

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



Université 8 Mai 1945 Guelma  
Faculté des Sciences et de la Technologie  
Département de Génie des Procédés  
Mémoire de Projet de Fin d'Étude  
2<sup>ème</sup> année Master



---

**Etude par modélisation moléculaire de l'interaction  
hôte – invité entre la vanilline et la  $\beta$ -CD**

---

**Filière** : Génie des Procédés  
**Spécialité** : Génie des procédés : matériaux et traitement de surfaces

**Présenté par** : Dafer Besma

**Sous la direction de :**

D<sup>r</sup> Boufelfel Lynda

**Juin 2013**

## Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à  
ma très chère mère et à mon  
père, qui ont fait beaucoup de  
sacrifices au cours de ma  
formation, afin d'assurer le  
bien de leurs enfants.*

*A mes chers frères*

*A mes cousins*

*A toute ma grande famille  
sans exception*

*A tous mes amis de  
l'université 8 mai 45 Guelma,  
spécialement la promotion de  
master génie des procédés  
2013.*

Besma





## Remerciements

*Je remercie ALLAH tout  
puissant pour son aide et pour  
nous avoir donné le courage et la  
patience de mener à terme ce  
travail.*

*Mes plus vifs  
remerciements à notre  
encadreur D<sup>r</sup> Boufelfel Lynda de  
nous avoir encadré avec  
beaucoup de compétence. C'est  
très agréable de travailler avec  
elle.*

*Un grand merci aussi pour  
les membres de jury qui vont  
évaluer notre travail.*

## SOMMAIRE

<b>Introduction générale</b>	<b>page</b>
<b>Chapitre I : les cyclodextrines et les complexes d'inclusion</b>	
I.1.généralités sur les cyclodextrines .....	3
I.1.1.nature des cyclodextrines.....	3
I.1.2.production des cyclodextrines .....	4
I.1.3.structure et caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines.....	5
I.1.4.solubilité des cyclodextrines .....	7
I.1.5.toxicité des cyclodextrines.....	9
I.1.6.Applications des cyclodextrines .....	10
I.2.Les complexes d'inclusion.....	10
I.2.1.définition d'un complexes d'inclusion .....	10
I.2.2.pré requis pour la formation de complexes .....	11
I.2.2.1.stéréochimie.....	11
I.2.2.2.polarité et charge.....	12
I.2.3.Forces stabilisant les complexes d'inclusion de cyclodextrines.....	13
I.2.4.Effet de complexation.....	14
<b>Chapitre II : concepts de base de la modélisation moléculaire</b>	
II.1.objectifs de la modélisation moléculaire.....	15
II.2.principe de la mécanique moléculaire et calculs.....	16
II.3.Approches de la structure moléculaire .....	16
II.3.1.Approches expérimentale.....	17
II.3.2.Approches par mécanique moléculaire.....	17
II.3.3.Tests de validité du modèle.....	18
II.4.Logiciels de modélisation moléculaire.....	18
<b>Chapitre III : Les méthodes de la mécanique moléculaire.</b>	
III.1. les méthodes de la Mécanique Moléculaire .....	22

III.1.1. Différents champs de force en MM.....	23
III.1.2. L'énergie d'interaction ou stérique.....	24
III.1.3. Avantages et inconvénients de la méthode .....	26
III.2. Dynamique moléculaire .....	26
III.3. Les méthodes de la Mécanique quantique (MQ).....	29
III.3.1. L'équation de Schrödinger .....	29
III.3.2. L'approximation de Born-Oppenheimer.....	31
III.3.3. Les méthodes ab-initio .....	33
III.3.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) .....	35
III.3.4.1 : L'Approximation de la Densité Locale.....	36
III.3.4.2 : Approximation du Gradient Généralisé (GGA) et fonctionnelles hybrides.....	37
III.4. Bases d'orbitales atomiques.....	38
III.5. Les méthodes semi empirique.....	40
III.6. Applications des méthodes de mécanique quantique.....	42
III.7. Avantages et inconvénients de la MQ.....	42

**Chapitre IV : Etude computationnelle des complexes d'inclusion  
Vanilline :  $\beta$ -CD**

IV-1. Généralités sur la vanilline.....	42
IV.1.1. Identification chimique de la vanilline.....	44
VI.1.2. Propriétés physiques et utilisations de la vanilline.....	44
IV-2. Objectif de l'étude.....	45
IV-3 : Méthode de calcul.....	45

IV-3.1. Construction du modèle.....	45
IV.3.2 : Processus d'inclusion.....	46
IV 3.3 : Calcul des énergies caractéristiques des complexes.....	49
IV.3.3.1 : Energie de complexation.....	49
IV 3.3.2 : Energie d'interaction.....	49
IV 3.3.3 : Energie de déformation.....	49
IV 4. Résultats et analyses.....	50
IV 4.1. Recherche de la configuration la plus stable du complexe Van : $\beta$ -CD dans le vide..	50
IV .4.2 : Description de la structure géométrique optimale du complexe Van : $\beta$ -CD dans le vide.....	52
IV.4.3. Analyse thermodynamique du processus de complexation de la vanilline dans le $\beta$ -CD et calcul des orbitales frontières dans le vide.....	59
IV. 4 .4 : Effet de la solvataion sur les complexes d'inclusion Van: $\beta$ -CD.....	61
A .1. Energie de liaison.....	67
2. Energie d'angle ou de flexion.....	68
A.3. Energie de torsion.....	69
A.4. Energie d'angle dièdre impropre.....	69
A.5. Energie des termes croisés.....	70
A.6. Energie de Van Der Waals (VdW).....	71
A.7. Energie électrostatique.....	71
.8. Energie des liaisons hydrogène.....	72
Conclusion générale.	

