyring [24, 25] est la théorie la plus largement utilisée pour le calcul des vitesses des réactions. La popularité de TET est due à leur simplicité et utilité pour la tendance de corréler les vitesses des réactions en termes d'interpréter les quantités. Cette théorie affirme que les réactifs (état initial) doivent

passer par un état de transition sous forme d'un complexe active avant de former les produits (état final), et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe active. La barrière d'activation est calculée par :

$$E_a = E_{ET} - E_{r \text{ actifs}} \dots\dots\dots (18)$$

II-5-1- La Surface d'énergie potentielle

La surface d'énergie potentielle précise les chemins dans lesquels l'énergie du système moléculaire varie avec un changement dans les structures des molécules. Dans ces chemins la surface d'énergie potentielle est une relation mathématique entre la structure moléculaire et l'énergie résultante.

Par exemple pour une molécule diatomique, la surface d'énergie potentielle peut être représentée par un tracé bidimensionnel avec la distance internucléaire sur l'axe des x et l'énergie de chaque longueur de liaison sur l'axe des y, dans ce cas la surface d'énergie potentielle est une courbe. Pour les systèmes à taille élevée la surface possède plusieurs dimensions égales aux degrés de liberté dans la molécule.

Chaque point dans la SEP représente une structure moléculaire particulière, la hauteur de la surface à ce point correspond à l'énergie de cette structure. Dans une SEP on distingue :

- Un minimum local : correspondant au point plus faible dans une région limitée.
- Un minimum global ; le point d'énergie plus faible dans la surface.
- Des maximums : états de transition ou des point de scelle d'ordre-2 [26].

Différents minimums correspondents aux différents conformations ou isomères de la molécule.

Dans les deux minimums et le point de scelle, la première dérivée de l'énergie (connue comme gradient) est égal à zéro. Le gradient est le négative des forces (les dérivées de l'énergie) sont aussi égales à zéro dans ces points. Les points dans la surface où les forces égales à zéro sont nommés points stationnaires.

II--5-2- Caractérisation des points stationnaires

Une optimisation ne détermine pas la nature du point stationnaire découvert. Pour décrire celui-ci, il faut calculer la fréquence de la géométrie optimisée. Ces calculs permettront de dégager tout un ensemble d'information : les fréquences, les intensités, les modes normaux correspondants, l'énergie point zéro de la structure et diverses propriétés thermochimiques. Les fréquences inférieures à zéro sont appelées fréquences imaginaires. Le nombre de fréquence imaginaire définit le type de point stationnaire auquel correspond la structure moléculaire donnée, par définition, une structure comptant n fréquences imaginaires est un point de selle d'ordre n . Ainsi, le minimum n'aura aucune fréquence imaginaire, et une structure de transition ordinaire aura une seule fréquence imaginaire puis qu'il s'agit d'un point de selle de premier ordre.

La Corrections au point zéro (ZPE) :

L'approximation de Born-Oppenheimer donne une énergie inférieure à l'énergie réelle du système étudié et cela parce que le programme de calcul négligera les mouvements des noyaux. L'énergie ainsi obtenue doit être corrigée en ajoutant à cette valeur l'énergie du système au point zéro absolue définie comme suit:

$$ZPE = \sum \left(\frac{1}{2} \right) h \nu_i \dots\dots\dots (19)$$

Tel que h est la constante de Planck et ν_i les fréquences vibrationnelles.

II-6- Les méthodes de la solvation : « continuum solvation »

La majorité des réactions chimiques et biologiques ont cependant lieu en solution, et le désir du chimiste théorique est donc celui de pouvoir posséder et utiliser des modèles permettant de tenir compte des effets due au solvant.

La méthode la plus sophistiquée, est dénommée « Polarizable Continuum Model » (PCM) a été développée par Tomasi et ses collaborateurs [27, 28,30]; celle-ci permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en une sorte de mosaïque constituée de petits polygones sphériques.

L'interaction électrostatique entre le soluté et le solvant est dans ce cas décrit par un ensemble de charges ponctuelles polarisables, placées au centre de chaque petit "morceau". Ce modèle est donc beaucoup plus versatile en termes de description réaliste de la cavité et

plus précis en ce qui concerne l'énergie due à l'interaction électrique entre le soluté et le milieu environnant.

La méthode PCM place ainsi le soluté dans une cavité formée par l'union de sphères centrées sur chaque atome et le potentiel électrostatique du soluté est décrit par la production d'une charge apparente (de surface) sur la surface de la cavité. Le traitement par ordinateur divise la surface en petits morceaux sur lesquels la charge (et sa contribution au gradient) est évaluée.[27,28, 29-32]

III- La méthode hybride ONIOM:

Récemment, diverses approches théoriques ont été développées pour dépasser le compromis entre la taille du système, précision des résultats et le coût computationnel. L'une de ces approches consiste à utiliser les méthodes hybrides dites QM/MM (Quantum Mechanics / Molecular Mechanics) qui permettent de combiner le traitement quantique du cœur moléculaire actif avec un traitement classique des constituants encombrants, d'autres méthodes hybrides peuvent également combinée QM avec QM, ou plus de deux méthodes computationnelles différentes.

Actuellement, la plus importante et la plus utilisée est la méthode ONIOM (our **O**wn **N**-layer **I**ntegrated molecular **O**rbital and molecular **M**echanics) développée par Morokuma et al [33,34]. Cette méthode hybride peut en général partager le système en deux ou trois couches, similaire aux couches d'un oignon. Dans un système à 2 couches, on parle de l'hybride ONIOM2, qui est aussi notée ONIOM (QM:MM) ou ONIOM (QM:QM') selon les niveaux de théorie combinés.

Dans cette méthode l'énergie totale est obtenue à partir de trois calculs indépendants:

$$E^{ONIOM} = E (high, model) + E (low, real) - E (low, model) \dots \dots \dots (20)$$

"high" et "low" correspondent respectivement au niveau de théorie supérieur et inférieur, "real" correspond au système réel contenant tous les atomes et calculé au niveau bas et "model" au système modèle représentant la partie active traité au niveau supérieur et qui doit être aussi traité au niveau inférieur.

Ainsi, la différence entre les deux derniers termes $E (low,real) - E (low,model)$ permet à la fois, la description de la région de bas niveau ainsi que l'interaction entre les deux régions considérées [35].

IV- L'analyse NBO :

Le concept d'orbitale « naturelle » a été initialement introduit par Löwdin [36], qui a défini l'orbitale naturelle comme un ensemble de fonctions d'onde mono-électroniques orthonormées $\Phi_i (r)$ qui sont les représentants intrinsèques de la fonction d'onde du système à n électrons $\Psi (1, 2, \dots n)$.

Mathématiquement, ces orbitales naturelles sont considérées comme fonctions propres de Ψ et peuvent donc être les meilleures fonctions d'onde possibles pour décrire la densité électronique du système moléculaire.

Ce type d'orbitales liantes naturelles NBO (Naturel Bond Orbitals) fournit une image plus précise de la structure de Lewis, car tous les détails des orbitales (coefficient de polarisation, hybridation, ...etc) sont mathématiquement choisis d'une manière à inclure le pourcentage de la densité électronique le plus élevé possible.

En accord avec l'imagination simple d'une orbitale liante [37], chaque liaison Ω_{AB} est écrite sous forme de deux orbitales hybrides NHOs, h_A et h_B centrées sur les atomes A et B.

$$\Omega_{AB} = a_A h_A + b_B h_B \dots \dots \dots (21)$$

Avec a_A et b_B correspondent aux coefficients de polarisation qui vérifient la règle :

$$a_A + b_B = 1 \dots \dots \dots (22)$$

Cette liaison varie légèrement de la forme covalente ($a_A = b_B$) vers la forme ionique ($a_A \gg b_B$). Pour compléter l'espace de valence, chaque orbitale liante Ω_{AB} doit être couplée avec une orbitale anti liante orthogonale Ω_{AB}^c de la forme:

$$\Omega_{AB}^c = b_B h_A - a_A h_B \dots \dots \dots (23)$$

De cette manière, l'orbitale NBOs de type donneur de Lewis est complétée par une NBOs de type accepteur non-Lewis qui est formellement vide selon la structure idéale de Lewis. Alors que l'orbitale n_A , qui désigne le doublet libre (LP) mono-centrique est composée d'une seule orbitale NBOs normalisée :

$$n_A = h_A \dots\dots\dots (24)$$

Pour ne pas confondre l'orbitale polaire Ω_{AB} où ($a_A \gg b_B$) avec l'orbitale n_A où ($a_A = 1, b_B = 0$), le programme NBO identifie la liaison Ω_{AB} comme un doublet libre n_A lorsque plus de 95% de la densité électronique sont localisées sur l'atome A ($a_A^2 \geq 0.95$).

Les orbitales anti-liantes Ω_{AB}^i sont jugées les plus importantes du fait qu'elles contribuent à la stabilisation de résonance, les liaisons hydrogènes intermoléculaires et plusieurs autres formes d'interactions de type donneur-accepteur dans les systèmes supramoléculaires. C'est grâce aux valeurs d'énergies associées à ces types d'orbitales qu'il est devenu possible de comprendre et d'expliquer des phénomènes importants tels que la non-covalence et la délocalisation. L'orbitale anti-liante de Rydberg « r_A » est mono-centrique et présente une population nettement négligeable par rapport aux autres orbitales de type non-Lewis.

L'énergie de stabilisation associée à l'interaction $\sigma_{AB} \rightarrow \sigma_{AB}^*$ (donneur- accepteur) est estimée par la théorie de perturbation du second ordre suivante [38] :

$$\Delta E_{\sigma\sigma^*}^2 = -2 \frac{\langle \sigma | \hat{F} | \sigma^* \rangle^2}{\epsilon_{\sigma^*} - \epsilon_{\sigma}} \dots\dots\dots (25)$$

Où \hat{F} est l'opérateur de Fock et ($\epsilon_{\sigma}, \epsilon_{\sigma^*}$) sont les énergies des orbitales NBOs. Comparé à l'orbitale liante « NBOs » la contribution à l'énergie de stabilisation de l'orbitale anti-liante est généralement inférieur à 1%, ce qui prouve la dominance des composantes de types Lewis dans la formation de la liaison. Les orbitales associées à un effet de délocalisation sont décrites comme « donneur-accepteur », « transfert de charge » ou « base de Lewis-acide de Lewis ».

V- Logiciels utilisés

Pour la construction des molécules et des complexes d'inclusions on a utilisé le programme **HyperChem8.0.6** pour windows [39] et le module **Chem3D** implémenté dans le software **ChemBioOffice 2010**.

HyperChem8.0.6 est un logiciel de modélisation moléculaire qui a été développé par auto-desk, INC (Ontario, Canada). Il offre la possibilité de plusieurs types de modélisation moléculaire. Il est capable de simuler n'importe quel module poly-moléculaire. Il contient aussi une grande base de donnée comportant : les acides aminés des acides nucléiques, et la banque de donnée des protéine de Brookhaven et cristallographique de Cambridge.

Tous les calculs ont été effectués en utilisant **Gaussian09** [40] et le **GaussView05** [41] comme interface de visualisation. Gaussian est capable de prédire plusieurs propriétés des molécules et des réactions, telles que : les structures et les énergies moléculaire, les orbitales moléculaires, le moment dipolaire, les charges atomique, les fréquences vibrationnelles, les chemins réactionnels...etc. Les calculs peuvent être réalisés dans le vide - gas phase – ou dans la solution en choisissant le solvant spécifique, quel que soit dans leur état fondamental ou excité. Il peut être utilisé pour étudier des molécules et des réactions dans une large gamme de conditions, incluant les espèces stables et les composés difficiles ou impossible à observer expérimentalement, comme les intermédiaires à courte durée de vie ou les états de transition. Il peut ainsi faire des études spectroscopiques en donnant les spectres : UV, IR et RMN.

GaussView est une interface graphique désignée à aider les l'utilisateur à préparer le fichier d'entrée –input file- qui doit être soumis à Gaussian pour commencer un calcul, et pour examiner graphiquement le fichier résultat –output- que Gaussian produit. il fournit trois avantages principaux pour les utilisateurs de **Gaussian** :

- GaussView nous permet de construire rapidement les molécules ainsi que les grands systèmes moléculaire, ensuite les faire tourner déplacer et agrandir avec des simples clicks de la souri. Il peut aussi importer des fichiers de molécules sous formats standard tels que les fichiers PDB (Protein Data Banck).
- Il facilite le lancement de beaucoup de type des calculs de Gaussian, via la préparation des fichiers input pour les méthodes avancées telles que ONIOM et les calculs QST2 et QST3 pour la recherche d'un état de transition.
- Finalement, GaussView nous a permis d'examiner les résultats de calcul en utilisant une variété des techniques graphique. Comme par exemple : les surfaces d'énergie, les chemins d'optimisation, l'animation des modes vibrationnelles, les spectres : IR-TF et UV-VIS.

Références Bibliographiques :

- [1] H. Toulhoat, *Techniques d'ingénieurs: modélisation moléculaire*. 2007, 3, J1011-1.
- [2] E. Schrodinger, *Ann. Phys.* 1926, 79, p361.
- [3] E. Schrodinger, *Ann. Phys.* 1926, 79, p489.
- [4] D. Born, J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys. Rev.* 1927., 84, p457.
- [5] D.R. Hartree, *Proc. Cambridge Philos.* 1928, 24, p89.
- [6] D.R. Hartree, *Proc. Cambridge Philos.* 1928, 24, p426.
- [7] W. Pauli, *Phys. Rev.* 1940, 58, p719.
- [8] J. C. Slater, *Phys. Rev.* 1930, 48, p35.
- [9] J. C. Slater, *Adv. Quantum Chem.* 1972, 6, p1.
- [10] R. S. Mulliken, *Phys. Rev.* 1928, 32, p69-89.
- [11] V. Minkine, B. Simkine, R. Minaev, "Théorie de la structure moléculaire ", Edition Mir, Moscou, 1982.
- [12] (a) D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 1928, 24, p89-110.
(b) V. Fock, *Zeitschrift für Physik*, 1930, 61, p126-148.
- [13] P. Chaquin, "Pratique de la Chimie Théorique" (*LCT-UPMC*).
- [14] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B*, 1964, 136, p864-871.
- [15] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.*, 1965, 140, p1133–A1138.
- [16] J. Pople, P. Gill, B. Johnson, *Chemical Physics Letters*, 1992, p557-560.
- [17] A. D. Becke, *Physical Reviews A*, 1988, 38, p3098-3100.
- [18] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B Condens. Matter.*, 1988, 37, p785-789.
- [19] F. Jensen, "*Introduction to Computational Chemistry*", 1999.

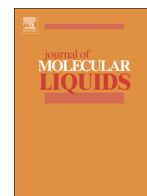
- [20] C. Slater, *Phys. Rev.*, 1930, 36, p57-64.
- [21] J. Pople, Quantum Chemical Models (Nobel Lecture), *Angewandte Chemistry International Edition*, 1999, 38, p1894-1902.
- [22] A-M. Sapse, *Oxford University Press*, 1998, p233.
- [23] (a) J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 1989, 10, p209-220.
(b) J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 1989, 10, p221-264.
- [24] H. Eyring, M. Polanyi, *J. Phys. Chem*, 1931, 12, p279.
- [25] H. Eyring. *J. Chem.Phys*, 1935, 3, p107.
- [26] J. A. Pople. M. Head-Gordon, D. J. Fox, K. Raghavachari, L. A. Curtiss, *J Chem Phys*, 1989, 90, p5622,.
- [27] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* 1994, 94, p2027.
- [28] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *J.Chem. Phys.*1981,55, p117.
- [29] K. Baldrige, A. Klamt, *J.Chem. Phys.* 1997, 106, p6622.
- [30] R. Cammi, J. Tomasi, *J.Comp. Chem.* 1995, 16, p1449.
- [31] A. Klamt, G. Schuurmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2.* 1993, p799.
- [32] M. Cossi, *J. Comp. Chem.* 1998, 19, p833.
- [33] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, *J. Phys. Chem.*, 1996, 100, p19357-19363.
- [34] S. Dapprich, I. Komaromi, K. S. Byun, K. Morokuma, M. J. Frisch, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 1999, 1-21, p461-462.
- [35] T. Vreven, K. Morokuma, *Annual Reports in Comp. Chem.*, 2006, 2, p35-51.
- [36] P. O. Löwdin, *Phys. Rev.*, 1955, 97, p1474-1489.
- [37] R.S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, 1935, 3, p573.
- [38] B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, Preuss. H, *Chem. Phys. Lett*, 1989, 157, p200.

[39] Hyperchem, Release 8.01 for windows 2002 Hypercube. Inc.

[40] M. J. Frisch, et al. GAUSSIAN 09, Revision A. 02; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.

[41] Gauss View, Version 5, Ray Dennington, Todd Keith and John Milam, Semichem Inc., Shawnee MissionKS, 2009.

L'Article



Review

A combined DFT and experimental study of proline/ β -cyclodextrin inclusion complex



Amal Zaboub^a, Fatiha Madi^{b,*}, Rachid Merdes^a, Messaouda Mohamedi^a, Leila Nouar^b

^a Laboratory of Applied Chemistry, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 08 Mai 1945, BP 401, Guelma, Algeria

^b Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 08 Mai 1945, BP 401, Guelma, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 August 2015

Received in revised form 24 January 2016

Accepted 25 January 2016

Available online xxxxx

Keywords:

B3LYP/3-21G⁺

Pro

β -CD

Absorption spectra

FTIR spectroscopy

ABSTRACT

The binding of the L-proline (Pro) amino acid with β -cyclodextrin (β -CD) was investigated theoretically by B3LYP/3-21G⁺ method and experimentally by UV–visible and FTIR techniques. Two modes of complexation were considered for studying such complex; in A complex the pyrrolidine ring of the guest was directed toward secondary hydroxyls of β -CD, while in B complex the pyrrolidine was directed toward primary one. Energetic analysis indicates that the formed complexes are stable and both host and guest were deformed after complexation. Electronic properties given by TD-DFT calculation and NBO analysis clearly demonstrate that a charge transfer was occurring between Pro and β -CD molecules.

© 2016 Published by Elsevier B.V.

Contents

1. Introduction	716
2. Material and molecular modeling	717
2.1. Preparation of the inclusion complex	717
2.2. Computational procedure	717
3. Results and discussion	717
3.1. Absorption spectral studies	717
3.2. FTIR spectroscopy	717
3.3. Molecular modeling	717
3.3.1. Energy	717
3.3.2. Geometrical parameters	720
3.3.3. Electronic properties	721
3.3.4. NBO analysis	722
3.3.5. Structure	722
4. Conclusion	722
Acknowledgments	722
References	723

1. Introduction

Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides with central hydrophobic cavities and hydrophilic exterior edges. Cyclodextrins are

composed of 5–12 α -(1–4)-linked D(+) glucopyranose units linked in macrocyclic ring. The most widely used (CDs) are α , β , and δ (CDs). The ability of β -CD to form inclusion complexes with different products is well known. In particular, β -CD has an internal cavity shaped like a truncated cone of about 8 Å deep and 6.0–6.4 Å in diameter. This cavity possesses a relatively low polarity that can accommodate guest organic molecules inside. The formation of inclusion complexes of organic

* Corresponding author.

E-mail address: fatiha_madi@yahoo.fr (F. Madi).

molecules with cyclodextrins is important for their pharmaceutical and technological applications [1–3].

The study of inclusion complexes of organic molecules with cyclodextrins (CDs) has attracted the interest of many experimental [4–6] and theoretical chemists during the past decades. Computational methods in combination with experimental techniques have been mainly focused on the conformational study of inclusion complex of natural CDs or their derivatives. At present, there are a great number of theoretical methods used in molecular modeling for supermolecular systems such as the complexes of CDs or their derivatives with guest molecules [7–9].

L-Proline (Pro), as an amino acid, contains an amino group and a carboxylic acid. Pro is the only naturally occurring amino acid with a secondary α -amino group, which explains its more basic character with respect to many other α -amino acids. Pro and its derivative are often used as asymmetric catalysts in organic reaction. Pro is an osmoprotectant and therefore is used in many pharmaceutical, biotechnological applications. In brewing, proteins rich in Pro combine with polyphenols to produce haze (turbidity) [10–11].

The proline can catalyze the reaction of aldol with various arom by formation of inclusion complex with β -cyclodextrin. Moreover, the formation of proline/cyclodextrin inclusion complex was studied experimentally but until now no theoretical of such complex was done to propose a model for the inclusion complex [12–13].

In this paper, we have investigated the inclusion processes of Pro into β -CD cavity experimentally and using a B3LYP/3-21G⁺ level of theory with the aim to give some insights about the geometry, electronic properties and the driving forces governing the formation of the inclusion complex.

2. Material and molecular modeling

2.1. Preparation of the inclusion complex

L-Proline (Pro) and β -cyclodextrin (β -CD) were purchased from Sigma and Aldrich chemical company and used as such. Solid L-Pro/ β -CD inclusion complex was prepared using co-precipitation method [14]. Briefly, β -CD (10^{-4} M) was dissolved in 50 ml of a mixture of ethanol and distilled water (10:90, v/v) at 55 °C on a hot plate. After cooling the solution to 35 °C, L-Pro (10^{-4}) was added to produce L-Pro/ β -CD complex (1:1). After that, the mixtures were stirred for 4 h at 35 °C and later maintained overnight at 4 °C. The cold precipitated L-Pro/ β -CD inclusion complexes were recovered by vacuum-filtration and then dried in a convection oven at 50 °C for 24 h. Finally, the inclusion complex was further analyzed using FT-IR, UV visible.

Absorption spectral measurements were carried out with Perkin Elmer instrument Lambda 25 UV-visible spectrometer in the range 190 nm–800 nm. The Fourier Transform infrared spectra were recorded for powdered samples of Pro, β -CD and Pro/ β -CD crystals using JASCO FT-IR Model 410 spectrophotometer by KBr pellet technique in the range of 400–4000 cm^{-1} . Band positions are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}).

2.2. Computational procedure

The initial structure of zwitterionic form of Pro was constructed using Hyperchem program [15]. The starting geometry of β -CD was taken from Chem-Office 3D ultra (version 10, Cambridge software). Then the two structures Pro and β -CD were optimized by B3LYP/3-21G⁺ level of theory [16].

The complex is formed by introducing the Pro in β -CD cavity according to two models illustrated in Scheme 1.

In all optimizations of the host, guest and inclusion complexes, the B3LYP/3-21G⁺ level of theory was used. The calculations and the analysis of results were done by Gaussview and Gaussian09 programs

respectively [17]. The calculations of maximum visible absorption of the studied complexes were performed by the TD-DFT method the solvent effects on the conformational equilibrium have been investigated using the PCM model for water ($\epsilon = 78.39$) as a solvent with B3LYP/3-21G⁺ method. Finally the natural bond orbital analyses (NBO) were applied as a powerful approach for the evaluation of the intermolecular interactions between β -CD and Pro molecules.

