

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 8 mai 1945 Guelma

Faculté des Mathématiques, de l'Informatique et des Sciences de la Matière



Département de : Sciences de la matière

Thèse de Doctorat en science

Option : Sciences chimiques

Présentée par : **MOKHTARI Abdelaali**

**Approche computationnelle de : l'étude des processus d'inclusion de
Thymol avec la β -cyclodextrine**

Présentée et soutenue devant le jury :

Président:	R. MERDES	Pr	Université 8 Mai 1945 Guelma
Directrice de thèse:	L. NOUAR	Pr	Université 8 Mai 1945 Guelma
Invité:	F.MADI	MCA	Université 8 mai 1945 Guelma
Examinatrices :	A.BENDJEDDOU	Pr	Université M^{ed} cherif Messaadia Souk Ahras
	Y. BERREDJEM	Pr	Université M^{ed} cherif Messaadia Souk Ahras
	C. BOUCHELTA	MCA	Université 20 Aout 1955 Skikda
	R.DJEMIL	MCA	Université 8 Mai 1945 Guelma

Année 2018

Remerciements

*J'adresse mes plus vifs remerciements à madame **NOUAR LEILA**, Professeur à l'Université de 8 mai 1945 Guelma qui a dirigé cette étude avec intérêt et attention. Je souhaite lui exprimer toute ma gratitude et ma profonde reconnaissance pour sa disponibilité sans faille ainsi que l'aide précieuse qu'il m'a constamment apporté pour faciliter la réalisation de ce travail. Je l'assure de ma profonde gratitude et de mon grand respect pour ses grandes qualités tant humaines que professionnelles.*

*J'adresse mes plus vifs remerciements à madame **F.MADI**, maître de conférences **A** à l'université 8 mai 1945 Guelma pour avoir assuré la responsabilité scientifique de cette thèse. Je tiens à lui exprimer ma gratitude pour son aide chaleureux et pour sa qualité humaine tout au long de ce travail.*

*Je tiens à exprimer ma gratitude à Monsieur **R. MERDES**, Professeur à l'Université 8 mai 1945 Guelma pour avoir accepté de présider ce jury. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*

*Je tiens particulièrement à exprimer ma reconnaissance à Madame **Y. BERREDJEM**, Professeur à l'Université de Med Cherif Messaadia Souk Ahras pour avoir accepté de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mes remerciements.*

*Mes remerciements s'adressent également à madame **A.BENDDJEDOU**, Professeur à l'université Med Cherif Messaadia Souk Ahras d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.*

*J'exprime ma grande gratitude à Madame **R.DJEMIL**, Maitre de Conférences **A** à L'Université 8 mai 1945 Guelma pour avoir accepté de juger ce travail. Qu'il trouve ici L'expression de mes remerciements.*

*J'exprime ma grande gratitude à Madame **C. BOUCHELTA**, Maitre de Conférences **A** à L'Université 20Aout 1955 Skikda pour avoir accepté de juger ce travail. Qu'il trouve ici L'expression de mes remerciements.*

Enfin je tiens à remercier mes collègues et amis du laboratoire de Chimie Computationnelle et Nanostructures (LCCN), sans oublier toute ma famille pour son soutien indéfectible et qui, sans eux, ce travail n'aurait pas pu aboutir.

SOMMAIRE

Liste des figures.....	I
Liste des tableaux.....	III
Liste des abréviations.....	IV
Résumé.....	VI
Introduction Générale.....	IX

Chapitre I: Molécules hôte, invitée et complexes d'inclusion

I.1 – Introduction.....	1
I.2 - Les Cyclodextrines.....	1
I.2.1 – Historique	1
I.2.2 – Intérêt de la β -Cyclodextrine.....	2
I.3 - Structure des Cyclodextrin	3
I.4 - Caractéristiques des Cyclodextrines	5
I.4.1-Détection.....	5
I.4.2-Propriétés physico -chimiques.....	5
I.4.3- Toxicité	7

I.5 - Domaines d'Applications des Cyclodextrines	7
I.5.1 - Domaine Agroalimentaire et Alimentaire	7
I.5.2- Domaine Environnementale	8
I.5.3- Domaine de la Cosmétologie.....	8
I.6 - La molécule invitée : Thymol	8
I.6.1- Étymologie.....	8
I.6.2 - Classification botanique	8
I.6.3- Principes actifs du thym	9
I.6.4- Propriétés du thym.....	10
I.7 – Complexe d'inclusion	10
I.8- Forces impliquée dans les complexes d'inclusion des CDs	11
I.9- Facteurs influençant le procédé d'inclusion	13
I.9.1 - Taille de la cavité.....	13
I.9.2 – Influence du pH.....	13
I.9.3 – Influence de la température	13
I.10- Conséquences de la complexation	14
I.11- Etude des complexes d'inclusion par modélisation moléculaire	14
I.12- Les applications des complexes d'inclusions	15
I.13- Avantages de la complexation	15
Références bibliographiques	16

Chapitre II : Les Méthodes quantiques

II.1- Introduction.....	20
II.2- Les méthodes quantiques.....	20

II.2.1- Equation de Schrödinger	20
II.2.2- L'Approximation de Born- Oppenheimer	22
II.2.3- La méthode de Huckel	22
II.2.4- Les méthode du Champ Auto – Cohérent (Self Consistent Field).....	23
II.2.4.1- Méthode Ab-Initio.....	23
<i>i</i> - La méthode Hartree-Fock (HF).....	23
<i>ii</i> - Limites de la méthode de Hartree-Fock	24
II.2.5- Les Méthode semi-empiriques	24
<i>i</i> - CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap).....	25
<i>ii</i> - INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap).....	25
<i>iii</i> - MINDO/3 (Modified INDO).....	25
<i>iv</i> - MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap).....	25
<i>v</i> - AM 1 (Austin Model 1).....	26
<i>vi</i> - PM 3 (Parametric Method 3).....	26
<i>vii</i> - SAM 1 (Semi-ab-initio Model 1).....	27
<i>viii</i> - PM6 (Parametric Method 6).....	27
II.2.5.1- Principe des méthodes semi-empiriques	28
II.2.5.2- Bases d'orbitales atomiques (les bases de gaussiennes).....	28
II.2.6- La théorie de la fonctionnelle de densité(DFT)	30
II.2.6.1- Densité électronique.....	30
II.2.6.2- Objectif.....	31
II.2.6.3- Théorèmes de Hohenberg et Kohn.....	31
II.2.6.4- Equation de Kohn-Sham (KS)	33
II.2.6.5- Approximations en DFT	34
<i>i</i> - Approximation locale de la densité (LDA).....	34
<i>ii</i> - L'approximation du gradient généralisé (GGA)	35
<i>iii</i> - Fonctionnelles hybrides pour le calcul moléculaire	36

II.2.6.6 - La fonctionnelle B3LYP	36
II.2.7- Les Orbitales Frontières HOMO-LUMO	36
II.2.8- Méthode ONIOM.....	37
II.2.9- L'analyse NBO (Natural bond orbital).....	39
II.2.10- l'utilisation de la fonctionnelle TD-DFT	39
Références bibliographiques	41

Chapitre III: Calculs, résultats et discussions

III.1- Introduction	43
III.2- Modes et profils d'insertions.....	43
III.3 - Méthode de calcul.....	45
• Niveau de théorie B3LYP / 6-31G (d, p).....	45
III.4- Calculs des énergies caractéristiques des complexes.....	46
III.4.1- Energies de : complexation (stabilisation), et d'interaction	46
III.4.2- Energie de déformation.....	47
III.4.3- Energie ONIOM	47
III.5- Résultats et discussion.....	48
III.5.1- Processus d'inclusion.....	48
III.5.2- Analyse des énergies	49
III.5.3- Transitions électroniques et spectres UV-vis	53
III.5.4- Analyse NBO.....	58
III.6- Conclusion générale	61
Références bibliographiques	62

Annexe

Liste des figures

N°	Intitulé de la figure	page
Figure I.1	Structure générale des cyclodextrines (vue de haut).	4
Figure I.2	Structure simplifiée montrant la forme en cône de la cyclodextrine .	4
Figure I.3	Structure de thymol (2-isopropyl-5-methylphynol).	9
Figure I.4	Représentation de formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée.	11
Figure II.1	Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.	37
Figure II.2	Décomposition d'un système en deux couches.	38
Figure II.3	Principe du calcul de l'énergie par la méthode ONIOM2	38
Figure III.1	Les structures géométriques optimisées de Thymol (a) et β -CD (b) calculé par la méthode PM3	45
Figure III.2	Système de coordonnées utilisé pour définir le processus de complexation pour les deux orientations A et B.	46
Figure III.3	Les variations de l'énergie de stabilité de complexation Thymol / β -CD à distance différente, calculés en PM3.	48
Figure III.4	Diagramme du changement d'énergie de complexation Thymol / β -CD pour les orientations A (a) et B (b), (PBEPBE / 6-31G).	50

Liste des figures

Figure III.5	Diagramme du changement d'énergie de complexation Thymol / β -CD pour les orientations A (a) et B (b), (CAM-B3LYP / 6-31G).	51
Figure III.6	Structures géométriques des complexes Thymol/ β -CD optimisés par PBEPBE / 6-31G (a) orientation A, (b) l'orientation B et CAM-B3LYP/6-31G (a') orientation A (b') orientation B.	52
Figure III.7	Spectres d'absorption calculés TD-DFT de Thymol / β -CD, orientation A	53
Figure III.8	Spectres d'absorption calculés TD-DFT de Thymol / β -CD, orientation B	54
Figure III.9	Tracé d'orbitale moléculaire de l'énergie d'excitation verticale (E, ev) avec la force d'oscillateur (f) pour l'orientation A.	55
Figure III.10	Tracé d'orbitale moléculaire de l'énergie d'excitation verticale (E, ev) avec la force d'oscillateur (f) pour l'orientation B.	56
Figure III.11	Cartes du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) pour le complexe d'inclusion Thymol / β -CD à l'état fondamental (B3LYP / 6-31G (d, p)).	57
Figure III.12	Structures des calculs NBO avec B3LYP / 6-31G (d, p) et HF / 6-31G (d,p) pour l'orientation A (a), (a ') et l'orientation B (b),(b') : La longueur des lignes pointillées représente la liaison hydrogène.	60

Liste des tableaux

N°	Intitulé du tableau	page
Tableau I.1	Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines.	6
Tableau I.2	Composition de l'huile essentielle de quelques espèces de thym en Algérie.	9
Tableau III.1	Les interactions donneur-accepteur, les énergies de stabilisation $E^{(2)}$ (kcal / mol) et la longueur de liaison (Å).	59

Liste des abréviations

Abréviations	Détails
α -CD	Alpha-Cyclodextrine
β -CD	Beta-Cyclodextrine
γ -CD	Gamma-Cyclodextrine
B3LYP	Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr
Cam	Couomb attenuated model
CCSD(T)	Coupled-Cluster Singles and Doubles (and perturbative Triples)
CD	Cyclodextrine
CGTase	Cyclodextrine Glycosyl Transférase
CNDO	Complete Neglect of Differential
Overlap CIS	Configuration Interaction Singles
COSMO	Conductor-like Screening Model
CPCM	Cosmo- Polarizable Continuum Model
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
DMF	diméthylformamide
DMSO	Diméthyle sulfoxyde
DFT	Density Functional Theory
GGA	Generalized Gradient Approximation
HF	Hartree-Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	High-performance liquid chromatography

IMOMO	Integrated Molecular Orbital and Molecular Orbital method
KS	Kohn-Sham
LCAO	Linear Combination of Atomic Orbital
LDA	Local Density Approximation
LSDA	Local Spin Density Approximation
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
LYP	Lee, Yang et Parr
MM/MM2/MM3	Molecular Mechanics
MP	méthodes perturbatives de Møller-Plesset
NAO	Natural Atomic Orbital
NBO	Natural Bond Orbital
OM	Orbitale Moléculaire
ONIOM	Our N-layered Integrated Molecular Orbital an Molecular
MNDO	modified Neglect of diatomic Overlap
PCM	Polarizable Continuum Model
PM3	Parameterized Model number 3
PBE	Perdew, Burke et Ernzerhof
QM	Quantum Mechanics
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RHF	Restricted Hartree-Fock
SCF	Champ auto-cohérent Self-Consistent Field
SCRF	Self-Consistent Reaction Field
TDDFT	Time-Dependent Density Functional Theory
Thymol	$C_{10}H_{14}O$
UHF	Unrestricted Hartree-Fock
UV	Ultraviolet.
VB	Valence Bond
VSEPR	Valence Shell Electron Pair Repulsion

Résumé :

Cette étude présente une analyse computationnelle de formation de complexe d'inclusion entre le thymol et la β -cyclodextrine dans le vide.

Les optimisations de géométrie ont été effectuées par les niveaux de théorie HF/6-31G (d, p), B3LYP/6-31G (d, p), PBEPBE/6-31G et Cam-B3LYP/6-31G.

La Théorie fonctionnelle de densité dépendant du temps (TD-DFT) a été utilisé pour calculer les transitions électroniques des complexes formés au niveau B3LYP/6-31G (d, p) en utilisant la géométrie de l'état fondamental à partir du complexe optimisé dans les orientations A et B.

PBEPBE/6-31G et Cam-B3LYP/6-31G montre que l'orientation B est plus stable que l'orientation A.

Pour chaque orientation, le thymol est totalement encapsulé dans la cavité β -CD.

Le transfert de charge entre l'hôte et l'invité est le facteur le plus important stabilisant le complexe d'inclusion thymol/ β -CD; Ceci est confirmé par le calcul TD-DFT et l'analyse NBO.

Mots clés : β -CD, Thymol , TD-DFT, NBO.

Abstract:

This study presents a computational investigation of inclusion complex formation between thymol and β -cyclodextrin in vacuum.

Geometry optimizations were performed by HF/6-31G (d,p), B3LYP/6-31G(d,p), PBEPBE/6-31G and CAM-B3LYP/6-31G levels of theory.

Time-dependent density functional theory (TD-DFT) was used to calculate the electronic transitions of formed complexes at B3LYP/6-31G (d,p) level using the ground state geometry from optimized complexes in A and B orientations.

$E_{\text{complexation}}$, $E_{\text{déformation}}$, $E_{\text{interaction}}$ have been calculated and compared for both orientation A and B. PBEPBE/6-31G and CAM-B3LYP/6-31G calculations shows that B orientation is more stable than A one, for each orientation, Thymol is totally encapsulated into β -CD cavity.

Charge transfer between host and guest is the most important factor stabilizing the inclusion complex Thymol/ β -CD; this is confirmed by TD-DFT calculation and NBO analysis.

Keywords: β -CD, Thymol ,TD-DFT, NBO.

ملخص :

تقدم هذه الدراسة تحقيقاً حاسوبياً لتشكيل مركب بين التيمول وبيتا حلقي دكسترين في الفراغ . تم اجراء التحسينات الهندسية بواسطة المستويات HF/6-31G (d, p), B3LYP/6-31G (d, p), PBEPBE/6-31G et Cam-B3LYP/6-31G. استخدمت نظرية الكثافة الوظيفية المعتمدة على الوقت TD-DFT لحساب انتقالات الالكترونات من المركبات التي تشكلت في المستوى B3LYP/6-31G (d, p) باستخدام هندسة الحالة القاعدية انطلاقاً من المركب الأمثل في كل من التوجيهين **A** و **B** PBEPBE/6-31G و Cam-B3LYP/6-31G تبين أن التوجه **B** أكثر استقراراً من التوجه **A**. في كلا التوجيهين التيمول محاط كلياً في تجويف بيتا حلقي دكسترين. انتقال الشحنات بين المضيف و الضيف عامل مهم لاستقرار المركب تيمول و بيتا حلقي دكسترين ، و هذا تأكد حسابياً بواسطة TD-DFT و التحليل NBO. كلمات مفتاحية : بيتا حلقي ديكسترين ، تيمول ، TD-DFT ، NBO .

*Introduction
Générale*

Introduction Générale :

La chimie assistée par ordinateur (en anglais : Computational Chemistry) appelée aussi chimie théorique ou modélisation moléculaire est une discipline qui permet de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules aux moyens de programmes informatiques. Le développement des outils informatiques a permis de mettre au point des techniques de calculs de plus en plus poussées, rendant ainsi possible l'étude des systèmes de plus en plus complexes [1, 2].

Actuellement la chimie computationnelle couvre toutes les branches de la chimie. Son but est l'obtention, par le calcul, de résultats appropriés aux problèmes rencontrés en chimie tels les propriétés thermodynamiques, les grandeurs géométriques, les fréquences de vibration, les constantes de couplage, les chemins réactionnels et d'autres grandeurs qui ne sont pas accessibles par l'expérience comme par exemple les propriétés de l'état de transition [2].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab initio ou semi-empirique par exemple la AM1 ...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques associées [3].

Les objectifs de la modélisation moléculaire sont principalement : la visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales, l'obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies et la prédiction qualitative des propriétés des molécules [4].

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conception rationnelle "Rational design" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire des molécules connues permet aux scientifiques de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation [5].

La chimie supramoléculaire est née il y a une trentaine d'années. Elle est basée sur l'étude des interactions non-covalentes entre les espèces chimiques. Ces interactions, semblables à celles existant dans les systèmes naturels, ont inspiré les chimistes pour développer de nouveaux concepts. Par exemple, le concept de reconnaissance moléculaire est inspiré du concept "clé-serrure" d'Emil Fischer et a conduit à synthétiser des systèmes moléculaires artificiels adaptés à une sélectivité voulue dans la reconnaissance des espèces chimiques.

Le plus souvent, l'espèce qui va reconnaître le substrat est un macrocycle fonctionnalisé qui forme, par l'arrangement tridimensionnel de ses atomes et de ses fonctions, une cavité dans laquelle le substrat sera piégé et ainsi reconnu.

Depuis sa naissance, la chimie supramoléculaire a développé des récepteurs moléculaires aptes à complexer les cations, les anions et les molécules neutres. D'une manière générale, la sélectivité pour un cation donné dépend de l'adéquation de taille entre le cation et le récepteur, de la nature des sites donneurs ainsi que la nature du solvant. La structure du récepteur détermine la nature du ou des substrats qu'il est capable de lier. La fixation de ces substrats donne lieu à un complexe d'inclusion. Le phénomène, ainsi observé, est appelé 'complexation'.

Plus récemment, la chimie théorique et la chimie physique se sont employées à en préciser les propriétés, notamment la variation de leurs énergies en fonction de la nature, de la distance, et de l'orientation des différents groupes en interaction. Les énergies sont en général bien plus faibles que celles des liaisons covalentes, les édifices intermoléculaires peuvent se faire et se défaire à une vitesse dépendant de leur nature, de leur nombre, et de leur disposition.

Les cyclodextrines qui sont des macromolécules naturelles, sont utilisées comme molécules hôtes capables d'encapsuler à l'intérieur de leurs cavités un bon nombre de molécules, dites invitées. Pour cela, l'intérêt de leur utilisation n'a cessé de croître ces dernières années.

L'utilisation des cyclodextrines en pharmacologie consiste, quand à lui, un autre domaine d'utilisation et non des moindres. Cette utilisation se caractérise par l'encapsulation d'un principe actif à l'intérieur des cavités des cyclodextrines, et cela pour assurer, soit sa solubilisation et par là, sa dissolution lente et contrôlée à l'intérieur de l'organisme, soit sa protection vis-à-vis de nombreuses dégradations biologiques, ce qui revêt une importance capitale dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, avec tout ce que cela implique comme utilisation dans le domaine médical.

Cette thèse s'articule autour de trois Chapitres, qui seront suivis respectivement par un conclusion générale et une Annexe :

- i. L'objectif du **Chapitre I** est consacré à une présentation générale des cyclodextrines ainsi que leurs caractéristiques, et de montrer leurs différents domaines d'applications.

- ii. Le **Chapitre II** présente les méthodes théoriques permettant l'étude des propriétés électronique des complexes d'inclusion.
- iii. Le **Chapitre III**, regroupe les résultats et discussions des complexes d'inclusion considérés dans ce travail.

Références bibliographiques :

- [1] L. Rivail , "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes", CNRS Edition, Paris, **1999**.
- [2] D. A. Mc Quarrie, J. D. Simon, "Chimie Physique Approche Moléculaire", Dunod, Paris, **2000**.
- [3] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A . Dibi, J. Soc.Alger. Chim., **2004**, 14, 27.
- [4] S. Belaidi, Thèse de doctorat, Université de Batna, **2002**.
- [5] J.Acar, La recherche, **1998**, 314,50.

CHAPITRE I

I.1- Introduction :

Les cyclodextrines (CDs) naturelles ou chimiquement modifiées font partie de la famille des « molécules-cage ». Elles sont connues pour leur aptitude à accroître la solubilité de nombreuses molécules organiques par formation de composés, ou complexes d'inclusion. Cette propriété confère aux cyclodextrines un large champ d'application dans des domaines très variés allant de la pharmacie à l'agriculture en passant par l'industrie textile, la chimie des parfums et des arômes, etc.

I.2- Les Cyclodextrines :

I.2.1 - Historique:

Les Cyclodextrines (CD) furent découvertes il y a un peu plus d'un siècle. Le premier qui découvrit leurs structures fut **Villiers [1]** en 1891, il réussit à isoler une substance cristalline obtenue par la dégradation enzymatique de l'amidon par une amylase (cyclodextrine glucosyl transférase) qui est produite par différents bacilles dont le *bacillus macerans*. Villiers isola 3g d'une substance de composition : [(C₆H₁₀O₅), 3H₂O] à partir de la digestion de 1 kg d'amidon. Du fait que leurs particularités physico-chimiques soit proches de celles de la cellulose, il les baptisa « cellulosines ».

Schardinger [2] en 1903, soit 20 ans plus tard, isola la souche microbienne responsable de la formation de ces « cellulosines » ainsi que le mode de purification et de préparation de ces oligosaccharides cycliques, ou dans les premières publications traitant des cyclodextrines, elles sont nommées dextrines de Schardinger. Il met aussi en lumière la capacité de ces dextrines à former des adduits particuliers avec les molécules d'iode. La distinction entre l' α -dextrine et la β -dextrine est due à leur différence quant aux complexes cristallins formés avec l'iode, ou la couleur du complexe de l' α -dextrine est gris-vert et celui de la β -dextrine est rouge-brun.

En 1938 **Freudenberg et al [3]** ont mis en évidence que les cyclodextrines sont construites à partir d'unités de D-glucoses liées entre elles par des liaisons α (1 \rightarrow 4) glucosidiques. Ils découvrirent que les cyclodextrines étaient capables de former des complexes d'inclusion, et ils déterminèrent la structure de la γ -cyclodextrine.

Après cette découverte, de nombreuses questions sur la formation de ces dextrines à partir d'unités glucopyranoses reliées par des liaisons osidiques furent posées, mais ces ambiguïtés furent vite éclaircies par les recherches entreprises dans ce domaine.

French [4] en 1961, fut le premier à apporter des éclaircissements sur la formation de ces dextrines, ainsi que l'existence de dextrines linéaires formées en même temps que les dextrines cycliques.

A partir de là, de nombreuses hypothèses furent émises sur les propriétés de ces dextrines. L'hypothèse qui persista longtemps, fut celle où on supposa que les dextrines étaient toxiques, cette dernière fut émise par French suite à une expérience menée sur des rats de laboratoire qui moururent après ingestion de dextrines. Des années plus tard, on constata, que la cause de cette mort n'était pas imputable aux dextrines, mais au fait qu'elles contenaient des traces de solvants organiques.

A partir de ce moment, l'étude des cyclodextrines prend un essor considérable dans différents domaines et leurs utilisation se caractérisa entre autre, par l'élargissement à l'usage humain et cela dans l'industrie pharmaceutique. Ceci eut pour but, l'encapsulation de certains principes actifs insolubles en milieux aqueux à l'intérieur de ces dextrines afin d'obtenir une large gamme de médicaments.

I.2.2 – Intérêt de la β -Cyclodxtrine:

Cette dernière décennie, un important développement dans le domaine de la chimie supramoléculaire a été caractérisé par l'étude des mécanismes d'inclusion [4-5] utilisant des molécules hôtes pour le piégeage d'un bon nombre de molécules, et cela dans différents domaines [6-7]. De nombreuses molécules minérales (Zéolithes, Argiles,...) ou organiques (Ethers-Couronnes, Cyclodextrines,...) présentent une « cavité » leur permettant de donner naissance à des complexes d'inclusion. Dans ce processus, la molécule "hôte" admet à l'intérieur de sa cavité une ou plusieurs autres molécules "invitées" pour former des complexes dit : 'hôte – invitées' (host – guest) [8-9] sans qu'aucune liaison covalente ne s'établisse [10]. La stabilité du complexe ne repose donc que sur la qualité de l'adaptation entre les partenaires. Ces propriétés de "piège moléculaire" sont mises à profit dans de nombreux domaines pour réaliser des catalyseurs [11] ou pour séparer les composants de mélanges complexes [12].