# Liste des abréviations

<b><math>\beta</math>-CD:</b>	$\beta$ -cyclodextrine
<b>CTG :</b>	l'enzyme Cyclodextrine-Trans-Glycosidase.
<b>RMN :</b>	Résonance Magnétique Nucléaire.
<b>MM :</b>	Mécanique Moléculaire.
<b>MQ :</b>	Mécanique Quantique
<b>HF:</b>	Hartree-Fock
<b>DFT:</b>	Density Functional Theory
<b>IR:</b>	Infra Rouge
<b>AM1:</b>	Austin Model 1
<b>OPLS:</b>	Optimized Potentials for Liquid Simulations
<b>GROMOS:</b>	Groningen Molecular Simulation Program Package
<b>AMBER:</b>	Assisted Model Building with Energy Refinement
<b>CHARMM (Bio+):</b>	Chemustey at HARnard Moléculer Mecliourics
<b>CHARMM:</b>	chemistry at hardvard macro molecular mechanics
<b>LDA:</b>	Local Density Approximation
<b>LSD:</b>	Local Spin Density
<b>STOs:</b>	les orbitales de type Slater
<b>GTO<sub>s</sub> :</b>	les orbitales de type gaussienne
<b>DM :</b>	dynamique moléculaire
<b>E<sub>stérique</sub> :</b>	énergie stérique
<b>E<sub>liés</sub>:</b>	la somme d'énergies de valence
<b>E<sub>non liés</sub> :</b>	la somme d'énergie VDW, électrostatique et liaison hydrogène
<b>E<sub>VDW</sub> :</b>	Energie van der waals
<b>E<sub>elec</sub> :</b>	énergie électrostatique
<b>H :</b>	l'enthalpie

<b>G :</b>	l'enthalpie libre
<b>S :</b>	l'entropie
<b><math>\Delta S</math> :</b>	la variation de l'entropie
<b><math>\Delta H</math> :</b>	la variation de l'enthalpie
<b><math>\Delta G</math> :</b>	la variation de l'enthalpie libre
<b>RMS :</b>	Root Mean square .
<b>GRMS :</b>	Gradient Root Mean square .



# Liste de Figure

Page :

Fig. I.1 : Structure moléculaire et forme géométrique des cyclodextrines ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ ).....	14
Fig. I.2 : Modèle de Freudenberg de la formation de cyclodextrine.....	5
Fig. I.3 : Numérotation et conformation des unités glucopyranosiques.....	6
Fig. I.4 : La dépendance en fonction de la température de la solubilité dans l'eau des cyclodextrines.....	8
Fig. I.5 : Exemple de cyclodextrine de différentes stœchiométries : a) inclusion totale, b) inclusion axiale, c) inclusion partielle, d) complexe, e) complexe 1 :2, f) complexe 2 :2 .	12
Fig. I.6 : Schéma de formation du complexe d'inclusion du paraxylène : cyclodextrine dans l'eau.....	13
Fig. II.1 : Propriétés d'un modèle idéal.....	15
Fig. II.2 : Différentes approches de détermination de structures moléculaires.....	17
Fig. II.3 : Différents modes de représentations moléculaire (vanilline) : a) Boules et batons, b) Batons, c) compact.....	19
Fig. II.4 : Surface d'énergie potentielle à une dimension (a) et à deux dimensions(b).....	21
Fig. III.1 : Fonction de l'énergie potentielle intégrant les différentes interactions Intramoléculaires.....	25
Fig IV.1. Voie de synthèse de vanilline à partir d'eugénoïl.....	42
Fig IV.2 : voie de synthèse de vanilline à partir des Gaïacol.....	43
Fig IV.3 : voie de synthèse de vanilline à partir de l'ignine .....	43
Fig VI.4 : Structure moléculaire de : a) vanilline b) vanilline optimisée PM3.....	45
Fig IV.5 : Les structures de la vanilline et la $\beta$ -CD optimisés.....	46
Fig IV.6 : description du système de coordonnées utilisées lors du processus d'inclusion pour chaque orientation A, B, C, D.....	48