3. Results and discussion

3.1. Absorption spectral studies

UV-Vis technique has been widely applied to study inclusion complexes of cyclodextrins for the determination of constant stability [18, 19]. In our study we are limited on studying the electronic absorption of Pro, β -CD and Pro/ β -CD inclusion complex for comparison with theoretical TD-DFT calculation.

The electronic absorption spectra of Pro, β -CD and Pro/ β -CD inclusion complex, recorded in water in the range 190 nm to 800 nm are presented in Fig. 1. From the spectra, it is observed that the pure Pro, β -CD and Pro/ β -CD inclusion complex show good absorption in the UV regions. The absorption spectrum of Pro shows a λ_{max} at 202 nm assigned to $n\text{-}\pi^*$ transition, while that of β -CD shows absorption band at 204 nm ($\sigma\text{-}\sigma^*$ transition). When Pro and β -CD are mixed together; it is observed that new absorption peak (198 nm) appears in the visible region where neither donor nor acceptor has any absorption. This wavelength band is broad and has an increased intensity which is indicative of formation of the inclusion complex.

3.2. FTIR spectroscopy

FTIR is a useful technique for confirming the formation of the inclusion complex. The FTIR spectra of Pro (a), β -CD (b) and Pro/ β -CD(c) inclusion are shown in Fig. 2.

The formation of the inclusion complex is further confirmed when the characteristic bands C=O and $^+\text{NH}_2$ of Pro are shifted upon inclusion into β -CD cavity. These bands in free Pro are observed at 1626 and 2988 cm^{-1} for C=O and asymmetrical vibration of $^+\text{NH}_2$ respectively. While, in the inclusion complex, C=O and $^+\text{NH}_2$ are observed at 1649 and 2921 cm^{-1} .

The broader O–H stretching band of the inclusion complex in the range of 3000–3500 cm^{-1} corresponds to the multiple O–H functional groups of β -CD molecule.

Since the amount of guest molecules included in the inclusion complex does not exceed 10%, the FT-IR spectrum of the guest molecules is usually obscured by cyclodextrin. Fig. 2 shows that the FT-IR spectrum of Pro is almost obscured by the very intense and broad β -CD bands in the physical mixture.

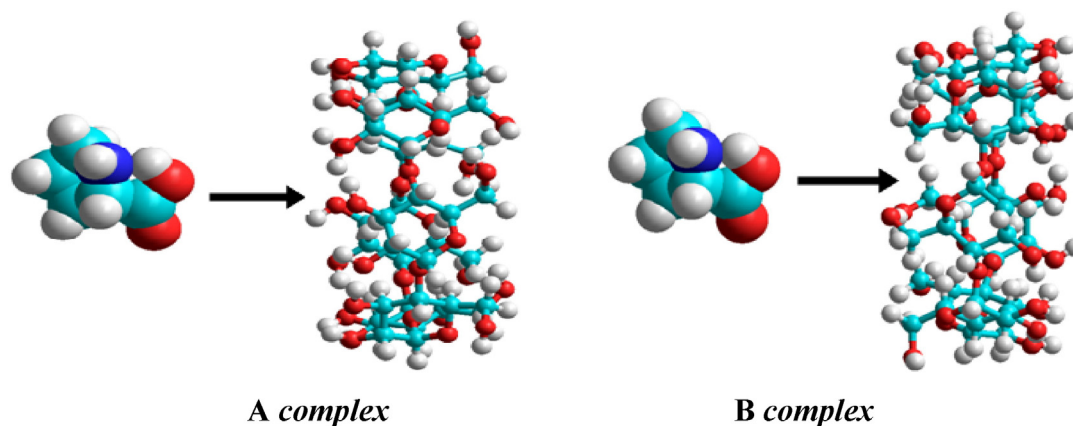
Additionally to experimental IR spectrum, the calculated one is obtained by B3LYP/3-21G⁺ for a complex the favored model. The theoretical spectrum present the absorption bands of CO and NH_2^+ at 1651 and 2946 cm^{-1} respectively. A small difference between experimental and calculated vibration modes is observed. This discrepancy can come from the formation of intermolecular hydrogen bonding. Also, we note that the experimental results belong to solid phase and theoretical calculations belong to gaseous phase.

3.3. Molecular modeling

3.3.1. Energy

The complexation energy (ΔE) upon complexation between Pro and β -CD is defined in Eq. (1):

$$\Delta E = E_{\text{complex}} - (E_{\text{Pro}} + E_{\beta\text{-CD}}) \quad (1)$$



Scheme 1. The proposed structure of Pro/ β -CD complex for A and B complexes.

where E_{complex} , E_{Pro} and $E_{\beta\text{-CD}}$ represent the relative energies of complex, free Pro and free β -CD respectively.

The deformation energy of the guest or the host molecule can be obtained by Eqs. (2) and (3):

$$E_{\text{deformation}}(\text{Guest}) = E[G]_{\text{sp}}^{\text{opt}} - E[G]_{\text{opt}} \quad (2)$$

$$E_{\text{deformation}}(\text{Host}) = E[H]_{\text{sp}}^{\text{opt}} - E[H]_{\text{opt}} \quad (3)$$

where $E_{\text{deformation}}(\text{guest})$ stands for the deformation energy of the Pro guest, $E[G]_{\text{sp}}^{\text{opt}}$ is the single point energy of the Pro using its geometry in the optimized complex, and $E[G]_{\text{opt}}$ is the energy of the optimized geometry of the guest.

Highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) are very important parameters for quantum chemistry. The frontier orbital gap helps to characterize the chemical reactivity and kinetic stability of the molecule. A molecule with a small frontier orbital gap is more polarizable and is generally associated with a high chemical reactivity, low kinetic stability and is also termed as soft molecule. The eigenvalues of HOMO and LUMO and their energy gap reflect the chemical activity of the molecule. A greater HOMO–LUMO energy gap has been taken as an indication of a high stability of the title molecule [20].

The highest occupied molecular orbital (HOMO) of Pro/ β -CD complex and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) are shown in Fig. 3. The HOMO and LUMO orbitals are localized on both host and guest molecules signifying that mutual interactions are established between Pro and β -CD. (See Fig. 4.)

The HOMO–LUMO energy gap $\Delta(\text{HOMO}–\text{LUMO})$ of the A complex is predicted to be -7.03 eV which is greater than the B complex by 1.52 eV in water (0.32 eV in vacuum) for the B3LYP/3-21G⁺ calculation.

The calculated complexation energy for Pro/ β -CD for A and B complexes with and without solvent are mentioned in Table 1. The complexation energies in vacuum were found equal to -24.03 kcal/mol for A model and to -23.80 kcal/mol for B model; corresponding to a difference between the two models equal to 0.23 kcal/mol. Generally, the complex with more negative complexation energy is considered the most favored one (A complex).

It is well known that generally the formation of the inclusion complexes involving β -CD takes place in aqueous solution; so, the binding behavior of β -CD and Pro in solution seems to be more important than their in vacuum. For this, we undertook B3LYP/3-21G⁺ calculations in solutions in order to examine the influence of the solvation effect on the complexation energy, deformation energy and dipole moments of the inclusion complexes. The results of calculations listed in Table 1 confirm those obtained in vacuum and the energy difference in H₂O between the two models is 3.07 kcal/mol in favor of A complex. The computed deformation energies given in Table 1 indicate that β -CD is more deformed (>19 kcal/mol) in the two models during the inclusion process allowing the guest molecule to accommodate easily. Thus, the guest molecule needs only about 3 kcal/mol to adopt inside the β -CD cavity for A and B complexes. These results are confirmed with calculation carried out in vacuum.

Compared the dipole moment of the two complexes in vacuum, we can obtain that the dipole moment of B complex is 8 Debye smaller than

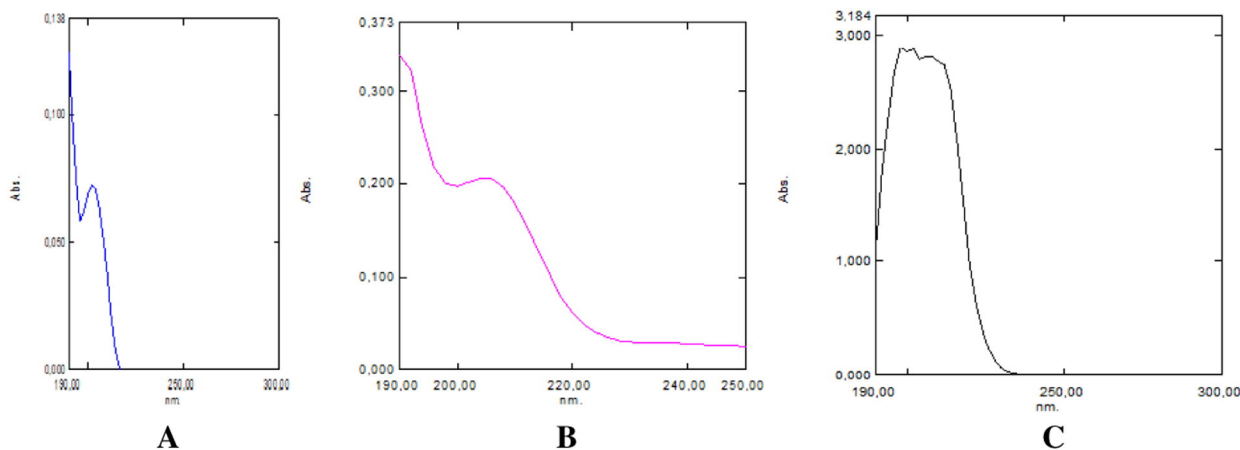
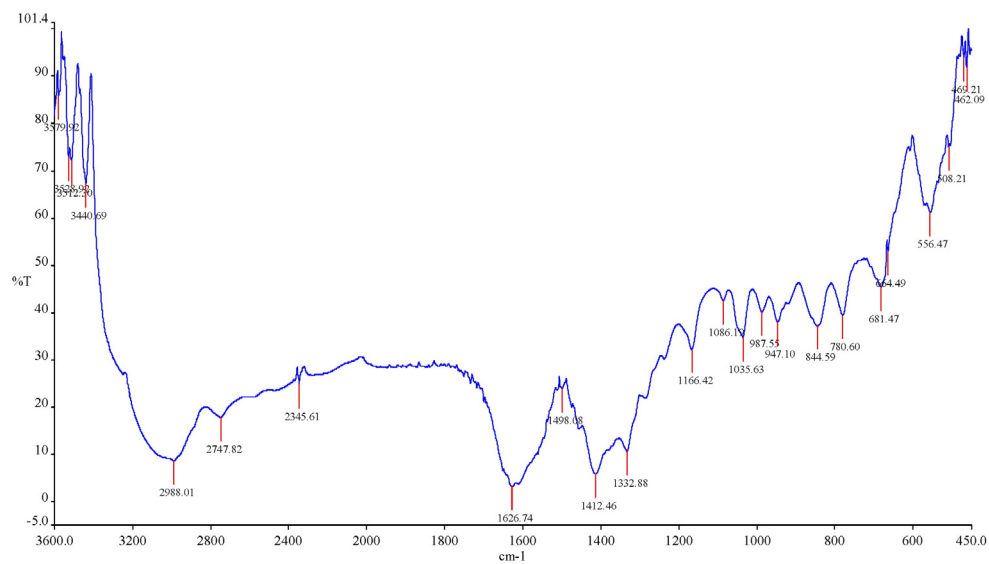
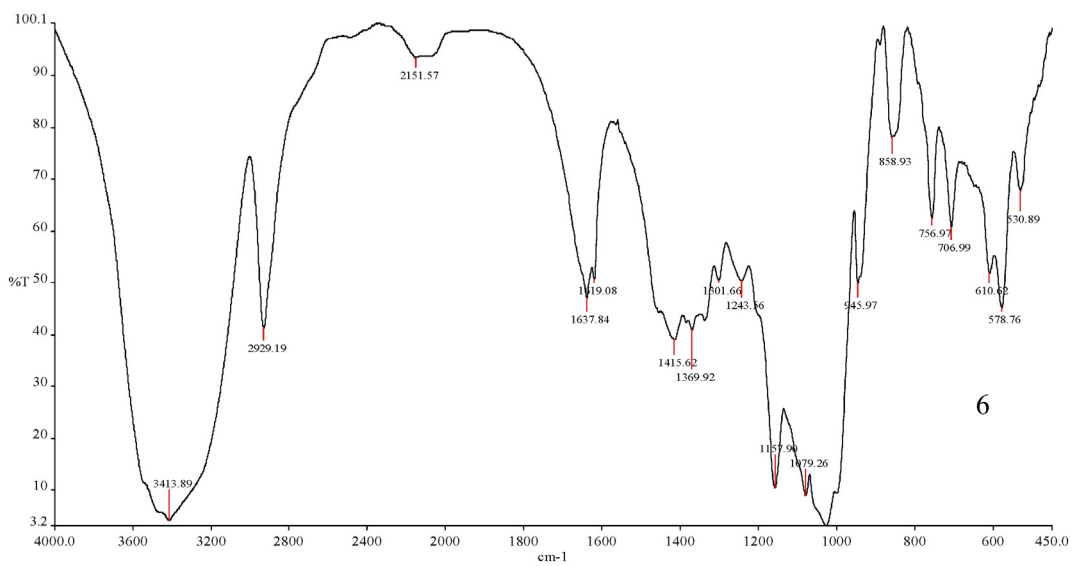


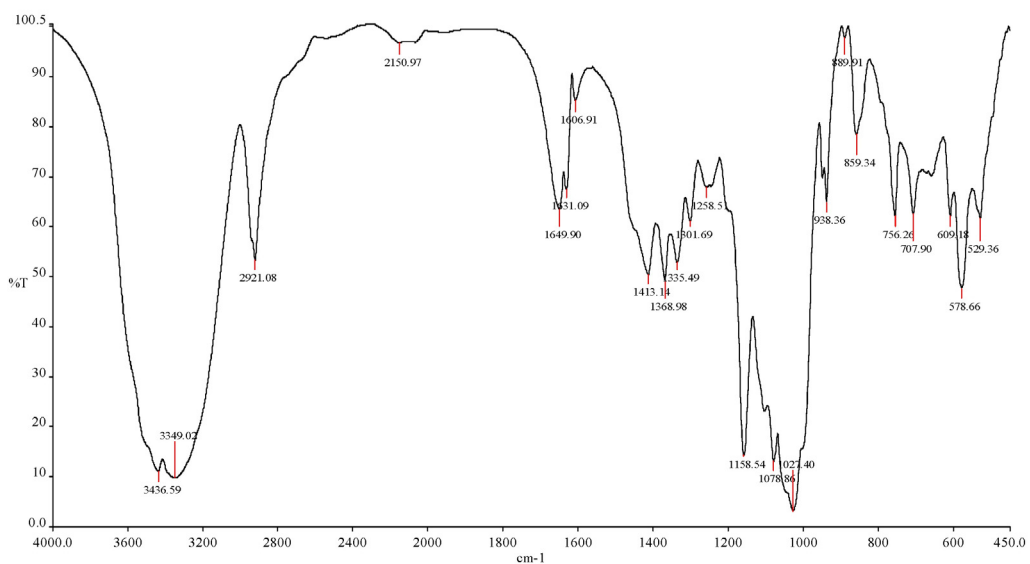
Fig. 1. Absorption spectra of (a) Pro, (b) β -CD and (c) Pro/ β -CD.



(a)



(b)



(c)

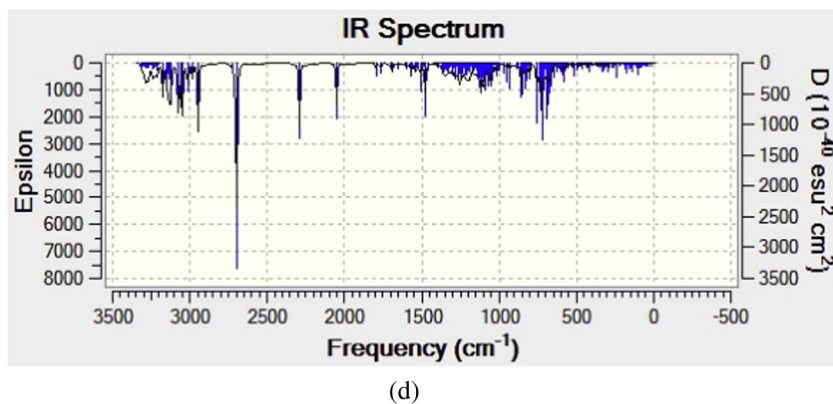


Fig. 2. FT-IR spectra of (a) Pro (b) β -CD, (c) the inclusion complex of Pro/ β -CD and (d) the calculated Pro/ β -CD inclusion complex.

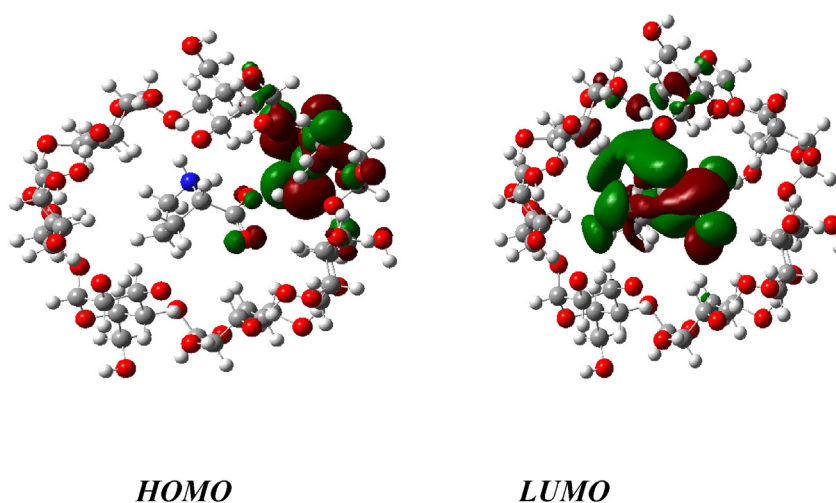


Fig. 3. Plots of molecular orbitals.

that of A complex, which means that the dipole moment of the complex have a closed relation with the polarity of the guest molecule.

3.3.2. Geometrical parameters

The optimized structural parameters (bond lengths) of the Pro molecule in a free and complexed form (Table 2) have been obtained by using the B3LYP/3-21G⁺ level of theory.

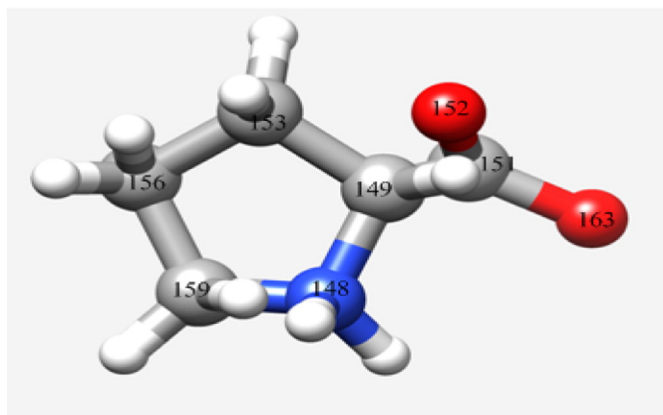


Fig. 4. Molecular structure and atomic numbering of Pro.

As shown in Table 2, the calculated bond distances of Pro guest are little changed upon complexation into β -CD cavity. The important modification has occurred in the COO⁻ group of Pro. This is explained by the formation of intermolecular H-bond between the two oxygen's of COO⁻ and the hydrogen's of hydroxyl groups of β -CD (See NBO section).

Comparing the calculated bond distances of free Pro with the experimental results we can find that the deviation is comprised between 0.004 and 0.118 Å. This divergence may be due to the fact that the calculations are performed for the isolated molecules (vacuum) while the experimental parameters are recorded in solid phase.

Table 1
Energies of the studied complexes (B3LYP/3-21G⁺).

	In vacuum		In water	
	A complex	B complex	A complex	B complex
ΔE (kcal/mol)	-24.03	-23.80	-14.87	-11.80
HOMO (eV)	-6.84	-6.49	-6.39	-5.73
LUMO (eV)	-0.36	-0.33	0.64	-0.22
Δ (HOMO-LUMO) (eV)	-6.48	-6.16	-7.03	-5.51
DEF (Pro) (kcal/mol)	1.77	3.68	3.08	3.82
DEF (β -CD) (kcal/mol)	29.33	19.25	32.06	-22.85
μ (Debye)	12.20	4.16	14.65	6.71

Table 2
Bond distances (Å) of Pro before and after inclusion in β -CD, (B3LYP/3-21G⁺ calculation).

	Free Pro	Pro in A complex	Pro in B complex	Experimental [7]
N ₁₄₈ –C ₁₄₉	1.469	1.537	1.474	1.490
N ₁₄₈ –C ₁₅₉	1.506	1.538	1.514	1.510
C ₁₄₉ –C ₁₅₁	1.523	1.581	1.525	1.536
C ₁₄₉ –C ₁₅₃	1.556	1.521	1.555	–
C ₁₅₆ –C ₁₅₉	1.553	1.557	1.568	–
C ₁₅₆ –C ₁₅₃	1.549	1.554	1.550	–
C ₁₅₁ –O ₁₅₂	1.228	1.246	1.259	1.238
C ₁₅₁ –O ₁₆₃	1.391	1.315	1.344	1.273

Table 3
Main calculated transitions for Pro/ β -CD inclusion complex (B3LYP/3-21G⁺).

		E (eV)	f	Configuration	Main attribution
Complex 1	Band 1	5.466	0.0005	H \rightarrow L (13.02%)	Pro/ β -CD
				H \rightarrow L+4 (32.18%)	Pro/ β -CD
	Band 2	6.197	0.0018	H-5 \rightarrow L(7.52%)	Pro/ β -CD
Complex 2	Band 3	6.298	0.0038	H-5 \rightarrow L+4 (15.68%)	Pro/ β -CD
				H \rightarrow L (66.60%)	Pro/ β -CD
	Band 1	4.1806	0.0032	H \rightarrow L+2 (8.11%)	Pro/ β -CD
				H \rightarrow L (98.91%)	Pro/ β -CD
	Band 2	5.3236	0.0017	H \rightarrow L+1 (74.26%)	Pro/ β -CD
	Band 3	5.4408	0.0019	H \rightarrow L+1 (9.57%)	Pro/ β -CD
H \rightarrow L+5 (43.16%)				Pro/ β -CD	
				H \rightarrow L+8 (10.07%)	Pro/ β -CD

3.3.3. Electronic properties

The TD-DFT method is able to detect accurate absorption wavelengths at a relatively small computing time which correspond to vertical electronic transitions computed on the ground state geometry, especially in the study of solvent effect for vertical excitation energy of electronic spectra [21,22]. To investigate the nature of electronic transitions, the electronic spectra of the studied complexes were calculated using the time-dependent density functional theory (TD-DFT) approach at the B3LYP/3-21G⁺ level on the basis of fully optimized ground-state structure. Calculations are performed in water at PCM model.