Les cyclodextrines revêtent un intérêt capital du fait qu'elles peuvent former des complexes d'inclusion avec de nombreuses molécules invitées [13], cela est dû à leur grande solubilité dans l'eau [14]. Ajouter à cela des propriétés basées sur leurs conformations stériques qui leur confèrent la particularité d'avoir deux cavités :

Une surface externe très hydrophile due à la présence de groupements hydroxyles, et une cavité interne qui est hydrophobe ou apolaire [15], cela leur permet d'héberger des composés insolubles dans l'eau. L'inclusion par les cyclodextrines peut aussi se traduire par une protection de la molécule invitée vis-à-vis de dégradations prématurées d'origine chimique (oxydation) ou biologique [16-17] et d'assurer ainsi sa libération lente et contrôlée. Elles peuvent aussi être employées pour la séparation d'isomères de composés organiques [12].

Les complexes d'inclusion de cyclodextrines ont de multiples intérêts en pharmacologie, en cosmétologie, en agroalimentaire, en catalyse et d'autres domaines.

I.3 - Structure des cyclodextrines :

Les cyclodextrines ont des structures cycliques d'unités D-glucoopyranose qui sont liées entre elles par des liaisons osidiques du type α (1 \rightarrow 4) ou les formes les plus abondantes sont les α , β , et γ -cyclodextrine. La différence réside dans le nombre des unités D-glucoopyranose [18] (Figure I.1). Ces unités sont sous une forme chaise, ce qui leurs confèrent l'apparence d'un cône au lieu de celle d'un cylindre parfait (Cette structure en tronc de cône, délimitant une cavité en leur centre, présente un environnement carboné apolaire et plutôt hydrophobe (squelette carboné et oxygène en liaison éther), capable d'accueillir des molécules peu hydrosolubles, tandis que l'extérieur présente de nombreux groupements hydroxyles, conduisant à une bonne solubilité (mais fortement variable selon les dérivés) des cyclodextrines en milieu aqueux (Figure I.2). Grâce à cette cavité apolaire, les cyclodextrines sont capables de former des complexes d'inclusion en milieu aqueux avec une grande variété de molécules-hôtes hydrophobes.

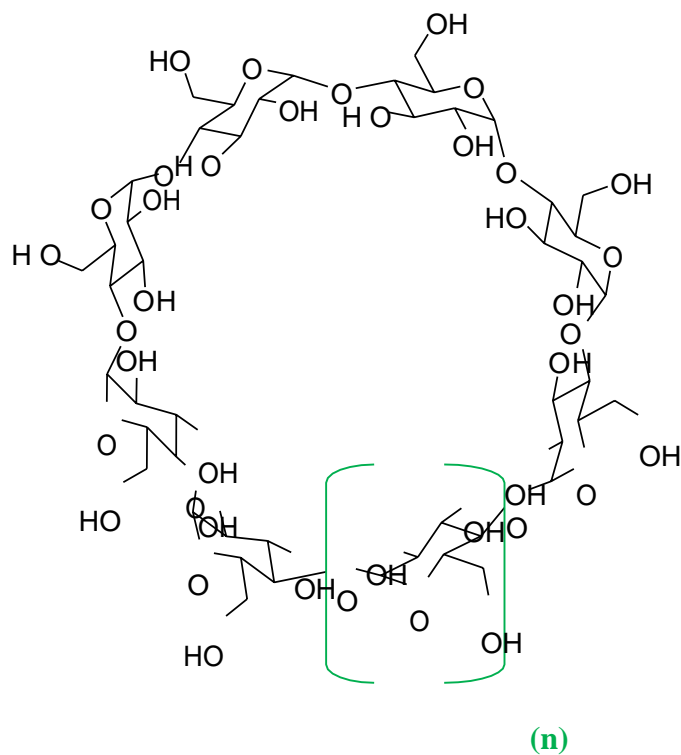


Figure I.1 : Structure générale des cyclodextrines (vue de haut).

Si $n = 6 \implies \alpha$ -cyclodextrine (α -CD).

Si $n = 7 \implies \beta$ -cyclodextrine (β -CD).

Si $n = 8 \implies \gamma$ -cyclodextrine (γ -CD).

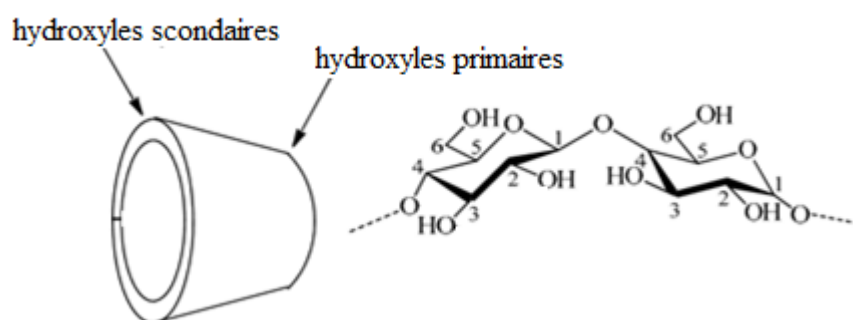


Figure I.2 : Structure simplifiée montrant la forme en cône de la cyclodextrine.

Cette structure cyclique se présente donc avec une cavité hydrophobe, où tous les groupements hydroxyles (OH) sont localisés à l'extérieur : des groupements (OH) dit primaires et des groupements (OH) dit secondaires [18]. Ces groupements secondaires sont situés autour de l'entrée la plus large de la cavité et on parle souvent de « face secondaire ». Les groupements hydroxyles primaires, qui sont quant à eux localisés autour de l'autre ouverture « face primaire », est rendue plus étroite par leur libre rotation. Ces nombreux groupements hydroxyle procurent à l'extérieure des CDs un caractère hydrophile [19].

I.4 - Caractéristiques des Cyclodextrines :

I.4.1- Détection :

Les cyclodextrines ont la particularité de rester inchangés à un pH en dessous de 12, ce qui rend très difficile leur détection et leur analyse, pour cela de nombreuses méthodes ont été développées pour permettre leur détection ainsi que leur analyse [23]. La plus ancienne méthode pour la détection des cyclodextrines est basée sur la détection microscopique des cristaux iodés de l' α -cyclodextrine et cela après ajout d'une solution iodée à la solution de base Amidon-CGTase [20,21]. Depuis lors, une multitude de méthodes ont été développées. Parmi ces méthodes on cite entre autres : la détection par la méthode spectroscopique [22], par la méthode polarimétrique [23], la chromatographie à couches minces [24], méthode de détection par HPLC [25,26] et par électrophorèse [27,28]. Toutes ces méthodes ont montré leur efficacité soit pour la détection des α , β , et γ -cyclodextrine, soit pour leur analyse.

I.4.2 - Propriétés physico -chimiques :

La position des groupements hydroxyles ainsi que la forme en cône rendent les cyclodextrines amphiphile avec deux zones de polarité distinctes. L'extérieure de la CD favorise ainsi la solubilisation dans les solvants très polaires. En revanche, l'intérieur de la cavité où se trouvent uniquement les oxygènes intéglicosidiques, est moins polaire et plus hydrophobe. La formation de complexe suppose donc une bonne adéquation entre la taille de la molécule hôte et celle de la cyclodextrine. L'intérieur de la cavité apporte un micro-

environnement lipophile dans lequel peuvent se placer des molécules non polaires.

Ces molécules hôtes sont en équilibre dynamique entre leur état libre et complexé.

La résultante de cette complexation est la solubilisation de molécules hydrophobes très insolubles dans la phase aqueuse. Ainsi les cyclodextrines sont capables de complexer en milieu aqueux et solubiliser les composés hydrophobes.

Dans le tableau qui suit, nous donnons les principales propriétés physico-chimiques des cyclodextrines trouvées dans la littérature.

Tableau I.1: Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines.

Propriétés	α -CD	β -CD	γ -CD	Références
Nombre de D- glucoses	6	7	8	-
Formule brute (anhydre)	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀	-
Masse atomique (anhydre)	972.85	1134.99	1297.14	-
Longueur de la cavité A ⁰	7.9 ±0.1	7.9 ±0.1	7.9 ±0.1	[18]
Diamètre de la cavité A ⁰	4.7-5.3	6.0-6.6	7.5-8.4	[18]
Diamètre extérieur A ⁰	14.6±0.4	15.4±0.4	17.5±0.4	[18]
Volume de la cavité (A ⁰) ³	174	262	427	[18]
pKa ,25 ⁰ C	12.33	12.20	12.08	[18]
Solubilité (eau,25 ⁰ C) mol.l ⁻¹	0.1211	0.0163	0.168	[29]
Solubilité (eau,25 ⁰ C) g/l	145	18.5	232	[29]

I.4.3 - Toxicité :

Les cyclodextrines ont longtemps été accusées de provoquer des irritations lors de leur application cutanée [30], ceci étant lié directement à leur capacité à inclure les différents constituants des membranes biologiques. Ceci a été vite écarté car toutes les études de toxicité qui ont suivi, ont démontré que l'administration orale de cyclodextrines est non-toxique, ceci étant dû à la très faible absorption gastro-intestinale (0,1 à 3%). Le caractère hémolytique des cyclodextrines est très bien connu mais n'apparaît en fait qu'à forte concentration : en effet à faible concentration (5 m mol pour l' α -CD et 10 m mol pour la β -CD) les cyclodextrines protègent les globules rouges contre l'hémolyse osmotique, qui est induite par la chaleur, alors qu'à forte concentration elles provoquent l'hémolyse en complexant et relarguant le cholestérol des membranes cellulaires [31-32]. Cette action hémolytique est faible avec la γ -CD mais plus forte avec la α -CD et la β -CD. Cette propriété conditionne les effets des CD par voie intraveineuse ou intramusculaire.

I.5 - Domaines d'Applications des Cyclodextrines :

Parmi ces domaines d'application, on parlera de l'Agroalimentaire et de l'Alimentaire, de l'Environnement, de la Cosmétologie.

I.5.1 - Domaine Agroalimentaire et Alimentaire:

L'utilisation des complexes d'inclusion de cyclodextrines pour leur capacité à diminuer les effets nocifs des pesticides ont été largement rapportés [33-34]. Les complexes utilisant la β -Cd, ont suscité une attention particulière, du fait qu'ils peuvent, d'une part, stabiliser les pesticides, et d'autre part, améliorer leur persistance [35-36]. Les pesticides organophosphorés sont les plus employés et cela pour leur grande efficacité. Mais ils présentent un inconvénient, qui est, celui d'être très peu solubles. Pour cela l'inclusion de ce composé à l'intérieur de la β -Cd augmente considérablement cette solubilité [37]. Les avantages de la β -Cd ne se limitent pas seulement à cela, d'autres études ont montré qu'elle pouvait augmenter la réactivité ainsi que la mobilité d'un nombre croissant de produits chimiques [38].

Dans l'industrie alimentaire, les cyclodextrines ont trouvé de nombreuses applications. Elles forment des complexes d'inclusion avec une variété de molécules comprenant des graisses, des arômes et des colorants. Elles sont utilisées pour supprimer et masquer les composants indésirables et pour protéger les arômes [39]. Ces arômes naturels et artificiels sont des huiles ou des liquides volatils, et leur complexation avec des

cyclodextrines fournit une alternative prometteuse aux technologies conventionnelles d'encapsulation pour leur protection.

I.5.2 - Domaine Environnementale :

Les cyclodextrines peuvent jouer un rôle important dans la science environnementale en termes de solubilisation des contaminants organiques, de l'enrichissement et du déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol, de l'eau et de l'atmosphère [40]. Les cyclodextrines sont également utilisées dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminants [41]. Les eaux usagées contenant des composés aromatiques tels que le phénol, le p-chlorophénol et le benzène, peuvent être débarrassées de ces produits par le traitement avec la β -Cd [42], ce qui confère aux cyclodextrines un rôle important dans la protection environnemental.

I.5.3 - Domaine de la Cosmétologie:

Dans l'industrie cosmétique et dans la parfumerie, les cyclodextrines sont utilisées pour diminuer la volatilité des parfums .Ce qui permet la stabilité, la protection et la diffusion des senteurs [43].

I.6 - La molécule invitée : Tymol

I.6.1 - Étymologie :

Le nom *Thymus* dérive du mot grec « Thymos » qui signifie parfumer, à cause de l'odeur agréable que la plante dégage [44] et possède une saveur amère et chaude [45]

Les différentes appellations de thym :

Nom arabe : Zaitra [46]

Nom berbère : Tizaàtarte[46]

I.6.2 - Classification botanique :

Le genre « *Thymus* » est l'un des huit genres les plus importants qui comporte 300 espèces, ce genre appartenant à la famille des *Labiées* et le nombre d'espèces change selon le point de vue taxonomique [47].

I.6.3 - Principes actifs du thym :

Les huiles essentielles du thym sont composées par les molécules aromatiques d'origine végétale présentant une très grande diversité de structure [48].

La composition de l'huile essentielle de quelques espèces de thym en Algérie est illustrée dans le Tableau I.3.

Tableau I.2 : Composition de l'huile essentielle de quelques espèces de thym en Algérie.

Auteurs	Espèces	Compositions majoritaires
[50]	Thymus numidicus	Thymol (68,2%), Carvacrol (16,9%), Linolool (11,5%).
[51]	Thymus numidicus	Thymol (60,80%), Carvacrol 5,10%, p-Cyamère (10,30%), γ -Terpenéne (7,60%), Linolool (8,00%).
	Thymus vulgaris	Thymol (25,40%), Carvacrol (11,30%), P-Cyamère (26,20%), Thynol-guinome (10,42%).

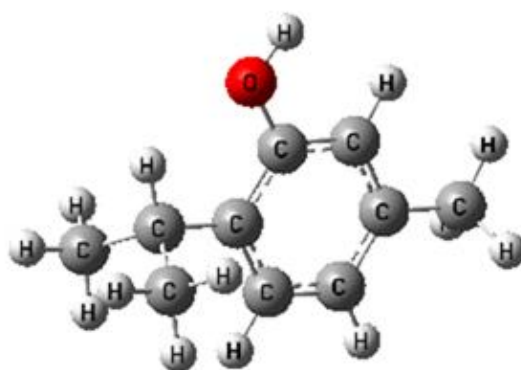


Figure I.3: Structure de thymol (2-isopropyl-5-méthylphénol).

I.6.4 - Propriétés du thym :

- Propriétés antivirales, antifongiques, anti-inflammatoires et antibactériennes dont une étude a montré que les extraits méthanoliques et hexaniques des parties aériennes de *Thymus vulgaris* inhibent la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* (bactérie qui cause la tuberculose) [52].
- Propriétés anthelminthiques [53].
- Propriétés antioxydantes [51] ; [54], en raison de ces propriétés, le thym est utilisé comme un conservateur afin de prolonger la durée de conservation des poissons *Thunnus thynnus* durant leur stockage [55].
- Le thymol est un antiseptique puissant, il est 25 fois plus actif que le phénol, sur lequel il possède l'avantage de moins irriter les muqueuses, c'est un désodorisant efficace. L'essence de thym est stomachique et carminative [56].
- Les principaux constituants du thym montrent des propriétés vermifuges et vermicides [57]
- Parmi les additifs naturels, le thym est utilisé comme aromate en cuisine et en infusion pour ses propriétés médicinales[58].
- Il est considéré aussi comme l'un des remèdes populaires les plus utiles et efficaces dans le traitement des affections respiratoires ; rhume, grippe et angine. Il contribue également dans le nettoyage et la cicatrisation des plaies et aussi l'expulsion des gaz intestinaux [59].

I.7 - Complexes d'inclusion :

La caractéristique la plus intéressante des cyclodextrines est certainement leur capacité à former des composés d'inclusion [60]. Les cyclodextrines sont en effet capables d'accueillir dans leur cavité une molécule, dite « invité » ou « substrat ». L'invité est maintenu à l'intérieur de la cavité par des forces non covalentes de type interactions hydrophobes, électrostatiques, de van der Waals, liaisons hydrogène.

Il existe dans la littérature de nombreux exemples de complexes d'inclusion avec divers arrangements structuraux comme des stoechiométries « hôte/invité » 1/1 [61], 2/1 [62]; 1/2 [26] et 2/2 [63-64] représentées sur la figure I.4.

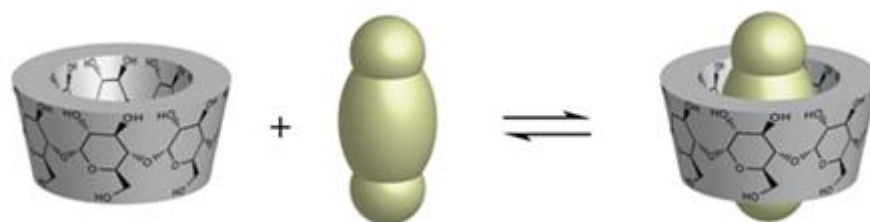


Figure I.4: Représentation de formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée.

I.8 - Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines:

Le phénomène de complexation est la résultante de nombreuses interactions mettant en jeu la molécule hôte, la molécule invitée et le solvant et conduisant à l'état thermodynamique le plus stable. La nature et l'importance relative des différents phénomènes responsables de la formation d'un complexe CD-soluté sont encore mal connues et font toujours l'objet d'une controverse. Les forces motrices les plus discutées sont les suivantes [65] :

1. Interactions électrostatiques (ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle).
2. Interactions de van der Waals (dipôle-dipôle induit, dipôle induit-dipôle induit).
3. Interactions hydrophobes.
4. Liaisons hydrogènes (qui sont en fait de nature électrostatique).
5. Soulagement des contraintes de conformation de la CD (tension).
6. Exclusion des molécules d'eau initialement présentes dans la cavité.
7. Interactions de transfert de charges (type d'interaction de van der Waals).

Notons qu'il existe une ambiguïté attachée au terme d'interactions de van der Waals et les auteurs qui l'emploient ne désignent pas toujours les mêmes phénomènes. Dans le domaine des CDs, les chercheurs désignent généralement par ce terme soit la

combinaison des forces d'induction (forces de Debye) et des forces de dispersion (forces de London), soit les forces de dispersion uniquement [66]. Les forces de Keesom sont implicitement incluses dans les interactions électrostatiques.

Pour certains auteurs, le phénomène régissant la complexation serait la substitution des molécules d'eau présentes dans la cavité par la molécule invitée. Ces molécules d'eau se trouvent dans un état énergétique défavorable à cause des interactions polaire-apolaire et leur exclusion s'accompagne d'une diminution de l'enthalpie [67].

Toutefois, d'autres auteurs avancent le fait que ces molécules d'eau doivent avoir un degré de liberté conformationnelle plus grand que celles présentes dans la solution et entretenant des liaisons hydrogènes avec leurs voisines.

Leur exclusion est donc un processus au cours duquel enthalpie et entropie se compensent et elles ne constituent pas un facteur déterminant lors de la complexation [66]. De même, la modification des contraintes conformationnelles de la CD ne semble pas être déterminante mais permet par contre de maximiser les différentes interactions entre le soluté et la CD.

Les interactions hydrophobes et de van der Waals semblent être les plus importantes [66]. L'existence d'interactions hydrophobes est vérifiée par plusieurs observations : la complexation du soluté concerne généralement sa partie la plus apolaire et la complexation est corrélée à l'hydrophobie de celui-ci. De plus, elle diminue par ajout de solvant et est accrue par ajout de sels. Les interactions de van der Waals sont elles aussi suspectées d'intervenir comme le prouve le fait que l'on peut observer des complexes stables dans des solvants organiques comme l'heptane.

De même, les liaisons hydrogènes et les interactions électrostatiques faisant intervenir les fonctions hydroxyles ou leurs substituants seraient impliquées, en particulier, dans l'orientation relative des deux molécules [65].

Il existe donc plusieurs interactions pouvant s'établir entre la CD et le soluté, celles-ci dépendant de la nature des substituants de la CD et de la nature du soluté complexé. En plus des interactions discutées ci-dessus, la complexation fait intervenir des paramètres stériques, c'est-à-dire les dimensions et la géométrie des deux molécules qui

interagissent [67].

La cavité doit être assez grande pour contenir la molécule invitée ou au moins une partie mais pas trop grande pour que cette molécule ne se contente pas de traverser la cavité sans y établir d'interactions. Nous savons que les trois CDs natives ont des cavités de tailles différentes. Cela a pour conséquence que l' α -CD complexe d'avantage les molécules de faibles masses moléculaires ou ayant une chaîne aliphatique, la β -CD complexe les molécules aromatiques ou hétérocycliques tandis que la γ -CD complexe les molécules plus grosses contenant plusieurs cycles comme le pyrène [68].

I.9 - Facteurs influençant le procédé d'inclusion :

I.9.1 - Taille de la cavité :

Le type de la CD peut influencer la formation, la nature et la stabilité des complexes des CDs. Pour la complexation, la taille de la cavité de la CD devrait convenir pour adapter aux molécules des médicaments de taille particulière. Les trois types des CDs diffèrent dans la taille des leurs cavités et la solubilité. La taille de la cavité dans l' α -CD est trop petite pour beaucoup de médicaments et la γ -CD est relativement cher [69].

I.9.2 - Influence du pH :

Le pH des solutions influence évidemment la nature (neutre ou ionisée) des molécules ionisables (selon leur constante d'acidité pKa). Pour les électrolytes faibles, la force d'interaction à la CD dépend de l'état ionique de la molécule invitée, de la constante de dissociation de la molécule invitée et du pH de l'environnement. Pour la plupart des molécules, la forme ionisée de la molécule invitée à une interaction plus faible au CD comparé aux molécules non ionisées ou neutres particulièrement si la CD est neutre.

I.9.3 - Influence de la température :

Évidemment, la variation de la température peut affecter le procédé de complexation. Dans la plupart des cas l'augmentation de la température diminue l'importance de la constante apparente de la stabilité du complexe formé. L'effet a été expliqué par la réduction possible des forces d'interaction internes.

I.10 - Conséquences de la complexation :

La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée confère à ce complexe des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la CD

et de la molécule incluse prises séparément [70]:

1. Modification de la solubilité dans l'eau.
2. Modification des propriétés spectrales.
3. Modification de la réactivité chimique due à la molécule.
4. Diminution de la diffusion et de la volatilité (dans le cas de substances volatiles).
5. Modification des propriétés chirales.
6. Modification des propriétés biologiques (par exemple, le caractère hémolytique).

L'exploitation des capacités d'inclusion et la biocompatibilité des CDs ont entraîné un accroissement du nombre et de la diversité des applications scientifiques et industrielles.

I.11 - Etude des complexes d'inclusion par modélisation moléculaire :

Les complexes d'inclusion peuvent être mis en évidence et caractérisés en employant diverses techniques d'analyses physico-chimiques, comme la spectroscopie UV-visible, la spectroscopie de fluorescence, l'analyse cristallographique, la spectroscopie RMN ou bien encore, à l'aide des méthodes d'analyses électrochimiques [71].

La modélisation moléculaire s'avère aussi très efficace dans l'étude du phénomène d'inclusion puisqu'elle permet par simulation moléculaire de calculer de façon théorique les conformations les plus favorables énergétiquement pour la formation des complexes d'inclusion avec les cyclodextrines.

Quelle que soit la méthode de calcul utilisée pour étudier les complexes d'inclusions, l'optimisation de la géométrie a pour but de trouver la meilleure position à l'équilibre des noyaux les uns par rapport aux autres, et permettre par conséquent de comprendre les différentes interactions entre les molécules du complexe d'inclusion.

I.12 - Les applications des complexes d'inclusions :

Les principaux domaines d'application des complexes d'inclusion formés à partir des cyclodextrines profitent essentiellement du caractère biocompatible de la cyclodextrine et des modifications du comportement physico-chimique de l'invité introduites par l'inclusion d'un invité dans la cavité moléculaire. Ainsi on trouve un très grand nombre d'applications dans le domaine pharmaceutique (solubilisation, stabilisation, augmentation de la biodisponibilité de principes actifs) et agroalimentaire (stabilisateurs d'arômes, colorants, d'odeurs). Ces composés sont également très présents en chimie analytique et de catalyse avec des applications en tant que stabilisateurs de substances sensibles à la lumière ou à l'oxygène, catalyseurs chimiques, inducteurs chiraux en synthèse organique asymétrique ou encore en tant que séparateurs énantiomériques en électrophorèse capillaire, en chromatographie en phase gazeuse ou en chromatographie liquide haute performance [72].

I.13 - Avantages de la complexation :

L'inclusion d'une molécule invitée dans une molécule de CD constitue donc une encapsulation moléculaire susceptible de modifier les propriétés physico-chimiques, voire biologiques, du substrat. Les avantages qui en découlent sont multiples : l'invité peut bénéficier d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse ou la sublimation, d'une amélioration de la biodisponibilité des principes actifs et de leur relargage. La micro-encapsulation peut, en outre, diminuer la volatilité des produits en augmentant le point d'ébullition et augmenter la solubilité de nombreuses substances naturellement insolubles dans l'eau [73].