The calculated energies of excited states with oscillator strength are collected in Table 3.

From Table 3, the TD-DFT absorption spectrum (Fig. 5) of A complex shows three bands at 226.82, 200.06 and 196.84 nm assigned to H \rightarrow L+4, H-5 \rightarrow L+4 and H \rightarrow L transitions respectively. The transition H \rightarrow L is comparable to experimental results (198 nm).

The calculated UV-Vis spectrum of B complex (Fig. 6) reveals also three absorption bands at 296.57, 232.90 and 227.88 nm with transitions assignment to H \rightarrow L, H \rightarrow L+1 and H \rightarrow L+5. The compositions of the occupied and virtual MOs are very useful to assign the character of each electronic transition. It can be seen from (Fig. 3) that H and L orbitals are localized on β -CD guest and Pro respectively. The contribution of frontier molecular orbitals indicates clearly that a charge transfer has occurred between host and guest compounds in the studied complex.

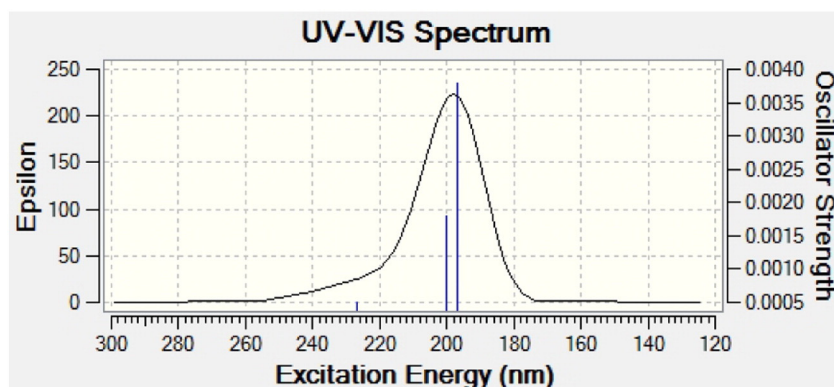
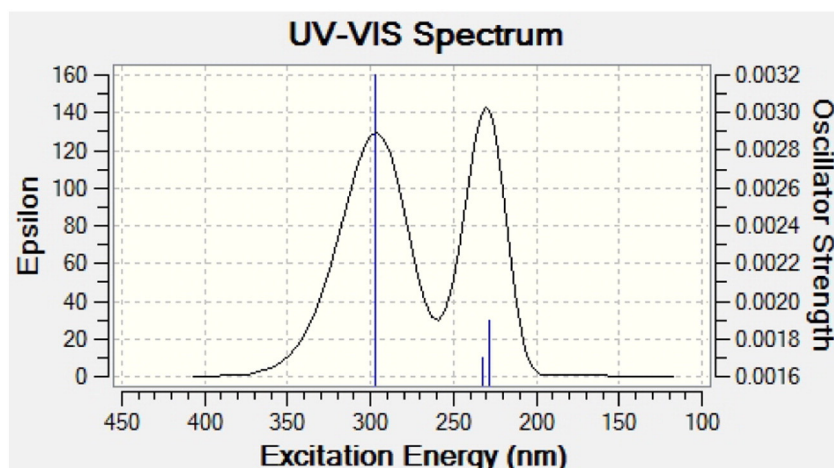
Fig. 5. TD-DFT calculated absorption spectra of Pro/ β -CD A complex.Fig. 6. TD-DFT calculated absorption spectra of Pro/ β -CD B complex.

Table 4
Donor–acceptor interactions and stabilization energies $E^{(2)}$ (kcal/mol) in vacuum.

Donor	Acceptor	$E^{(2)}$ (kcal/mol) B3LYP/3-21G ⁺
<i>Pro/β-CD (A complex)</i>		
β-CD proton donor and Pro proton acceptor		
LP (1) O55	σ* C149–H150	2.58
LP (1) O6	σ* N148–H162	5.89
LP (2) O56	σ* N148–H162	13.17
Pro proton donor and β-CD proton acceptor		
LP (2) O152	σ* C29–H109	1.15
LP (1) O164	σ* O63–H137	17.78
LP (2) O164	σ* O63–H137	1.37
LP (2) O164	σ* C23–H102	1.17
<i>Pro/β-CD (B complex)</i>		
β-CD proton donor and Pro proton acceptor		
σ O63–H135	σ* O163–H164	4.80
LP (1) O63	σ* O163–H164	2.45
LP (2) O63	σ* O163–H164	51.54
LP (1) O75	σ* C159–H161	1.78
LP (1) O76	σ* N148–H162	5.01
Pro proton donor and β-CD proton acceptor		
LP (1) N148	C35–H116	4.95
LP (1) O152	σ* C17–H95	2.05
LP (1) O152	σ* O63–H135	6.60
LP (2) O152	σ* O63–H135	23.31
LP (1) O163	σ* C29–H109	1.29
LP (2) O163	σ* C23–H102	1.36
σ O163–H164	σ* O63–H135	1.07

3.3.4. NBO analysis

The NBO analysis was performed by B3LYP/3-21G⁺ level of theory in vacuum at the optimized geometries. The Table 4 illustrate only the interactions with stabilization energy $E^{(2)} \geq 1$ kcal/mol.

As can be seen from Table 4 for A complex, the following occupied orbitals of β-CD: LP (1) O55 and LP (1) O56 plays an important role to donate proton to vacant orbitals σ* C149–H150, σ* N148–H162 respectively of Pro molecule.

When Pro acts as proton donation the following orbitals: LP (2) O152 and LP (1) O163 participate to proton donation to: σ* C29–H109, σ* O63–H137 and σ* C23–H102.

In the case of B complex, the occupied orbitals of β-CD donate proton to unoccupied orbital of Pro with stabilization energies comprised between 1.78 and 51.54 kcal/mol. In the other hand, the unoccupied orbitals of β-CD accept proton from Pro with stabilization energies ranges of 1.07 and 23.31 kcal/mol. Additionally, the formation of intramolecular H-bond was observed between O152 of Pro and H135 with stabilization energy equal to 23.31 kcal/mol.

3.3.5. Structure

The structures of A and B complexes obtained with B3LYP/3-21G⁺ optimization are shown in Fig. 7. For both complex, the Pro is totally encapsulated in β-CD cavity; in A complex, Pro guest is included in β-CD cavity and COO[−] group is pointed to the external portal (primary hydroxyl). While in B complex the COO[−] group is oriented to secondary hydroxyl.

The structural analysis of the studied complexes shows the presence of stronger inter conventional H-bond formed between Pro and β-CD host molecule. For inter H-bond in A complex, this is formed between H162 (NH) and O56 (interglucosidic oxygen of β-CD) at 1.946 Å.

In the case of B complex, three H-bonds were established: the first H-bond with a length of 2.132 Å was formed between H162 (NH) and O76 of β-CD. The second was formed between O152 (COOH) and H135 of primary OH of β-CD positioned at 2.540 Å and the third H-bond with a length of 2.603 Å was formed between O163 (COO[−]) and H135 of β-CD.

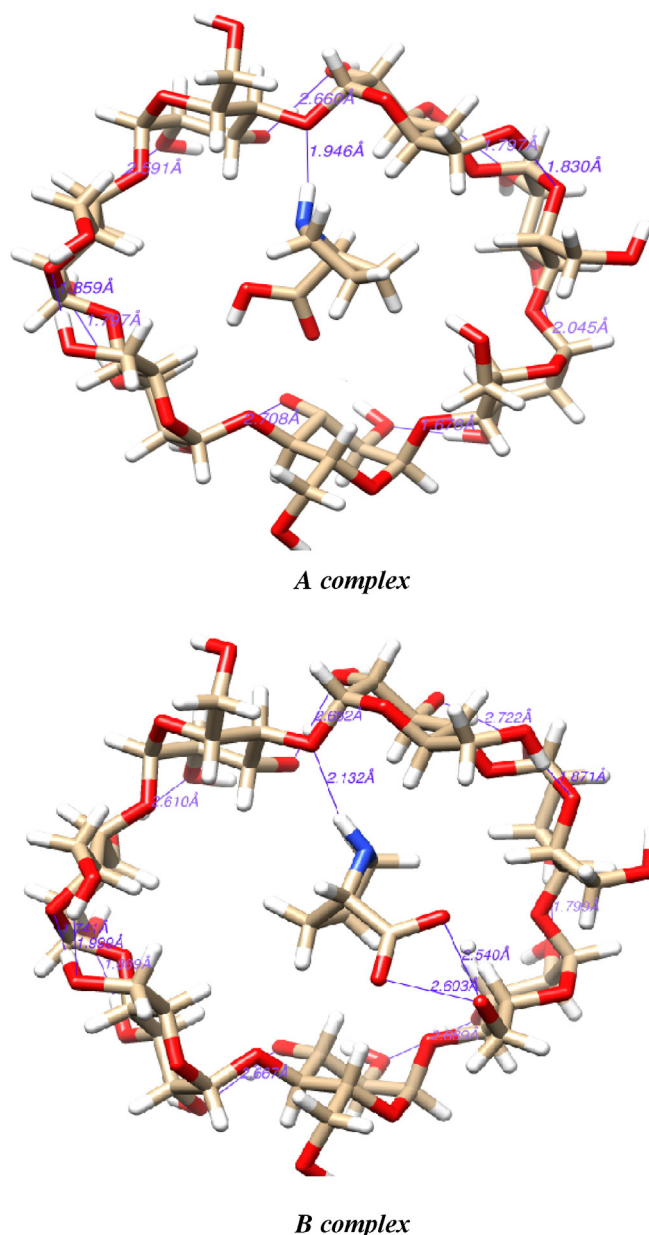


Fig. 7. Geometric structures of Pro/β-CD complexes optimized by B3LYP/3-21G⁺.

4. Conclusion

In this paper we report theoretical results of B3LYP/3-21G⁺ calculation and experimental FTIR and UV–visible spectra of the inclusion complexes formed between Pro and β-CD. The results showed that the studied complex is stable and Pro guest is totally included into β-CD cavity. Electronic excitation given by TD-DFT and NBO calculation clearly demonstrates that a charge transfer has occurred between Pro and β-CD molecules.

Acknowledgments

This study was supported by the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research and General Direction of Scientific Research as a part of projects CNEPRU.

References

- [1] K.A. Cannors, The stability of cyclodextrin complexes in aqueous solutions, *Chem. Rev.* 97 (1997) 1326–1357.
- [2] J. Szejtli, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1743, <http://dx.doi.org/10.1021/cr970022c>.
- [3] H. Dodziuk, *Cyclodextrins and their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications*, Wiley, Weinheim, 2006.
- [4] K.J. Siebert, The effect of beer pH on colloidal stability and stabilization — a review and recent findings, *Tech. Q. Master Brew. Assoc. Am.* 47 (2010) 1–5.
- [5] K.P. Sharad, Advances in the chemistry of proline and its derivatives: an excellent amino acid with versatile applications in asymmetric synthesis, *Tetrahedron Asymmetry* 22 (2011) 1817–1847.
- [6] A. Antony M P, G.S. Suresh K, F. Madi, S. Sorimuthu, M. Sundar R, Encapsulation of phenylalanine and 3,4 dihydroxyphenylalanine into β -cyclodextrin: spectral and molecular modeling studies, *J. Mol. Struct.* 1079 (2015) 370–382.
- [7] F. Madi, D.E. Khatmi, N. Dhaoui, A. Bouzitouna, M. Abdaoui, A. Boucekkine, Molecular model of CENS piperidine β -CD inclusion complex: DFT study, *C. R. Chim.* 12 (2009) 1305–1312.
- [8] F. Madi, L. Larget, L. Nouar, D. Khatmi, Theoretical study of the inclusion processes of ethyl p-hydroxybenzoate with β -cyclodextrin: PM3MM and ONIOM2 calculations, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 43 (2012) 868–872.
- [9] A. Farcas, A. Fifer, I. Stoica, F. Farcas, A. Resmerita, Thermal analysis and theoretical study of α -cyclodextrin azomethine [2]-rotaxane formation by semi-empirical method PM3, *Chem. Phys. Lett.* 514 (2011) 74–78.
- [10] M. Sunnie, P. Maren, B. Mu-Hyun, D. Clemmer, DL-Proline, *Acta Crystallogr. C*, ISSN 0108-2701.
- [11] Y. Sheena Mary, L. Ushakumarib, B. Harikumarc, H. Tresa Varghesed, C. Yohannan Panicker, FT-IR, FT-Raman and SERS spectra of L-proline, *J. Iran. Chem. Soc.* 6 (2009) 138–144.
- [12] L. Kegang, H. Daniel, W. Wolf-D, Aldol reactions in water using a β -cyclodextrin-binding proline derivative, *Synlett* 14 (2007) 2298–2300.
- [13] L. Yu, H. Bao-Hang, L. Bin, Z. Yi-Min, Z. Peng, C. Yun-Ti, W. Takehiko, I. Yoshihisa, Molecular recognition study on supramolecular system. Synthesis of modified cyclodextrins and their inclusion complexation thermodynamics with L-tryptophan and some naphthalene derivatives, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 1444–1454.
- [14] R. Periasamy, S. Kothainayaki, R. Rajamohan, K. Sivakumar, *Carbohydr. Polym.* 114 (2014) 558e566.
- [15] Hypercube, Inc., USA, Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002, Hypercube, Inc., 2002.
- [16] B. Ferenc, H. Antonio, M. Hans, B. Ioan, Structure and vibrational spectroscopy of the fenbufen- β -cyclodextrin inclusion complex, *Vib. Spectrosc.* 69 (2013) 30–39.
- [17] Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009 (GaussView v 5.0.9 Visualizer and Builder).
- [18] K. Srinivasan, T. Stalin, Studies on inclusion complexes of 2,4-dinitrophenol, 2,4-dinitroaniline, 2,6-dinitroaniline and 2,4-dinitrobenzoic acid incorporated with β -cyclodextrin used for a novel UV absorber for ballpoint pen ink, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 78 (2014) 337–350.
- [19] S.J. Khouri, I.A. Abdel-Rahim, E.M. Shamaileh, A thermodynamic study of α -, β -, and δ -cyclodextrin-complexed m-methyl red in alkaline solutions, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 77 (2013) 105–112.
- [20] G. Mariappan, N. Sundaraganesan, Spectral and structural studies of the anti-cancer drug flutamide by density functional theoretical method, *Spectrochim. Acta A* 117 (2014) 604–613.
- [21] M. Shukla, N. Srivastava, S. Saha, Investigation of ground state charge transfer complex between paracetamol and p-chloranil through DFT and UV-visible studies, *J. Mol. Struct.* 1021 (2012) 153–157.
- [22] O.R. Shehab, A.M. Mansour, Charge transfer complexes of arylaminomethyl-1H-benzimidazole with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone: experimental and DFT studies, *J. Mol. Struct.* 1047 (2013) 121–135.

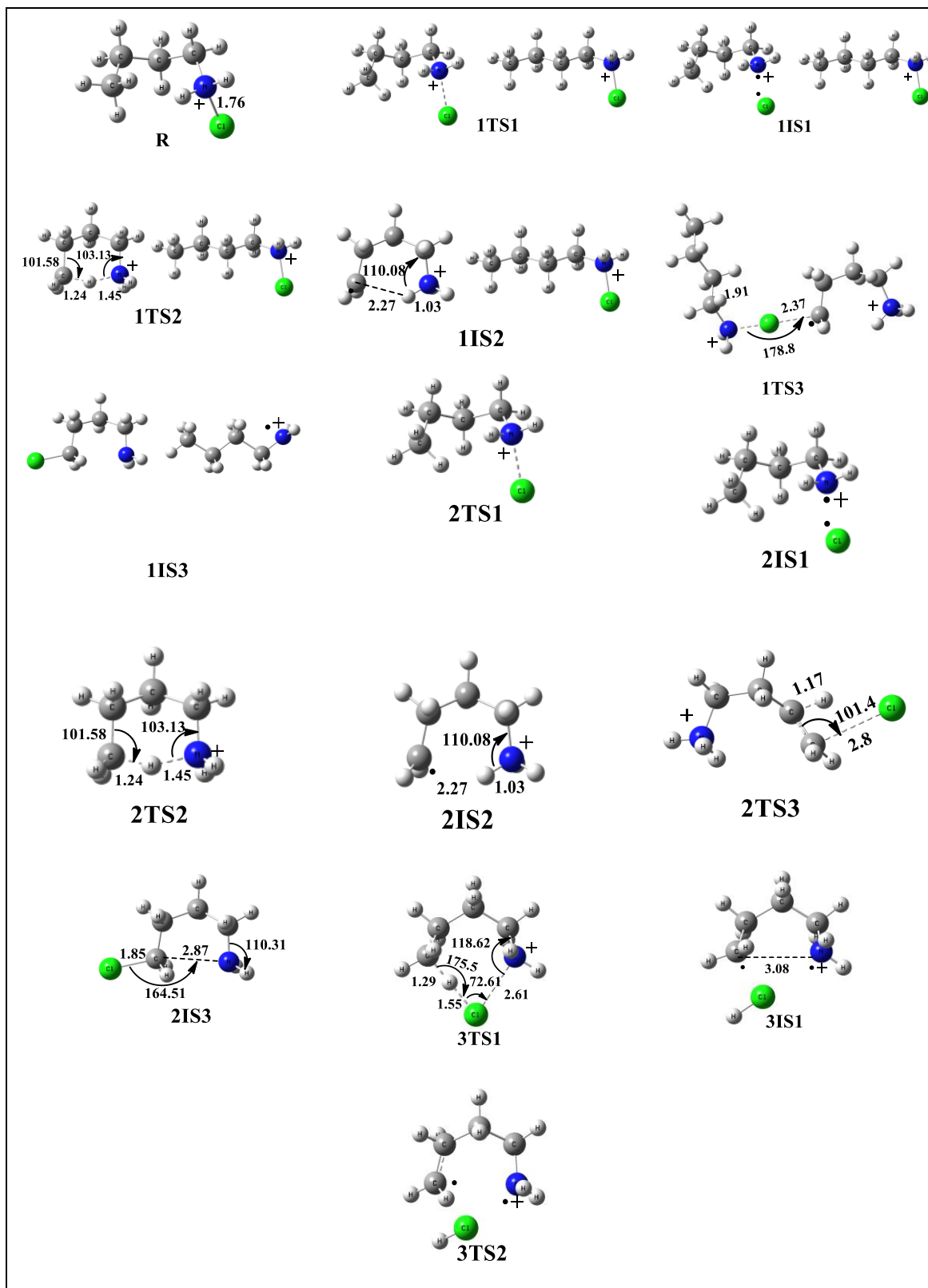


Figure B.13. structures optimisées des réactif, états intermédiaires (IS) et états de transition (TS) de trios mécanismes obtenus dans le niveau de calcul HF/6-31G(d,p). (les longueurs en Å, et les angles en °).

III-3- Recherche des états de transition et profils énergétiques

Deux approches ont été utilisées pour la détermination des états de transitions : QST2 et QST3. [43] Dans la méthode QST2 deux structures de départ sont nécessaires, la structure du réactif et celle du produit. [44,41]

La structure du TS localisée par la QST2, est ensuite utilisée dans un calcul QST3 qui nécessite trois structures (le réactif, le produit, et le TS) pour déterminer une structure du TS plus exacte. La structure obtenue par ces méthodes est un point de selle d'ordre 1, qui possède une seule fréquence imaginaire. [45]

L'étape du calcul IRC [46] sera réalisée par la suite afin de dessiner le chemin réactionnel en descendant la pente vers les intermédiaires en suivant la direction indiquée par le mode normal de vibration de la fréquence imaginaire.

Pour un minimum sur la SEP, toutes les constantes de force des modes normaux sont positives, pour chaque mode de vibration il y a une force de rappel, comme celle du ressort. Quand les atomes effectuent un mouvement, cette force les tire et les ralentit jusqu'à ce que les atomes se déplacent dans le sens inverse, et le mouvement est périodique. Pour un état de transition, l'une des vibrations qui est le long des coordonnées de la réaction est différente. Le mouvement des atomes selon ce mode prend l'état de transition vers le produit finale ou le réactif, sans aucune force de rappel. Cette vibration unique qui correspond à une fréquence imaginaire (valeur négative), fait passer l'espèce par la géométrie de l'état de transition. [57]

Après optimisation des géométries et détermination des états de transition et des états intermédiaire on a dessiné le profil de la surface d'énergie potentielle - **Figure B.14-**

L'énergie du point zéro a été intégrée dans tout les valeurs des énergies relatives et des grandeurs thermodynamiques (H and G) regroupés dans le tableau B.1. tout les calculs ont été effectués par la méthode B3LYP/6-31+G(d,p), et on a pas pu déterminer l'état 1TS3, et le maître sur le profil SEP. Ici on a assumé que la barrière énergétique qui correspond à cet état est très petite ainsi le niveau de calcul n'a pas déterminé ce TS. Donc, on ne peut pas placer une structure au hasard.

Rappelons qu'expérimentalement, l'action d'un acide sur le N-chloroamine engendre le sel de N-chloroammonium qui est considéré comme le réactif dans notre étude (R). par la suite, l'étape de l'irradiation ou l'étape de formation du cation radical de l'azote, ici un clivage homolytique a eu lieu dans la molécule de départ déjà protonée et donne un chlore radical.

Cependant, sans passer par cette étape et afin d'avoir une cyclisation directe avec un départ de HCl, on a proposé dans la 3^{ème} voie qu'il y a passage par un état de transition sous forme d'un cycle à 7 (3TS1). Les résultats ont montré que 1TS1 (2.47 kcal/mol) and 2TS1 (2.47 kcal/mol) sont énergétiquement inférieurs à 3TS1 (56.3 kcal/mol).

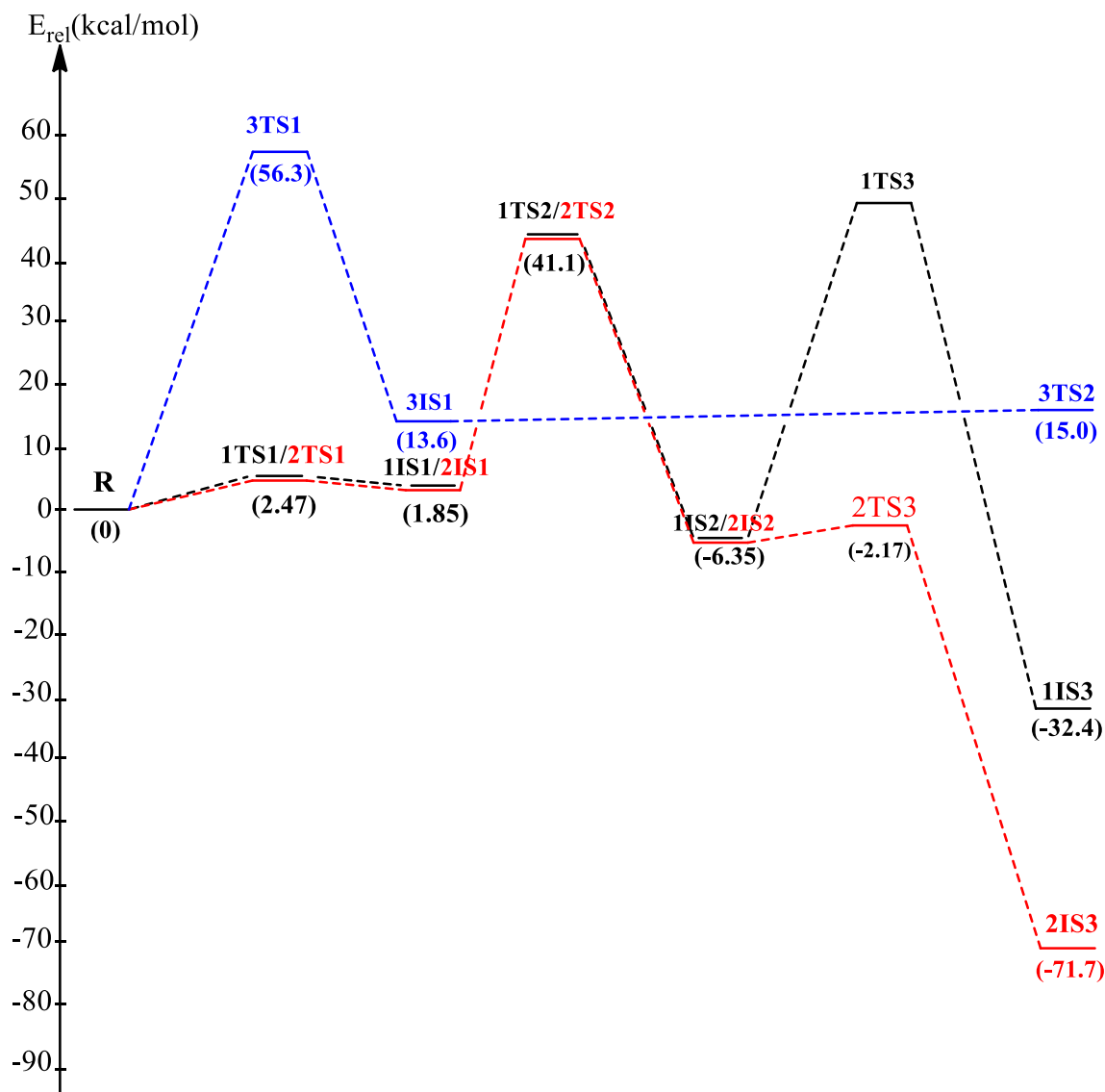


Figure B.14. Les profils énergétiques des trois voies réactionnelles. En parenthèses, les énergies relatives (kcal/mol) obtenues dans le niveau B3LYP/6-31+G(d,p). La correction ZPE est incluse.

Pour le transfert d'hydrogène, les deux premiers mécanismes indiquent la présence d'un état de transition sous forme d'un cycle à 6 chaînons (1TS2 et 2TS2). Ce dernier a été localisé avant, Hammerun et Nielson ont trouvé que l'interaction entre la liaison N-H ou C-H et un radical, aura lieu via un état de transition sous forme chaise. [47]

Ce TS a un centre radical et l'hydrogène de transfert est légèrement hors de plan avec un angle C...H...N. plus grand que 153° (*Schéma B.4*). [48]

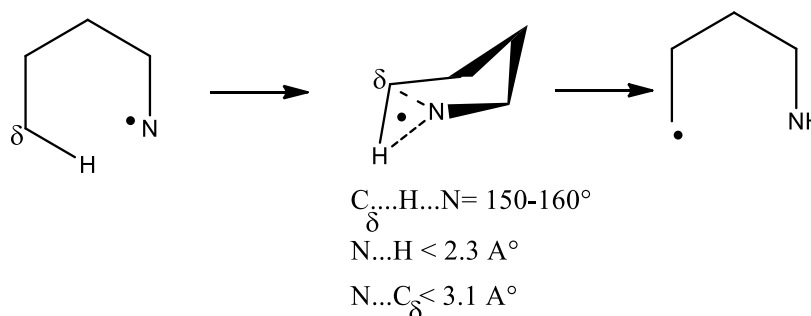


Schéma B.4. Paramètres géométriques de l'état de transition de l'étape du transfert d'hydrogène

Les calculs effectués dans ce travail nous ont permis de confirmer ces informations, l'angle $C_{\delta} \dots H \dots N$ est 150.44° , la longueur des liaisons N-C et N-H sont respectivement 2.6 \AA et 1.45 \AA .

D'autre part, on a caractérisé le 3TS2 (15.0 kcal/mol) qui est sous forme d'un cycle à cinq contenant deux sites radicalux supposés qu'ils se combinent et forment un cycle. Ce TS est plus stable que 1TS2 et 2TS2.

L'étape la plus importante dans les deux premières propositions est l'addition du $Cl\cdot$ sur le carbone en position cinq, où on a trouvé que la barrière énergétique du 2TS3 est -2.17 kcal/mol et il était difficile de déterminer le 1TS3 en utilisant la méthode B3LYP/6-31+G(d,p). A noter que, dans ce niveau de calcul, aucun intermédiaire ou un état de transition n'a été déterminé entre les deux espèces 3IS1 et 3TS2.

Les directions des modes normaux de vibration associés aux fréquences imaginaires ont été indiquées pour justifier les positions des états de transition. Tous les modes de déformation sont présentés dans la *figure B.15*. Les flèches en rouge montrent les directions des déformations et les valeurs des fréquences imaginaires sont citées entre parenthèses.

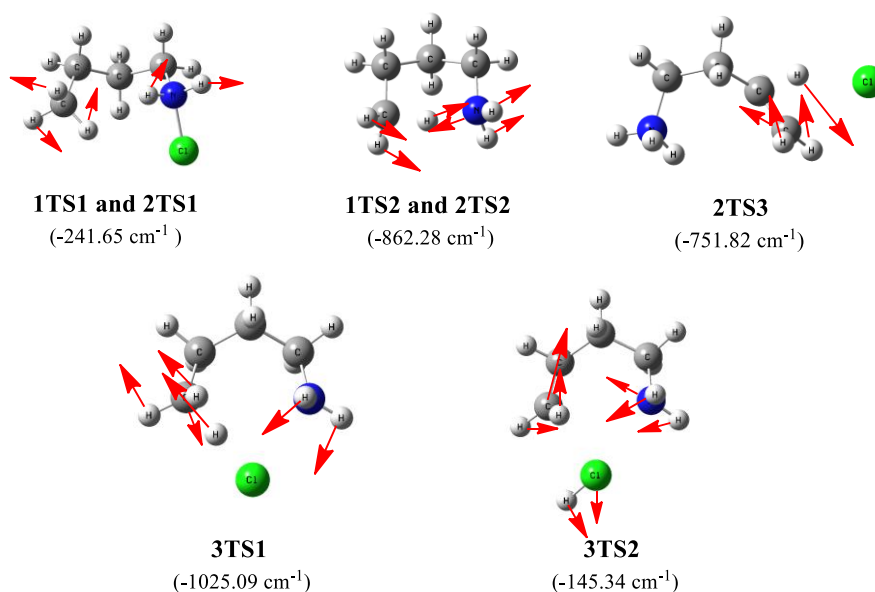


Figure B.15. Les modes normaux de vibration des états de transition

Pour 1TTS2 et 2TTS2, l'animation de la fréquence imaginaire a montré clairement la migration de l'hydrogène entre le carbone C₅ et le N. cette vibration mène à un clivage de la liaison C-H et formation de la liaison C-N.

Ainsi, les déformations des modes normaux de vibration pour le 3TTS2 et le 3TTS1 sont respectivement dues à (la formation d'une nouvelle liaison C-N et à l'éloignement du HCl) et à (la rupture de la liaison C₅-H), ce qui a été bien montré par l'animation du programme GaussView05.

Vue la barrière énergétique de l'état 3TTS1 très élevée sur le profil de la SEP on a assumé que la troisième voie n'est pas favorisée énergétiquement, et ceci est due à la contrainte géométrique (le gêne stérique).

Un autre facteur qui influe la stabilité de ce cycle est le facteur des molécules cycliques connu par les tensions de Pitzer. [49] Les atomes de l'intermédiaire cyclique à 7 chaînons ont besoin de plus d'espace pour un meilleur arrangement.

Les chemins réactionnels qui relient les états de transitions avec les états intermédiaires ont été obtenus en utilisant la méthode IRC dans le niveau de calcul B3LYP/6-31+G(d,p). Les résultats obtenus lors de la recherche des états de transitions pour les deux premières voies sont illustrés dans la **figure B.16**.

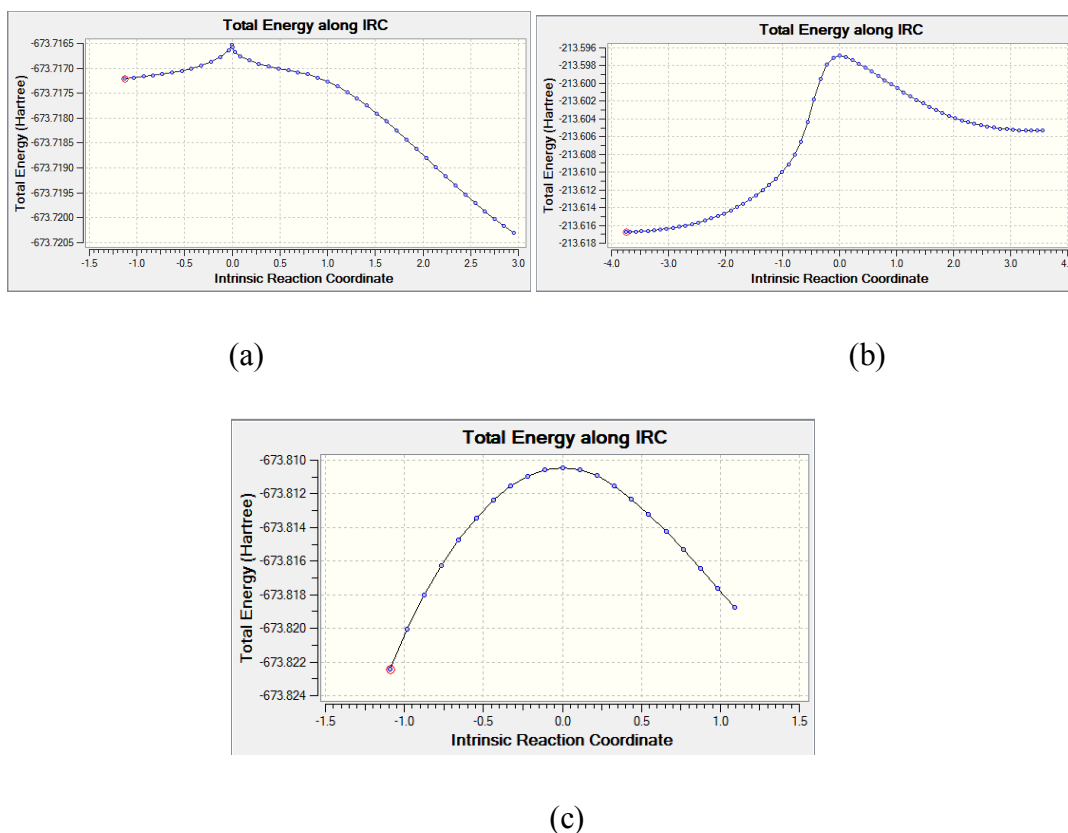


Figure B.16. Les schémas du calcul IRC obtenus par la méthode DFT: (a) pour *1TS1* et *2TS1*, (b) pour *1TS2* et *2TS2*, (c) pour le *2TS3*.

Les trois figures montrent qu'il y a une seule structure d'état de transition sur le chemin des coordonnées de la réaction, et que cette structure a la plus haute énergie et relie deux minimas.

III-4- Les grandeurs thermodynamiques

La grandeur thermodynamique ΔG est utilisée pour décider si la réaction a tendance à procéder et jusqu'à quel point. Avec une valeur ΔG négative il y a une perte d'énergie et la réaction se déroule spontanément, et elle est dite exergonique. [50] Ceci est le cas pour les espèces **1IS3** (-42.32 kcal/mol), **2IS2** (-6.51 kcal/mol), **2TS3** (-3.04 kcal/mol), et **2IS3** (-72.89 kcal/mol).

Au contraire, une réaction est dite endergonique si la valeur ΔG est positive, dans ce cas la réaction n'est pas spontanée et elle nécessite un apport d'énergie pour se

La Partie B: Méthodologies et Résultats Obtenus

Chapitre 2: Discussion des Résultats de l'étude de la réaction de HLF

dérouler, [51] ce qui est le cas des autres espèces dans la 1^{ère} et la 2^{ème} voie réactionnelle.

Ce résultat est en accord avec les résultats expérimentaux [52,53] . Il faut fournir de l'énergie (irradiation) au système pour qu'il ait réaction.

Tableau B.7. les enthalpies (ΔH), les énergies libres (ΔG) et les énergies relatives (ΔE) de tous les espèces impliquées dans les trois chemins réactionnels à 298 K en kcal/mol calculées par la méthode B3LYP/6-31+G(d,p).

Espèces	ΔH	ΔG	ΔE
1TS1	2.27	2.45	2.47
1IS1	1.53	2.07	1.85
1TS2	41.39	33.34	41.13
1IS2	-6.49	-6.51	-6.35
1TS3
2TS1	2.27	2.45	2.47
2IS1	1.54	2.07	1.85
2TS2	41.39	33.34	41.13
2IS2	-6.49	-6.51	-6.35
2TS3	-2.34	-3.04	-2.17
3TS1	56.48	56.23	56.30
3IS1	13.78	13.87	13.61
3TS2	15.55	14.53	15.02

L'énergie de dissociation D° (BDE) pour une liaison A–B rompue via la réaction $AB \rightarrow A+B$ correspond au changement d'enthalpie lors d'un clivage homolytique à une température spécifique. [54] A température ambiante D° est calculée par l'expression (1) :

$$D^\circ = \Delta_f H_{298}(A) + \Delta_f H_{298}(B) - \Delta_f H_{298}(AB) \quad (1) [54]$$

En outre, l'énergie de dissociation d'une liaison peut être calculée par l'expression (2) :

$$BDE = E(A) + E(B) - E(AB) \quad (2) [55, 56]$$

E est l'énergie totale. Ainsi, (-BDE) est l'énergie fournie pour former la liaison A–B.

Dans cette étude, l'énergie de dissociation a été calculée pour l'étape qui génère l'atome de chlore, présentée dans cette réaction : $Cl-^+NH_2C_4H_9 \rightarrow ^+NH_2C_4H_9 + Cl^\bullet$, en utilisant l'expression (2). Les valeurs de D° , de la liaison Cl–N pour la molécule Cl– $^+NH_2C_4H_9$ et pour la fixation du Cl sur l'atome de carbone, obtenues par le calcul B3LYP/6-31+G(d,p), sont regroupés dans le *tableau B.2*.

Tableau B.8. Les énergies de dissociation de la liaison Cl– $^+NH_2C_4H_9$ et $^+NH_2C_3H_6CH_2-Cl$ dans le niveau de calcul B3LYP/6-31+G(d,p). les valeurs sont en kcal.mol⁻¹ et calculés à 298K.

D°	B3LYP/631+G(d,p)
<i>La 1^{ère} voie</i>	
Liaison N–Cl	
$Cl-^+NH_2C_4H_9 \rightarrow Cl + ^+NH_2C_4H_9$	37.07
Liaison C–Cl	
$^+NH_2C_3H_6CH_2-Cl \rightarrow Cl + ^+NH_2C_3H_6CH_2$	-240.73
<i>La 2^{ème} voie</i>	
Liaison N–Cl	
$Cl-^+NH_2C_4H_9 \rightarrow Cl + ^+NH_2C_4H_9$	37.07
Liaison C–Cl	
$^+NH_2C_3H_6CH_2-Cl \rightarrow Cl + ^+NH_2C_3H_6CH_2$	-201.44

Pour le 1^{ère} mécanisme l'énergie nécessaire pour former la liaison Cl–C, est égale à la somme des deux énergies : l'énergie de la coupure de la liaison N–Cl et celle de la formation de la liaison C–Cl, à partir du C[•] et N–Cl. Les résultats des calculs DFT ont prévu que cette grandeur est égale à 240.7 kcal mol⁻¹ ce qui est plus grand que, l'énergie nécessaire pour lier un Cl[•] libre avec la même molécule $^+NH_2C_3H_6C^\bullet H_2$ dans le 2^{ème} mécanisme proposé (201.44 kcal mol⁻¹). Par la suite, on peut dire qu'il est plus

favorable de former la liaison C–Cl via le 2^{ème} mécanisme afin de fournir moins d'énergie.

III-5- Le calcul Hartree-Fock:

On a entamé cette étude par un calcul DFT en utilisant le niveau B3LYP/6-31+G(d,p), mais on n'a pas pu déterminer le TS de l'étape déterminante dans le premier mécanisme (1TS3), qui nous permis de bien comparer entre les deux 1^{ères} voies réactionnelles et de combler la lacune de ce TS dans le profil de la SEP.

Pour cela, on a recommencé notre calcul en utilisant la méthode HF/6-31G(d,p) qui nous a donné avec succès la structure du 1TS3. La **figure B.17** comporte la structure du 1TS3 ainsi que les paramètres géométriques : angle et longueurs de liaisons.

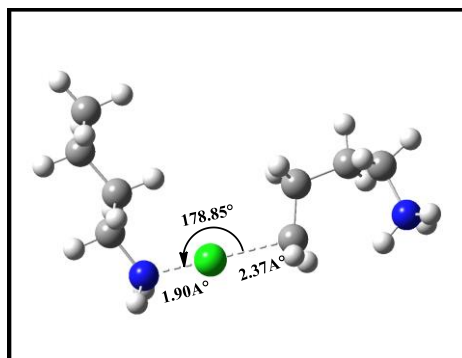


Figure B.17. Structure du 1TS3 obtenue par la méthode HF.

Ainsi, l'animation du mode normal correspondant à la fréquence imaginaire (-651.53), a clairement montré qu'il y a départ du Cl depuis l'azote de la deuxième molécule vers le C₅, et une déformation dans les angles CNH et CCH des deux équivalents, donnant naissance à une nouvelle liaison C₅-Cl.

La **figure B.18** présente le profil de la surface d'énergie potentielle obtenue par la méthode Ab-initio.

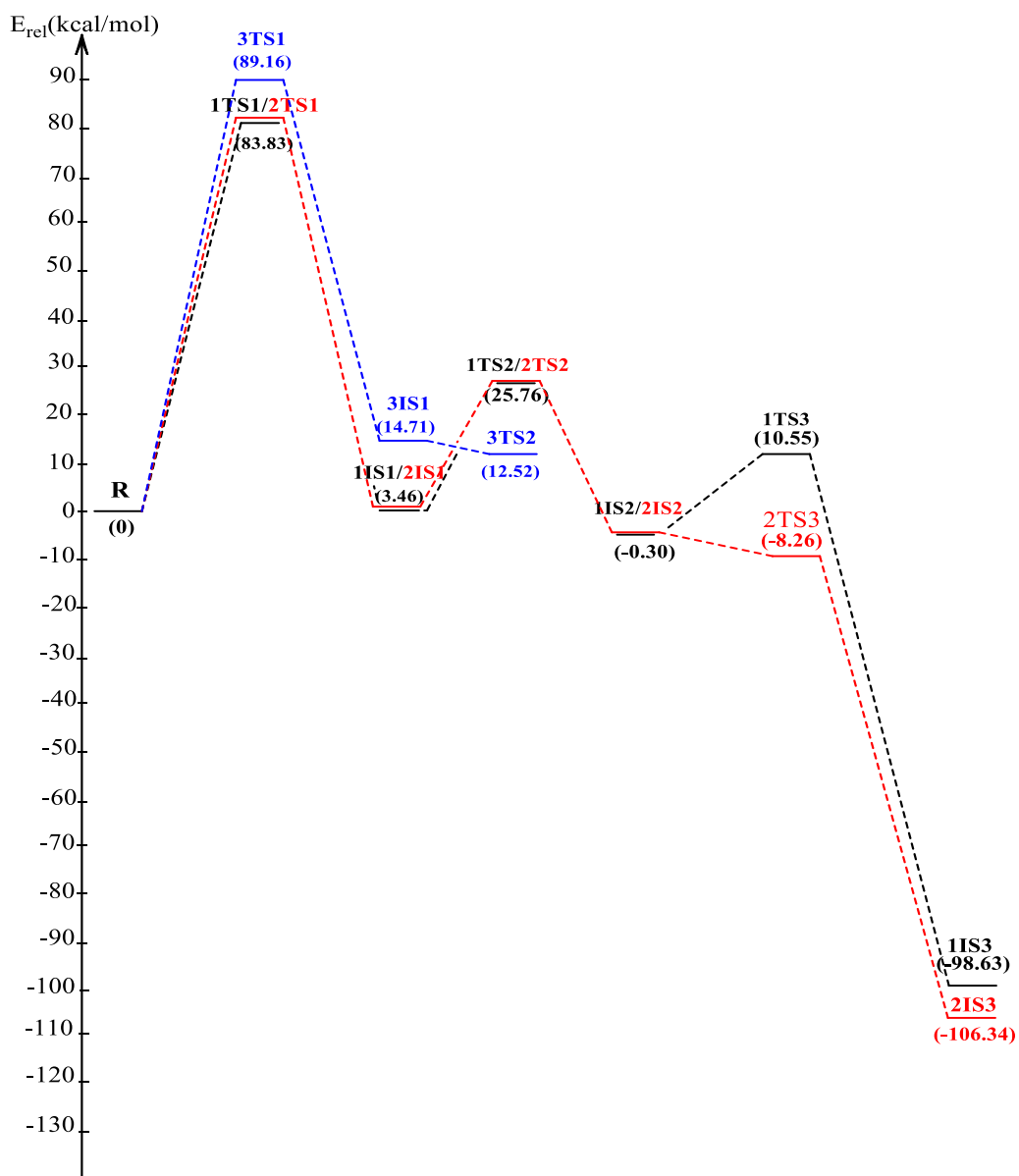


Figure B.18. Le profil de la SEP des trois voies réactionnelles. Les valeurs entre parenthèses sont les énergies relatives en kcal/mol, tenant en compte l'énergie ZPE obtenus par la méthode HF/6-31G(d,p).