Références bibliographiques :

- [1] A. C. Villiers, *R. Acad. Sci*, **1891**, 112, 536.
- [2] F. Schardinger, *wien Kiln Wochenschr*, **1904**, 17, 207.
- [3] K. Freudenberg, F. Cramer, *Naturforsch*, **1948**, B3, 464.
- [4] A. O. Pulley, D. French, *Biochem. Biophys. Res. Commun*, **1961**, 5, 11.
- [5] E. Alvira, C. Ctiviela, J. I Garcia. J.A. Mayoral, *Tetrahedron Lett*, **1995**, 36, 2129.
- [6] V.B. Luzhou, C. A. Venanzi, *J. Phys. Chem*, **1995**, 99, 2312.
- [7] P. Ivanov, D. Salvatierra, C. Jaime, *J. Org. Chem*, **1996**, 61, 7012.
- [8] Y.B. Jiang, X. Z. Huang, G.Z. Chen, *Acta. Physico – Chimica (Chinese J)*, **1991**, 3, 289.
- [9] M. X. Wu, Y.Z. Zheng, *Acta. Anal. Sci. (Chinese J)*, **1994**, 10, 11.
- [10] J. Szejtli, *J. Chromato*, **1989**.
- [11] S. Tilloy, F. Bertoux, A. Mortreux, E. Monflier, *Catal. Today*, **1999**, 48, 245.
- [12] A. Yudiarto, al, *Separation and Purification Technology*, **2000**, 19, 103 -112.
- [13] J. Gu, Y. Chang, J. H. Pan, *Chinese J. Appl. Chem*, **1996**, 13, 5.
- [14] K. Uekama, T. Irie, *Editions de Santé*, **1987**, 395 - 439.
- [15] K. A. Connors, *Chem. Rev*, **1997**, 97, 1325.
- [16] J. Szejtli, *J. Chromato*, **1982**.
- [17] M. L. Bender and M. Komiyama, *Springer – Verlag*, **1978**.
- [18] J. Szjetli, *Chem. Rev*, **1998**, 98, 1743-1753.
- [19] T. Loftsson, M. Masson, *International Journal of Pharmaceutics*, **2001**, 225, 15 -30.
- [20] E. B. Tilden, C. S. Hudson, *J. Bacteriol*, **1942**, 43, 527.
- [21] A. G. Lane, S. J. Pirt, *J. Appl. Chem. Biotechnol*, **1971**, 21, 330.
- [22] M. Makela, T. Korpela, J. Puisto, S. Laakso, *J. Agric. Food Chem*, **1988**, 36, 83.
- [23] S. Laakso, P. Leivo, M. Makela, T. Korpela, *Starch*, **1984**, 36, 432.

- [24] P. K. Zarzycki, J. Nowakowska, A. Chmielewska, H. Lamparczyk, *J. Planar .Chromatogr*, **1995**, 8, 227.
- [25] D. Penninga , B. Strokopytov , H. J. Rozeboom , C. L. Lawson , B. W. Dijkstra, J. Bergsma , L. Dijkhuizen,*Biochemistry*, **1995**, 34, 3368.
- [26] P. Y. Grosse, F. Pinguet , J. M. Joulia, C. Astre, F. Bressolle, *J. Chromato*, **1997**, B 694, 219.
- [27] B. Chankvetadze, G. Endresz, G. Blanschke, M. Juza, H. Jakubetz, V. Schurig, *Carbohydr. Res*, **1996**, 287, 139.
- [28] K. L. Larsen, F. Mathiesen, W. Zimmermann, *Carbohydr. Res*, **1997**, 298, 59.
- [29] F. Giordano, C. Novak, J. R. Moyano, *Thermochimica Acta*, **2001**, 380, 123 – 151.
- [30] T. Loftsson, S. Byskov Vogensen, M. E. Brewster, F. Konráðsdóttir, *J. Pharm. Sci*, **2007**, 96, 2532-2546.
- [31] T. Loftsson, *Pharm. Technol. Europe*, **1999**, 11(10), 20-32.
- [32] T. Loftsson ,*Cyclodextrin News*, **2001**, 15, 23-24.
- [33] M. Kamiya, S. Mitsuhashi, W. Makino, *Chemosphere*, **1992**, 25, 783 -796.
- [34] M. Kamiya, K.Nakamura, *Environ .Inter*, **1995**, 21, 299- 304.
- [35] Y.Kinamite, Y. Katsuda, *Denpun .Kagaku*, **1984**, 31, 112-116.
- [36] L. Szente, J. Szejtli, *Compr .Supramol .Chem*, **1996**, 3, 503- 514.
- [37] S. Ishiwata, M. Kamiya ,*Chemosphere*, **1999**, 38 (10), 2219-2226.
- [38] M. Kamiya, K.Nakamura, C.Sasaki, *Chemosphere*, **1994**, 28, 1961-1966.
- [39] N.Prasad, D.Strauss, G.Reichart, *European Patentl*, **1999**, 84,625.
- [40] C.Wu, J.Fun, *Shuichuli Jishu*, **1998**, 24, 67-70.
- [41] M.A.Parrish, *Tyne NE3 3TT*, England. **1988**.

- [42] M.Kamiya, K.Kameyama, S. Ishiwata, *Chemosphere*, **2001**, 42,251-255.
- [43] H.J.Bushmann, E.Schollmeyer, *J. Cosmetic. Sci*, **2002**, 53,185-191.
- [44] L.Pariante, *Académie nationale de pharmacie*, **2001**, 643.
- [45] S.Damerji, *Afrique Science*, **2012**, 08(1), 79- 87.
- [46] P.Quezel, S.Santa, I.Tom, *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales*, C.N.R.S, Paris **1963**,1170.
- [47] R.Morales, *Lagascalia*, **1997**, 19 (1-2), 249-262.
- [48] K.Loziene, P.R.Venskutonis, A.Sipailiené,J.Labokas, *Food chem*, **2007**, 103,546-559.
- [49] A.Kabouche, Z.Kaouche, C.Bruneau, *Flavor Fragrance Journal*, **2005**, 20, 235-236.
- [50] F. M. Haddada, H. Manai, I.Oueslati,D. Daoud, J.Sanchez ,E. Osorio ,M. Zarrouk, *J. Agric, Food Chem*, **2007**, 55 (26), 10941–10946.
- [51] Cowan, *Clinical microbiology review*,**1999**, 12, 564-582.
- [52] A.Jiménez-Arellanes, R.Martinez, R.Garcia, R.Leon-Diaz, J.Aluna-Harrera, G.Molina-Salinas, S.Said-Fernández, *Pharmacologyonline*, **2006**, 3,569-574.
- [53] F.A .Al-Bayati, *Journal of ethnopharmacology*, **2008**, 166(3), 403-406.
- [54] M.T.Golmakani, K.Rezaei, *J.Agric.Food chem*, **2008**, 109, 925-930.
- [55] S.Selmi,S.Sadok, *Pan–American Journal of aquatic sciences*, **2008**, 3(1), 36-45.
- [56] P.Schauenberg, F. Paris, *Les plantes médicinales*, Delachaux et Niestlé, Paris **2013**, 295.
- [57] A. Bazytko,H.Strzelecko, *Filotheropio*, **2007**, 78, 391-395.
- [58] Mazoyer, Marcel, *Larousse Agricole*, **2002**, 777.
- [59] W. K.Hans, *1000 plantes aromatiques et médicinales*, Terre Ed, Paris **2007**, 6-7.
- [60] M. Svensson, S. Humbel, K. Morokuma, *J. Chem. Phys*, **1996**, 105(9), 3654.
- [61] S.Mirabdullah, Sadjadi, Babak Sadeghi, K. Zare, *THEOCHEM*, **2007**, 817, 27.
- [62] F. London, *J. Phys. Radium*, **1937**, 8,397.

- [63] J. A. Pople, *Proc. R. Soc*, **1957**, 239,541.
- [64] H. F. Hameka, *J. Mol. Phys*, **1958**, 1,203.
- [65] L.Liu,Q.X. Guo, *J. Incl. Phenom*, **2002**, 42, 1-14.
- [66] K.A.Connors, *Chem. Rev*, **1997**, 97, 1325-1357.
- [67] J.Szejtli, *Chem. Rev*, **1998**, 98, 1743-1753.
- [68] E.M.Martin Del Valle, *Proc. Biochem*, **2004**, 39, 1033-1046.
- [69] A. Douhal, M. El-Kemary, J. A. Organero, L.Santos, *J. Phys. Chem*, **2006**, 29-30.
- [70] D. Kois, U.H. Brinker, *J. Am. Chem. Soc*, **1998**, 45, 4314-4319.
- [71] L.Szente, *Cytotechnology*, **1996**, 3, 253–278.
- [72] G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, *L'actualité chimique*, **2001**, 11,18-25.
- [73] C.Duclairoir, *L'Actualité chimique*, **2000**, 6,24.

CHAPITRE II

II.1- Introduction :

Les travaux effectués au début du vingtième siècle par Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger, et Heisenberg ont abouti à l'élaboration de la mécanique quantique.

L'application des principes de cette mécanique aux systèmes chimiques (molécules) a donné naissance à une nouvelle discipline, appelée aujourd'hui, chimie quantique.

La chimie quantique décrit la structure moléculaire comme une série de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons. Elle s'appuie sur la résolution de l'équation de Schrödinger décrivant les interactions électroniques à l'intérieur d'une structure moléculaire.

L'équation de Schrödinger contient l'essence de toute la chimie. Pour citer Dirac : Les lois physiques fondamentales nécessaires pour la théorie mathématique d'une grande partie de la physique et de la totalité de la chimie sont complètement connues ainsi [1].

L'un des principaux avantages de la mécanique quantique, par rapport aux autres techniques de modélisation moléculaire, est qu'elle ne fait appel qu'à un nombre minimal d'approximations et considère de manière explicite les électrons de la molécule étudiée. Cela permet le calcul ab-initio (c'est-à-dire à partir des fondements de la mécanique quantique) de propriétés importantes telles que les charges atomiques, la topologie et l'énergie des orbitales frontières, les populations de recouvrement interatomiques ou encore le potentiel électrostatique moléculaire.

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde Ψ . Celle-ci n'a pas de signification physique en tant que telle, mais son carré caractérise la probabilité de trouver un électron dans un volume donné.

II.2- Les méthodes quantiques :

II.2.1- L'équation de Schrödinger :

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique [2] visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde qui peut théoriquement être déterminé par résolution de l'équation de Schrödinger [3]. Cette équation relie les états

stationnaires d'un système moléculaire et les énergies qui y sont associées à un opérateur Hamiltonien et à leur fonction d'onde.

$$H\Psi = E\Psi \quad (\text{II.1})$$

Où \hat{H} est l'opérateur hamiltonien du système défini par :

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + \hat{V}(\vec{r}, t) \quad (\text{II.2})$$

Le premier terme correspond à l'énergie cinétique, le deuxième au potentiel. Dans notre cas, nous utiliserons l'équation de Schrödinger indépendante du temps (stationnaire) qui, pour un système à N particules et M noyaux, s'écrit sous la forme :

$$\hat{H}\Psi_I(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_M) = E_I\Psi_I(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_M) \quad (\text{II.3})$$

\hat{H} étant l'opérateur hamiltonien pour le système formé de M noyaux et de N électrons. Les coordonnées \vec{r}_i regroupent les variables d'espace et de spin de l'électron i , les coordonnées \vec{R}_k celles du noyau k . \hat{H} peut se décomposer ainsi :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \frac{1}{2}\sum_{k=1}^M \nabla_k^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \frac{Z_k}{r_{ij}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^M \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{k=1}^M \sum_{l>k}^M \frac{Z_k Z_l}{r_{kl}} = \hat{T}_e + \hat{T}_n + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} \quad (\text{II.4})$$

Les deux premiers termes désignent respectivement l'énergie cinétique des électrons \hat{T}_e et celle des noyaux \hat{T}_n . Les termes restant désignent les énergies potentielles et qui se répartissent en trois sommations : un premier attractif dû à l'interaction électrostatique entre les noyaux et les électrons \hat{V}_{ne} , deux autres répulsifs résultant des interactions coulombiennes entre, l'un de type électron-électron \hat{V}_{ee} , l'autre attaché aux interactions noyau-noyau \hat{V}_{nn} [4].

Devant l'impossibilité à trouver une solution exacte de l'équation (II.4) dans le cas des systèmes poly-électroniques à n corps, il est nécessaire d'utiliser des approches simplificatrices.

II.2.2- Approximation Born Oppenheimer :

En 1927, Born et Oppenheimer [5] ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (II.1) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde Ψ .

De nombreux calculs en physique de la matière sont basés sur cette approximation [6]. Partant du simple constat que les électrons sont beaucoup moins lourds que les noyaux et que leur mouvement est beaucoup plus rapide, une première approximation prend en compte une évolution des électrons dans un potentiel créé par des atomes fixes [7]. La fonction d'onde électronique $\Psi_{el}(\vec{r}, \vec{R})$ dépend alors explicitement des coordonnées \vec{r} et paramétriquement des coordonnées \vec{R} . La fonction d'onde totale se réduira au produit d'une fonction d'onde électronique par une fonction d'onde nucléaire :

$$\Psi(\vec{r}, \vec{R}) = \Psi_n(\vec{R})\Psi_e(\vec{r}, \vec{R}) \quad (\text{II.5})$$

L'hamiltonien de l'équation (18) peut donc se réduire à un hamiltonien électronique :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \frac{Z_k}{r_{ij}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^M \frac{1}{r_{ij}} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} \quad (\text{II.6})$$

Les solutions de l'équation de Schrödinger avec \hat{H}_e sont des fonctions d'ondes électroniques Ψ_e et des énergies électroniques E_e . Comme pour l'hamiltonien, l'énergie totale se répartira en deux, l'énergie électronique et l'énergie nucléaire.

L'approximation de Born-Oppenheimer n'est valable que lorsque les couplages des mouvements électroniques et nucléaires sont négligeables.

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Pour les systèmes poly-électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de SCHRÖDINGER [8,9].

II.2.3- La méthode de Huckel :

La méthode de Hückel ou méthode d'orbitales moléculaires de Hückel (HMO pour *Hückel molecular orbital method*), proposée par Erich Hückel en 1930, est une méthode de combinaison linéaire d'orbitales atomiques (CLOA) pour déterminer les

énergies des orbitales moléculaires des électrons π dans les systèmes d'hydrocarbures conjugués, [10,11]. Elle constitue la base théorique de la règle de Hückel; la méthode de Hückel étendue développée par Roald Hoffmann a été plus tard étendue à des molécules conjuguées contenant des atomes autres que le carbone, dénommés dans ce contexte comme hétéroatomes[12].

Cette méthode constitue un excellent outil pédagogique pour l'introduction à la chimie théorique.

II.2.4-Les méthodes de champ auto-cohérent :(Self consistent Field, SCF) :

Ces méthodes prennent en compte les électrons σ et reposent sur des calculs plus élaborés que la méthode de Huckel. On distingue deux variantes, suivant la manière dont les termes d'énergie électronique sont calculés [13] :

II.2.4.1- Les méthodes ab initio :

Elles 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. En ab initio, on tient compte de tous les électrons de la molécule ou du solide et on vise une solution rigoureuse de l'Hamiltonien.

Les méthodes ab initio se divisent en deux sous familles : les méthodes Hartree-Fock (HF) [14,15], et les méthodes post Hartree-Fock, (post HF) [16], la plus simple utilisée pour le calcul de structure électronique est la méthode Hartree-Fock (HF). La principale différence entre ces deux méthodes est que les interactions électroniques sont négligées dans les méthodes HF et réintroduites dans les méthodes post HF. Ces méthodes ne peuvent être appliquées qu'à des systèmes de quelques dizaines d'atomes pour les méthodes HF et d'une dizaine d'atomes seulement pour les méthodes post HF.

i- La méthode Hartree-Fock (HF) :

Malgré l'approximation de Born Oppenheimer, une solution exacte de l'équation de Schrödinger n'est pas trouvable pour des systèmes contenant 2 électrons ou plus. D'autres approximations sont nécessaires. La théorie de Hartree-Fock (HF) est basée sur le principe variationnel qui postule que si E_1 est l'énergie de l'état fondamental

d'un système, alors pour toutes les fonctions d'onde possible du système la valeur moyenne de l'énergie est supérieure ou égale à E_1 .

Une solution approximative de l'équation de Schrödinger est alors obtenue en cherchant la fonction d'onde qui minimise la valeur moyenne de l'énergie. Dans le cadre de la théorie de Hartree-Fock on fait appel à une approximation spécifique aux systèmes multi-électronique : l'approximation du champ auto-cohérent (SCF). Elle consiste à considérer que chaque électron se déplace dans le champ moyen des autres. En conséquence, la fonction d'onde peut être écrite comme le produit de fonctions mono-électroniques appelées orbitales moléculaires (OM).

$$\Psi_{el}(\vec{r}) = \Psi_1(\vec{r}_1)\Psi_2(\vec{r}_2) \dots \Psi_n(\vec{r}_n) \quad (\text{II.7})$$

Les fonctions d'onde mono-électroniques Ψ_i sont les solutions de l'équation :

$$\hat{H}\Psi_i = E_i\Psi_i \quad (\text{II.8})$$

Où \hat{H} joue le rôle d'un hamiltonien monoélectronique effectif (opérateur de Fock) dont la forme est issu de l'application du principe variationnel. Dans le cas d'une molécule à couches électroniques complètes, chaque orbitale est doublement occupée.

ii- Limites de la méthode de Hartree-Fock :

Considérer que chaque électron se déplace dans un champ moyen créé par les autres revient à négliger les corrélations entre les mouvements des électrons. Cet inconvénient provoque dans la plupart des cas des erreurs non négligeables dans le calcul d'énergie.

II.2.5-Les méthodes semi-empiriques :

Le nombre des intégrales bioélectroniques, ainsi que la relative difficulté de leur calcul, font des méthodes ab initio une grosse machine numérique dont l'usage est réservé, encore de nos jours, au traitement de systèmes de petite taille pouvant servir de systèmes de référence. Dans sa pratique plus quotidienne, le chimiste a souvent besoin de résultats moins précis, permettant cependant des comparaisons à l'intérieur de familles de composés.

L'objectif est d'en tirer des conclusions qualitatives d'une certaine généralité. C'est cette motivation qui a suscité la mise au point de méthodes de calcul intermédiaires entre les méthodes ab-initio et celles qui s'inspirent de la méthode de Huckel.

La plus populaire de ces méthodes est sans conteste la méthode CNDO/2 qui constitue un modèle de libertés intelligemment prises vis-à-vis de la théorie et qui apparait comme le prototype des méthodes semi-empiriques [17].

Les méthodes semi empiriques sont généralement utilisées pour traiter de grosses molécules, afin d'obtenir une première description de ses propriétés moléculaires (structure, réactivité). On distingue plusieurs variantes :

- i. **CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap)** 1ère méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres elle ne tient compte de la règle de Hund.
- ii. **INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap)** proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Méthode considérablement exempte des défauts de la CNDO. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- iii. **MINDO/3 (Modified INDO)** proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon-Fletcher-Powell). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.
- iv. **MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap)** Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.

- v. **AM 1 (Austrin Model 1)** Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO. Ce modèle était la prochaine théorie semi-empirique produite par le groupe de Dewar. AM1 a été conçu pour éliminer les problèmes avec MNDO qui ont été considérés pour résulter d'une tendance aux répulsions d'évaluation d'excédent entre les atomes séparés par des distances approximativement égales à la somme de leurs rayons de Van-der-Waals. La stratégie adoptée était de modifier le terme de répulsion noyau-noyau en utilisant des fonctions gaussiennes. Des fonctions gaussiennes attractantes et répulsives ont été utilisées; les gaussiennes attractantes ont été conçus pour surmonter la répulsion directement et ont été centrés dans la région où les répulsions étaient trop grandes. Des fonctions gaussiennes répulsives ont été centrées aux petites séparations internucléaires.
- vi. **PM 3 (Parametric Method 3)** Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites de paramétrisation de chacune d'elles. PM3 est également basée sur MNDO (le nom dérive du fait que c'est la troisième paramétrisation de MNDO, AM1 étant considérée la seconde).

L'hamiltonien de PM3 contient essentiellement les mêmes éléments que celui pour AM1 mais les paramètres pour le modèle PM3 ont été dérivés en utilisant une procédure de paramétrisation automatisée conçue par J. J. P. Stewart.

En revanche, beaucoup des paramètres dans AM1 ont été obtenus en appliquant la connaissance et l'intuition chimiques. Par conséquent, certains des paramètres ont significativement différentes valeurs dans AM1 et PM3 quoique les deux méthodes utilisent la même forme fonctionnelle et prévoient de diverses propriétés thermodynamiques et structurales approximativement au même niveau de l'exactitude.

Quelques problèmes demeurent avec PM3. Un des plus importants de ces derniers est la barrière de rotation de la liaison d'amide qui est beaucoup trop basse et dans certains cas presque inexistant. Ce problème peut être corrigé par l'utilisation d'un potentiel de torsion empirique. Il reste discussion considérable au-dessus des mérites relatifs d'AM1 et PM3 s'approche à la paramétrisation.

vii. SAM 1 (Semi-ab-initio Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique. Le nom a été choisi pour refléter la croyance du Dewar que les méthodes comme AM1 offrent un perfectionnement significatif au-dessus des méthodes semi-empiriques plutôt que CNDO/2 qu'elles devraient être données un nom générique différent. SAM1 concerne à évaluer les intégrales de répulsion électronique ; l'inspection approfondie des résultats d'AM1 et MNDO a suggéré que l'effet stérique ait été surestimé en raison de la manière de laquelle les intégrales de répulsion électronique ont été calculées. Les intégrales résultantes ont été alors mesurées, partiellement à rendre certains effets de la corrélation électronique d'être incluses et pour compenser partiellement l'utilisation d'un ensemble minimal de fonctions de base. Les termes gaussiens dans la répulsion noyau-noyau ont été maintenues à fin-accordent le modèle.

Le nombre de paramètres dans SAM1 n'est pas plus grand que dans AM1 et moins que dans PM3. Cela prend plus longtemps (jusqu'à deux ordres de grandeur) bien qu'on l'ait estimé qu'avec les améliorations dans le matériel d'ordinateur une telle augmentation était acceptable.

Ces méthodes semi-empiriques présentent l'énorme avantage par rapport aux méthodes ab-initio de nécessiter un temps de calcul inférieur de plusieurs ordres de grandeur, variable en fonction de la taille du système. Par exemple, le traitement ab initio 6-31G* de B6H10 est 3000 fois plus lent qu'en CNDO. Le gain est évidemment de plus en plus important au fur et à mesure que la taille du système considéré augmente [18].

viii. PM6 (Parametric Method 6) C'est la méthode la plus récente proposée par James J. P. Stewart en 2007 [19], utilisée en chimie quantique, réécrite à partir de la base avec un nouveau paramétrage plus précis pour tous les principaux éléments et les métaux de transition. De plus de 9000 composés ont été utilisés pour développer la nouvelle méthode PM6 à partir de PM3 et PM5. Cela se compare à seulement 39 composés utilisés à MNDO, environ 200 composés utilisés à AM1, et d'environ 500 composés utilisés en PM3 [20]. Cette méthode est la plus utilisée pour les complexes d'inclusion [21].

II.2.5.1-Principe des méthodes semi-empiriques:

Ces méthodes ont toutes un objectif commun qui sont de réduire dans une proportion importante le nombre des intégrales à calculer, et, en particulier, celui des intégrales bioélectroniques. Elles sont toutes fondées sur les approximations suivantes [17] :

1) La base d'orbitales utilisée est constituée par les orbitales de Slater de la couche de valence.

Les intégrales de recouvrement sont négligées dans la résolution des équations SCF.

2) Toutes les intégrales bioélectroniques, à trois ou quatre centres, sont supposées nulles. En outre, certaines intégrales bioélectroniques, à un ou deux centres, sont également négligés ; leur nombre et leur nature dépendent de la méthode utilisée.

3) Les termes non diagonaux de la matrice de l'hamiltonien de cœur sont estimés au moyen de relations empiriques qui reposent toutes sur l'hypothèse que ces intégrales sont proportionnelles à l'intégrale de recouvrement des orbitales atomiques concernées.

4) La plupart des intégrales mono ou bioélectroniques à un centre sont souvent estimées à partir de données tirées des spectres électroniques des atomes ou des ions des éléments considérés.