Les énergies relatives obtenus par cette méthode, ont montré que le 2TS3 est plus favorable énergétiquement, par rapport à 1TS3 avec une différence d'énergie de 18.81 kcal/mol. Donc il sera plus facile d'atteindre 2TS3 que de passer par le 1TS3.

Ce résultat nous a permis de conclure que : vue la SEP des deux 1^{ère} propositions, en addition de la 1^{ère} voie réactionnelle la 2^{ème} est aussi faisable et possible énergétiquement.

Conclusion

L'étude du mécanisme de la réaction de HLF, et la possibilité de vérifier d'autres voies réactionnelles que celui qui a été proposé par les chercheurs Hofmann, Löffler et Freytag, pour cette raison des calculs computationnels ont été effectués en utilisant les deux méthodes B3LYP/6-31+G(d,p) et HF/6-31G.

Trois chemins réactionnels ont été analysés, quelques résultats concernant les paramètres géométriques associés aux états de transition et aux états intermédiaires, ont été en accord avec des données expérimentales et théoriques dans la littérature.

Les méthodes QST2 et QST3, le calcul IRC et les profils de la SEP étaient respectivement très utiles pour déterminer les états de transition, confirmer leurs présence et unicité et comparer entre les trois chemins réactionnels.

La réaction en chaîne qui nécessite l'irradiation jusqu'à la fin du temps nécessaire pour la formation du produit finale, ne peut passer que par un intermédiaire cyclique à 6-chainons peut suivre un autre chemin réactionnel qui nécessite moins d'énergie.

La possibilité de passer par un intermédiaire bi-cyclique avec la cyclisation direct et le départ d'HCl, est une proposition à exclure car elle nécessite plus d'énergie vue le gêne stérique que présente l'état de transition de cette voie.

Après cette étude réalisée par les deux méthodes DFT et HF, on a déduit que la méthode B3LYP n'était pas avantageuse pour la détermination de l'état de transition. En revanche, la méthode HF/6-31G nous a permis de déterminer l'état de transition de l'étape déterminante pour notre mécanisme.

Les analyses des grandeurs thermodynamiques et le calcul des énergies de dissociation, ont confirmé la fiabilité du mécanisme qu'on a proposé.

Références Bibliographiques

- [1] P. Meo, F. D'Anna, M. Gruttadauria, S. Riela, R. Noto, *J.Tetrahedron*, 2004, 60, p9099-9111.
- [2] J. Yi, Y. Zhang, H. Cong, S. Xue, Z. Tao, *J.Mol.Structure*, 2009, 933, p112-117.
- [3] G. A. Linde , A. L. Junior, E. V. de Faria, *Food Research International*, 2009, 42, p814–818.
- [4] G. A. Linde , A. Laverde Junior, E. V. de Faria, *Food Research International*, 2010, 43, p187-192.
- [5] M. Sunnie, P. Maren, B. Mu-Hyun, D. Clemmer, *Acta Crystallogr. C*, 2005, 61, p506-508.
- [6] Y. Sheena Mary, L. Ushakumarib, B. Harikumarc, H. Tresa Varghesed, C. Yohannan Panicker, *J. Iran. Chem. Soc*, 2009, 6, p138–144.
- [7] L. Kegang, H. Daniel, W. Wolf-D, *Syn let*, 2007, 14, p2298–2300.
- [8] L. Yu, H. Bao-Hang, L. Bin, Z. Yi-Min, et al, *J. Org. Chem*, 1998, 63, p1444–1454.
- [9] R. Periasamy, S. Kothainayaki, R. Rajamohan, K. Sivakumar, *Carbohydr. Polym*, 2014, 114, p558-566.
- [10] G. Mariappan, N. Sundaraganesan, *Spectrochim. Acta A*, 2014, 117, p604–613.

- [11] P. Tarakeshwar, S. Manogaran, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 1997, 417, p755-263.
- [12] M. Shukla, N. Srivastava, S. Saha, *J. Mol. Struct*, 2012, 1021, p153–157.
- [13] O.R. Shehab, A.M. Mansour, *J. Mol. Struct*, 2013, 1047, p121–135.
- [14] C.P. Jasperse, D.P. Curran, T.L. Fevig, *Chem. Rev.* 1991, 91, p1237–1286.
- [15] P. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.* 1993, 93, p2091–2115.
- [16] I. Ryu, N. Sonoda, D.P. Curran, *Chem. Rev.* 1996, 96, p177–194.
- [17] A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* 2000, 100, p2771–2788.
- [18] G. Bar, A.F. Parsons, *Chem. Soc. Rev.* 2003, 32, p251–263.
- [19] A.E. Johnson, V.T. Perchyonok, *Curr. Org. Chem*, 2009, 13, p1705– 1725.
- [20] L. Stella, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1983, 22, p337-422.
- [21] Č. ŽIVORAD, *J. Serb. Chem. Soc*, 2005, 70, p289.
- [22] a) A.W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, 1883, 16, p558;
b) K. Löffler, C. Freytag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, 1909, 42, p3427.
- [23] S. Wawzonek, P. J. Thelan, *J. Am. Chem. Soc*, 1950, 72, p2118.
- [24] S. Wawzonek, M. F. Thelan, P. J. Thelan, *J. Am. Chem. SOC*. 1951, 73, p2806.
- [25] S. Wawzonek, T. P. Culbertson, *J. Am. Chem. SOC*, 1959, 81, p3367.
- [26] E. J. Corey, W. R. A. Hertler, *J. Am. Chem. SOC*, 1960, 82, p1657.

- [27] R. S. Neale, M. R. Walsh, *Ibid.* 1965, 87, p1255.
- [28] R. S. Neale, M. R. Walsh, N. L. Marcus, *J. Org. Chem*, 1965, 30, p3683.
- [29] S. Hammerum, C.B. Nielsen, *J. Phys. Chem. A*, 2005, 109, p12046.
- [30] L. Kürti, B. Czakó, *Elsevier Academic Press, Amsterdam u. a.* 2005, ISBN 0-12-429785-4, S, p208.
- [31] G. H. Coleman, G. E. Goheen, *J. Am. Chem. SOC*, 1938, 60, p730.
- [32] Y. L. Chow, T. W. Mojelsky, L. J. Magdzinski, *Can. J. Chem*, 1985, 63, p2197.
- [33] G. I. Nikishin, E. I. Troyansky, M. I. Lazareva, *Tetrahedron Lett*, 1985, 26, p3743.
- [34] C. Betancor, J. I. Concepcion, R. Hernandez, J. A. Salazar, E. Suarez, *J. Org. Chem*, 1983, 48, p4430.
- [35] P. DeArmas, R. Carrau, J. I. Concepcion, C. G. Francisco, R. Hernandez, J. A. Salazar, E. Suarez, *Tetrahedron Lett*, 1985, 26, p2493.
- [36] a) R. Hernandez, M. C. Medina, J. A. Salazar, E. Suarez, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, p2533.
- b) R. L. Dorta, C. G. Francisco, E. Suarez, *Chem. Commun.* 1989, 16, p1168.
- [37] M. J. Frisch, et al. GAUSSIAN 09, Revision A. 02; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
- [38] Gauss View, Version 5, Ray Dennington, Todd Keith and John Milam, Semichem Inc., Shawnee MissionKS, 2009.

- [39] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, 98, p5648–5653.
- [40] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, 37, p785–789.
- [41] H. Eyring, *J. Chem. Phys.*, 1935, 3, p107-115.
- [42] C. MICHEL, *Grenoble*, 2007, p 31-32
- [43] C. Peng, P.Y. Ayala, H.B. Schlegel, M. J. Frisch, *J. Comput. Chem*, 1996, 17, p49-56.
- [44] H. Eyring, M. Polanyi, *J. Phys. Chem*, 1931, 12, p279.
- [45] J. Petre, W. Atkins, *Chimie physique. de Boeck université S. A.*, Paris, 2000, 831, p832.
- [46] C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *An J. Chem. Phys*, 1989, 90, p2154-2161.
- [47] R. S. Neale, M. R. Walsh, N. L. Marcus, *J. Org. Chem*, 1965, 30, p3683.
- [48] ŽIVORAD. ČEKOVIĆ, *J. Serb. Chem. Soc*, 2005,70, p289.
- [49] a) X. Hong, Y. Liang, A. K. Griffith, et al, *Chem. Sci.* 2014, 5, p471- 475
b) N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, p15046-15047.
- [50] A. Hunt, *Dictionary of Chemistry, TAYLOR & FRANCIS*, 2013, p159.
- [51] P. C. Champe, R. A. Harvey, D. R. Ferrier, *Biochemistry, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS*, 2011, p70-71.

- [52] J. Jack. Li, Name Reactions in Heterocyclic Chemistry, *JOHN WILEY & SONS*, 2005, p89.
- [53] ŽIVORAD ČEKOVIĆ, *J. Serb. Chem. Soc*, 2005, 70, p303-304
- [54] S. BLANKSBY & G. B. ELLISON, *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, p255-263
- [55] B. M. Rice, S. Sahu, F. J. Owens, *J of molecular structure (Theochem)*, 2002, 583, p69-72.
- [56] Jinshan Li, *Journal of hazardous Materials*, 2010, 174, p728-733.
- [57] E. G. Lewars, *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of molecular and Quantum Mechanics*, 2nd edition, p33-34.

Conclusion générale

Le présent travail est basé sur l'étude théorique de deux systèmes moléculaires : le complexe d'inclusion L-Pro/ β -CD et la réaction de HLF.

En premier, la formation du complexe d'inclusion de stœchiométrie 1:1 a été traitée par différents niveaux de calcul. Le processus d'inclusion a été réalisé par la méthode semi empirique PM3 pour localiser les minimums énergétiques des deux orientations A et B montrant que l'orientation A est énergétiquement la plus favorable. Ensuite, les structures générées du calcul PM3 sont soumises à des optimisations successives par les deux méthodes ONIOM2 et B3LYP/3-21G+. Après avoir obtenu des structures optimisées, les paramètres géométriques de L-Pro ont été calculés et comparés avec des résultats expérimentaux présentant une déformation de la proline après inclusion dans la β -CD. Aussi, une analyse NBO, a été effectuée pour quantifier les interactions intermoléculaires responsables de formation du complexe étudié ; la formation des liaisons hydrogène est l'une des interactions prédominante dans la stabilisation de ce complexe.

Pour supporter les résultats théoriques de l'inclusion, le complexe L-Pro/ β -CD a été préparé et caractérisé expérimentalement par les deux techniques spectroscopiques UV visible et IR. Les deux spectres d'absorption UV visible et IR obtenus expérimentalement sont comparés avec ceux calculés.

La deuxième partie de ce travail est réservé à l'étude de la réaction de HLF, les deux méthodes quantiques B3LYP/6-31G et HF/6-31G ont été sélectionnées pour suggérer un mécanisme de cette réaction. Le profil énergétique a été illustré et discuté par les deux méthodes proposées ainsi que les différents états de transitions ont été localisés.

Un regard pour l'avenir...

Nous envisagerons dans la continuité de nos travaux d'appliquer nos connaissances dans ces domaines pour tenter d'étudier les mécanismes suivis dans la synthèse des dérivés de la quinoléine qui ont des propriétés thérapeutiques et qui sont en cours d'élaboration et d'analyse spectroscopiques au sein de notre laboratoire et d'améliorer leur propriétés et leur biodisponibilité en utilisant des molécules complexantes.

Nous nous intéressant dans la poursuite de notre recherche, de l'étude computationnelle des mécanismes réactionnels, et de la synthèse de nouvelles molécules à intérêt biologique et thérapeutique et d'analyser ainsi ces propriétés en utilisant les méthodes QSAR.

Annexe :
Aspects Théoriques
De La Modélisation Moléculaire

I- Introduction

Les sciences de la matière ont trouvé leur fondation depuis la fin du XIX^e siècle dans la théorie atomique. [1] Le chimiste s'appuie sur une représentation atomistique et moléculaire des processus mis en jeu pour obtenir des descriptions microscopiques, des concepts de la thermodynamique, de la cinétique chimique, de la spectroscopie, de la cristallographie, de la physique de solide, etc., qui autorisent la prédiction de plusieurs propriétés électroniques ainsi que le calcul de la structure électronique d'un système.

En utilisant les méthodes de la chimie quantique, on peut minimiser l'énergie totale en fonction de paramètres structuraux et obtenir la structure la plus stable des composés étudiés. Ces méthodes permettent aussi l'interprétation des résultats expérimentaux, et la prédiction des propriétés pour lesquelles aucune expérience n'a pu encore fournir d'information.

II- Méthodes de la chimie quantique

La chimie quantique consiste en l'utilisation de méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger indépendante du temps. [2] L'équation de Schrödinger, non relativiste et indépendante du temps décrivant la structure électronique d'une molécule peut s'écrire comme suit :

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

Avec E l'énergie totale, valeur scalaire, et \hat{H} l'opérateur hamiltonien agissant sur la

fonction d'onde Ψ est la somme de l'opérateur énergie cinétique T et de l'opérateur énergie potentielle V :

$$\hat{H} = T + V$$

$$\hat{H} = T_e + T_N + V_{eN} + V_{ee} + V_{NN} \dots\dots\dots(2)$$

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^{N_a} -\frac{1}{2M_a} \nabla_a^2 + \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{a=1}^{N_a-1} \sum_{b>a}^{N_a} \frac{Z_a Z_b}{r_{ab}} - \sum_{a=1}^{N_a} \sum_{i=1}^n \frac{Z_a}{r_{ai}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}}$$

Où les deux premiers termes correspondent aux opérateurs énergies cinétiques associées respectivement aux noyaux et aux électrons, le terme suivant est associé à l'interaction noyaux-noyaux et les deux derniers termes sont, dans l'ordre, les interactions noyaux-électrons et entre électrons.

Il n'est cependant pas possible de résoudre rigoureusement une telle équation, mis à part pour des systèmes mono-électroniques. De ce fait des approximations ont donc dû être introduites dans la théorie quantique afin de pouvoir résoudre cette équation de façon approchée.

L'approximation de Born-Oppenheimer [2,3] permet de séparer le mouvement des électrons de celui des noyaux en se basant sur le fait que les électrons sont beaucoup plus légers et qu'ils bougent donc beaucoup plus rapidement que les noyaux.

Les électrons sont ainsi considérés comme se déplaçant dans un champ moyen créé par des noyaux immobiles, et sont donc soumis à un potentiel nucléaire statique.

L'équation de Schrödinger à n électrons et à N noyaux peut ainsi être séparée en une partie nucléaire et une partie électronique. Puisque la fonction d'onde nucléaire dépend uniquement des coordonnées des noyaux, la fonction d'onde électronique sera alors calculée pour une position donnée des noyaux et dépendra de paramètres liés aux coordonnées nucléaires. [4]

Donc l'hamiltonien du système dans ce cadre s'écrit sous la forme suivante :

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{a=1}^{N_a-1} \sum_{b>a}^{N_a} \frac{Z_a Z_b}{r_{ab}} - \sum_{a=1}^{N_a} \sum_{i=1}^n \frac{Z_a}{r_{ai}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \dots\dots\dots(4)$$

La valeur propre E de cette équation correspond à l'énergie totale du système et contient l'énergie cinétique (T) des électrons, l'énergie d'interaction (V_{Ne}) entre les noyaux et les électrons, les énergies de répulsion électronique et nucléaire (V_{ee}) et (V_{NN}), où l'hamiltonien électronique \hat{H}_{el} est l'hamiltonien associé à une géométrie nucléaire fixée et donnée par :

$$\hat{H}_{el} = - \sum_{i=1}^n \frac{\nabla_i}{2} - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \dots\dots\dots (5)$$

Le terme de l'énergie de répulsion électron-électron dans l'équation (5) est un opérateur biélectronique alors que les deux premiers sont mono-électroniques, ce qui pose une difficulté pour le traitement de la fonction d'onde électronique Ψ_e [5,6] ce qui nous donne accès à **l'approximation orbitale**.

La fonction d'onde électronique Ψ_e est une fonction des coordonnées de tous les électrons du système. Si on choisit par commodité un système à 2n nombre d'électrons, Ψ est une fonction à (2n)×3 variables que l'on note $\Psi(1,2,\dots,2n)$.

L'approximation orbitale, introduite par Hartree en 1928 [5,6], consiste à découpler les $2n$ électrons en développant la fonction $\Psi(1,2,\dots,2n)$ en un produit de $2n$ fonctions monoélectroniques de sorte que :

$$\Psi(1,2,\dots,2n) = \prod_{i=1}^{2n} \phi_i(i) \dots\dots\dots(6)$$

Où l'indice i désigne l'orbitale i .

La fonction d'onde n'a cependant pas de terme décrivant le spin car celui-ci est absent de l'hamiltonien électronique. Pour décrire complètement la distribution des électrons, la coordonnée de spin s doit donc être introduite, et celle-ci prendra les valeurs $+1/2$ ou $-1/2$. La fonction d'onde de spin pour le spin aligné le long de l'axe (+)z sera $\alpha(s)$ et celle pour le spin aligné le long de (-)z sera $\beta(s)$.

La fonction d'onde électronique est donc composée d'une partie spatiale, l'orbitale, et d'une partie de spin. La fonction ϕ est ce que l'on appelle une spin-orbitale et on l'écrit :

$$\phi(r,s) = \chi(r)\eta(s) \dots\dots\dots(7)$$

Avec : r et s sont respectivement les coordonnées d'espace et de spin. Pour un système à $2n$ électrons la fonction d'onde polyélectronique Ψ la plus simple s'écrit sous la forme d'un produit de spin-orbitales:

$$\Psi = \phi_1(1) \cdot \phi_2(2) \cdot \phi_3(3) \cdot \dots \cdot \phi_{2n}(2n) \dots\dots\dots(8)$$

Cette fonction ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons et le principe d'exclusion de Pauli [7]. Celui-ci a montré que pour les fermions (particules à spin $1/2$), une spin-orbitale doit être antisymétrique par rapport à la permutation impaire des coordonnées d'espace et de spin. En permutant deux électrons il vient, par exemple :

$$\Psi(1, 2, \dots, k, \dots, 2n) = - \Psi(1, k, \dots, 2, \dots, 2n) \dots\dots\dots(9)$$

Cette fonction obéit au principe de Pauli qui impose à deux électrons de ne pas occuper la même spin-orbitale, ainsi qu'à l'indiscernabilité des électrons.

Hartree et Fock ont généralisé ce concept en montrant que le principe d'exclusion de Pauli est respecté si l'on écrit la fonction d'onde sous la forme d'un déterminant construit à partir de n spin-orbitales [8,9] ; on obtient alors ce qui est connu sous le nom de « **déterminant de Slater** » :

$$\Psi_{\text{Determinant}} = \frac{1}{\sqrt{2n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \dots & \phi_{2n}(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \dots & \phi_{2n}(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(2n) & \phi_2(2n) & \dots & \phi_{2n}(2n) \end{vmatrix} \dots\dots\dots(10)$$

Les variables x_i représentent ici les coordonnées d'espace et de spin. $1/\sqrt{2N!}$ est le facteur de normalisation ; 2n étant le nombre d'électrons.

Le problème consiste alors à rechercher les meilleures spin-orbitales conférant l'énergie la plus basse possible au système.

Pour évaluer les orbitales moléculaires, il faut savoir les quantifier en les exprimant sous des formes mathématiques analytique et numérique. Pour cela nous choisissons une base de projection. Dans ce modèle la base est constituée par les orbitales atomiques et la fonction d'onde moléculaire est une "**Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques**" [10]

$$\underbrace{\Psi_i}_{\text{orb.mol.}} = \sum_{\mu} a_{\mu i} \underbrace{\phi_{\mu}}_{\text{orb.atomiques}} \dots\dots\dots(11)$$

Où les coefficients $a_{\mu i}$ dans l'extension sont les éléments d'une matrice A.

II-1- La méthode Hartree-Fock :

Les méthodes Ab-initio n'utilisent aucune information empirique, sauf pour les constantes physiques fondamentales, telles que la masse de l'électron, la constante de Planck, la célérité de la lumière etc. et ne sont donc pas limitées à une classe spécifique de systèmes. On tient compte de tous les électrons de la molécule ou du solide et on vise une solution rigoureuse de l'Hamiltonien.

La méthode Hartree-Fock est la méthode ab initio la plus simple, incluant un terme d'échange électronique, utilisée pour le calcul de structure électronique. La répulsion électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte, seul son effet moyen est inclus. On parle d'approximation du champ moyen [11] qui consiste à remplacer l'interaction d'un électron

avec les autres électrons par son interaction avec un champ moyen crée par la totalité des autres électrons. Ici l'opérateur de Fock F dépend implicitement des solutions Ψ_i [12]:

$$F \Psi_i = \varepsilon_i \Psi_i \dots F \dots \dots \dots (12)$$

L'opérateur de Fock mono-électronique s'écrit comme suit:

$$F = \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla_{r_i}^2 + V_{en}(r_i) + \sum_j J_j - K_j \dots \dots \dots (13)$$

Le premier terme correspond à l'énergie cinétique de l'électron et le deuxième décrit le potentiel électrostatique entre cet électron et le(s) noyau(x) immobiles. L'opérateur coulombien J_j représente le potentiel moyen créé par les (n-1) électrons et l'opérateur d'échange K_j correspond à la correction à ce potentiel due à l'antisymétrie.

En outre, on peut considérer plusieurs variantes pour la méthode HF [13] :

- **Hartree-Fock Restreint (RHF):** C'est la méthode HF avec contrainte de spin, elle concerne les systèmes à couches électroniques complètes. Les orbitales moléculaires sont doublement occupées, par un électron α (spin up) et un électron β (spin down) formant une paire. Ils définissent les états électroniques singulets.

- **HF sans contraintes de spin:** Pour les systèmes à couches électroniques incomplètes, on distingue:

- a- **Restricted Open-Shell HF (ROHF):** Mêmes OA pour différents spins. Certains des spins sont non appariés

- b- **Unrestricted HF (UHF):** Calculs séparés des orbitales α et β .