II.2.5.2-Bases d'orbitales atomiques (Les bases de gaussiennes):

Les gaussiennes sont des fonctions très populaires en chimie quantique, spécialement pour les méthodes ab initio, car le produit de deux gaussiennes centrées sur deux atomes A et B différents peut s'écrire à l'aide d'une seule gaussienne $\chi_A^G \cdot \chi_B^G$ centrée en un point situé sur le segment AB. Le calcul des intégrales bioélectroniques en ressort ainsi considérablement simplifié.

Bien que les fonctions de Slater soient peu commodes d'utilisation pour les calculs numériques, elles présentent l'avantage de décrire raisonnablement les orbitales atomiques. Les bases gaussiennes ont, par contre, une assez mauvaise représentation des orbitales atomiques car elles n'ont pas un comportement exact à l'origine (dérivée

devant être nulle), ni aux grandes distances (décroissance trop rapide avec r). Pour compenser la représentation incomplète des orbitales atomiques des fonctions gaussiennes, on utilise donc des combinaisons linéaires de gaussiennes comme fonctions de base. Ces fonctions sont appelées « fonctions gaussiennes contractées ». Il faut en général utiliser trois fonctions gaussiennes pour que l'ajustement des parties radiales soit satisfaisant. On aura par exemple :

$$\chi^S \approx \mathbf{d}_1 \cdot e^{-\zeta_1 r^2} + \mathbf{d}_2 \cdot e^{-\zeta_2 r^2} + \mathbf{d}_3 \cdot e^{-\zeta_3 r^3} \quad (\text{II.9})$$

Où d_1 , d_2 , d_3 sont les coefficients fixes de cette combinaison linéaire appelée STO-3G.

Il existe bon nombre de bases des gaussiens possibles. Les plus communément utilisées sont celles qui ont été développées par Pople et collaborateurs [22]. La plus simple est la base **STO-3G**, aussi appelée « base minimale ». Le sigle « 3G » signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Le niveau suivant développé par Pople comprend les bases split-valence telles que **3-21G**, **4-31G** et **6-31G**, où le premier chiffre représente le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales de cœur.

Les orbitales de valence y sont représentées par deux fonctions qui sont composées du nombre de gaussiennes indiqué dans la seconde partie de la dénomination de la base. Ainsi la base **6-31G** du carbone, par exemple, utilisera six gaussiennes pour représenter l'orbitale 1s, trois gaussiennes pour l'orbitale 2s et une gaussienne pour représenter les orbitales 2p. Pour une plus grande flexibilité on peut encore rajouter des fonctions de polarisation.

La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (par exemple **6-31G***), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : **6-31G(d)**. La base **6-31G*** ou **6-31G(d)** signifie ainsi qu'un jeu de fonctions d a été ajouté à tous les atomes (sauf H) 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.

II.2.6- La théorie de la fonctionnelle de densité DFT :

Au cours des trente dernières années, la Théories de la Fonctionnelle de densité DFT (Density Functional Theory), venant compléter les méthodes HF et Post HF, s'est révélée comme particulièrement performante. Cette approche présente plusieurs avantages qui facilitent son utilisation dans différents domaines, surtout en chimie et sciences des matériaux.

- D'abord, elle inclut dans son formalisme une grande part de la corrélation électronique.
- Elle peut être appliquée à des systèmes aussi différents que les matériaux covalents, ioniques.

L'aspect mono-électronique permet de donner une interprétation chimique de la fonction d'onde.

Dans le cas des méthodes Hartree-Fock, il s'agissait d'exprimer l'énergie du système en fonction de la fonction d'onde Ψ , alors que dans le cas de la DFT, l'énergie sera une fonctionnelle de la densité électronique ρ du système. Avant de passer aux fondements de la DFT, il nous faut d'abord définir ce qu'est la densité électronique.

II.2.6.1- Densité électronique :

Dans les sections précédentes, nous avons défini les électrons comme étant des particules indissociables. Or, en tant que particule isolée, l'électron ne peut pas être localisé : nous parlerons plutôt de sa probabilité de présence dans un élément de volume dr , définissant ainsi la densité électronique ρ . En fait, les électrons sont considérés dans leur ensemble (nuage électronique) et la densité électronique localisera les régions de l'espace où les électrons sont les plus probables. Cette probabilité de présence sera définie comme étant l'intégrale multiple du carré de la fonction d'onde.

Il s'agit d'une fonction positive dépendant uniquement des trois coordonnées spatiales (x, y, z). Cette quantité s'annule à l'infini ; intégrée sur l'espace, elle est égale au nombre total d'électrons N :

$$\rho(r \rightarrow \infty) = 0 \quad (\text{II.10})$$

$$\int \rho(r) dr = N \quad (\text{II.11})$$

Contrairement à la fonction d'onde, la densité électronique est une observable qui peut être mesurée par diffraction X neutronique. De ce fait, la densité électronique

est riche d'informations : « La connaissance de la densité électronique est tout ce dont nous avons besoin pour une détermination complète des propriétés moléculaires » (E. Bright Wilson, 1965).

Vu l'importance de la densité électronique, plusieurs tentatives de mise en place d'un formalisme quantique basée sur cette quantité ont été proposées. Citons l'approche de Thomas-Fermi, consistant à exprimer toutes les contributions à l'énergie électronique totale en termes de densité électronique [23,24]. Le système inhomogène est subdivisé en volume élémentaires d^3r , dans lesquels les électrons ont un comportement d'un gaz homogène de densité constante : un tel gaz est appelé *jellium*.

II.2.6.2- Objectif :

L'objectif principal de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs. Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de $3N$ variables (où N est le nombre total de particules du système), la densité est seulement fonction de trois variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter tant mathématiquement que conceptuellement.

Le principe de la DFT consiste en une reformulation du problème quantique à N corps en un problème mono-corps (ou, à la rigueur, bicorps si l'on considère les problèmes de spin) avec pour paramètre la densité électronique. L'idée centrale de la DFT est que la seule densité électronique de l'état fondamental du système détermine entièrement les valeurs moyennes des observables, comme l'énergie.

La DFT trouve ses origines dans le modèle développé par Lewellyn Thomas et Enrico Fermi à la fin des années 1920. Néanmoins il faudra attendre le milieu des années 1960 et les contributions de Pierre Hohenberg, Walter Kohn et Lu Sham pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode actuelle.

II.2.6.3- Théorèmes de Hohenberg et Kohn :

Le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est basé sur les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn [25].

Premièrement, Hohenberg et Kohn ont montrés qu'il existe une correspondance biunivoque entre le potentiel extérieur et la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ permettant de représenter le premier comme une fonctionnelle de l'état fondamental de

la deuxième. Par conséquent, l'énergie totale du système à l'état fondamental est également une fonctionnelle unique universelle de la densité électronique, soit :

$$E = E[\rho(r)] \quad (\text{II.12})$$

Ce théorème est à la base de la théorie de la fonctionnelle de la densité et explique l'appellation qui lui a été donnée. Ceci diffère de la méthode Hartree-Fock, dans laquelle l'énergie totale du système est fonction de la fonction d'onde.

Une conséquence immédiate de ce théorème est que la densité électronique détermine de façon unique l'opérateur hamiltonien du système. Ainsi, en connaissant la densité électronique, l'opérateur hamiltonien peut être déterminé et à travers ce hamiltonien, les différentes propriétés du matériau peuvent être calculées.

Deuxièmement, Hohenberg et Kohn ont montrés que : pour un potentiel \widehat{V}_{ext} et un nombre d'électrons N donnés, l'énergie totale du système atteint sa valeur minimale lorsque la densité $\rho(r)$ correspond à la densité exacte de l'état fondamental $\rho_0(r)$:

$$E(\rho_0) = \min E(\rho) \quad (\text{II.13})$$

La fonctionnelle de l'énergie totale de l'état fondamental s'écrit comme suit :

$$E[\rho(r)] = F[\rho(r)] + \int V_{ext}(r)\rho(r)d^3r \quad (\text{II.14})$$

Où \widehat{V}_{ext} représente le potentiel externe agissant sur les particules et $F[\rho(r)]$ représente la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn, avec :

$$F[\rho(\vec{r})] = \langle \Psi | \widehat{T} + \widehat{V}_{ext} | \Psi \rangle \quad (\text{II.15})$$

La connaissance de cette fonctionnelle permet de déterminer l'énergie totale et la densité de charge de l'état fondamental pour un potentiel externe donné, en utilisant le principe variationnel. Malheureusement, le théorème de Hohenberg et Kohn ne donne aucune indication de la forme de $F[\rho(r)]$.

II.2.6.4- Equation de Kohn-Sham (KS) :

Kohn et Sham [26] ont introduit un développement supplémentaire qui consiste à remplacer le système réel interactif en un système fictif non interactif. Cette approche réalise une correspondance exacte entre la densité électronique, l'énergie de l'état fondamental d'un système constitué de fermions non interactifs placés dans un potentiel effectif et le système réel à plusieurs électrons en interaction soumis au potentiel réel. De ce fait, la densité électronique et l'énergie du système réel sont conservées dans ce système fictif.

Pour ce système fictif, les théorèmes de Hohenberg et Kohn s'appliquent également.

La fonctionnelle de la densité $F[\rho(\mathbf{r})]$ pour le système interactif peut être exprimée par l'expression suivante :

$$F[\rho(\vec{r})] = T_0[\rho(\vec{r})] + E_H[\rho(\vec{r})] + E_{XC}[\rho(\vec{r})] + V_{ext}[\rho(\vec{r})] \quad (\text{II.16})$$

Où : $T_0[\rho(\vec{r})]$ est l'énergie cinétique du gaz d'électrons non interagissant, $E_H[\rho(\vec{r})]$ désigne le terme de Hartree (l'interaction de Coulomb classique entre les électrons décrite à travers leur densité de charge), $E_{XC}[\rho(\vec{r})]$ est une fonctionnelle additionnelle qui décrit l'interaction inter-électronique appelée énergie d'échange-corrélation et $V_{ext}[\rho(\vec{r})]$ inclut l'interaction coulombienne des électrons avec les noyaux et celle des noyaux entre eux.

Le terme de Hartree et celui de l'énergie cinétique jouent un rôle important dans la description des états des électrons libres. Ces termes sont les plus importants dans le traitement de l'interaction des électrons. La différence entre l'énergie cinétique réelle et celle des électrons non interagissant ainsi que la différence entre l'énergie d'interaction réelle et celle de Hartree sont prises en compte dans l'énergie d'échange et corrélation $E_{XC}[\rho(\vec{r})]$.

L'idée de Kohn et de Sham est d'utiliser un système fictif de N électrons non interagissant, de même densité électronique que le système en interaction, et de remplacer ainsi le terme représentant l'énergie cinétique d'un gaz d'électrons en interaction par le terme représentant l'énergie cinétique du gaz d'électron sans interaction. Cette correspondance entre un système d'électrons en interaction et un système sans interaction a en fait plusieurs conséquences, parmi lesquelles le passage

d'une description, basée sur la fonction d'onde à N électrons, à une autre avec N fonctions d'ondes mono-électroniques.

Pour décrire l'état fondamental électronique, Kohn et Sham proposent de remplacer la fonctionnelle d'énergie de Hohenberg et Kohn par un système d'équations auto-cohérentes à un électron [27]. La résolution de ces dernières, appelées équations de Kohn-Sham, permet par conséquent de minimiser l'énergie $E[\rho(r)]$. Elles sont couplées par la densité électronique incluse dans la solution obtenue d'une façon itérative. Afin d'augmenter les orbitales en terme de base de fonction d'ondes, différentes bases peuvent être utilisées. Une fois ces dernières choisies, les orbitales sont utilisées pour déterminer la meilleur densité ρ au travers du cycle auto-cohérent.

II.2.6.5- Approximations en DFT :

i. Approximation locale de la densité (LDA) :

La fonctionnelle d'échange-corrélation E_{XC} est une grandeur physique dépendante de plusieurs paramètres comme la densité électronique, l'énergie cinétique, etc. Afin d'obtenir une bonne approximation de cette fonction, elle doit reproduire au mieux les caractéristiques physiques du trou d'échange-corrélation. Elle se base sur les propriétés d'un gaz homogène d'électrons ; la densité électronique et la fonction d'onde sont considérées localement comme constantes. La fonctionnelle d'échange-corrélation s'écrit :

$$E_{XC}[\rho(R)] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(r) d^3r \quad (\text{II.17})$$

Où ε_{xc} représente la densité d'énergie d'échange-corrélation par quasi-particule. Elle se répartit en deux termes ε_x et ε_c qui désignent respectivement l'échange et la corrélation. Cette répartition permet d'utiliser l'énergie d'échange proposée par Dirac pour le gaz homogène d'électrons :

$$\varepsilon_{xc}[\rho] = -\frac{3}{4\pi} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \rho^{4/3} \quad (\text{II.18})$$

Par le concept de LDA il est possible d'estimer l'énergie d'échange-corrélation d'un système inhomogène en utilisant les résultats d'un gaz homogène d'électrons de densité égale à la densité locale d'un système inhomogène. L'énergie de corrélation d'un gaz uniforme d'électrons n'est pas déterminée exactement. Cependant, certaines expressions approchées permettent de décrire les densités électroniques

faibles ou élevées. Cette approximation considérée localement permet de décrire correctement les systèmes ayant une densité électronique variant faiblement dans l'espace. Par contre, la LDA, présente des inconvénients : certaines grandeurs sont surestimées, telles que les énergies de cohésion, d'autres sont sous-estimées, telles que les longueurs de liaisons [28]. Nous noterons que la LDA traite l'échange localement, alors que la méthode HF le traite sur tout le système rendant cette dernière mieux adaptée à ce genre de problème.

Cette approche notée LDA (Local Density Approximation) est adéquate pour l'étude de systèmes isotropes et toute une famille de fonctionnelles la propose : Wigner [29], Kohn et Sham [30], Vosko, Wilk et Nusair (VWN) [31] ou encore Perdew et Zunger [32]. Cependant, cette approximation atteint ses limites pour des systèmes où la densité électronique varie fortement et les liaisons à longue portée (liaisons hydrogène) sont présentes [33,34].

ii. L'approximation du gradient généralisé (GGA) :

Ainsi une amélioration peut donc être apportée sur ce point en utilisant des corrections qui prennent en compte les variations locales de la densité (gradient). Ces approximations sont définies comme semi-locales et sont regroupées sous le nom de GGA (Generalized Gradient Approximation). Les variations semi-locales impliquent à la fois l'échange et la corrélation. L'équation (36) prend alors la forme générale suivante :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho(\vec{r})] = \int \varepsilon_{xc}[\rho(\vec{r}), \vec{\nabla}\rho(\vec{r})]\rho(\vec{r})d\vec{r} \quad (\text{II.19})$$

Ces fonctionnelles améliorent dans de nombreux cas les résultats structuraux et énergétiques. Les plus utilisées sont celles proposées par Perdew (P86) [35], Becke (B88) [36], Perdew et Wang (PW86 et PW91) [37,38] et par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) sous sa forme initiale [39] ainsi que sous sa forme modifiée [40]. La fonctionnelle d'échange corrélation reste la seule approximation liée à la DFT, même si sa qualité s'améliore constamment avec par exemple l'apparition de fonctionnelles non locales [41]. Mais d'autres approximations sont nécessaires pour l'étude de nos systèmes.

iii. Fonctionnelles hybrides pour le calcul moléculaire :

Les fonctionnelles hybrides, quant à elles, reprennent l'énergie d'échange calculée par méthode HF qui peut être calculée de façon exacte contrairement aux fonctionnelles approximatives d'échange disponible en DFT. Elles reprennent également une partie des énergies d'échange et de corrélation de fonctionnelles LDA et GGA, le tout pondéré par des coefficients bien déterminés.

II.2.6.6- La fonctionnelle B3LYP :

Par exemple, l'énergie d'échange-corrélation dans le cas de la B3LYP, fonctionnelle hybride constitué de la fonctionnelle B88 [36] à trois paramètres et de la fonctionnelle de corrélation LYP de Lee, Yang et Parr [42], s'écrit :

$$E_{XC} = (1 - a)E_X^{LSD} + aE_X^{HF} + bE_X^{B88} + cE_C^{LYP} + (1 - c)E_C^{LSD} \quad (\text{II.20})$$

Avec les coefficients égaux à : $a=0,20$, $b=0,72$, $c=0,81$. Dans le cas de la B3LYP* proposé par Reiher, la contribution du terme d'échange a est diminuée de $0,20$ à $0,15$ [43].

La fonctionnelle B3LYP est comptée parmi les fonctionnels hybrides les plus utilisées pour l'étude de systèmes moléculaires.

II.2.7- Les Orbitales Frontières HOMO-LUMO :

Lorsque deux atomes se combinent, deux orbitales atomiques donnent naissance à deux orbitales moléculaires : une orbitale d'énergie inférieure (orbitale liante) et une autre orbitale d'énergie supérieure (orbitale anti-liante). Si n_A et n_B sont les nombres des OM de A et B, le calcul des OM revient alors à traiter n_A, n_B problème à deux orbitales.

Une première simplification peut être faite en remarquant qu'une interaction à 2 électrons est stabilisante et une interaction à 4 électrons est déstabilisante.

Fukui (prix Nobel 1981) a alors introduit en 1952 une approximation [44] puisque plus les orbitales sont proches, plus leur interaction est forte, on ne considèrera que les interactions correspondantes aux deux paires d'OM occupées voisines, et on négligera tout le reste.

La plus haute OM occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO) sont appelées par Fukui orbitales frontières car elles séparent les orbitales occupées des orbitales vacantes (figure II.1)

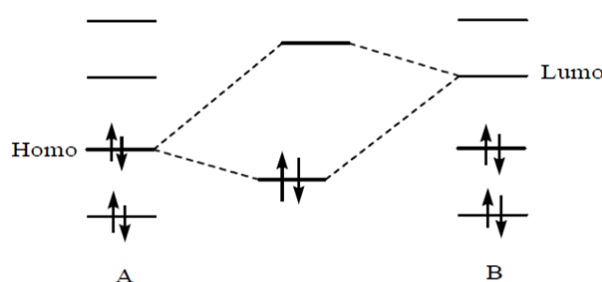


Figure II.1 : Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.

Le problème devient encore plus simple dans le cas d'une réaction à fort caractère ionique. En effet, un réactif nucléophile (ou n'importe quel composé riche en électrons) donne facilement des électrons.

Il réagit donc essentiellement par sa HOMO, qui est particulièrement haute en énergie. Inversement, un réactif électrophile (composé pauvre en électrons) tend à recevoir des électrons qu'il ne pourra loger que dans une orbitale vacante.

Un électrophile réagit par conséquent essentiellement par sa LUMO qui est particulièrement basse en énergie. La stabilisation dépend de l'écart énergétique HOMO-LUMO et du recouvrement entre les orbitales en interaction.

II.2.8- Méthode ONIOM :

La méthode ONIOM (Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics) [45,46] permet d'étudier des systèmes de grande taille à un niveau de calcul élevé et avec un temps de calcul réduit. Elle consiste à découper le système étudié en plusieurs couches (comme onion en anglais, d'où le nom), chacune des couches étant traitée à un niveau de calcul différent.

Cette méthode permet donc de décrire de façon précise la partie du système qui présente un intérêt particulier pour l'étude, appelée couche interne ou encore système modèle, et de décrire de façon moins précise le reste du système, appelé couche externe ou environnement. L'addition de la couche interne et de la couche externe constitue le système en entier, appelé système réel. La décomposition d'un système en ces deux couches est illustrée sur la figure II.2.

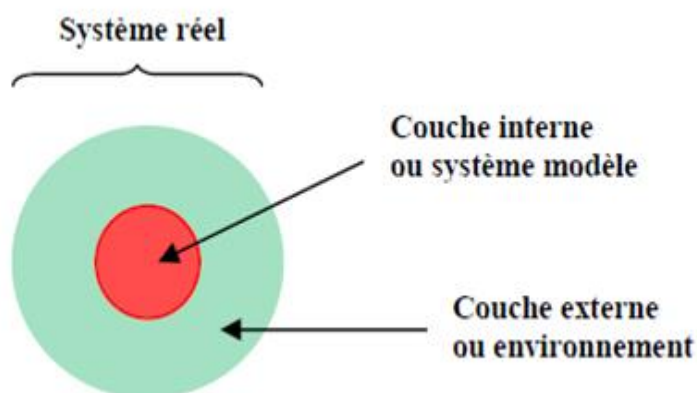


Figure II.2 : Décomposition d'un système en deux couches.

La méthode ONIOM permet d'obtenir l'énergie du système réel à un niveau de calcul élevé, appelé haut niveau, ($E(\text{haut}, \text{réel})$) à partir de :

- l'énergie du système réel calculée à un niveau de calcul moins élevé, appelé bas niveau, ($E(\text{bas}, \text{réel})$).
- l'énergie du système modèle calculée à haut niveau ($E(\text{haut}, \text{modèle})$) et à bas niveau ($E(\text{bas}, \text{modèle})$).

Le principe du calcul est schématisé sur la figure II.3.

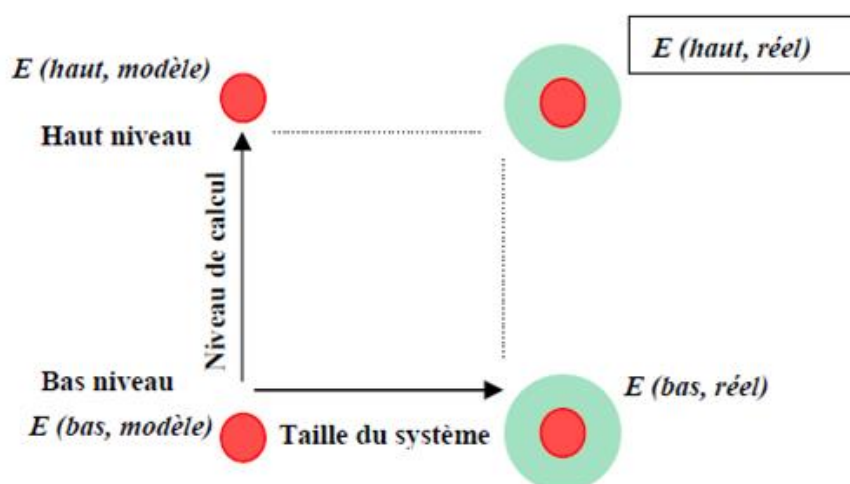


Figure II.3: Principe du calcul de l'énergie par la méthode ONIOM2.

D'après le schéma de la figure II.3, l'énergie du système réel peut donc être calculée à haut niveau selon la formule suivante :

$$E(\text{haut, réel}) = E(\text{bas, réel}) + E(\text{haut, modèle}) - E(\text{bas, modèle}) \quad (\text{II.21})$$

Dans cette méthode, les deux calculs sur le système modèle permettent donc d'obtenir un facteur correctif sur le calcul du système réel effectué à bas niveau.

II.2.9-L'analyse NBO (Natural bond orbital):

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur–accepteur (liant–antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupés (donneurs) type de Lewis et les NBOs inoccupés (accepteurs) non-Lewis et l'estimation de leurs énergies par la théorie de la perturbation de deuxième ordre. Pour chaque NBO (i) donneur et NBO (j) accepteur, l'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j , est explicitement estimée par l'équation suivante [47]:

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_i - \epsilon_j} \quad (\text{II.22})$$

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

II.2.10- l'utilisation de la fonctionnelle TD-DFT :

L'utilisation de la TD-DFT est très populaire pour calculer les énergies de transition des états excités de valences, avec une erreur très raisonnable comprise entre 0.1ev et 0.5ev. Cette erreur est comparable aux méthodes hautement corrélées comme CASPT2 et EOM-CC (équation of motion coupled cluster) lorsque beaucoup d'orbitales virtuelles sont incluses dans le calcul. La TD-DFT est donc un outil puissant, alliant la précision et un temps de calcul acceptable (comparé aux méthodes fortement corrélées). La précision de la TD-DFT vient de la différence entre les énergies des orbitales. Dans le formalisme de Kohn et Sham les énergies des orbitales virtuelles sont déterminées pour un système à N électrons et non à $(N+1)$ électrons comme c'est le cas en TD-DFT. Bien que l'approche TD-DFT donne des résultats très précis, le spectre d'absorption n'inclut pas encore la structure vibrationnelle du système étudié. Souvent d'ailleurs le spectre d'absorption est représenté à l'aide d'une Lorentzienne ou d'une Gaussienne construite à partir de l'énergie d'excitation de la transition et de sa

force d'oscillateur [120]. Les systèmes traités étant de plus en plus grands, les contributions vibrationnelles deviennent de plus en plus importantes.