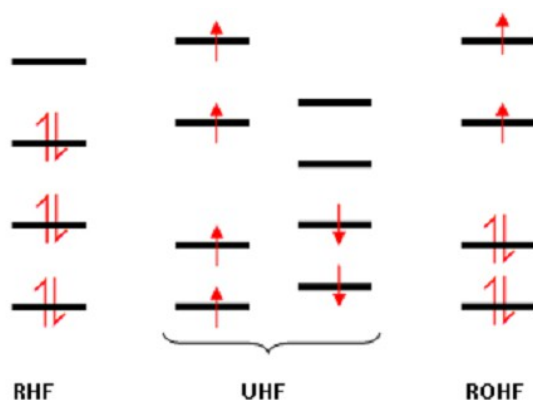


Figure 1. La Configurations électronique dans les méthodes RHF, UHF, ROHF

II-2- La méthode de la Théorie de la fonctionnelle de la densité :

La théorie de la fonctionnelle de la densité ou DFT (Density Functional Theory) constitue actuellement l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques de la structure électronique de la matière. Elle trouve ses origines dans le modèle développé par Thomas et Fermi à la fin des années 1920, néanmoins il faudra attendre le milieu des années 60 et les contributions de Hohenberg, Kohn et Sham [14,15] pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode DFT.

La DFT a beaucoup de points communs avec celles des Ab-initio sauf qu'elle inclue les termes de corrélations électroniques en plus de ceux d'échange ainsi que l'utilisation de la densité électronique $\rho(r)$ en tant que quantité de base pour les calculs au lieu de la fonction d'onde multiélectronique ψ . Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de $3N$ variables (où N est le nombre de particules du système), la densité est seulement fonctions de 3 variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter.

D'après le théorème de Hohenberg-Kohn [14], l'énergie totale peut être exprimée uniquement en fonction de la densité électronique.

Une autre simplification du calcul est le fait que la DFT n'exige qu'une minimisation du potentiel d'énergie $E[\rho(r)]$ au lieu de chercher la solution exacte de l'équation de Schrödinger comme c'est le cas dans les méthodes ab-initio. L'énergie électronique du système moléculaire est répartie en différents termes énergétiques selon l'équation (14) [16]:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \dots\dots\dots(14)$$

E^T représente la contribution en énergie cinétique, E^V est l'énergie potentielle due aux interactions électron-noyau, la répulsion inter-électroniques est évalué par le terme E^J . La somme de ces trois termes décrit l'énergie classique d'une distribution électronique, alors que le terme E^{XC} comprend à la fois, l'énergie d'échange due au spin électronique et l'énergie de corrélation dynamique induite par le mouvement des électrons individuels.

L'évaluation de l'énergie échange-corrélation E^{XC} est obtenue en combinant une fonctionnelle d'échange et une fonctionnelle de corrélation. Les fonctionnelles les plus

fréquemment utilisées en théorie DFT sont la fonctionnelle d'échange développée par Becke [17], notée B88, la fonctionnelle de corrélation LYP (Lee, Yang, Parr) [18] et la fonctionnelle hybride B3LYP [19] qui signifie Becke-3paramètres-Lee, Yang, Parr.

II-3- Les Bases d'orbitales atomiques :

Les méthodes Ab-initio et DFT nécessitent l'utilisation d'un ensemble de fonction de base (basis set) à partir duquel on définit l'ensemble des orbitales moléculaires du système chimique étudié (méthode LCAO). Les orbitales atomiques ont généralement la forme d'orbitales de type Slater (**STO**) qui s'écrivent dans leur forme générale [20]:

$$\Phi_{n,l,m}^s = N r^{n-1} e^{-\alpha r} Y_{l,m}(\theta, \varphi) \dots\dots\dots(15)$$

Où :

r, θ, φ : coordonnées sphériques qui repèrent la position de l'électron par rapport au noyau.

n, l, m : respectivement les nombres quantiques principal, azimutal et magnétique.

α : constante déterminée à l'aide des règles empiriques.

$Y_{l,m}(\theta, \varphi)$: harmonique sphérique de la partie angulaire des solutions de l'équation de Schrödinger pour les atomes hydrogénoïdes.

Le produit des orbitales de Slater est difficile à calculer à cause de la présence du terme $e^{-\alpha r}$. Une solution proposée par Boys consiste à développer ce terme sur une base de fonctions gaussiennes, ces fonctions sont des puissances de X, Y, Z multiplié par $e^{-\zeta r^2}$:

$$\Phi_{i,j,k}^G(x, y, z) = N X^i Y^j Z^k e^{-\zeta r^2} \dots\dots\dots(16)$$

Où i, j, k sont des nombres entiers simulant les nombres quantiques n, l, m .

N est le facteur de normalisation et ζ est l'exposant de la gaussienne.

En effet, le produit de deux orbitales de type gaussien (**GTO**) centrées sur deux atomes différents A et B , est équivalent à une gaussienne unique, centrée sur un point du

segment [AB]. Le calcul des intégrales multicentriques se ramène donc à une intégrale monocentrique facilement calculable. La précision des résultats dépend évidemment du nombre de gaussiennes utilisées dans le développement d'une orbitale atomique.

Le plus petit ensemble de fonctions de base est appelée STO-3G (*base minimale*) ; il utilise seulement une STO avec les orbitales s pour les atomes d'hydrogènes et des orbitales s et p pour les autres atomes, la STO est alors développée en trois GTO :

$$\Phi = d_1 e^{-\zeta_1 r^2} \cdot d_2 e^{-\zeta_2 r^2} \cdot d_3 e^{-\zeta_3 r^2} \dots \dots \dots (17)$$

Où d_1 , d_2 et d_3 sont des coefficients.

Dans le but d'améliorer la qualité des résultats Pople et collaborateur ont développés l'ensemble de base « split-valence » [21] **3-21G**, **4-31G** et **6-31G** où le premier chiffre désigne le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales de cœur (les électrons des couches internes). Les orbitales de valences sont représentées par deux fonctions qui sont composées du nombre de gaussienne indiquée dans la seconde partie de la dénomination de la base; par exemple dans l'ensemble 6-31G, l'orbitale des couches internes est développé dans une série de six GTO, tandis que les orbitales de valence sont développées dans une série de trois GTO pour la première orbitale et une GTO pour la deuxième orbitale.

Une autre amélioration consiste en l'addition de *fonctions de polarisations*, la dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (exemple 6-31G*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajouté est explicitement donné : 6-31(d). La base 6-31G* ou 6-31G(d) signifie ainsi qu'un jeu de fonctions p a été ajouté à tous les atomes non-hydrogène dans la molécule, alors que 6-31G** ou 6-31G (p, d) signifie qu'un jeu de fonctions p a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions d ont été ajoutées aux autres atomes.

Pour les anions et les composés riches en électrons, il est recommandé d'ajouter les *fonctions de diffusion* (indiquées par +) à l'ensemble des fonctions de base. Ainsi l'ensemble le plus fréquemment utilisé est le 6-31G+ qui rajoute les fonctions de diffusion s et p aux atomes non-hydrogènes et le 6-31G++, qui rajoute les fonctions p aux atomes hydrogènes [22].

II-4- Méthodes semi-empiriques.

Dans un calcul ab-initio la plus grande proportion du temps de calcul est invariablement pour l'évaluation des intégrales. Le nombre d'intégrales à évaluer augmente rapidement d'environ N^4 , où N est le nombre de fonctions de base des orbitales atomiques. La voie la plus évidente pour réduire le temps de calcul nécessaire pour évaluer ces intégrales est de négliger un certain nombre ou encore de les approximer d'une manière efficace, c'est la principale motivation des méthodes semi-empiriques.

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.

L'une des méthodes semi-empirique les plus connus est la méthode "PM3" acronyme de Parametric Model number 3 [23]: elle est paramétrisée par un plus grand nombre de données atomiques de sorte à reproduire plus de propriétés moléculaires. La précision des prédictions thermochimiques est meilleure avec PM3. Les méthodes semi-empiriques offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier (les biomolécules).

II-5- La théorie de l'état de transition

L'étude de la stabilité de certaines molécules et la sélectivité des réactions chimiques est toujours sujet à débat en chimie organique. La chimie quantique offre la possibilité d'étudier la sélectivité, la réactivité chimique et le mécanisme réactionnel.

La théorie de l'état de transition (TET) développée en 1935 par Eyring [24, 25] est la théorie la plus largement utilisée pour le calcul des vitesses des réactions. La popularité de TET est due à leur simplicité et utilité pour la tendance de corréler les vitesses des réactions en termes d'interpréter les quantités. Cette théorie affirme que les réactifs (état initial) doivent

passer par un état de transition sous forme d'un complexe active avant de former les produits (état final), et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe active. La barrière d'activation est calculée par :

$$E_a = E_{ET} - E_{r \text{ actifs}} \dots\dots\dots (18)$$

II-5-1- La Surface d'énergie potentielle

La surface d'énergie potentielle précise les chemins dans lesquels l'énergie du système moléculaire varie avec un changement dans les structures des molécules. Dans ces chemins la surface d'énergie potentielle est une relation mathématique entre la structure moléculaire et l'énergie résultante.

Par exemple pour une molécule diatomique, la surface d'énergie potentielle peut être représentée par un tracé bidimensionnel avec la distance internucléaire sur l'axe des x et l'énergie de chaque longueur de liaison sur l'axe des y, dans ce cas la surface d'énergie potentielle est une courbe. Pour les systèmes à taille élevée la surface possède plusieurs dimensions égales aux degrés de liberté dans la molécule.

Chaque point dans la SEP représente une structure moléculaire particulière, la hauteur de la surface à ce point correspond à l'énergie de cette structure. Dans une SEP on distingue :

- Un minimum local : correspondant au point plus faible dans une région limitée.
- Un minimum global ; le point d'énergie plus faible dans la surface.
- Des maximums : états de transition ou des point de scelle d'ordre-2 [26].

Différents minimums correspondents aux différents conformations ou isomères de la molécule.

Dans les deux minimums et le point de scelle, la première dérivée de l'énergie (connue comme gradient) est égal à zéro. Le gradient est le négative des forces (les dérivées de l'énergie) sont aussi égales à zéro dans ces points. Les points dans la surface où les forces égales à zéro sont nommés points stationnaires.

II--5-2- Caractérisation des points stationnaires

Une optimisation ne détermine pas la nature du point stationnaire découvert. Pour décrire celui-ci, il faut calculer la fréquence de la géométrie optimisée. Ces calculs permettront de dégager tout un ensemble d'information : les fréquences, les intensités, les modes normaux correspondants, l'énergie point zéro de la structure et diverses propriétés thermochimiques. Les fréquences inférieures à zéro sont appelées fréquences imaginaires. Le nombre de fréquence imaginaire définit le type de point stationnaire auquel correspond la structure moléculaire donnée, par définition, une structure comptant n fréquences imaginaires est un point de selle d'ordre n . Ainsi, le minimum n'aura aucune fréquence imaginaire, et une structure de transition ordinaire aura une seule fréquence imaginaire puis qu'il s'agit d'un point de selle de premier ordre.

La Corrections au point zéro (ZPE) :

L'approximation de Born-Oppenheimer donne une énergie inférieure à l'énergie réelle du système étudié et cela parce que le programme de calcul négligera les mouvements des noyaux. L'énergie ainsi obtenue doit être corrigée en ajoutant à cette valeur l'énergie du système au point zéro absolue définie comme suit:

$$ZPE = \sum \left(\frac{1}{2} \right) h \nu_i \dots\dots\dots (19)$$

Tel que h est la constante de Planck et ν_i les fréquences vibrationnelles.

II-6- Les méthodes de la solvation : « continuum solvation »

La majorité des réactions chimiques et biologiques ont cependant lieu en solution, et le désir du chimiste théorique est donc celui de pouvoir posséder et utiliser des modèles permettant de tenir compte des effets due au solvant.

La méthode la plus sophistiquée, est dénommée « Polarizable Continuum Model » (PCM) a été développée par Tomasi et ses collaborateurs [27, 28,30]; celle-ci permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en une sorte de mosaïque constituée de petits polygones sphériques.

L'interaction électrostatique entre le soluté et le solvant est dans ce cas décrit par un ensemble de charges ponctuelles polarisables, placées au centre de chaque petit "morceau". Ce modèle est donc beaucoup plus versatile en termes de description réaliste de la cavité et

plus précis en ce qui concerne l'énergie due à l'interaction électrique entre le soluté et le milieu environnant.

La méthode PCM place ainsi le soluté dans une cavité formée par l'union de sphères centrées sur chaque atome et le potentiel électrostatique du soluté est décrit par la production d'une charge apparente (de surface) sur la surface de la cavité. Le traitement par ordinateur divise la surface en petits morceaux sur lesquels la charge (et sa contribution au gradient) est évaluée.[27,28, 29-32]

III- La méthode hybride ONIOM:

Récemment, diverses approches théoriques ont été développées pour dépasser le compromis entre la taille du système, précision des résultats et le coût computationnel. L'une de ces approches consiste à utiliser les méthodes hybrides dites QM/MM (Quantum Mechanics / Molecular Mechanics) qui permettent de combiner le traitement quantique du cœur moléculaire actif avec un traitement classique des constituants encombrants, d'autres méthodes hybrides peuvent également combinée QM avec QM, ou plus de deux méthodes computationnelles différentes.

Actuellement, la plus importante et la plus utilisée est la méthode ONIOM (our **O**wn **N**-layer **I**ntegrated molecular **O**rbital and molecular **M**echanics) développée par Morokuma et al [33,34]. Cette méthode hybride peut en général partager le système en deux ou trois couches, similaire aux couches d'un oignon. Dans un système à 2 couches, on parle de l'hybride ONIOM2, qui est aussi notée ONIOM (QM:MM) ou ONIOM (QM:QM') selon les niveaux de théorie combinés.

Dans cette méthode l'énergie totale est obtenue à partir de trois calculs indépendants:

$$E^{ONIOM} = E (high, model) + E (low, real) - E (low, model) \dots \dots \dots (20)$$

"high" et "low" correspondent respectivement au niveau de théorie supérieur et inférieur, "real" correspond au système réel contenant tous les atomes et calculé au niveau bas et "model" au système modèle représentant la partie active traité au niveau supérieur et qui doit être aussi traité au niveau inférieur.

Ainsi, la différence entre les deux derniers termes $E (low,real) - E (low,model)$ permet à la fois, la description de la région de bas niveau ainsi que l'interaction entre les deux régions considérées [35].

IV- L'analyse NBO :

Le concept d'orbitale « naturelle » a été initialement introduit par Löwdin [36], qui a défini l'orbitale naturelle comme un ensemble de fonctions d'onde mono-électroniques orthonormées $\Phi_i (r)$ qui sont les représentants intrinsèques de la fonction d'onde du système à n électrons $\Psi (1, 2, \dots n)$.

Mathématiquement, ces orbitales naturelles sont considérées comme fonctions propres de Ψ et peuvent donc être les meilleures fonctions d'onde possibles pour décrire la densité électronique du système moléculaire.

Ce type d'orbitales liantes naturelles NBO (Naturel Bond Orbitals) fournit une image plus précise de la structure de Lewis, car tous les détails des orbitales (coefficient de polarisation, hybridation, ...etc) sont mathématiquement choisis d'une manière à inclure le pourcentage de la densité électronique le plus élevé possible.

En accord avec l'imagination simple d'une orbitale liante [37], chaque liaison Ω_{AB} est écrite sous forme de deux orbitales hybrides NHOs, h_A et h_B centrées sur les atomes A et B.

$$\Omega_{AB} = a_A h_A + b_B h_B \dots \dots \dots (21)$$

Avec a_A et b_B correspondent aux coefficients de polarisation qui vérifient la règle :

$$a_A + b_B = 1 \dots \dots \dots (22)$$

Cette liaison varie légèrement de la forme covalente ($a_A = b_B$) vers la forme ionique ($a_A \gg b_B$). Pour compléter l'espace de valence, chaque orbitale liante Ω_{AB} doit être couplée avec une orbitale anti liante orthogonale Ω_{AB}^c de la forme:

$$\Omega_{AB}^c = b_B h_A - a_A h_B \dots \dots \dots (23)$$

De cette manière, l'orbitale NBOs de type donneur de Lewis est complétée par une NBOs de type accepteur non-Lewis qui est formellement vide selon la structure idéale de Lewis. Alors que l'orbitale n_A , qui désigne le doublet libre (LP) mono-centrique est composée d'une seule orbitale NBOs normalisée :

$$n_A = h_A \dots\dots\dots (24)$$

Pour ne pas confondre l'orbitale polaire Ω_{AB} où ($a_A \gg b_B$) avec l'orbitale n_A où ($a_A = 1, b_B = 0$), le programme NBO identifie la liaison Ω_{AB} comme un doublet libre n_A lorsque plus de 95% de la densité électronique sont localisées sur l'atome A ($a_A^2 \geq 0.95$).

Les orbitales anti-liantes Ω_{AB}^i sont jugées les plus importantes du fait qu'elles contribuent à la stabilisation de résonance, les liaisons hydrogènes intermoléculaires et plusieurs autres formes d'interactions de type donneur-accepteur dans les systèmes supramoléculaires. C'est grâce aux valeurs d'énergies associées à ces types d'orbitales qu'il est devenu possible de comprendre et d'expliquer des phénomènes importants tels que la non-covalence et la délocalisation. L'orbitale anti-liante de Rydberg « r_A » est mono-centrique et présente une population nettement négligeable par rapport aux autres orbitales de type non-Lewis.

L'énergie de stabilisation associée à l'interaction $\sigma_{AB} \rightarrow \sigma_{AB}^*$ (donneur- accepteur) est estimée par la théorie de perturbation du second ordre suivante [38] :

$$\Delta E_{\sigma\sigma^*}^2 = -2 \frac{\langle \sigma | \hat{F} | \sigma^* \rangle^2}{\epsilon_{\sigma^*} - \epsilon_{\sigma}} \dots\dots\dots (25)$$

Où \hat{F} est l'opérateur de Fock et ($\epsilon_{\sigma}, \epsilon_{\sigma^*}$) sont les énergies des orbitales NBOs. Comparé à l'orbitale liante « «NBOs » la contribution à l'énergie de stabilisation de l'orbitale anti-liante est généralement inférieur à 1%, ce qui prouve la dominance des composantes de types Lewis dans la formation de la liaison. Les orbitales associées à un effet de délocalisation sont décrites comme « donneur-accepteur », « transfert de charge » ou « base de Lewis-acide de Lewis ».

V- Logiciels utilisés

Pour la construction des molécules et des complexes d'inclusions on a utilisé le programme **HyperChem8.0.6** pour windows [39] et le module **Chem3D** implémenté dans le software **ChemBioOffice 2010**.

HyperChem8.0.6 est un logiciel de modélisation moléculaire qui a été développé par auto-desk, INC (Ontario, Canada). Il offre la possibilité de plusieurs types de modélisation moléculaire. Il est capable de simuler n'importe quel module poly-moléculaire. Il contient aussi une grande base de donnée comportant : les acides aminés des acides nucléiques, et la banque de donnée des protéine de Brookhaven et cristallographique de Cambridge.

Tous les calculs ont été effectués en utilisant **Gaussian09** [40] et le **GaussView05** [41] comme interface de visualisation. Gaussian est capable de prédire plusieurs propriétés des molécules et des réactions, telles que : les structures et les énergies moléculaire, les orbitales moléculaires, le moment dipolaire, les charges atomique, les fréquences vibrationnelles, les chemins réactionnels...etc. Les calculs peuvent être réalisés dans le vide - gas phase – ou dans la solution en choisissant le solvant spécifique, quel que soit dans leur état fondamental ou excité. Il peut être utilisé pour étudier des molécules et des réactions dans une large gamme de conditions, incluant les espèces stables et les composés difficiles ou impossible à observer expérimentalement, comme les intermédiaires à courte durée de vie ou les états de transition. Il peut ainsi faire des études spectroscopiques en donnant les spectres : UV, IR et RMN.

GaussView est une interface graphique désignée à aider les l'utilisateur à préparer le fichier d'entrée –input file- qui doit être soumis à Gaussian pour commencer un calcul, et pour examiner graphiquement le fichier résultat –output- que Gaussian produit. il fournit trois avantages principaux pour les utilisateurs de **Gaussian** :

- GaussView nous permet de construire rapidement les molécules ainsi que les grands systèmes moléculaire, ensuite les faire tourner déplacer et agrandir avec des simples clicks de la souri. Il peut aussi importer des fichiers de molécules sous formats standard tels que les fichiers PDB (Protein Data Banck).
- Il facilite le lancement de beaucoup de type des calculs de Gaussian, via la préparation des fichiers input pour les méthodes avancées telles que ONIOM et les calculs QST2 et QST3 pour la recherche d'un état de transition.
- Finalement, GaussView nous a permis d'examiner les résultats de calcul en utilisant une variété des techniques graphique. Comme par exemple : les surfaces d'énergie, les chemins d'optimisation, l'animation des modes vibrationnelles, les spectres : IR-TF et UV-VIS.

Références Bibliographiques :

- [1] H. Toulhoat, *Techniques d'ingénieurs: modélisation moléculaire*. 2007, 3, J1011-1.
- [2] E. Schrodinger, *Ann. Phys.* 1926, 79, p361.
- [3] E. Schrodinger, *Ann. Phys.* 1926, 79, p489.
- [4] D. Born, J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys. Rev.* 1927., 84, p457.
- [5] D.R. Hartree, *Proc. Cambridge Philos.* 1928, 24, p89.
- [6] D.R. Hartree, *Proc. Cambridge Philos.* 1928, 24, p426.
- [7] W. Pauli, *Phys. Rev.* 1940, 58, p719.
- [8] J. C. Slater, *Phys. Rev.* 1930, 48, p35.
- [9] J. C. Slater, *Adv. Quantum Chem.* 1972, 6, p1.
- [10] R. S. Mulliken, *Phys. Rev.* 1928, 32, p69-89.
- [11] V. Minkine, B. Simkine, R. Minaev, "Théorie de la structure moléculaire ", Edition Mir, Moscou, 1982.
- [12] (a) D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 1928, 24, p89-110.
(b) V. Fock, *Zeitschrift für Physik*, 1930, 61, p126-148.
- [13] P. Chaquin, "Pratique de la Chimie Théorique" (*LCT-UPMC*).
- [14] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B*, 1964, 136, p864-871.
- [15] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.*, 1965, 140, p1133–A1138.
- [16] J. Pople, P. Gill, B. Johnson, *Chemical Physics Letters*, 1992, p557-560.
- [17] A. D. Becke, *Physical Reviews A*, 1988, 38, p3098-3100.
- [18] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B Condens. Matter.*, 1988, 37, p785-789.
- [19] F. Jensen, "*Introduction to Computational Chemistry*", 1999.