Références bibliographiques :

- [1] J. S. Lomas, *L'actualité chimique*, **1986**, 67.
- [2] A.R. Leach, *J. Chem. Inf. Comput. Sci*, **1996**, 25-130.
- [3] E. Schrodinger, *Ann. Phys*, **1926**, 76, 361.
- [4] W. Koch, M. C. Holthausen, *J. Am. Chem. Soc*, **2000**.
- [5] M. Born, J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys*, **1927**, 84,457.
- [6] M. Levy, *Proc. Natl. Acad. Sci*, **1979**, 76, 6062.
- [7] M. Born, J.R. Oppenheimer, *Ann. Phys*, **1927**, 84, 457.
- [8] J. P. Doucet, J. Weber, *J.Comput-aided mol.design*, **1996**, 266.
- [9] I. N. Levine, *J. Chem. Educ*, **1999**, 455.
- [10] E. Hückel, *Z. Physik*, **1931**, 70, 204; **1931**, 72, 310; **1932**, 76, 628; **1933**, 83, 632.
- [11] C. A. Coulson, B. O'Leary, R. B. Mallion, *Academic Press*, **1978**.
- [12] Andrew Streitwieser, *IJC*, **1961**.
- [13] D. Liotta, *Ed. JAI Press*, **1988**.
- [14] D.R.Hartree, *math.Proc. Cambridge.Phil. Soc*, **1928**, 24, 89.
- [15] V.Z. Fock, *Z.Physik*, **1930**, 61-126.
- [16] C. Moller, M.S.Plesset, *Phys. Rev*, **1934**, 46,418.
- [17] J.L. Rivail, *Eléments de Chimie quantique*, EDP Sciences, paris **1999**, 318-319.
- [18] I. N. Levine, *Quantum Chemistry 4th edition*, Prentice Hall, New York **1991**, 59.
- [19] J. J. P. Stewart, *J. Mol Model*, **2007**, 13, 1173-1213.
- [20] Y. BENJALAL, Thèse de Doctorat, Université Hassan II Mohammedia, **2009**.
- [21] J. Rezac, J. Fanfrli k, D. Salahub, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput*, **2009**,5, 1749-1760.

- [22] J.S.Binkley, J.A.Pople, *Am. Chem. Soc.*, **1980**,102, 939.
- [23] E. Fermi, *Rend. Accad. Lincei*, **1927**, 6, 602.
- [24] L.H. Thomas, *Math.Proc, Camb. Phil. Soc.*, **1927**, 23, 542.
- [25] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys.Rev.J*, **1964**, 136, B864.
- [26] W. Kohn L.J. Sham, *Phys.Rev.J*, **1965**, 140, B1133.
- [27] W. Kohn, L.J. Sham, *Phys.Rev.J*, **1965**, 140, 1133.
- [28] P-A Cazade, thèse de Doctorat, Université de Pau et des pays de l'Adour, **2008**.
- [29] E. P. Wigner, *Trans. Faraday. Soc.*, **1938**, 34, 678.
- [30] W. Kohn, L.J. Sham, *Phys.Rev.J*, **1965**, 140, 1133.
- [31] S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Rev. Can. Phys*, **1980**, 58, 1200.
- [32] J.P. Perdew, A. Zunger, *Phys.Rev.B*, **1981**, 23, 5048.
- [33] F. Sim, A. St-Amant, I. Papai, D.R. Salahub, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 4391.
- [34] K. Schwarz, E. Nusterer, P. Margl, P.E. Blöchl, *Int. J. Quant. Chem*, **1997**, 61, 369.
- [35] J.P. Perdew, *Phys.Rev.B*, **1986**, 33-34, 7406 -8822.
- [36] A.D. Becke, *Phys.Rev.A*, **1988**, 38, 3098.
- [37] J.P. Perdew, Y. Wang, *Phys.Rev.B*, **1986**, 33, 8800; (1989), 40, 3399.
- [38] J.P. Perdew, Y. Wang, *Phys.Rev.B*, **1992**, 45, 13244.
- [39] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys.Rev. Lett*, **1996**, 77, 3865.
- [40] Y. Zhang, W. Yang, *Phys. Rev. Lett*, **1998**, 80, 890.
- [41] J.P. Perdew, S. Kurth, A. Zupan, P. Blaha, *Phys. Rev. Lett*, **1999**, 82, 2544-5179.
- [42] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785.
- [43] M. Reiher, *Inorg. Chem*, **2002**, 41, 6928.

[44] K.Fukui, R.Hoffman, *The Nobel Prize in Chemistry*, **1981**.

[45] K. Morokuma, *Bull. Korean. Chem. Soc*, **2003**, 24, 797-801.

[46] M. Svensson, S. Humbel, K. Morokuma, *J. Chem. Phys*, **1996**, 105, 3654-3661.

[47] M. S. Sadjadi, B. Sadeghi, K. Zare, *THEOCHEM*, **2007**, 817, 27–33.

CHAPITRE III

III.1- Introduction :

Le Thymol a des avantages probants en matière médicale, alimentaire, vétérinaire, agricole et applications de lutte antiparasitaire.

Cependant, son utilisation a été limitée en raison de sa sublimation, de sa sensibilité à la décomposition légère et de sa faible solubilité dans l'eau [1].

III.2- Modes et profils d'insertions :

La géométrie de départ de β -CD a été prise à partir de Chem-Office 3D ultra (version 10, Cambridge Software) et la molécule Thymol a été construite, figure III.1. Les deux molécules sont optimisées par la méthode semi-empirique PM3.

Les étapes suivantes appliquées pour construire le complexe d'inclusion Thymol / β -CD [2, 3] Selon les orientations A et B figure III.2:

i) Les atomes d'oxygène glycosidiques de la molécule β -CD ont été placés sur le plan XY et leur centre ont été défini comme le centre du système de coordination.

ii) Les groupes hydroxyle secondaires du β -CD ont été placés pointant vers l'axe Z positif.

Pour le processus d'inclusion, Thymol a été placé avec l'axe Z et déplacé dans la cavité de β -CD le long de l'axe Z de -8 \AA à $+8 \text{ \AA}$ avec 1 \AA par étape. La position relative entre β -CD et Thymol est mesurée par la coordonnée Z de l'atome C152 de Thymol. À chaque étape, le Thymol / β -CD a été optimisé par la méthode semi-empirique PM3.

Une fois que les minima énergétiques préliminaires déterminés, Les niveaux de théorie, B3LYP / 6-31G (d, p), HF / 6-31G (d, p), PBE/PBE / 6-31G et CAM-B3LYP / 6-31G ont été utilisés pour optimiser Les structures de l'énergie la plus basse obtenues à partir de la méthode PM3.

Les calculs et l'analyse des résultats ont été effectués par Gauss view et les programmes de Gaussian 09 respectivement [4].

Les calculs de l'absorption maximale visible des complexes étudiés ont été effectués par la méthode TD-DFT dans l'eau avec le modèle de solvation PCM.

Enfin, les analyses d'orbitales de liaison naturelle (NBO) ont été appliquées comme une approche puissante pour l'évaluation des interactions intermoléculaires entre β -CD et Thymol.

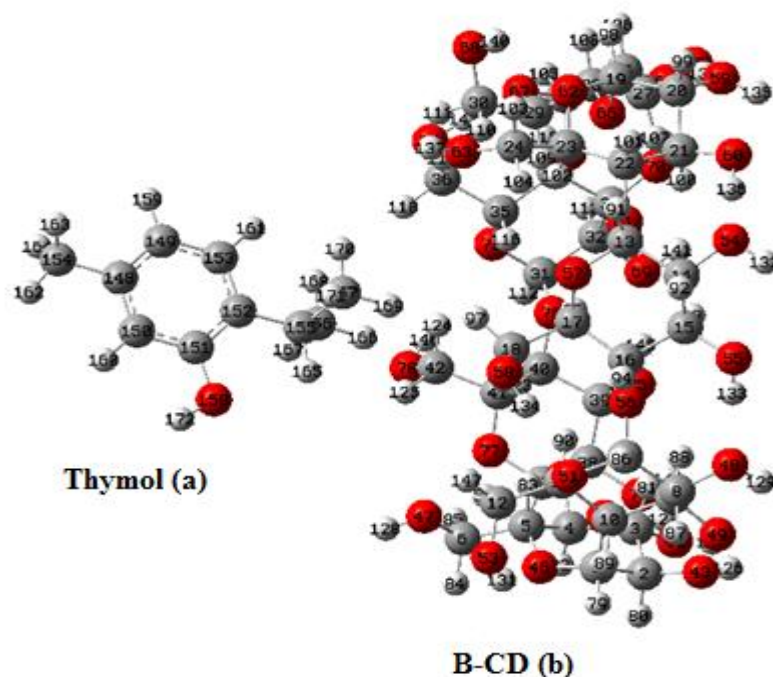


Figure III.1 : Les structures géométriques optimisées de Thymol (a) et β -CD (b) calculé par la méthode PM3.

III.3-Methode de calcul :

- **Niveau de théorie B3LYP / 6-31G (d, p):**

Kostas Bethanis et al [5] ont étudié expérimentalement le complexe d'inclusion de β -CD avec Thymol. Les résultats montrent que la formation du complexe d'inclusion Thymol / β -CD a été Confirmé et la molécule Thymol est orientée avec son groupe méthyle qui pointe vers la jante des hydroxyles secondaires et son groupe propyle situé à la jante des hydroxyles primaires.

De nos jours, il y a un grand intérêt pour l'étude théorique des systèmes supramoléculaires. Il existe plusieurs méthodes de calcul utilisées dans les études de modélisation moléculaire pour les complexes de CD avec des molécules invitées, comme la mécanique moléculaire (MM) [6], les Méthodes semi- empirique [7], méthode hybride ONIOM, Hartree Fock (HF) et théorie de la densité fonctionnelle (DFT) [8-11].

Afin de donner un aperçu plus approfondi de complexation de Thymol avec β -CD, Les méthodes HF, B3LYP, CAM-B3LYP et PBEPBE, aurait été appliqués pour étudier les processus d'inclusion du Thymol dans la β -CD. Un ensemble de base moyen correspondant à 6-31G et 6-31G (d, p) a été choisi.

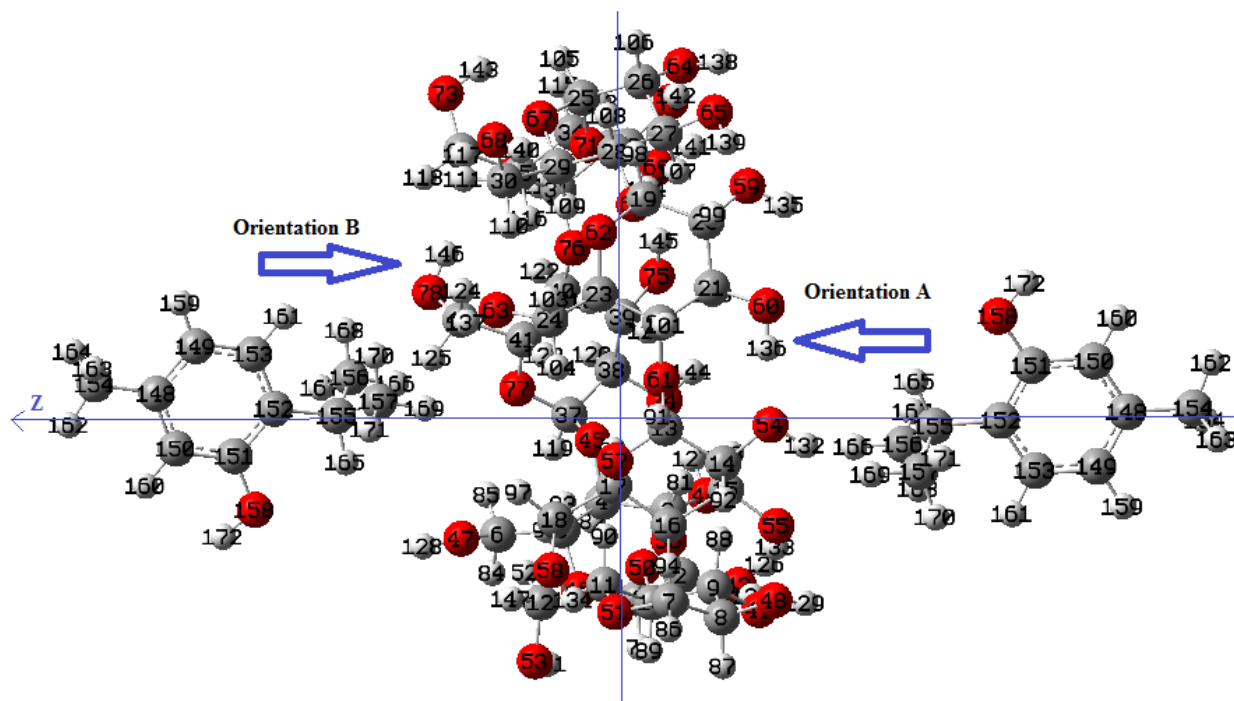


Figure III. 2 : Système de coordonnées utilisé pour définir le processus de complexation pour les deux orientations A et B.

III.4 - Calculs des énergies caractéristiques des complexes:

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

III.4.1- Energies de : complexation (stabilisation), et d'interaction:

Elle exprime la variation d'énergie accompagnant le processus de complexation de l'invité avec la molécule hôte et se calcule comme suit:

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{hôte}} + E_{\text{invitée}}) \quad (\text{III. 1})$$

Les termes E_{complexe} , E_{guest} et $E_{\text{hôte}}$ correspondent respectivement à l'énergie du complexe, l'énergie de la molécule invitée isolée (avant complexation) et de celle de la molécule hôte isolée.

Une valeur négative de l'énergie de complexation est un signe que le processus de complexation par inclusion est thermodynamiquement favorable, et plus cette valeur est négative plus le complexe d'inclusion est stable.

L'énergie d'interaction est définie par la différence d'énergie du complexe et l'énergie des géométries optimisées des composants individuels (hôte et invitée) à partir du complexe :

$$E_{\text{interaction}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{host,opt}} + E_{\text{guest,opt}}) \quad (\text{III. 2})$$

III.4.2- Energie de déformation :

On définit aussi un autre terme qui contribue à la formation des complexes d'inclusions qui est l'énergie de déformation, elle illustre le changement de conformation de la molécule invitée ou la β -CD après complexation, elle est définie par la différence entre l'énergie du composant libre (hôte ou invitée) totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe [12].

$$E_{\text{déformation}}(\text{composant}) = E(\text{composant})_{sp}^{opt} - E(\text{composant})^{opt} \quad (\text{III. 3})$$

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

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

III.4.3- Energie ONIOM : est décrite comme suit [13]:

$$E^{\text{ONIOM}} = E_{\text{complexe,bas}} + (E_{\text{CD, bas}} + E_{\text{invité, haut}}) \quad (\text{III. 4})$$

III.5- Résultats et discussion :

III.5.1-Processus d'inclusion :

La figure III.3 présente les variations de l'énergie de complexation dans le Processus d'inclusion de Thymol avec β -CD à distance différente en considérant les orientations A et B. La variation de l'énergie de complexation au cours du processus d'inclusion montre que les complexes adoptent la géométrie d'inclusion dans laquelle la structure de Thymol est complètement incluse à l'intérieur de la cavité β -CD. On comprend que Thymol s'est installé dans la cavité de β -CD ($Z = -1 \text{ \AA}$ pour l'orientation A et B).

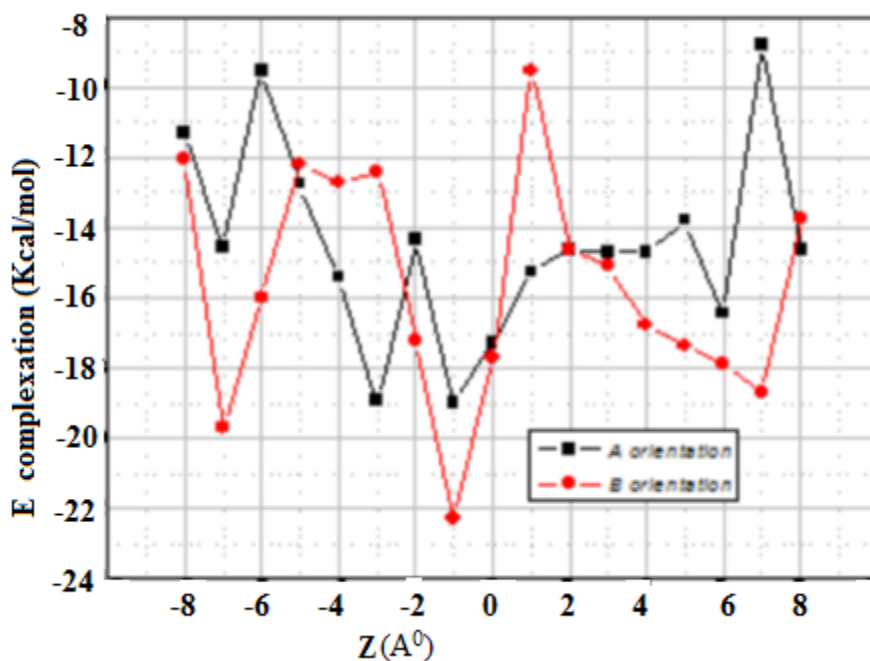


Figure III.3 : les variations de l'énergie de complexation Thymol / β -CD à distance différente, calculés en PM3.

III.5.2-Analyse des énergies :

Le changement d'énergie dans le complexe d'inclusion de Thymol avec β -CD figure III.4 est défini par E déformation, E interaction et E complexation. Où E complexation est une mesure de la stabilisation de l'énergie par la formation du complexe à partir du β -CD libre séparé de Thymol. Pour Le changement d'énergie de E complexation, il est de -16,88 et -18,02kcal / mol pour les orientations A et B pour la méthode PBEPBE / 6-31G, et il est de -15.83 et -16.30kcal / mol pour l'orientation A et B pour la méthode CAM-B3LYP / 6-31G. Ce qui donne une stabilité aux complexes formés, et l'orientation B est plus favorisée.

Où: E (CD)^{opt}_{complex} et E (Thymol)^{opt}_{complex} : sont les énergies totales de complexe optimisée.

La β -CD et le Thymol ont été déformés par les interactions intermoléculaires durant le processus de complexation. Ainsi, E interaction indique l'énergie de stabilisation globale compensant la perte d'énergie due à cette déformation géométrique, il est utile pour l'estimation de la force d'interaction dans la complexation [14], il peut être observé à partir du diagramme schématisé du changement d'énergie illustré à la figure III.4, III.5 Ainsi que :

i) l'énergie de déformation est respectivement de 0,97 et 0,94 kcal / mol pour l'orientation A et B, pour (PBEPBE/6-31G) et de : 3,11 kcal/mol (orientation A) et 1 kcal / mol (orientation B) pour CAM-B3LYP / 6-31G, cela signifie que l'orientation A est plus déformée que B.

ii) E interaction est comprise entre -17,30 et -18,96 kcal / mol .figure III.5.

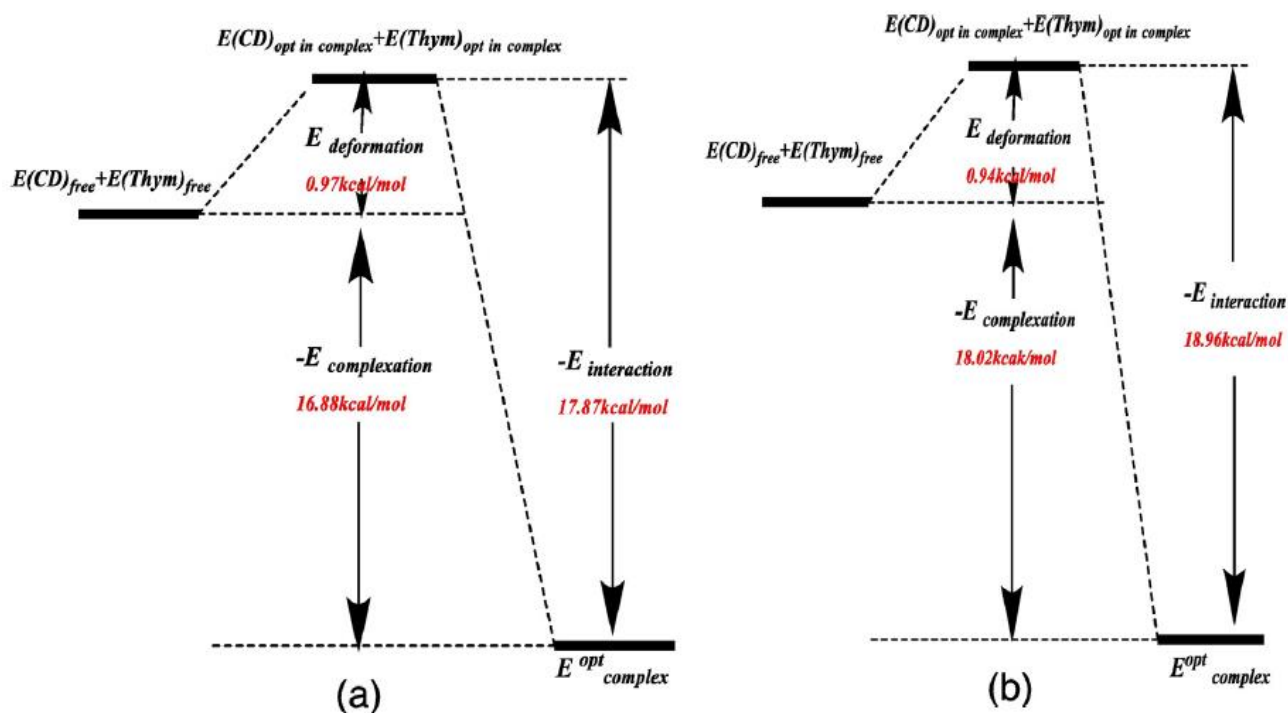


Figure III.4 : Diagramme du changement d'énergie de complexation Thymol / β -CD pour les orientations A (a) et B (b), (PBEPBE / 6-31G).

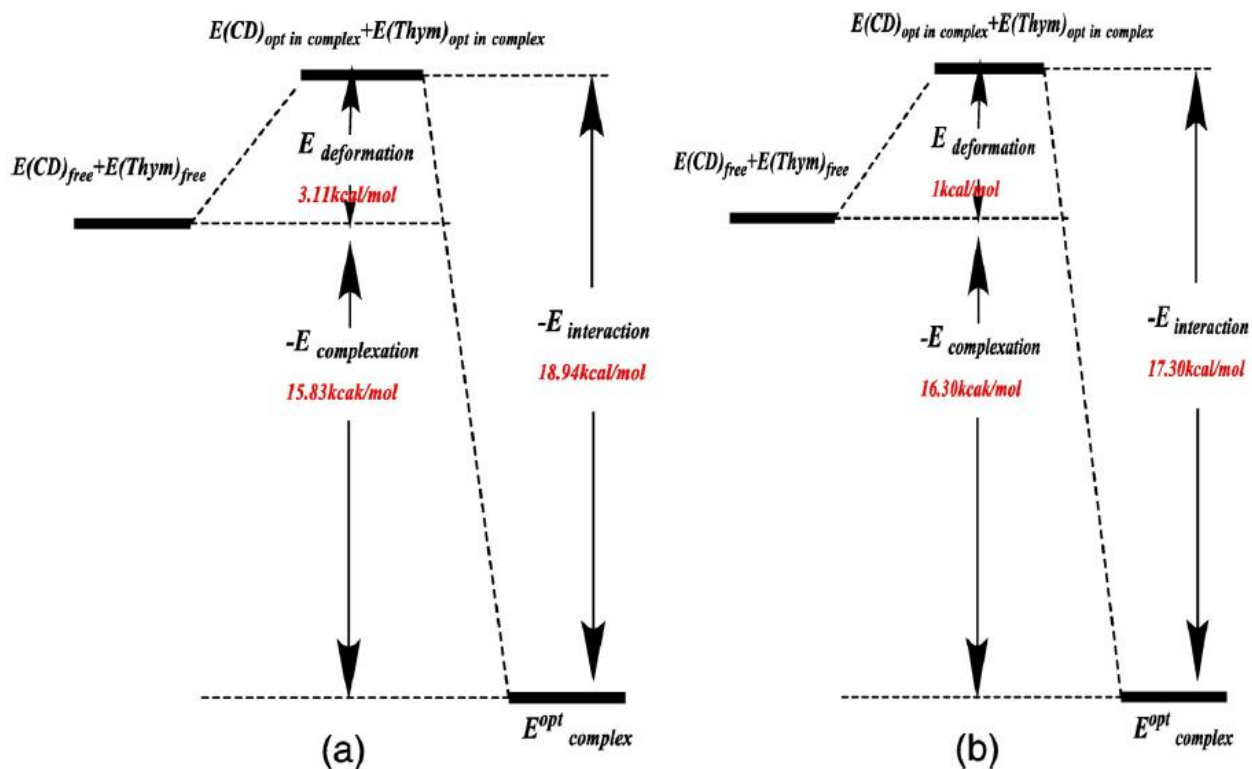


Figure III.5 : Diagramme du changement d'énergie de complexation Thymol / β -CD pour les orientations A (a) et B (b), (CAM-B3LYP / 6-31G).

Les structures des orientations A et B obtenues avec l'optimisation PBE/PBE / 6-31G et CAM-B3LYP / 6-31G sont représentées sur la figure III.6.

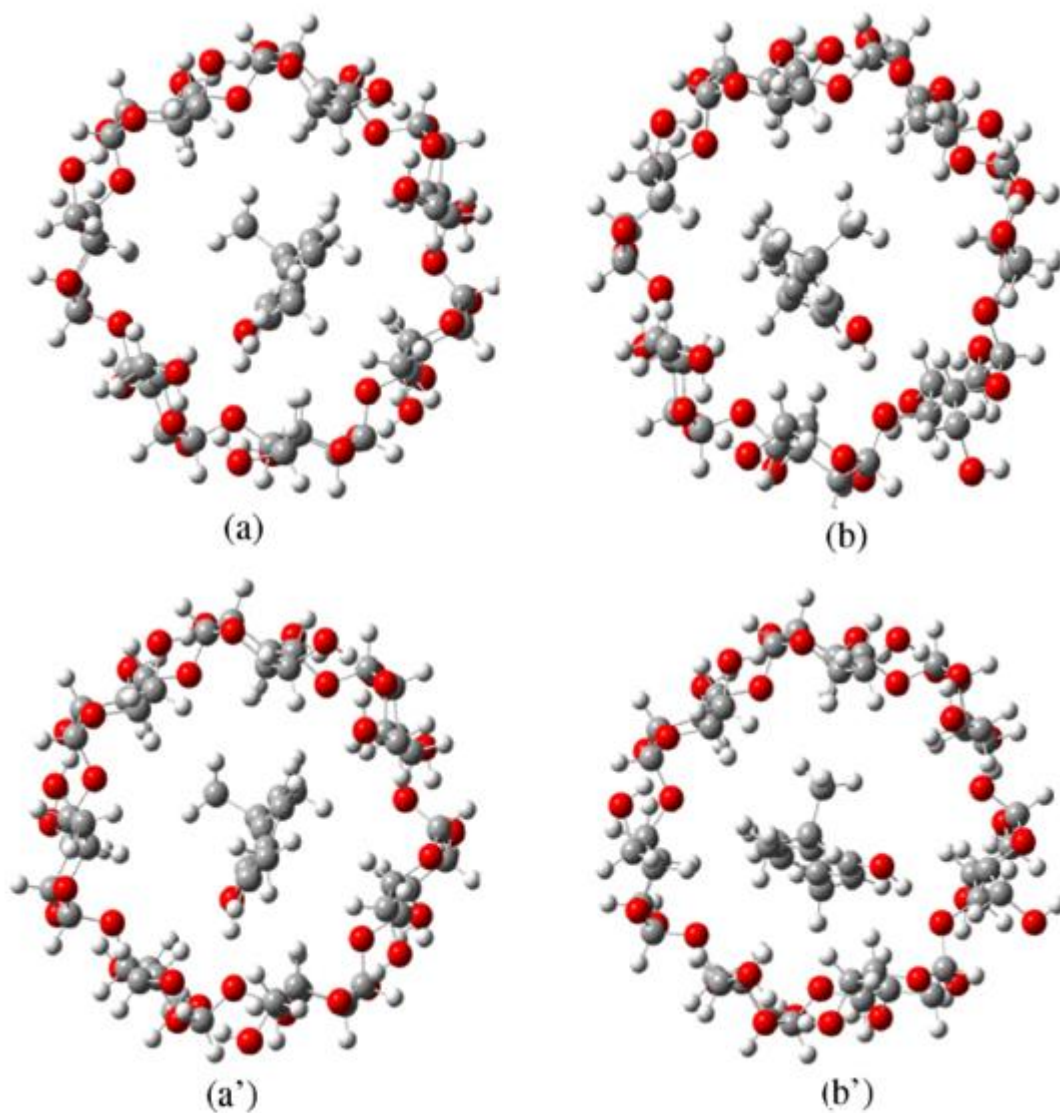


Figure III.6 : Structures géométriques des complexes Thymol/β-CD optimisés par PBE/PBE / 6-31G (a) orientation A, (b) l'orientation B et CAM-B3LYP/6-31G (a') orientation A (b') orientation B.

Pour les deux orientations, le Thymol est entièrement encapsulé dans la cavité β -CD; dans l'orientation A, l'invité Thymol est inclus dans la cavité β -CD avec un groupe OH est pointé vers le portail externe (hydroxyle secondaire). Alors que dans l'orientation B, le groupe OH est orienté vers l'hydroxyle primaire qui est observé expérimentalement [15].

III. 5.3- Transitions électroniques et spectres UV-vis:

Les orbitales moléculaires et leurs énergies pour les molécules ont été calculées avec la théorie fonctionnelle de la densité dépendant du temps (TD-DFT) au niveau B3LYP / 6-31G (d, p) à l'aide de géométries d'état fondamental. L'effet de solvant a été considéré au même niveau avec le Modèle de Continuum Polarizable (PCM) dans l'eau [16].

Le spectre UV-vis calculé des orientations A et B révèlent (figures III. 7 et III. 8) .

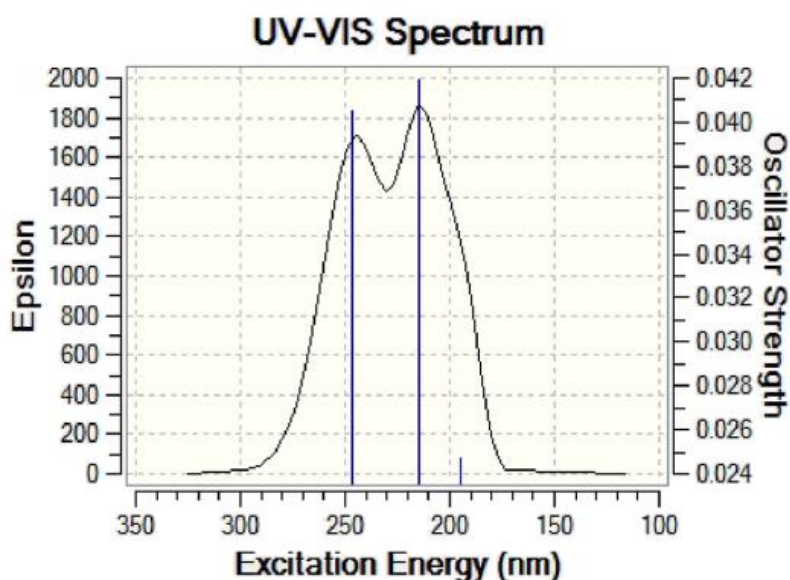


Figure III.7: Spectres d'absorption calculés TD-DFT de Thymol/ β -CD, orientation A.

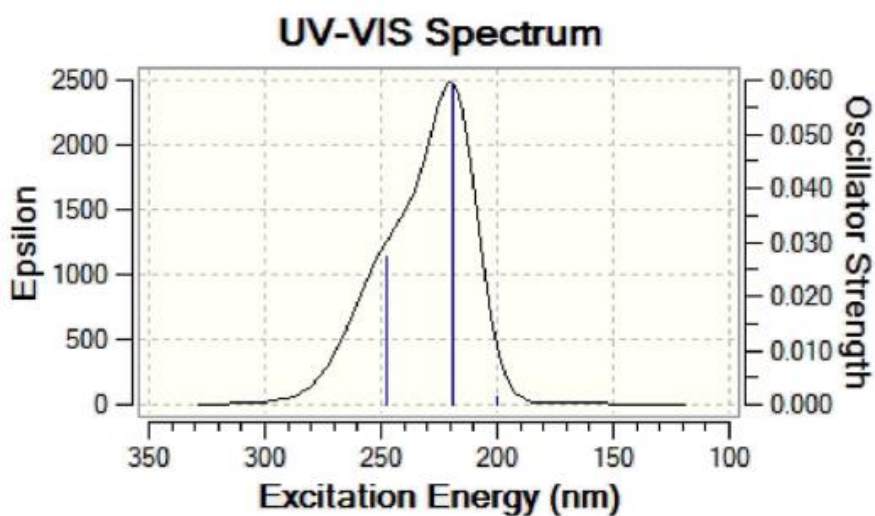


Figure III.8 : Spectres d'absorption calculés TD-DFT de Thymol/ β -CD, orientation B.

Trois liaisons d'absorption respectivement à 246.27, 214.84 et 194 nm pour l'orientation A et 247.75, 219.20 et 199.80 nm pour l'orientation B.

Ces maximums d'absorption du complexe d'inclusion sont différents de l'absorption du Thymol libre obtenu expérimentalement (274 nm) [17] qui est dû à la transition intramoléculaire (figures III.9 et III.10).

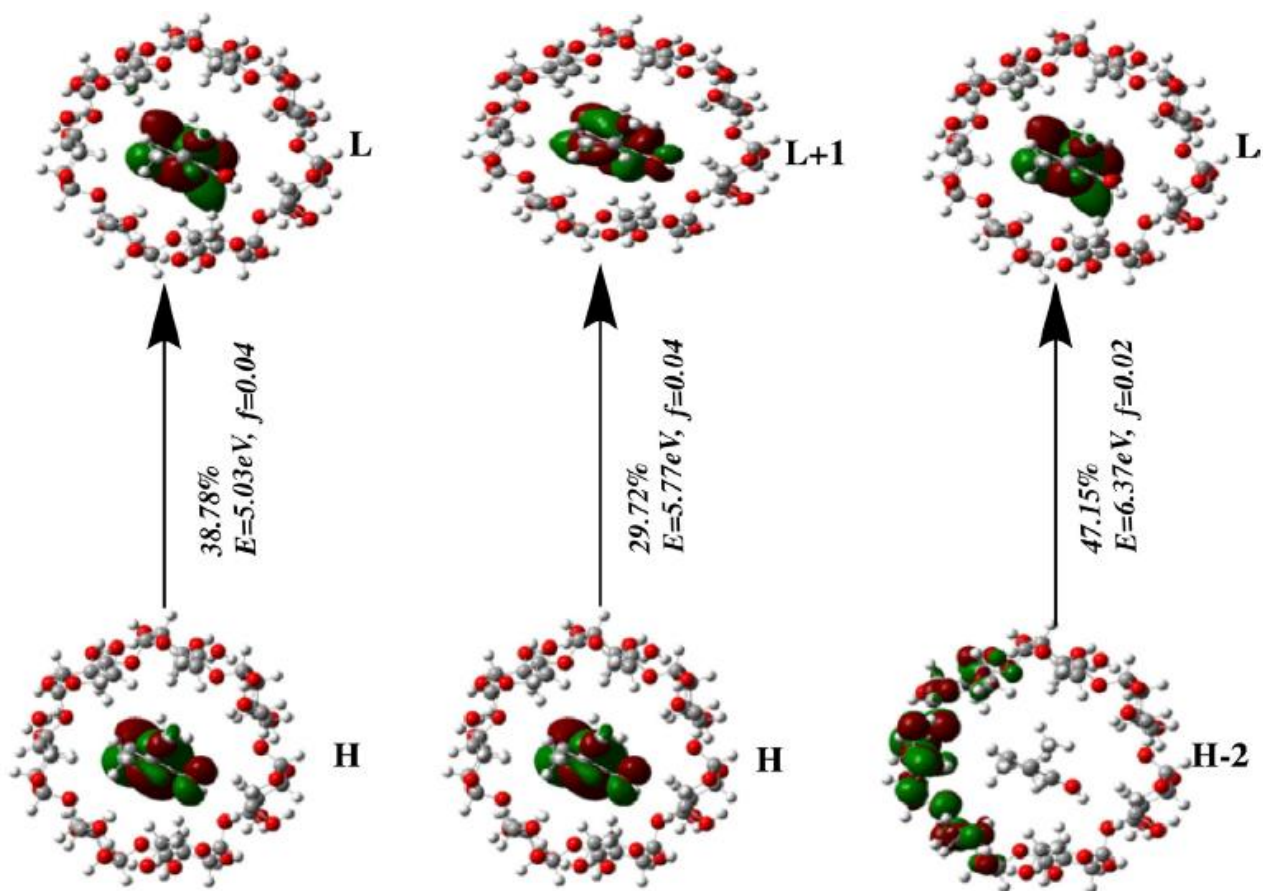


Figure III. 9 : Tracé d'orbitale moléculaire de l'énergie d'excitation verticale (E, eV) avec la force d'oscillateur (f) pour l'orientation A.

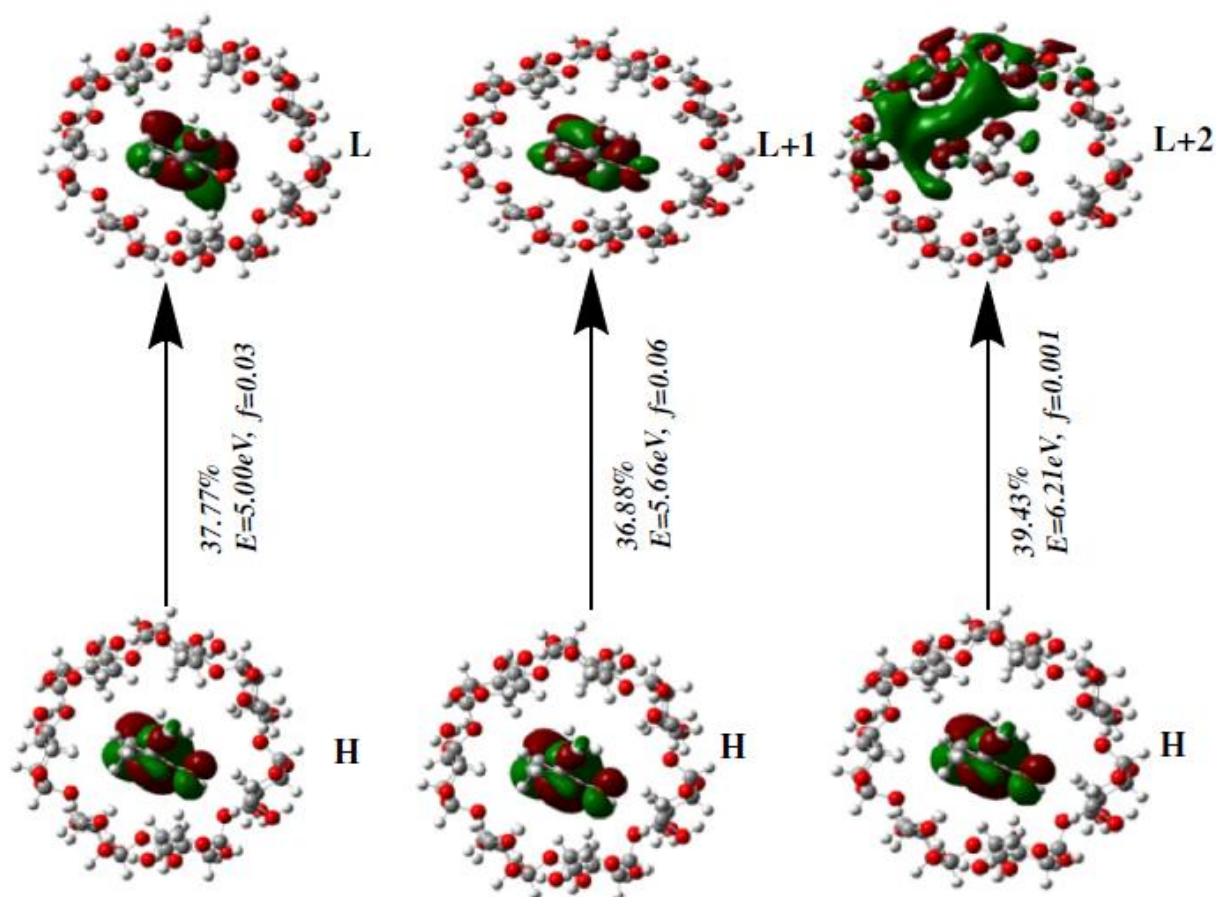


Figure III.10 : Tracé d'orbitale moléculaire de l'énergie d'excitation verticale (E, ev) avec la force d'oscillateur (f) pour l'orientation B.

Pour l'orientation A, trois transitions verticales ont été observé, liaison 1 et liaison 2 ont été trouvés respectivement entre : $H \rightarrow L$ et $H \rightarrow L + 1$ avec 5.03 et 5,77 ev.

Nous notons que les orbitales H, L et L + 1 sont localisés sur la molécule invitée Thymol. Le transfert de charge entre β -CD et Thymol est observé dans la liaison 3, de: $H-2 \rightarrow L$ (6,37 ev), où H-2 est localisé sur β -CD et L est localisé sur la molécule invitée Thymol.

Dans le cas de l'orientation B, les trois transitions ont été observées: $H \rightarrow L$, $H \rightarrow L + 1$ et $H \rightarrow L + 2$. La dernière transition ($E = 6.21 \text{ eV}$) confirme le transfert de charge entre Thymol et β -CD.

Les cartes de potentiel électrostatique (MEP) sont des diagrammes tridimensionnels très utiles Pour les molécules. Ils nous permettent de visualiser les distributions de charges des molécules et des propriétés liées aux charges des molécules.

Ils nous permettent également de visualiser la taille et la forme des molécules. Dans la chimie organique, les cartes de potentiel électrostatique sont inestimables pour prédire le comportement de molécules complexes [18,19].

Le MEP de complexe d'inclusion : Thymol / β -CD a été calculé au niveau B3LYP / 6-31G (d, p) aux géométries optimisées illustrées dans Figure III.11 Le graphique MEP pour le complexe d'inclusion montre que le potentiel électrostatique positif (centre déficient en électrons, montré en bleu) correspond à l'invité Thymol, la plus petite jante (hydroxyle secondaire) de β -CD, région de potentiel négatif (centre riche en électrons, représenté en rouge) sont perceptibles.

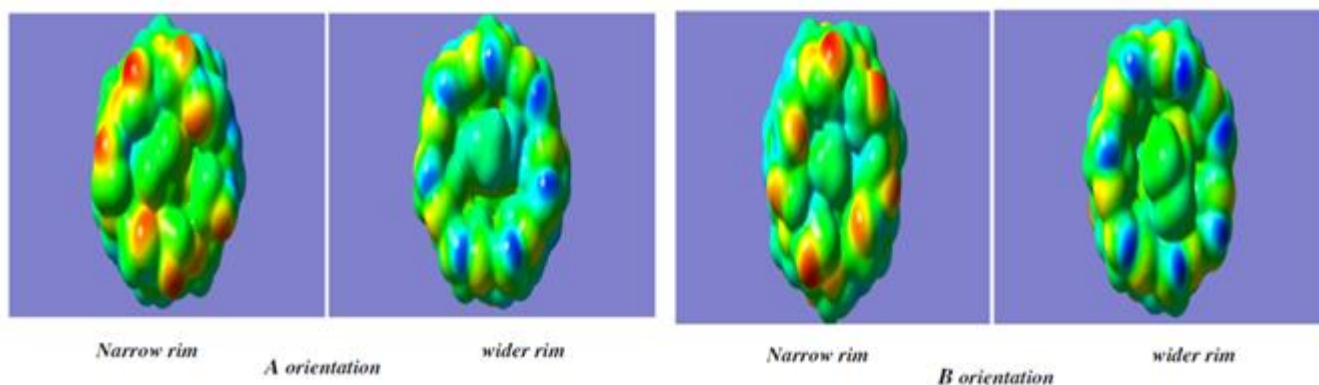


Figure III.11 : Cartes du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) pour le complexe d'inclusion Thymol / β -CD à l'état fondamental (B3LYP / 6-31G (d, p)).

III.5.4- Analyse NBO :

Nous avons entrepris une analyse de la population en utilisant la méthode d'orbitale de liaison naturelle (NBO), afin d'obtenir un aperçu supplémentaire de la nature de l'interaction entre Thymol et β -CD.

L'examen attentif des structures optimisées des orientations A et B présenté à la figure III.12 révèle la présence de liaison hydrogène. Les interactions donneur-accepteur du complexe d'inclusion du Thymol dans la cavité β -CD ont été illustrées au tableau 1 et à la figure III.12. Les énergies d'interaction de ces contacts sont comprises entre 2,01 ; 9,28 Kcal / mol pour B3LYP / 6-31G (d, p) et 0,55 ; 6,55 Kcal / mol pour HF / 6-31G (d, p).

Les interactions en détail:

Pour l'orientation A, l'atome d'oxygène O56 établit deux liaisons H, la première avec l'atome d'hydrogène H172 de la liaison O158 - H172 positionnée à 2,00 Å et l'énergie de cette liaison H a été estimée à 6,84 kcal / mol pour les calculs B3LYP / 6-31G (d, p). La deuxième est formée avec l'atome d'hydrogène H95 de la liaison O158 - H 95 positionnée à 2,4 Å. L'énergie de cette liaison H a été estimée à 2,01 kcal / mol.

Dans le cas où β -CD est considéré comme un donneur, la liaison H a été détectée entre l'atome d'oxygène O158 et l'atome d'hydrogène H90 de la liaison C11-H90 positionnée à 2,3 Å et son énergie a été estimée à 2,41 kcal / mol.

Pour l'orientation B, une liaison H est établie entre, l'atome d'oxygène O50 et l'atome d'hydrogène H172 de la liaison O158 - H 172 positionnée à 2,0 Å. L'énergie de cette liaison H a été estimée à 9,28 kcal / mol (tableau 1).

Tableau III.1 : Les interactions donneur-accepteur, les énergies de stabilisation $E^{(2)}$ (kcal / mol) et la longueur de liaison (Å).

Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$ (Kcal/mol)	$E^{(2)}$ (Kcal/mol)
		B3LYP/6-31G(d,p) (distance de liaison H)	HF/6-31G(d,p) (distance de liaison H)
<u>Thymol/β-cd (A)</u>			
Tymol donneur β-CD accepteur			
LP O 158	$\sigma^*(1)$ C11-H90	2.41(2.3A°)	1.65(2.4A°)
β-CD donneur thymol accepteur			
LP O 56	σ^* O158-H172	6.84 (2.0A°)	4.18(2.2A°)
LP O 56	σ^* O158-H95	2.01 (2.4A°)	0.55(2.5A°)
<u>Thymol/β-CD (B)</u>			
β-CD donneur thymol accepteur			
LP(1) O 50	σ^* O158-H172	9.28(2.0 A°)	6.50(2.1 A°)

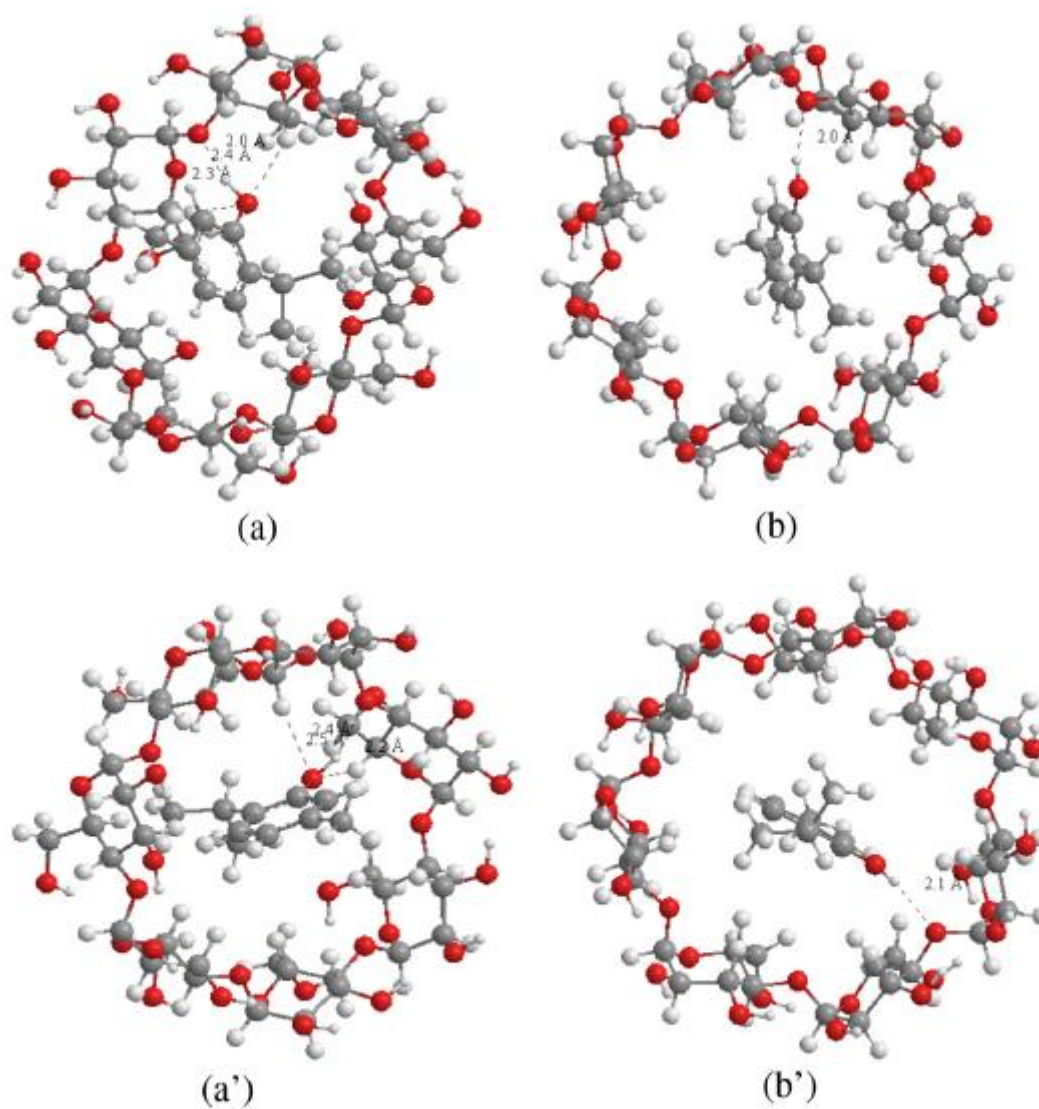


Figure III.12 : Structures des calculs NBO avec B3LYP / 6-31G (d, p) et HF / 6-31G (d,p) pour l'orientation A (a), (a') et l'orientation B (b),(b') : La longueur des lignes pointillées représente la liaison hydrogène.