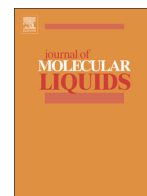
- [20] C. Slater, *Phys. Rev.*, 1930, 36, p57-64.
- [21] J. Pople, Quantum Chemical Models (Nobel Lecture), *Angewandte Chemistry International Edition*, 1999, 38, p1894-1902.
- [22] A-M. Sapse, *Oxford University Press*, 1998, p233.
- [23] (a) J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 1989, 10, p209-220.
(b) J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 1989, 10, p221-264.
- [24] H. Eyring, M. Polanyi, *J. Phys. Chem*, 1931, 12, p279.
- [25] H. Eyring. *J. Chem. Phys*, 1935, 3, p107.
- [26] J. A. Pople. M. Head-Gordon, D. J. Fox, K. Raghavachari, L. A. Curtiss, *J Chem Phys*, 1989, 90, p5622,.
- [27] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* 1994, 94, p2027.
- [28] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 1981, 55, p117.
- [29] K. Baldrige, A. Klamt, *J. Chem. Phys.* 1997, 106, p6622.
- [30] R. Cammi, J. Tomasi, *J. Comp. Chem.* 1995, 16, p1449.
- [31] A. Klamt, G. Schuurmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2.* 1993, p799.
- [32] M. Cossi, *J. Comp. Chem.* 1998, 19, p833.
- [33] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, *J. Phys. Chem.*, 1996, 100, p19357-19363.
- [34] S. Dapprich, I. Komaromi, K. S. Byun, K. Morokuma, M. J. Frisch, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 1999, 1-21, p461-462.
- [35] T. Vreven, K. Morokuma, *Annual Reports in Comp. Chem.*, 2006, 2, p35-51.
- [36] P. O. Löwdin, *Phys. Rev.*, 1955, 97, p1474-1489.
- [37] R.S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, 1935, 3, p573.
- [38] B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, Preuss. H, *Chem. Phys. Lett*, 1989, 157, p200.

[39] Hyperchem, Release 8.01 for windows 2002 Hypercube. Inc.

[40] M. J. Frisch, et al. GAUSSIAN 09, Revision A. 02; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.

[41] Gauss View, Version 5, Ray Dennington, Todd Keith and John Milam, Semichem Inc., Shawnee MissionKS, 2009.

L'Article



Review

A combined DFT and experimental study of proline/ β -cyclodextrin inclusion complex



Amal Zaboub^a, Fatiha Madi^{b,*}, Rachid Merdes^a, Messaouda Mohamedi^a, Leila Nouar^b

^a Laboratory of Applied Chemistry, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 08 Mai 1945, BP 401, Guelma, Algeria

^b Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 08 Mai 1945, BP 401, Guelma, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 August 2015

Received in revised form 24 January 2016

Accepted 25 January 2016

Available online xxxxx

Keywords:

B3LYP/3-21G⁺

Pro

β -CD

Absorption spectra

FTIR spectroscopy

ABSTRACT

The binding of the L-proline (Pro) amino acid with β -cyclodextrin (β -CD) was investigated theoretically by B3LYP/3-21G⁺ method and experimentally by UV–visible and FTIR techniques. Two modes of complexation were considered for studying such complex; in A complex the pyrrolidine ring of the guest was directed toward secondary hydroxyls of β -CD, while in B complex the pyrrolidine was directed toward primary one. Energetic analysis indicates that the formed complexes are stable and both host and guest were deformed after complexation. Electronic properties given by TD-DFT calculation and NBO analysis clearly demonstrate that a charge transfer was occurring between Pro and β -CD molecules.

© 2016 Published by Elsevier B.V.

Contents

1. Introduction	716
2. Material and molecular modeling	717
2.1. Preparation of the inclusion complex	717
2.2. Computational procedure	717
3. Results and discussion	717
3.1. Absorption spectral studies	717
3.2. FTIR spectroscopy	717
3.3. Molecular modeling	717
3.3.1. Energy	717
3.3.2. Geometrical parameters	720
3.3.3. Electronic properties	721
3.3.4. NBO analysis	722
3.3.5. Structure	722
4. Conclusion	722
Acknowledgments	722
References	723

1. Introduction

Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides with central hydrophobic cavities and hydrophilic exterior edges. Cyclodextrins are

composed of 5–12 α -(1–4)-linked D(+) glucopyranose units linked in macrocyclic ring. The most widely used (CDs) are α , β , and δ (CDs). The ability of β -CD to form inclusion complexes with different products is well known. In particular, β -CD has an internal cavity shaped like a truncated cone of about 8 Å deep and 6.0–6.4 Å in diameter. This cavity possesses a relatively low polarity that can accommodate guest organic molecules inside. The formation of inclusion complexes of organic

* Corresponding author.

E-mail address: fatiha_madi@yahoo.fr (F. Madi).

molecules with cyclodextrins is important for their pharmaceutical and technological applications [1–3].

The study of inclusion complexes of organic molecules with cyclodextrins (CDs) has attracted the interest of many experimental [4–6] and theoretical chemists during the past decades. Computational methods in combination with experimental techniques have been mainly focused on the conformational study of inclusion complex of natural CDs or their derivatives. At present, there are a great number of theoretical methods used in molecular modeling for supermolecular systems such as the complexes of CDs or their derivatives with guest molecules [7–9].

L-Proline (Pro), as an amino acid, contains an amino group and a carboxylic acid. Pro is the only naturally occurring amino acid with a secondary α -amino group, which explains its more basic character with respect to many other α -amino acids. Pro and its derivative are often used as asymmetric catalysts in organic reaction. Pro is an osmoprotectant and therefore is used in many pharmaceutical, biotechnological applications. In brewing, proteins rich in Pro combine with polyphenols to produce haze (turbidity) [10–11].

The proline can catalyze the reaction of aldol with various arom by formation of inclusion complex with β -cyclodextrin. Moreover, the formation of proline/cyclodextrin inclusion complex was studied experimentally but until now no theoretical of such complex was done to propose a model for the inclusion complex [12–13].

In this paper, we have investigated the inclusion processes of Pro into β -CD cavity experimentally and using a B3LYP/3-21G⁺ level of theory with the aim to give some insights about the geometry, electronic properties and the driving forces governing the formation of the inclusion complex.

2. Material and molecular modeling

2.1. Preparation of the inclusion complex

L-Proline (Pro) and β -cyclodextrin (β -CD) were purchased from Sigma and Aldrich chemical company and used as such. Solid L-Pro/ β -CD inclusion complex was prepared using co-precipitation method [14]. Briefly, β -CD (10^{-4} M) was dissolved in 50 ml of a mixture of ethanol and distilled water (10:90, v/v) at 55 °C on a hot plate. After cooling the solution to 35 °C, L-Pro (10^{-4}) was added to produce L-Pro/ β -CD complex (1:1). After that, the mixtures were stirred for 4 h at 35 °C and later maintained overnight at 4 °C. The cold precipitated L-Pro/ β -CD inclusion complexes were recovered by vacuum-filtration and then dried in a convection oven at 50 °C for 24 h. Finally, the inclusion complex was further analyzed using FT-IR, UV visible.

Absorption spectral measurements were carried out with Perkin Elmer instrument Lambda 25 UV-visible spectrometer in the range 190 nm–800 nm. The Fourier Transform infrared spectra were recorded for powdered samples of Pro, β -CD and Pro/ β -CD crystals using JASCO FT-IR Model 410 spectrophotometer by KBr pellet technique in the range of 400–4000 cm^{-1} . Band positions are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}).

2.2. Computational procedure

The initial structure of zwitterionic form of Pro was constructed using Hyperchem program [15]. The starting geometry of β -CD was taken from Chem-Office 3D ultra (version 10, Cambridge software). Then the two structures Pro and β -CD were optimized by B3LYP/3-21G⁺ level of theory [16].

The complex is formed by introducing the Pro in β -CD cavity according to two models illustrated in Scheme 1.

In all optimizations of the host, guest and inclusion complexes, the B3LYP/3-21G⁺ level of theory was used. The calculations and the analysis of results were done by Gaussview and Gaussian09 programs

respectively [17]. The calculations of maximum visible absorption of the studied complexes were performed by the TD-DFT method the solvent effects on the conformational equilibrium have been investigated using the PCM model for water ($\epsilon = 78.39$) as a solvent with B3LYP/3-21G⁺ method. Finally the natural bond orbital analyses (NBO) were applied as a powerful approach for the evaluation of the intermolecular interactions between β -CD and Pro molecules.

3. Results and discussion

3.1. Absorption spectral studies

UV-Vis technique has been widely applied to study inclusion complexes of cyclodextrins for the determination of constant stability [18, 19]. In our study we are limited on studying the electronic absorption of Pro, β -CD and Pro/ β -CD inclusion complex for comparison with theoretical TD-DFT calculation.

The electronic absorption spectra of Pro, β -CD and Pro/ β -CD inclusion complex, recorded in water in the range 190 nm to 800 nm are presented in Fig. 1. From the spectra, it is observed that the pure Pro, β -CD and Pro/ β -CD inclusion complex show good absorption in the UV regions. The absorption spectrum of Pro shows a λ_{max} at 202 nm assigned to $n\text{-}\pi^*$ transition, while that of β -CD shows absorption band at 204 nm ($\sigma\text{-}\sigma^*$ transition). When Pro and β -CD are mixed together; it is observed that new absorption peak (198 nm) appears in the visible region where neither donor nor acceptor has any absorption. This wavelength band is broad and has an increased intensity which is indicative of formation of the inclusion complex.

3.2. FTIR spectroscopy

FTIR is a useful technique for confirming the formation of the inclusion complex. The FTIR spectra of Pro (a), β -CD (b) and Pro/ β -CD(c) inclusion are shown in Fig. 2.

The formation of the inclusion complex is further confirmed when the characteristic bands C=O and $^+\text{NH}_2$ of Pro are shifted upon inclusion into β -CD cavity. These bands in free Pro are observed at 1626 and 2988 cm^{-1} for C=O and asymmetrical vibration of $^+\text{NH}_2$ respectively. While, in the inclusion complex, C=O and $^+\text{NH}_2$ are observed at 1649 and 2921 cm^{-1} .

The broader O–H stretching band of the inclusion complex in the range of 3000–3500 cm^{-1} corresponds to the multiple O–H functional groups of β -CD molecule.

Since the amount of guest molecules included in the inclusion complex does not exceed 10%, the FT-IR spectrum of the guest molecules is usually obscured by cyclodextrin. Fig. 2 shows that the FT-IR spectrum of Pro is almost obscured by the very intense and broad β -CD bands in the physical mixture.

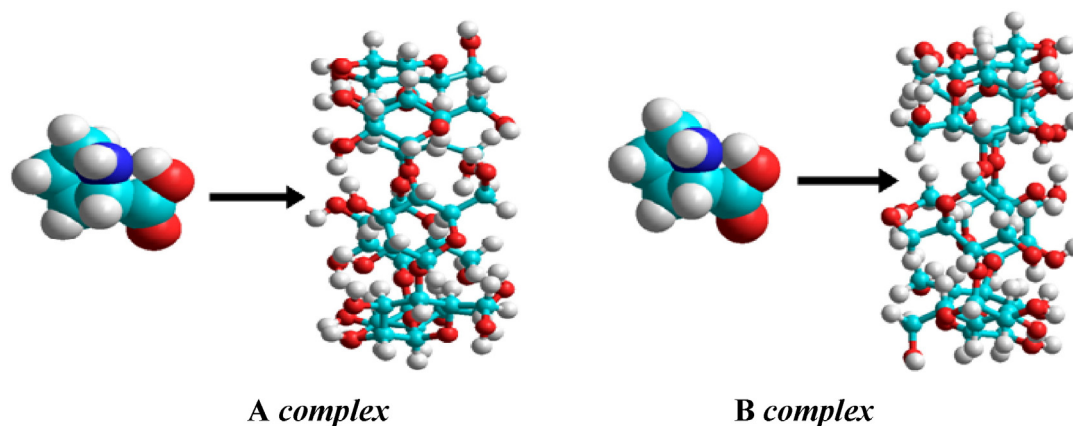
Additionally to experimental IR spectrum, the calculated one is obtained by B3LYP/3-21G⁺ for a complex the favored model. The theoretical spectrum present the absorption bands of CO and NH_2^+ at 1651 and 2946 cm^{-1} respectively. A small difference between experimental and calculated vibration modes is observed. This discrepancy can come from the formation of intermolecular hydrogen bonding. Also, we note that the experimental results belong to solid phase and theoretical calculations belong to gaseous phase.

3.3. Molecular modeling

3.3.1. Energy

The complexation energy (ΔE) upon complexation between Pro and β -CD is defined in Eq. (1):

$$\Delta E = E_{\text{complex}} - (E_{\text{Pro}} + E_{\beta\text{-CD}}) \quad (1)$$



Scheme 1. The proposed structure of Pro/ β -CD complex for A and B complexes.

where E_{complex} , E_{Pro} and $E_{\beta\text{-CD}}$ represent the relative energies of complex, free Pro and free β -CD respectively.

The deformation energy of the guest or the host molecule can be obtained by Eqs. (2) and (3):

$$E_{\text{deformation}}(\text{Guest}) = E[G]_{sp}^{\text{opt}} - E[G]_{\text{opt}} \quad (2)$$

$$E_{\text{deformation}}(\text{Host}) = E[H]_{sp}^{\text{opt}} - E[H]_{\text{opt}} \quad (3)$$

where $E_{\text{deformation}}(\text{guest})$ stands for the deformation energy of the Pro guest, $E[G]_{sp}^{\text{opt}}$ is the single point energy of the Pro using its geometry in the optimized complex, and $E[G]_{\text{opt}}$ is the energy of the optimized geometry of the guest.

Highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) are very important parameters for quantum chemistry. The frontier orbital gap helps to characterize the chemical reactivity and kinetic stability of the molecule. A molecule with a small frontier orbital gap is more polarizable and is generally associated with a high chemical reactivity, low kinetic stability and is also termed as soft molecule. The eigenvalues of HOMO and LUMO and their energy gap reflect the chemical activity of the molecule. A greater HOMO–LUMO energy gap has been taken as an indication of a high stability of the title molecule [20].

The highest occupied molecular orbital (HOMO) of Pro/ β -CD complex and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) are shown in Fig. 3. The HOMO and LUMO orbitals are localized on both host and guest molecules signifying that mutual interactions are established between Pro and β -CD. (See Fig. 4.)

The HOMO–LUMO energy gap $\Delta(\text{HOMO}–\text{LUMO})$ of the A complex is predicted to be -7.03 eV which is greater than the B complex by 1.52 eV in water (0.32 eV in vacuum) for the B3LYP/3-21G⁺ calculation.

The calculated complexation energy for Pro/ β -CD for A and B complexes with and without solvent are mentioned in Table 1. The complexation energies in vacuum were found equal to -24.03 kcal/mol for A model and to -23.80 kcal/mol for B model; corresponding to a difference between the two models equal to 0.23 kcal/mol. Generally, the complex with more negative complexation energy is considered the most favored one (A complex).

It is well known that generally the formation of the inclusion complexes involving β -CD takes place in aqueous solution; so, the binding behavior of β -CD and Pro in solution seems to be more important than their in vacuum. For this, we undertook B3LYP/3-21G⁺ calculations in solutions in order to examine the influence of the solvation effect on the complexation energy, deformation energy and dipole moments of the inclusion complexes. The results of calculations listed in Table 1 confirm those obtained in vacuum and the energy difference in H₂O between the two models is 3.07 kcal/mol in favor of A complex. The computed deformation energies given in Table 1 indicate that β -CD is more deformed (>19 kcal/mol) in the two models during the inclusion process allowing the guest molecule to accommodate easily. Thus, the guest molecule needs only about 3 kcal/mol to adopt inside the β -CD cavity for A and B complexes. These results are confirmed with calculation carried out in vacuum.

Compared the dipole moment of the two complexes in vacuum, we can obtain that the dipole moment of B complex is 8 Debye smaller than

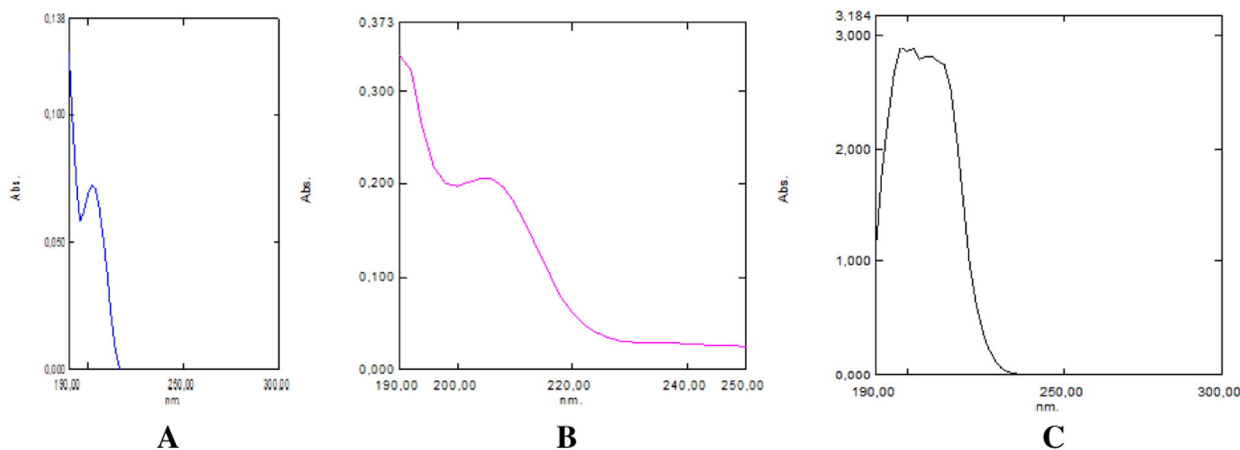
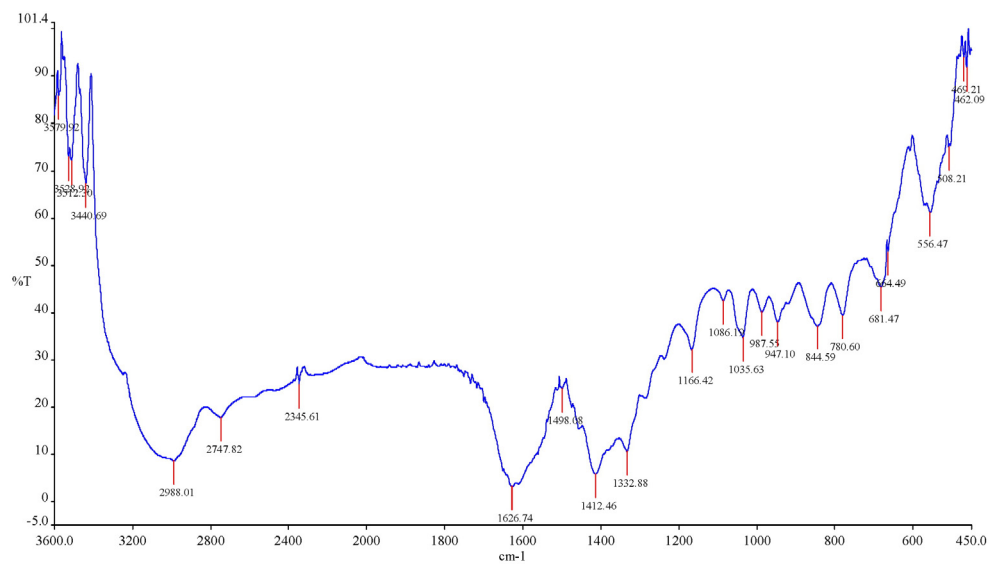
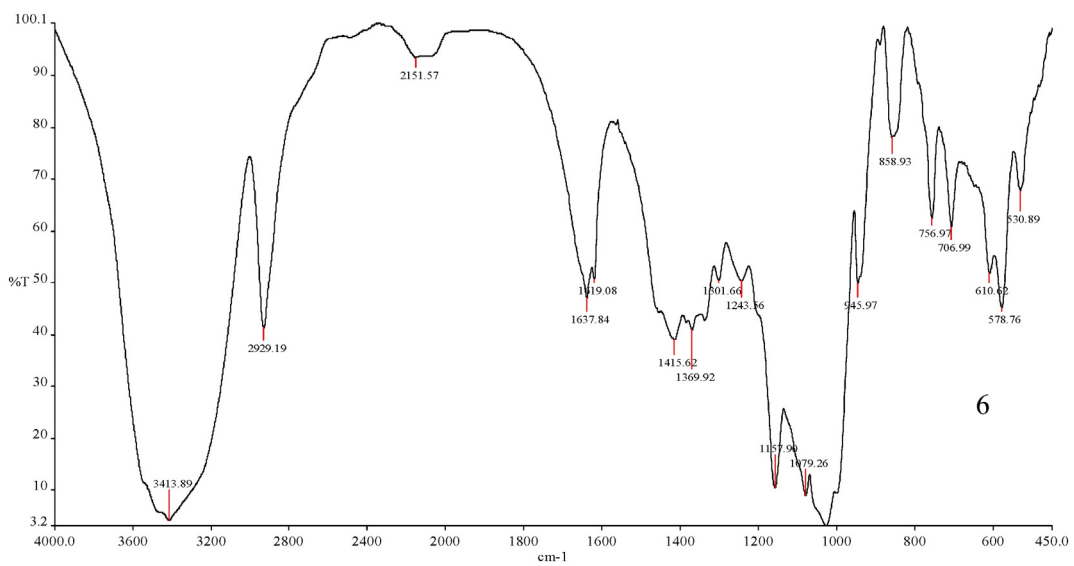


Fig. 1. Absorption spectra of (a) Pro, (b) β -CD and (c) Pro/ β -CD.

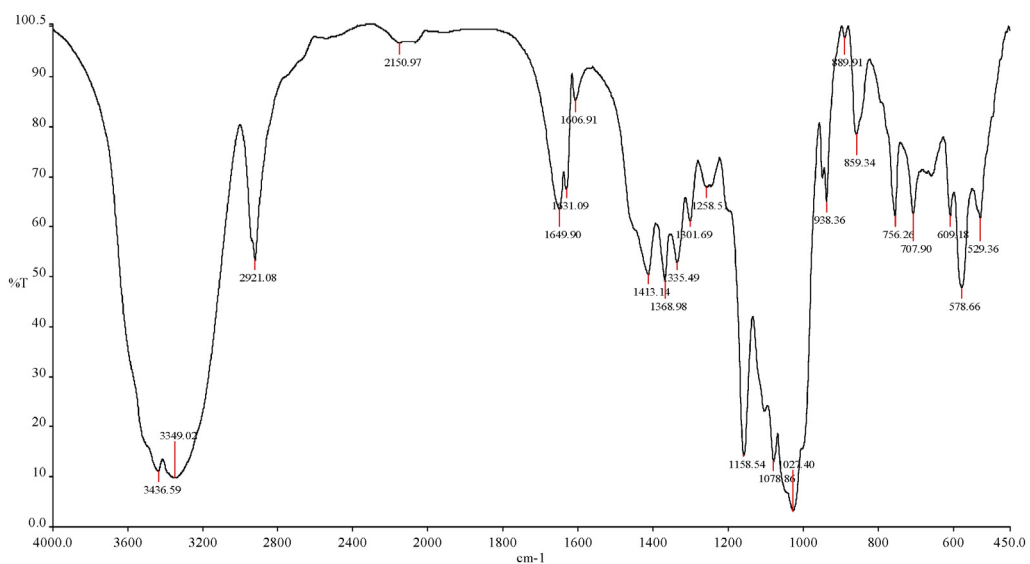


(a)



6

(b)



(c)

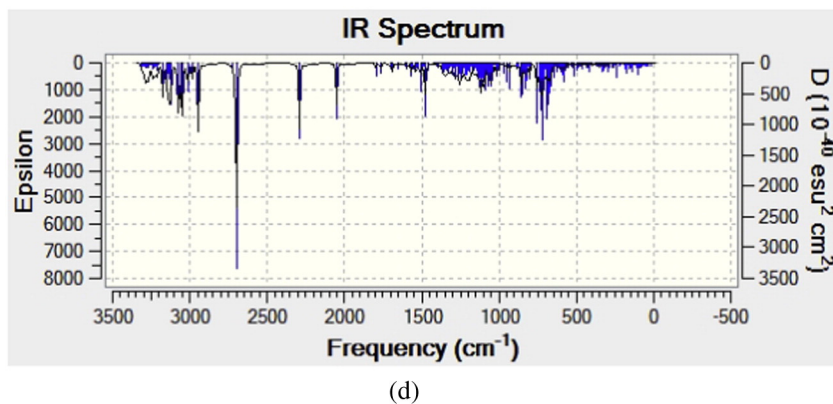


Fig. 2. FT-IR spectra of (a) Pro (b) β -CD, (c) the inclusion complex of Pro/ β -CD and (d) the calculated Pro/ β -CD inclusion complex.