III.6-Conclusion générale :

Le Thymol forment un complexe d'inclusion avec la β -CD (1: 1) par deux orientations A et B.

Les géométries optimisées par les méthodes B3LYP / 6-31G (d, p) et HF / 6-31G (d, p) montrent que le Thymol est totalement encapsulé dans la cavité β -CD.

L'énergie de complexation de l'orientation B est plus négative que celle de l'orientation A, donc l'orientation B est plus favorable.

L'énergie de déformation pour PBEPBE/6-31G ou CAM-B3LYP/6-31G montre que l'orientation A est plus déformée que B.

La β -CD et le Thymol ont été déformés par les interactions intermoléculaires durant le processus de complexation. Ainsi, $E_{\text{interaction}}$ indique l'énergie de stabilisation globale compensant la perte d'énergie due à la déformation géométrique.

En outre, les transitions électroniques données par le calcul TD-DFT indiquent qu'il y a un transfert de charge entre Thymol et β -CD; Ceci est confirmé par l'analyse NBO.

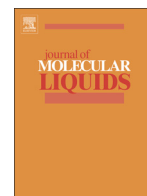
Enfin, la distribution totale d'électrons montre qu'ils sont localisés surtout au tour des atomes d'oxygène de β -CD.

Références bibliographiques :

- [1] K.Shimoda, Y. Kondo, T. Nishida, Hamada, N. Nakajima, *Phytochemistry*, **2006**, 67, 2256–2261.
- [2] S.Alcaro, C.A.Ventura, D.Paolino, D.Battaglia, F.Ortuso, L.Cattel, G.Puglisi, M. Fresta, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2002**, 12, 1637-1641.
- [3] L. Liu, Q.X. Guo, *J. Incl. Phenom.* **2004**, 50, 95.
- [4] Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc, Wallingford, CT, **2009**.
- [5] K. Bethanis, P. Tzamalīs, F. Tsorteki, A. Kokkinou, E. Christoforides, D.Mentzafos. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*, **2013**, 77,163–173.
- [6] H.Y. Ding, J.B. Chao, G.M. Zhang, S.M. Shuang, J. H. Pan, *Spectrochim. Acta Part A*, **2003**, 59, 3421.
- [7] L. Noua, S. Haiahem, A. Bouhadiba, F. Madi, *Journal of Molecular Liquids*, **2011**,160, 8–13.
- [8] F. Madi, F. Bounefla, I. Kirati , L. Nouar, D-E. Khatmi, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, **2015**, 1–6.
- [9] S. Haiahem, A. Bouhadiba, L. Nouar, I. Djilani, F. Madi, D. E. Khatmi, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*, **2012**, 74,191–200.
- [10] M. Rahim, F.Madi , L. Nouar , A. Bouhadiba , S. Haiahema,D-E. Khatmi, Y.Belhocine, *Journal of Molecular Liquids*, **2014**, 199, 501–510.
- [11] A. Suvitha, N- S. Venkataramanan, H. Mizuseki, Y.Kawazoe, N.Ohuchi, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*, **2010**, 66, 213–218.
- [12] I. Matei, A. Nicolae, M. Hillebrand, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*, **2007**, 57,597.
- [13] R. Djemil, Thèse de Doctorat, Université de Guelma, **2012**.

- [14] T. Takahama, S-M. Saharin, K. Tashiro, *Polymer*, **2016**, 99, 566-579.
- [15] K. Bethanis, P. Tzamalís, F. Tsorteki, A. Kokkinou, E. Christoforides, D. Mentzafos, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*, **2013**, 77,163–173.
- [16] M. Shukla, N. Srivastava, S. Saha , *J. Mol. Struc*,**2012**, 1021, 153–157.
- [17] G. Norwitz, N. Nataro, P. Keliher, *Anal. Chem*, **1986**, 58, 639–640.
- [18] T.H. Wang, I.T. Wang, S.H. Lin c, L-Y. Huang, S.K.Chen, *J. Org. Chem*, **2014**,757, 36-41.
- [19] T. Kaya, C. Selcuki, N. Acar, *Comp. Theor. Chem*, **2015**, 1073, 9-19.

Annexe



Review

Computational approach in the study of the inclusion processes of Thymol with β -cyclodextrin



Moukhtari Abdelaali, Madi Fatiha*, Nouar Leila, Merabet Nora, Cheriet Mouna, Haiahem Sakina, Khatmi Djamel Eddine

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

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 January 2017

Received in revised form 6 July 2017

Accepted 7 July 2017

Available online 10 July 2017

Keywords:

B-CD

Thym

TD-DFT

NBO

MEP

ABSTRACT

This study presents a computational investigation of inclusion complex formation between thymol (Thym) and β -cyclodextrin in vacuum. Geometry optimizations were performed by HF/6-31G(d,p), B3LYP/6-31G(d,p), PBEPBE/6-31G and CAM-B3LYP/6-31G levels of theory. Time-dependent density functional theory (TD-DFT) was used to calculate the electronic transitions of formed complexes at B3LYP/6-31G(d,p) level using the ground state geometry from optimized complexes in A and B orientations. $E_{\text{complexation}}$, $E_{\text{deformation}}$, $E_{\text{interaction}}$ have been calculated and compared for both orientation A and B. PBEPBE/6-31G and CAM-B3LYP/6-31G calculations shows that B orientation is more stable than A one, for each orientation Thym is totally encapsulated into β -CD cavity. Charge transfer between host and guest is the most important factor stabilizing the inclusion complex Thym/ β -CD; this is confirmed by TD-DFT calculation and NBO analysis.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	714
2. B3LYP/6-31G(d,p) level of theory	715
3. Computational method	716
4. Results and discussion	717
4.1. Inclusion process	717
4.2. Energy	717
4.3. Electronic transitions and UV–vis spectra	718
4.4. NBO analysis	720
5. Conclusion	720
Acknowledgement	721
References	721

1. Introduction

Thymol (2-isopropyl-5-methylphenol) (Fig. 1(a)) is a natural monoterpene phenol present in certain Lamiaceae families. Thymol (Thym) has proven benefits in medical, food, agricultural veterinarian, and pest control applications. Thym is able to inhibit both Gram-positive

and Gram-negative bacteria, including the potential pathogenic strains of *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumonia* and *Staphylococcus aureus* [1]. However, his use has been limited, because of his sublimation, sensitivity to light decomposition and low water-solubility [2]. One way to stabilize and use this substance is by inclusion in suitable host molecules. Encapsulation in β -CD is one of the most effective methods for protecting active compounds against oxidation, heat degradation, and evaporation, as well as masking undesired smell or taste, and increasing solubility [3].

β -Cyclodextrin (β -CD) (Fig. 1(b)) is a cyclic oligosaccharide derived by enzymatic hydrolysis of common starch, which has an

* Corresponding author.

E-mail address: fatiha_madi@yahoo.fr (M. Fatiha).

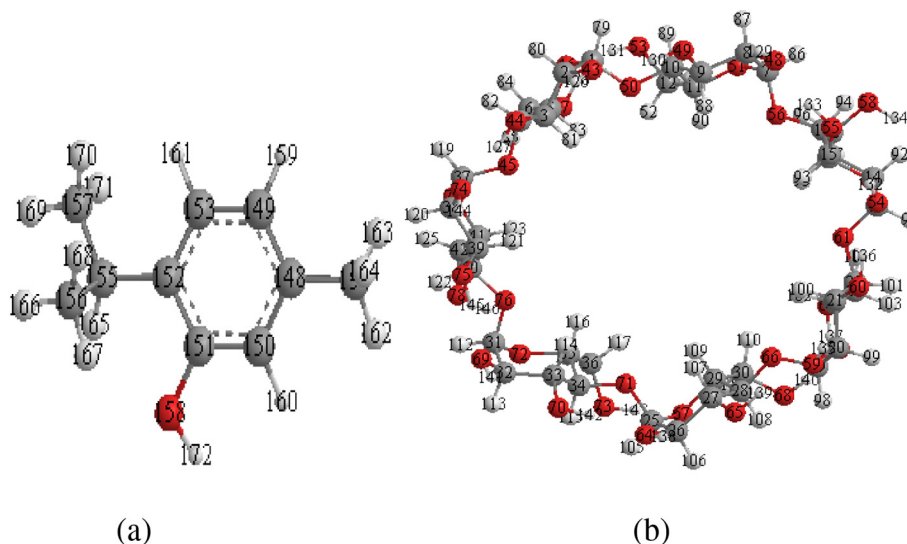


Fig. 1. The optimized geometrical structures of Thym (a) and β -CD (b) calculated at.

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, so it can accommodate guest organic molecules inside [4]. Due to its particular

chemical structure, β -CD can improve the stability, dispersing and dissolving properties of some drugs, and enhance its physical and chemical activity through the inclusion complexes [5]. Therefore, β -CD is by far the most widely used in pharmaceutical sciences and different fields of chemistry ranging from analytical to synthetic chemistry in CDs [6,7].

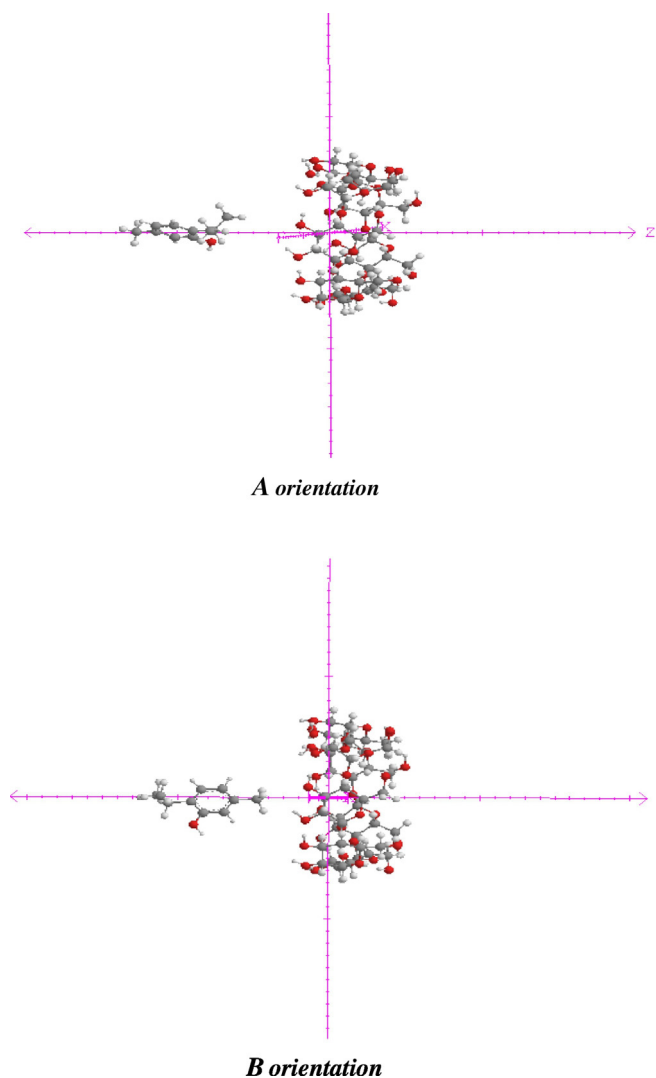


Fig. 2. Coordinate system used to define the process of complexation for both orientations.

2. B3LYP/6-31G(d,p) level of theory

Kostas Bethanis et al. [8] have studied experimentally the inclusion complex of β -CD with Thym. The results show that the formation of the Thym/ β -CD inclusion complex was confirmed and the Thym molecule is oriented with its methyl group pointing toward the secondary hydroxyls rim and its propyl group located at the primary hydroxyls rim.

However, there is, to our knowledge, no theoretical studies investigating encapsulation of Thym using β -CD.

Currently, there is great interest in the theoretical study of supramolecular systems. There are several computational methods used in molecular modeling studies for the complexes of CDs with guest molecules, such as molecular mechanics (MMs) [9], semi-empirical method [10], hybrid ONIOM method, Hartree Fock (HF) and density functional theory (DFT) [11–14].

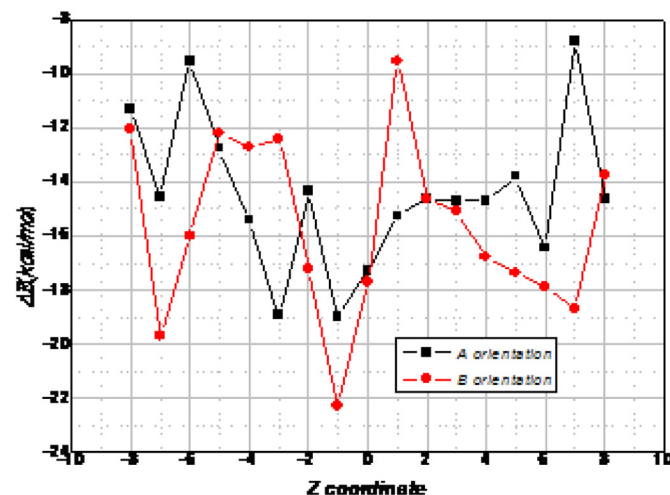


Fig. 3. Stability energies of the inclusion complexation of Thym into β -CD at different positions, PM3 calculations.

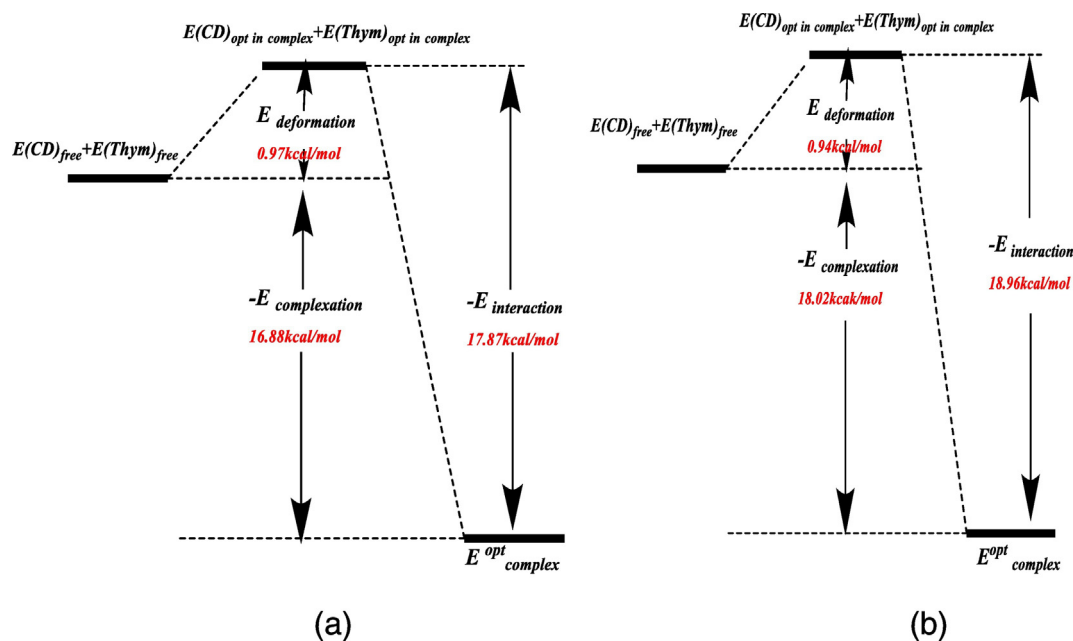


Fig. 4. Schematic diagram of the energy change in the complexation of Thym with β -CD for A (a) and B (b) orientations (PBE/PBE/6-31G)

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex}}^{\text{opt}} - E(\text{CD})_{\text{free}} - E(\text{Thym})_{\text{free}}$$

$$E_{\text{interaction}} = E_{\text{complex}}^{\text{opt}} - E(\text{CD})_{\text{opt in complex}} - E(\text{Thym})_{\text{opt in complex}}$$

In order to provide further insight into the different complexation properties of Thym into β -CD, HF, B3LYP, CAM-B3LYP and PBE/PBE, were applied to study the inclusion processes of Thym in β -CD. A medium basis set corresponding to 6-31G and 6-31G (d,p) was chose.

3. Computational method

The starting geometry of β -CD was taken from Chem-Office 3D ultra (version10, Cambridge software) and the Thym molecule was constructed, the two molecules were optimized at the PM3 level of theory.

The following steps were applied to construct the inclusion complex Thym/ β -CD [15,16] according to A and B orientations Fig. 2:

- i) The glycosidic oxygen atoms of the β -CD molecule were placed onto the XY plane and their center was defined as the center of the coordination system.
- ii) The secondary hydroxyl groups of the β -CD were placed pointing toward the positive Z-axis.

For the inclusion process, Thym was placed with Z-axis and moved into the β -CD cavity along the Z axis from -8 \AA to $+8 \text{ \AA}$ with 1 \AA

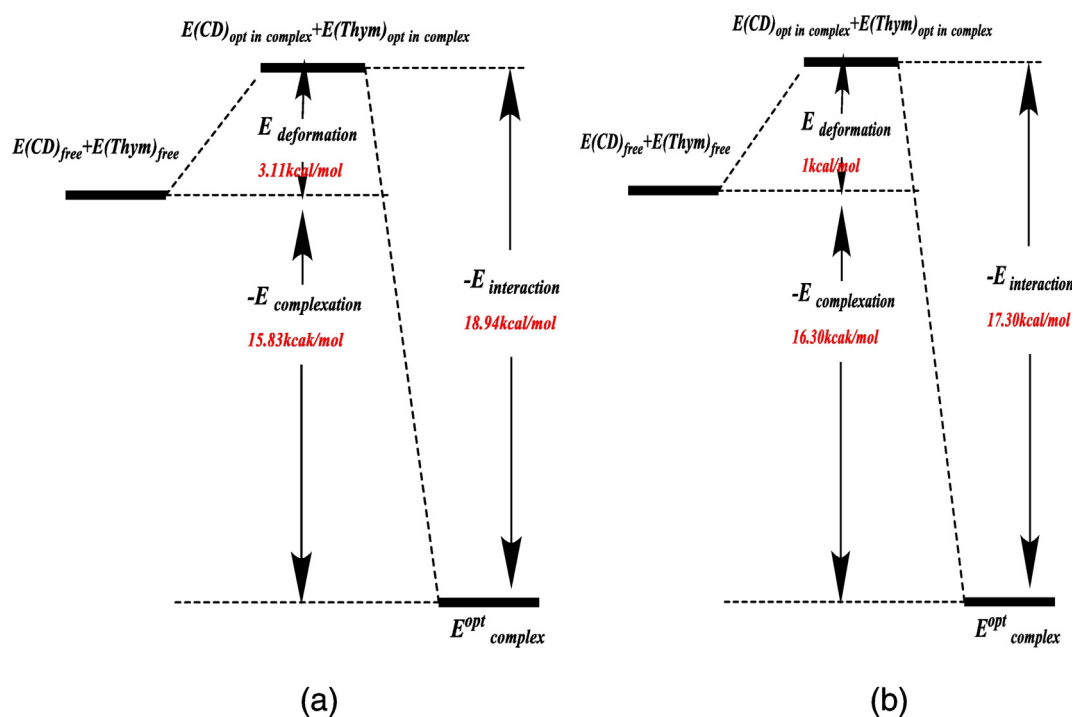


Fig. 5. Schematic diagram of the energy change in the complexation of Thym with β -CD for A (a) and B (b) orientations (CAM-B3LYP/6-31G).

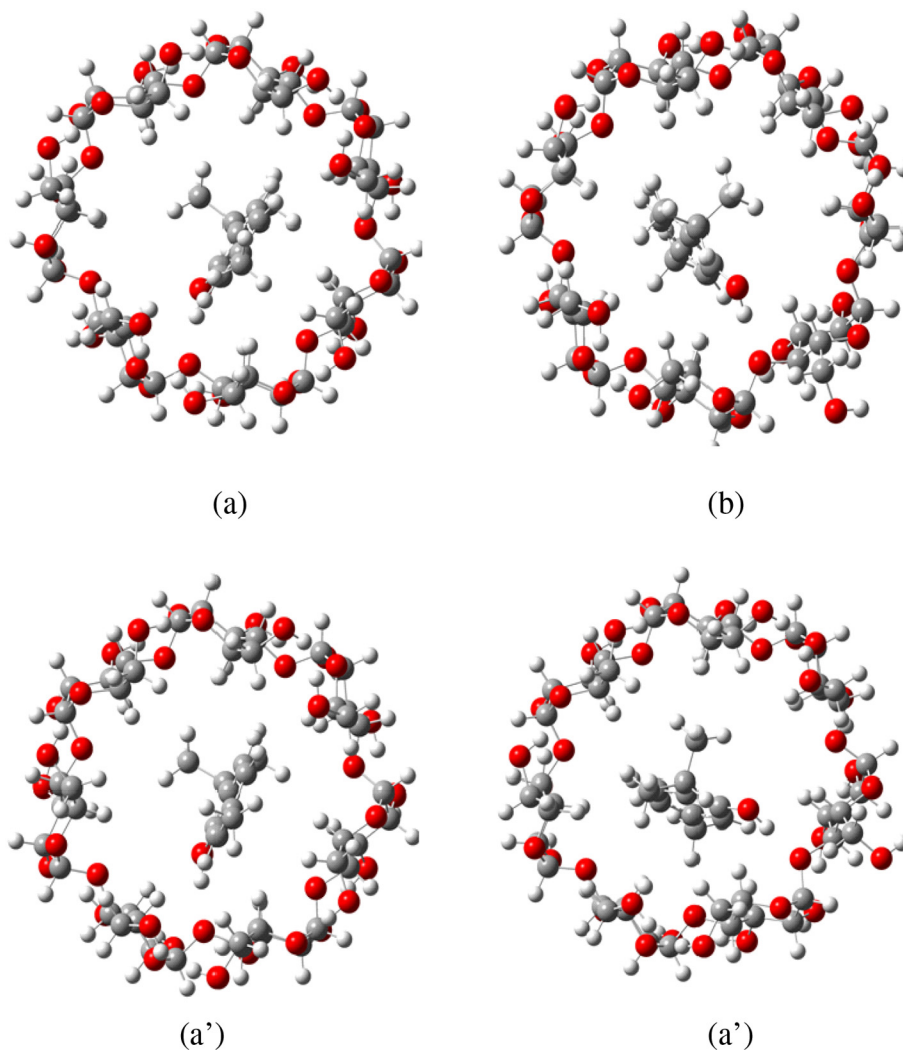


Fig. 6. Geometric structures of Thym/ β -CD complexes optimized by PBEPBE/6-31G (a)A orientation, (b)B orientation and CAM-B3LYP/6-31G (a')A orientation (b')B orientation.

step. The relative position between β -CD and Thym is measured by the Z coordinate of C152 atom of Thym. At each step the Thym/ β -CD was optimized by PM3 semi empirical method.

Once the preliminary energy minima were determined, the B3LYP/6-31G(d,p), HF/6-31G(d,p), PBEPBE/6-31G and CAM-B3LYP/6-31G levels of theory were used to optimize the structures of lowest energy obtained from PM3 method.

The calculations and the analysis of results were done by Gauss view and Gaussian 09 programs respectively [17].

The calculations of maximum visible absorption of the studied complexes were performed by the TD-DFT method in water with PCM solvation model.

Finally the natural bond orbital analyses (NBO) were applied as a powerful approach for the evaluation of the intermolecular interactions between β -CD and Thym.