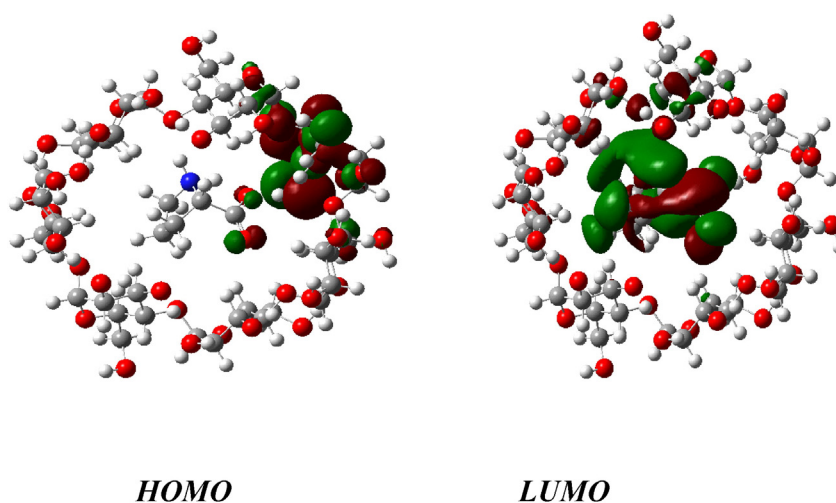


Fig. 3. Plots of molecular orbitals.

that of A complex, which means that the dipole moment of the complex have a closed relation with the polarity of the guest molecule.

3.3.2. Geometrical parameters

The optimized structural parameters (bond lengths) of the Pro molecule in a free and complexed form (Table 2) have been obtained by using the B3LYP/3-21G⁺ level of theory.

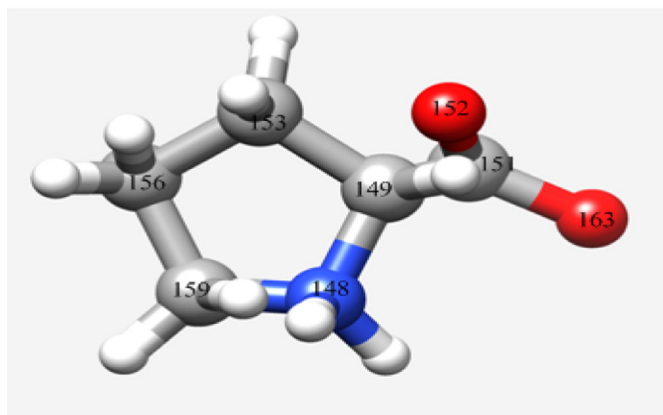


Fig. 4. Molecular structure and atomic numbering of Pro.

As shown in Table 2, the calculated bond distances of Pro guest are little changed upon complexation into β -CD cavity. The important modification has occurred in the COO⁻ group of Pro. This is explained by the formation of intermolecular H-bond between the two oxygen's of COO⁻ and the hydrogen's of hydroxyl groups of β -CD (See NBO section).

Comparing the calculated bond distances of free Pro with the experimental results we can find that the deviation is comprised between 0.004 and 0.118 Å. This divergence may be due to the fact that the calculations are performed for the isolated molecules (vacuum) while the experimental parameters are recorded in solid phase.

Table 1
Energies of the studied complexes (B3LYP/3-21G⁺).

	In vacuum		In water	
	A complex	B complex	A complex	B complex
ΔE (kcal/mol)	-24.03	-23.80	-14.87	-11.80
HOMO (eV)	-6.84	-6.49	-6.39	-5.73
LUMO (eV)	-0.36	-0.33	0.64	-0.22
Δ (HOMO-LUMO) (eV)	-6.48	-6.16	-7.03	-5.51
DEF (Pro) (kcal/mol)	1.77	3.68	3.08	3.82
DEF (β -CD) (kcal/mol)	29.33	19.25	32.06	-22.85
μ (Debye)	12.20	4.16	14.65	6.71

Table 2
Bond distances (Å) of Pro before and after inclusion in β -CD, (B3LYP/3-21G⁺ calculation).

	Free Pro	Pro in A complex	Pro in B complex	Experimental [7]
N ₁₄₈ –C ₁₄₉	1.469	1.537	1.474	1.490
N ₁₄₈ –C ₁₅₉	1.506	1.538	1.514	1.510
C ₁₄₉ –C ₁₅₁	1.523	1.581	1.525	1.536
C ₁₄₉ –C ₁₅₃	1.556	1.521	1.555	–
C ₁₅₆ –C ₁₅₉	1.553	1.557	1.568	–
C ₁₅₆ –C ₁₅₃	1.549	1.554	1.550	–
C ₁₅₁ –O ₁₅₂	1.228	1.246	1.259	1.238
C ₁₅₁ –O ₁₆₃	1.391	1.315	1.344	1.273

Table 3
Main calculated transitions for Pro/ β -CD inclusion complex (B3LYP/3-21G⁺).

		E (eV)	f	Configuration	Main attribution
Complex 1	Band 1	5.466	0.0005	H \rightarrow L (13.02%)	Pro/ β -CD
				H \rightarrow L+4 (32.18%)	Pro/ β -CD
	Band 2	6.197	0.0018	H-5 \rightarrow L(7.52%)	Pro/ β -CD
Complex 2	Band 1	4.1806	0.0032	H-5 \rightarrow L+4 (15.68%)	Pro/ β -CD
				H \rightarrow L (66.60%)	Pro/ β -CD
	Band 2	6.298	0.0038	H \rightarrow L+2 (8.11%)	Pro/ β -CD
Complex 2	Band 1	4.1806	0.0032	H \rightarrow L (98.91%)	Pro/ β -CD
				H \rightarrow L+1 (74.26%)	Pro/ β -CD
	Band 2	5.3236	0.0017	H \rightarrow L+1 (9.57%)	Pro/ β -CD
Band 3	5.4408	0.0019	H \rightarrow L+5 (43.16%)	Pro/ β -CD	
			H \rightarrow L+8 (10.07%)	Pro/ β -CD	

3.3.3. Electronic properties

The TD-DFT method is able to detect accurate absorption wavelengths at a relatively small computing time which correspond to vertical electronic transitions computed on the ground state geometry, especially in the study of solvent effect for vertical excitation energy of electronic spectra [21,22]. To investigate the nature of electronic transitions, the electronic spectra of the studied complexes were calculated using the time-dependent density functional theory (TD-DFT) approach at the B3LYP/3-21G⁺ level on the basis of fully optimized ground-state structure. Calculations are performed in water at PCM model.

The calculated energies of excited states with oscillator strength are collected in Table 3.

From Table 3, the TD-DFT absorption spectrum (Fig. 5) of A complex shows three bands at 226.82, 200.06 and 196.84 nm assigned to H \rightarrow L+4, H-5 \rightarrow L+4 and H \rightarrow L transitions respectively. The transition H \rightarrow L is comparable to experimental results (198 nm).

The calculated UV-Vis spectrum of B complex (Fig. 6) reveals also three absorption bands at 296.57, 232.90 and 227.88 nm with transitions assignment to H \rightarrow L, H \rightarrow L+1 and H \rightarrow L+5. The compositions of the occupied and virtual MOs are very useful to assign the character of each electronic transition. It can be seen from (Fig. 3) that H and L orbitals are localized on β -CD guest and Pro respectively. The contribution of frontier molecular orbitals indicates clearly that a charge transfer has occurred between host and guest compounds in the studied complex.

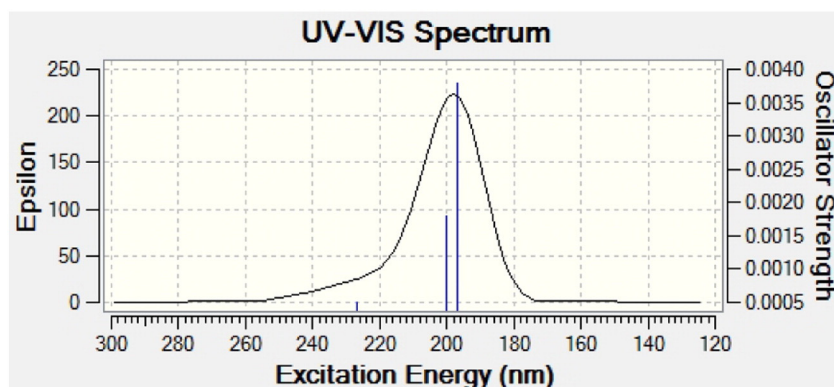
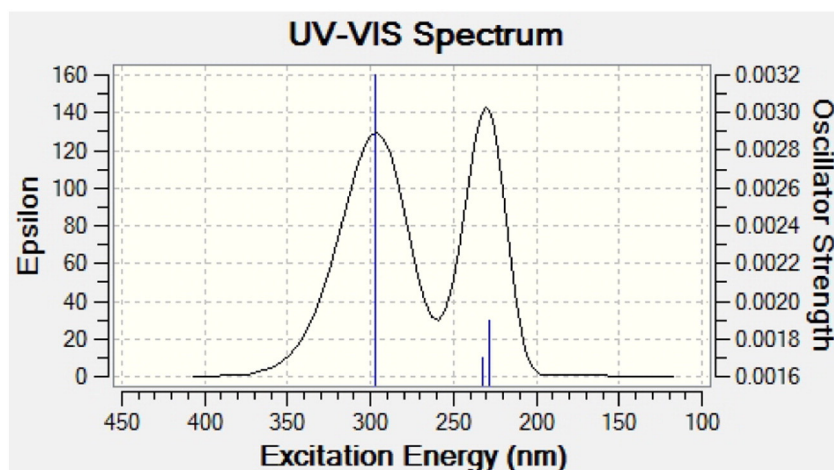
Fig. 5. TD-DFT calculated absorption spectra of Pro/ β -CD A complex.Fig. 6. TD-DFT calculated absorption spectra of Pro/ β -CD B complex.

Table 4
Donor–acceptor interactions and stabilization energies $E^{(2)}$ (kcal/mol) in vacuum.

Donor	Acceptor	$E^{(2)}$ (kcal/mol) B3LYP/3-21G ⁺
<i>Pro/β-CD (A complex)</i>		
β-CD proton donor and Pro proton acceptor		
LP (1) O55	σ* C149–H150	2.58
LP (1) O6	σ* N148–H162	5.89
LP (2) O56	σ* N148–H162	13.17
Pro proton donor and β-CD proton acceptor		
LP (2) O152	σ* C29–H109	1.15
LP (1) O164	σ* O63–H137	17.78
LP (2) O164	σ* O63–H137	1.37
LP (2) O164	σ* C23–H102	1.17
<i>Pro/β-CD (B complex)</i>		
β-CD proton donor and Pro proton acceptor		
σ O63–H135	σ* O163–H164	4.80
LP (1) O63	σ* O163–H164	2.45
LP (2) O63	σ* O163–H164	51.54
LP (1) O75	σ* C159–H161	1.78
LP (1) O76	σ* N148–H162	5.01
Pro proton donor and β-CD proton acceptor		
LP (1) N148	C35–H116	4.95
LP (1) O152	σ* C17–H95	2.05
LP (1) O152	σ* O63–H135	6.60
LP (2) O152	σ* O63–H135	23.31
LP (1) O163	σ* C29–H109	1.29
LP (2) O163	σ* C23–H102	1.36
σ O163–H164	σ* O63–H135	1.07

3.3.4. NBO analysis

The NBO analysis was performed by B3LYP/3-21G⁺ level of theory in vacuum at the optimized geometries. The Table 4 illustrate only the interactions with stabilization $E^{(2)} \geq 1$ kcal/mol.

As can be seen from Table 4 for A complex, the following occupied orbitals of β-CD: LP (1) O55 and LP (1) O56 plays an important role to donate proton to vacant orbitals σ* C149–H150, σ* N148–H162 respectively of Pro molecule.

When Pro acts as proton donation the following orbitals: LP (2) O152 and LP (1) O163 participate to proton donation to: σ* C29–H109, σ* O63–H137 and σ* C23–H102.

In the case of B complex, the occupied orbitals of β-CD donate proton to unoccupied orbital of Pro with stabilization energies comprised between 1.78 and 51.54 kcal/mol. In the other hand, the unoccupied orbitals of β-CD accept proton from Pro with stabilization energies ranges of 1.07 and 23.31 kcal/mol. Additionally, the formation of intramolecular H-bond was observed between O152 of Pro and H135 with stabilization energy equal to 23.31 kcal/mol.

3.3.5. Structure

The structures of A and B complexes obtained with B3LYP/3-21G⁺ optimization are shown in Fig. 7. For both complex, the Pro is totally encapsulated in β-CD cavity; in A complex, Pro guest is included in β-CD cavity and COO[−] group is pointed to the external portal (primary hydroxyl). While in B complex the COO[−] group is oriented to secondary hydroxyl.

The structural analysis of the studied complexes shows the presence of stronger inter conventional H-bond formed between Pro and β-CD host molecule. For inter H-bond in A complex, this is formed between H162 (NH) and O56 (interglucosidic oxygen of β-CD) at 1.946 Å.

In the case of B complex, three H-bonds were established: the first H-bond with a length of 2.132 Å was formed between H162 (NH) and O76 of β-CD. The second was formed between O152 (COOH) and H135 of primary OH of β-CD positioned at 2.540 Å and the third H-bond with a length of 2.603 Å was formed between O163 (COO[−]) and H135 of β-CD.

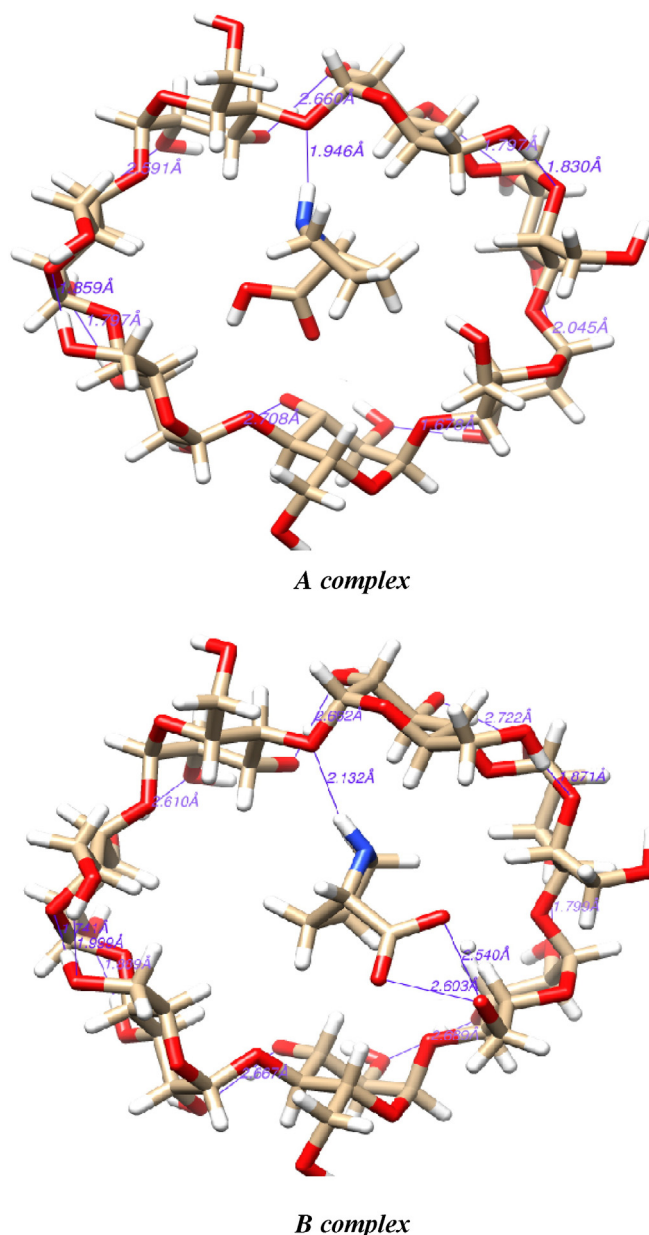


Fig. 7. Geometric structures of Pro/β-CD complexes optimized by B3LYP/3-21G⁺.

4. Conclusion

In this paper we report theoretical results of B3LYP/3-21G⁺ calculation and experimental FTIR and UV–visible spectra of the inclusion complexes formed between Pro and β-CD. The results showed that the studied complex is stable and Pro guest is totally included into β-CD cavity. Electronic excitation given by TD-DFT and NBO calculation clearly demonstrates that a charge transfer has occurred between Pro and β-CD molecules.

Acknowledgments

This study was supported by the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research and General Direction of Scientific Research as a part of projects CNEPRU.

References

- [1] K.A. Cannors, The stability of cyclodextrin complexes in aqueous solutions, *Chem. Rev.* 97 (1997) 1326–1357.
- [2] J. Szejtli, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1743, <http://dx.doi.org/10.1021/cr970022c>.
- [3] H. Dodziuk, *Cyclodextrins and their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications*, Wiley, Weinheim, 2006.
- [4] K.J. Siebert, The effect of beer pH on colloidal stability and stabilization — a review and recent findings, *Tech. Q. Master Brew. Assoc. Am.* 47 (2010) 1–5.
- [5] K.P. Sharad, Advances in the chemistry of proline and its derivatives: an excellent amino acid with versatile applications in asymmetric synthesis, *Tetrahedron Asymmetry* 22 (2011) 1817–1847.
- [6] A. Antony M P, G.S. Suresh K, F. Madi, S. Sorimuthu, M. Sundar R, Encapsulation of phenylalanine and 3,4 dihydroxyphenylalanine into β -cyclodextrin: spectral and molecular modeling studies, *J. Mol. Struct.* 1079 (2015) 370–382.
- [7] F. Madi, D.E. Khatmi, N. Dhaoui, A. Bouzitouna, M. Abdaoui, A. Boucekkine, Molecular model of CENS piperidine β -CD inclusion complex: DFT study, *C. R. Chim.* 12 (2009) 1305–1312.
- [8] F. Madi, L. Larget, L. Nouar, D. Khatmi, Theoretical study of the inclusion processes of ethyl p-hydroxybenzoate with β -cyclodextrin: PM3MM and ONIOM2 calculations, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 43 (2012) 868–872.
- [9] A. Farcas, A. Fifer, I. Stoica, F. Farcas, A. Resmerita, Thermal analysis and theoretical study of α -cyclodextrin azomethine [2]-rotaxane formation by semi-empirical method PM3, *Chem. Phys. Lett.* 514 (2011) 74–78.
- [10] M. Sunnie, P. Maren, B. Mu-Hyun, D. Clemmer, DL-Proline, *Acta Crystallogr. C*, ISSN 0108-2701.
- [11] Y. Sheena Mary, L. Ushakumarib, B. Harikumarc, H. Tresa Varghesed, C. Yohannan Panicker, FT-IR, FT-Raman and SERS spectra of L-proline, *J. Iran. Chem. Soc.* 6 (2009) 138–144.
- [12] L. Kegang, H. Daniel, W. Wolf-D, Aldol reactions in water using a β -cyclodextrin-binding proline derivative, *Synlett* 14 (2007) 2298–2300.
- [13] L. Yu, H. Bao-Hang, L. Bin, Z. Yi-Min, Z. Peng, C. Yun-Ti, W. Takehiko, I. Yoshihisa, Molecular recognition study on supramolecular system. Synthesis of modified cyclodextrins and their inclusion complexation thermodynamics with L-tryptophan and some naphthalene derivatives, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 1444–1454.
- [14] R. Periasamy, S. Kothainayaki, R. Rajamohan, K. Sivakumar, *Carbohydr. Polym.* 114 (2014) 558e566.
- [15] Hypercube, Inc., USA, Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002, Hypercube, Inc., 2002.
- [16] B. Ferenc, H. Antonio, M. Hans, B. Ioan, Structure and vibrational spectroscopy of the fenbufen- β -cyclodextrin inclusion complex, *Vib. Spectrosc.* 69 (2013) 30–39.
- [17] Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009 (GaussView v 5.0.9 Visualizer and Builder).
- [18] K. Srinivasan, T. Stalin, Studies on inclusion complexes of 2,4-dinitrophenol, 2,4-dinitroaniline, 2,6-dinitroaniline and 2,4-dinitrobenzoic acid incorporated with β -cyclodextrin used for a novel UV absorber for ballpoint pen ink, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 78 (2014) 337–350.
- [19] S.J. Khouri, I.A. Abdel-Rahim, E.M. Shamaileh, A thermodynamic study of α -, β -, and δ -cyclodextrin-complexed m-methyl red in alkaline solutions, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 77 (2013) 105–112.
- [20] G. Mariappan, N. Sundaraganesan, Spectral and structural studies of the anti-cancer drug flutamide by density functional theoretical method, *Spectrochim. Acta A* 117 (2014) 604–613.
- [21] M. Shukla, N. Srivastava, S. Saha, Investigation of ground state charge transfer complex between paracetamol and p-chloranil through DFT and UV-visible studies, *J. Mol. Struct.* 1021 (2012) 153–157.
- [22] O.R. Shehab, A.M. Mansour, Charge transfer complexes of arylaminomethyl-1H-benzimidazole with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone: experimental and DFT studies, *J. Mol. Struct.* 1047 (2013) 121–135.