4. Results and discussion

4.1. Inclusion process

Fig. 3 presented the variations of complexation energy in the inclusion process of Thym into β -CD at different distance by considering the A and B orientations. The variation of the complexation energy during the inclusion process shows that the complexes adopt geometry of inclusion in which the Thym structure is completely included inside

the β -CD cavity. It can be understood that Thym fitted in the cavity of β -CD very well ($Z = -1 \text{ \AA}$ for A and B orientation).

4.2. Energy

The energy change in inclusion complex of Thym with β -CD fig. (4) is defined by $E_{\text{deformation}}$, $E_{\text{interaction}}$ and $E_{\text{complexation}}$. Where the

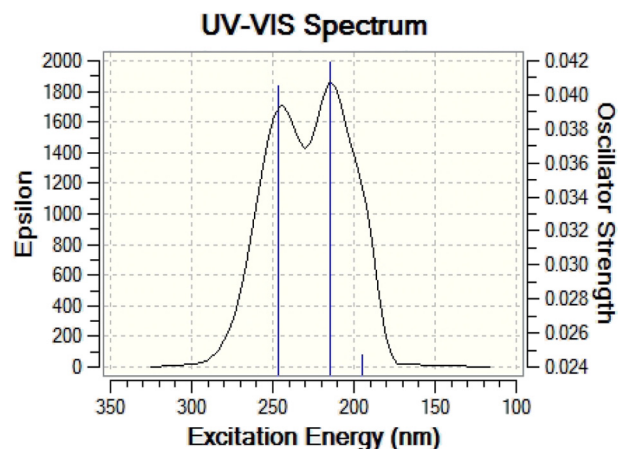


Fig. 7. TD-DFT calculated absorption spectra of Thym/ β -CD, A orientation.

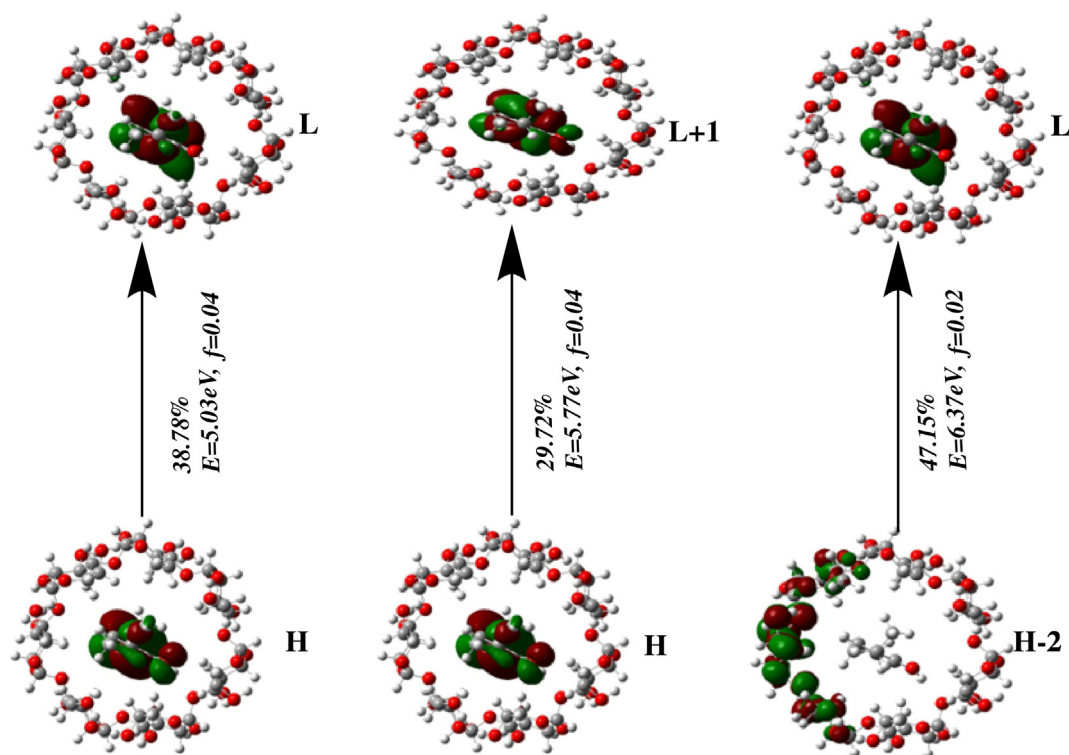


Fig. 8. Plots of molecular orbitals for vertical excitation energies (E , eV) and oscillator strengths (f) for A orientation.

$E_{\text{complexation}}$ is a measure of the stabilization in energy by the formation of the complex starting from the separated free β -CD and Thym. For the energy change of $E_{\text{complexation}}$, it is of -16.88 and -18.02 kcal/mol for A and B orientations for PBEPBE/6-31G method and it is of -15.83 and -16.30 kcal/mol for A and B orientation for CAM-B3LYP/6-31G calculation giving that the formed complexes are stables and B orientation is more favored. where: $E(CD)_{\text{opt in complex}}$ and $E(\text{Thym})_{\text{opt in complex}}$ are the energy of β -CD and Thym at the optimized complex geometry.

$E_{\text{complex}}^{\text{opt}}$ is the total energy of the optimized complex.

The β -CD and Thym were deformed through the intermolecular interactions during complexation process. Thus, $E_{\text{interaction}}$ indicates the overall stabilization energy compensating the energy loss due to this geometrical deformation, and it is useful for the estimation of the strength of the interaction in the complexation [18]. It can be observed from schematic diagram of the energy change illustrated in Figs. 4, 5 that: i) the $E_{\text{deformation}}$ is of 0.97 and 0.94 kcal/mol for A and B orientation respectively (PBEPBE/6-31G) and it is of 3.11 kcal/mol (A orientation) and 1 kcal/mol (B orientation) for CAM-B3LYP/6-31G, A orientation is significantly more deformed than B one. ii) $E_{\text{interaction}}$ is ranged between -17.30 and -18.96 kcal/mol fig. (5). Structures

The structures of A and B orientations obtained with PBEPBE/6-31G and CAM-B3LYP/6-31G optimization are shown in Fig. 6. For both orientation, the Thym is totally encapsulated in β -CD cavity; in A orientation, Thym guest is included in β -CD cavity with OH group is pointed to the external portal (secondary hydroxyl). While in B orientation the OH group is oriented to primary hydroxyl which is observed experimentally [8].

4.3. Electronic transitions and UV-vis spectra

Molecular orbital's and their energies for molecules have been calculated with time-dependant density functional theory (TD-DFT) at B3LYP/6-31G(d,p) level using ground state geometries. Solvent effect

was considered with the Polarizable Continuum Model (PCM) in water at the same level [19].

The calculated UV-vis spectrum of A and B orientations (Figs. 7 and 9) reveal

three absorption bands at 246.27, 214.84 and 194 nm for A orientation and 247.75, 219.20 and 199.80 nm for B orientation respectively. These absorption maxima of the inclusion complex are different from the absorption of the free Thym obtained experimentally (274 nm) [20] which is due to intramolecular transition (Figs. 8 and 10).

For A orientation, three vertical transitions were observed. Band1 and band2 were found between $H \rightarrow L$ and $H \rightarrow L + 1$ with 5.03 and 5.77 eV respectively. We note that orbital's H, L and L + 1 are localized on Thym guest molecule. The charge transfer between β -CD and Thym is observed in band3, from $H-2 \rightarrow L$ (6.37 eV), were H-2 is localized on β -CD and L is localized on Thym guest molecule.

In the case of B orientation, the three transitions were observed: $H \rightarrow L$, $H \rightarrow L + 1$ and $H \rightarrow L + 2$. The latest transition ($E = 6.21$ eV) confirm the charge transfer between Thym and β -CD.

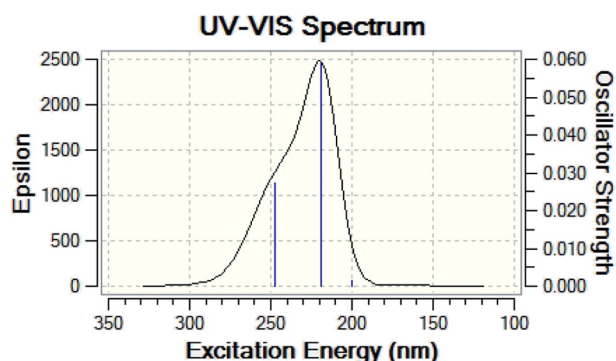


Fig. 9. TD-DFT calculated absorption spectra of Thym/ β -CD, B orientation.

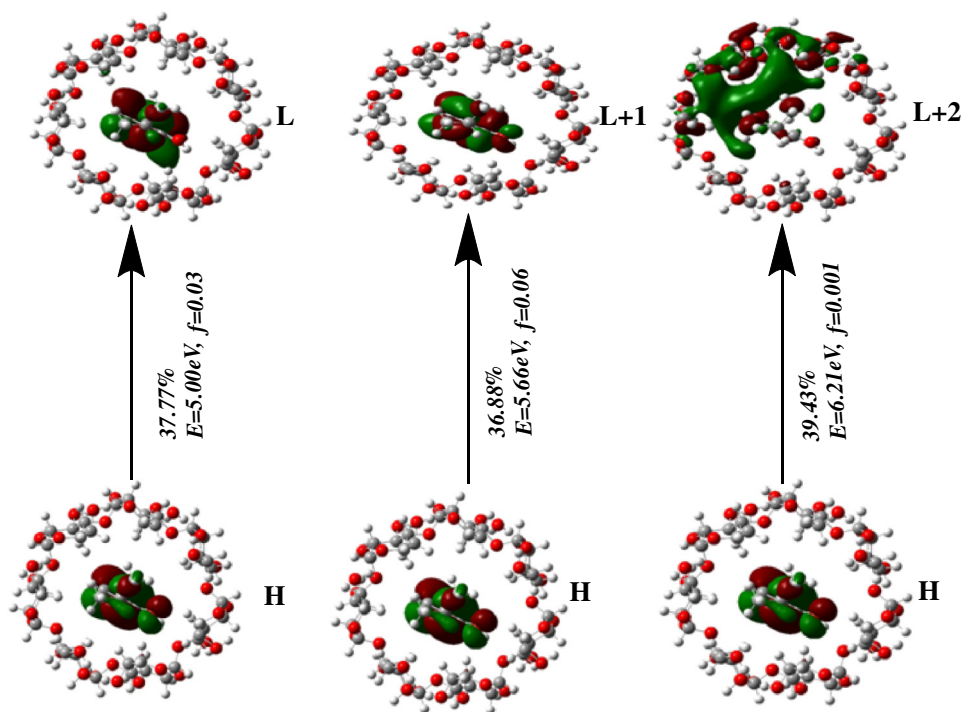


Fig. 10. Plots of molecular orbitals for vertical excitation energies (E, eV) and oscillator strengths (f) for B orientation.

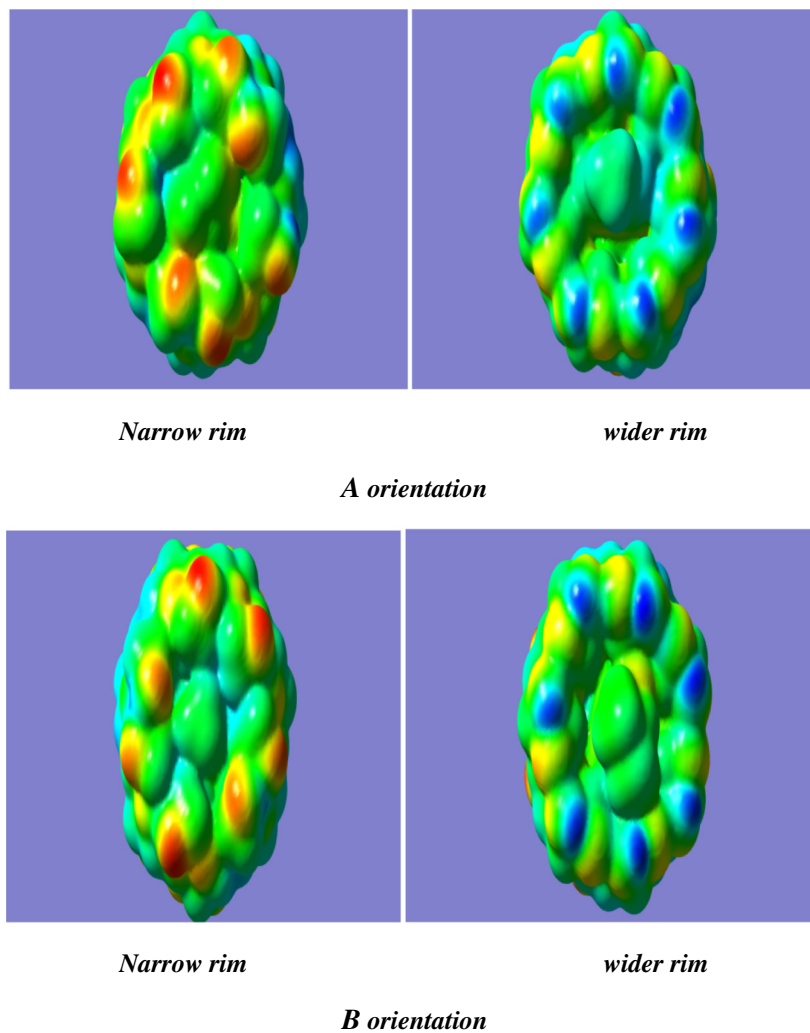


Fig. 11. Molecular electrostatic potential (MEP) maps for Thym/ β -CD inclusion complex in ground state (B3LYP/6-31G(d,p)).

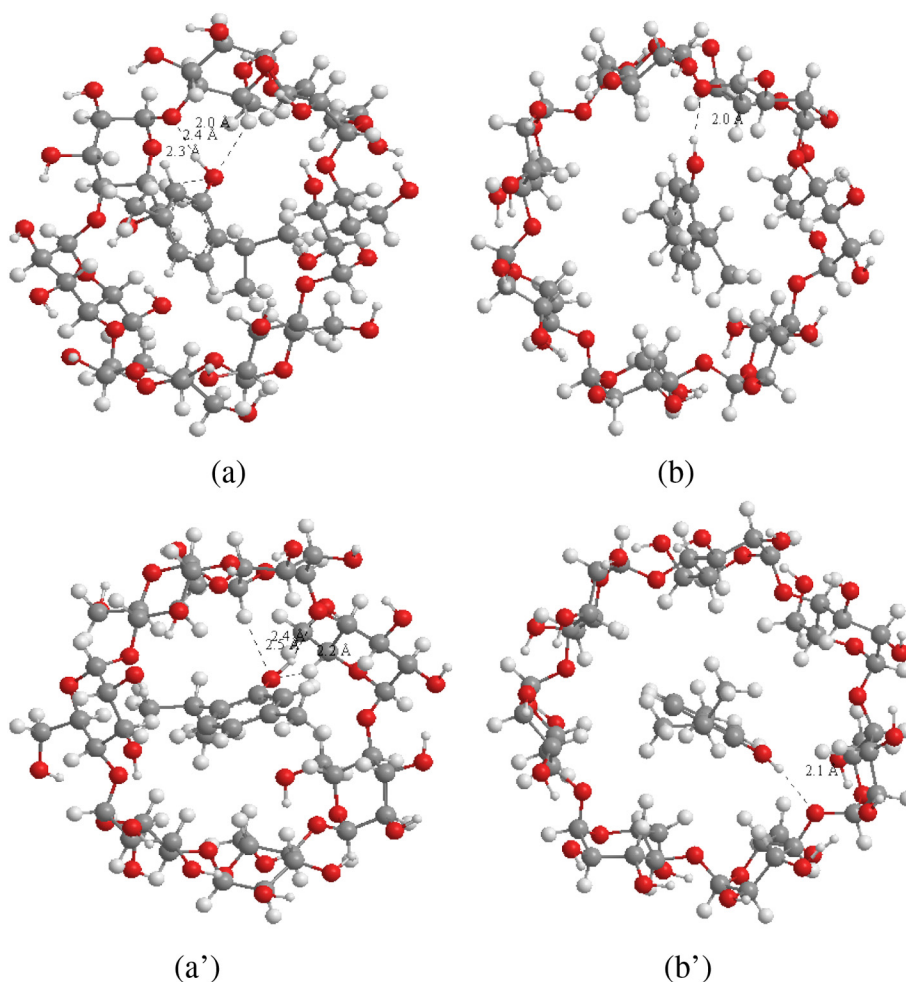


Fig. 12. Structures of the NBO calculations at B3LYP/6-31G (d,p) and HF/6-31G (d,p) for A orientation (a), (a') and B orientation (b), (b'). The dotted lines length represents the hydrogen bond.

Electrostatic potential maps are very useful three dimensional diagrams of molecules. They enable us to visualize the charge distributions of molecules and charge related properties of molecules. They also allow us to visualize the size and shape of molecules. In organic chemistry, electrostatic potential maps are invaluable in predicting the behavior of complex molecules [21,22].

The MEPs of Thym/ β -CD inclusion complex have been calculated at B3LYP/6-31G(d,p) level at the optimized geometries shown in Fig. 11. The MEP plot for inclusion complex shows that the positive electrostatic potential (electron deficient center, shown in blue) corresponds to the Thym guest the smaller rim (secondary hydroxyls) of β -CD, region of negative potential (electron rich center, shown in red) are noticeable.

4.4. NBO analysis

We undertook a population analysis using the natural bonding orbital method (NBO), in order to obtain additional insight into the nature of interaction between Thym and β -CD.

Careful examination of the optimized structures of the A and B orientations presented in Fig. 12 reveals the presence of hydrogen bonding. The donor–acceptor interactions of the inclusion complex of Thym into β -CD cavity were illustrated in Table 1 and Fig.12. The interaction energies of these contacts are in the range of 2.01–9.28 Kcal/mol for B3LYP/6-31G (d,p) and 0.55–6.55 Kcal/mol for HF/6-31G(d,p).

The interactions are in detail:

For A orientation, the oxygen atom O56 establishes two H—bond, the first one with the hydrogen atom H172 of O158—H172 bond positioned at 2.00 Å and the energy of this H—bond was estimated at 6.84 kcal/mol for B3LYP/6-31G (d,p) calculations. The second one is formed with the hydrogen atom H95 of O158—H 95 bond positioned at 2.4 Å. The energy of this H—bond was estimated at 2.01 kcal/mol.

In the case where β -CD is regarded as a donor the H—bond was detected between the oxygen atom O158 and hydrogen atom H90 of C11—H90 bond positioned at 2.3 Å and its energy was estimated at 2.41 kcal/mol.

For B orientation, one H—bond was established between, the oxygen atom O50 and hydrogen atom H172 of O158—H 172 bond positioned at 2.0 Å. The energy of this H—bond was estimated at 9.28 kcal/mol (see Table.1).

5. Conclusion

Thym form an inclusion complex with β -CD (1:1) by two orientations A and B. The optimized geometries by B3LYP/6-31G (d,p) and HF/6-31G (d,p) methods show that Thym is totally encapsulated in β -CD cavity and B orientation is more favored than A one by a more negative complexation energy. Also, Electronic transitions given by TD-DFT calculation indicate that there is charge transfer between Thym and β -CD; this is confirmed by NBO analysis. Finally, total electron distribution shows that electrons are mostly localized on oxygen atoms of β -CD.

Table 1
Donor–acceptor interactions, stabilization energies $E^{(2)}$ (kcal/mol) and bond length (Å).

Donor	Acceptor	$E^{(2)}$ (kcal/mol)B3LYP/6-31G(d,p)	$E^{(2)}$ (kcal/mol)HF/6-31G(d,p)	Distances of H-bond(Å°)	
				B3LYP/6-31G(d,p)	HF/6-31G(d,p)
Thymol/ β -CD (A)					
β -CD proton donor and Thymol proton acceptor					
LP O 56	σ^* O 158–H 172	6.84	4.18	2.0	2.2
LP O 56	σ^* O 158–H 95	2.01	0.55	2.4	2.5
Thymol proton donor and β -CD proton acceptor					
LP O 158	σ^* (1) C 11–H 90	2.41	1.65	2.3	2.4
Thymol/ β -CD (B)					
β -CD proton donor and Thymol proton acceptor					
LP (1) O 50	σ^* O 158–H 172	9.28	6.50	2.0	2.1

Acknowledgement

The investigation was supported by the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research through Project CNEPRU (No. B01520090002).

References

- [1] A. Wattanasatcha, S. Rengpipat, S. Wanichwecharungruang, Thymol nanospheres as an effective anti-bacterial agent, *Int. J. Pharm.* 434 (2012) 360–365.
- [2] K. Shimoda, Y. Kondo, T. Nishida, H. Hamada, N. Nakajima, Biotransformation of thymol, carvacrol, and eugenol by cultured cells of *Eucalyptus perriniana*, *Phytochemistry* 67 (2006) 2256–2261.
- [3] L. Szente, J. Szejtli, Cyclodextrins as food ingredients, *Trends Food Sci. Technol.* 15 (2004) 137–142.
- [4] F. Vogtle, *Supramolecular Chemistry. An Introduction*, Wiley, New York, 1991.
- [5] K. Anzai, H. Kono, J. Mizoguchi, T. Yanagi, F. Hirayama, H. Arima, K. Uekama, Twodimensional C13–H1 heteronuclear correlation NMR spectroscopic studies for the inclusion complex of cyclomaltoheptaose (β -Cyclodextrin) with a new helicobacter.
- [6] P. Sanguansri, M.-A. Augustin, Nanoscale materials development: a food industry perspective, *Trends Food Sci. Technol.* 17 (2006) 547–556.
- [7] W. Saenger, Cyclodextrin inclusion compounds in research and industry, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 19 (1980) 344–362.
- [8] K. Bethanis, P. Tzamalís, F. Tsorteki, A. Kokkinou, E. Christoforides, D. Mentzafos, Structural study of the inclusion compounds of thymol, carvacrol and eugenol in β -cyclodextrin by X-ray crystallography, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 77 (2013) 163–173.
- [9] H.Y. Ding, J.B. Chao, G.M. Zhang, S.M. Shuang, J.-H. Pan, *Spectrochim. Acta Part A* 59 (2003) 3421.
- [10] L. Noua, S. Haiahem, A. Bouhadiba, F. Madi, Theoretical study of inclusion complexation of 3-amino-5-nitrobenzothiazole with β -cyclodextrin, *J. Mol. Liq.* 160 (2011) 8–13.
- [11] F. Madi, F. Bounefla, I. Kirati, L. Nouar, D.-E. Khatmi, et al., *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* (2015) 1–6.
- [12] S. Haiahem, A. Bouhadiba, L. Nouar, I. Djilani, F. Madi, D.-E. Khatmi, Molecular docking study on β -cyclodextrin Interactions of metobromuron and [3-(p-bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea], *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 74 (2012) 191–200.
- [13] M. Rahim, F. Madi, L. Nouar, A. Bouhadiba, S. Haiahema, D.-E. Khatmi, Y. Belhocine, Driving forces and electronic structure in β -cyclodextrin/3,3'-diaminodiphenylsulphone complex, *J. Mol. Liq.* 199 (2014) 501–510.
- [14] A. Suvitha, N.-S. Venkataramanan, H. Mizuseki, Y. Kawazoe, N. Ohuchi, Theoretical insights into the formation, structure, and electronic properties of anticancer oxaliplatin drug and cucurbit[n]urils $n = 5$ to 8, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 66 (2010) 213–218.
- [15] S. Alcaro, C.A. Ventura, D. Paolino, D. Battaglia, F. Ortuso, L. Cattel, G. Puglisi, M. Fresta, Preparation, characterization, molecular modeling and In vitro activity of paclitaxel–cyclodextrin complexes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12 (2002) 1637–1641.
- [16] L. Liu, Q.X. Guo, Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry, *J. Incl. Phenom.* 50 (2004) 95.
- [17] Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford, 2009 (CT, GaussView v 5.0.9 Visualizer and Builder).
- [18] T. Takahama, S.-M. Saharin, K. Tashiro, Details of the intermolecular interactions in poly(vinyl alcohol)-iodine complexes as studied by quantum chemical calculations, *Polymer* (2016) <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2016.07.055>.
- [19] 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.
- [20] G. Norwitz, N. Nataro, P. Keliher, Study of the steam distillation of phenolic compounds using ultraviolet spectrometry, *Anal. Chem.* 58 (1986) 639–640.
- [21] T.-H. Wang, I.-T. Wang, S.-H. Lin, L.-Y. Huang, S.-K. Chen, Structures, frontier molecular orbitals and UV-vis spectra of $\text{RuX}(\text{PPh}_3)(\text{NHCPH}_2)_2$ ($X = \frac{1}{4} \text{Tp}$ and Cp^* ; $L = \frac{1}{4} \text{Cl}$ and N_3): A DFT study, *J. Organomet. Chem.* 757 (2014) 36–41.
- [22] T. Kaya, C. Selcuki, N. Acar, A DFT and TDDFT investigation of interactions between 1-hydroxypyrene and aromatic amino acids, *Comp. Theor. Chem.* 1073 (2015) 9–19.