Fig IV.7 : variation de l'énergie de complexation en fonction des coordonnées Z pour les orientations A, B et C, D.....	50
Fig IV.8 : structure géométriques des minimums énergétiques obtenue par la méthode PM3	
a) Orientation A, b) Orientation B	
c) Orientation C, d) Orientation .....	53
Fig IV.9 : géométrie structurale de la $\beta$ -CD avant et après complexation pour les différentes orientations. (Les molécules invitées ont été effacées pour plus de clarté). .....	54
Fig A.1. Elongation entre deux atomes.....	68
Fig A.2 : Déformation de l'angle de valence.....	69
Fig A.3 : Définition de l'angle dièdre.....	69
Fig A.4 : Angle dièdre impropre $\xi$ .....	70
Fig A.5: Interactions électrostatiques entre atomes.....	72
Fig A.6 : Exemples des liaisons hydrogène. En rouge l'oxygène, en bleu l'azote, en blanc l'hydrogène.....	72

# Liste des tableaux

	Page
Tab I.1 : Caractéristiques physico-chimiques des principales cyclodextrines.....	7
Tab I.2 : Solubilité de la $\beta$ -CD dans différents solvants.....	9
Tab IV.1 : Energies caractéristiques des complexes d'inclusion Van : $\beta$ -CD.....	51
Tab IV.2 : Comparaison de quelques paramètres structuraux de la $\beta$ -CD avant et après complexation.....	55
Tab IV.3 : Paramètres géométriques de la vanilline avant et après inclusion dans la $\beta$ -CD.....	57
Tab IV.4 : Charges Mulliken des atomes de la vanilline avant et après complexation dans la $\beta$ -CD.....	58
Tab IV.5 : Paramètres thermodynamiques et résultats du calculs HOMO-LUMO selon la méthode PM3 des complexes d'inclusion Van : $\beta$ -CD.....	60
Tab IV. 6 : Energies caractéristiques des complexes Van : $\beta$ -CD solvates (calcul single point)..	61

# Introduction générale

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire rendant les deux approches, purement expérimentale ou théoriques, complémentaires.

Sous le vocable de modélisation moléculaire, on trouve différentes techniques de visualisation, de manipulation, d'analyse et de calcul des structures moléculaires. Schématiquement, on distingue les techniques de graphisme moléculaire permettant de représenter sur un écran la structure 2D ou 3D d'une molécule, de la manipuler (rotation, translation, changement de conformation, superposition, etc.) de façon interactive (tout au moins sur les stations graphiques suffisamment puissantes) et de l'analyser (calculs de paramètres géométriques tels que distances, angles, surfaces accessibles, etc.....).

Ces structures peuvent être obtenues par construction à partir d'éléments (atomes, groupements, résidus nucléotidiques ou peptidiques) choisis dans une bibliothèque de programme. Dans d'autres cas, elles sont extraites d'une banque de données dans laquelle sont stockées les structures établies par radiocristallographie (Cambridge Structural Data, Protein Data Bank). Dans d'autres cas, enfin elles sont construites à partir de données expérimentales c'est-à-dire de résultats de radiocristallographie ou de RMN. Pour passer du modèle initial au modèle final, il faut franchir plusieurs étapes d'optimisation faisant appel à différentes techniques de calcul de mécanique moléculaire et/ou de dynamique moléculaire. Pour un travail plus poussé, on a recours aux méthodes de mécanique quantique ab-initio ou semi-empirique, DFT ou hybride QM/MM ou QM/QM'.

Ces techniques constituent donc un second volet de la modélisation moléculaire. Elles reposent sur l'emploi de différents logiciels permettant de faire des calculs d'énergie, des optimisations, des simulations de mouvements moléculaires, à l'aide d'ordinateurs. Pour le choix de la méthode de calcul à utiliser pour étude d'un système donné, un compromis entre les moyens numériques disponibles, donc coût du calcul, et performance exigée doit être établi.

Depuis quelques années, de nombreuses études expérimentales et théoriques ont été réalisées dans le domaine de la chimie supramoléculaire. Cette discipline considérée comme l'une des plus importantes et les plus prometteuses de la science moderne s'intéresse aux systèmes macromoléculaires ou la formation et la stabilisation des structures est basée

principalement sur des interactions intermoléculaires telles que les forces électrostatiques, liaisons hydrogènes et les interactions de Van Der Waals. Les complexes d'inclusions formés à partir des cyclodextrines sont considérés parmi les structures les plus intéressantes en raison de la diversité des structures et le nombre important de leurs applications suite aux conséquences de la complexation sur les propriétés des molécules invités.

La vanilline est justement la molécule que nous avons choisie pour développer une étude par modélisation moléculaire sur son complexe d'inclusion dans la  $\beta$ -CD. Cette molécule jouit d'un large spectre d'application dans divers industries: cosmétique, agroalimentaire, pharmaceutique, confiserie...etc, principalement grâce à ses propriétés aromatisant et de fragrance. L'inconvénient est cependant sa faible solubilité aqueuse et sa sensibilité à l'oxydation thermique. Son inclusion dans la cavité hydrophobe de la  $\beta$ -CD s'est avérée être un excellent moyen pour remédier à ces problèmes, en occurrence augmenter sa solubilité et stabiliser ses propriétés.

L'objectif principal de l'étude est de mieux prédire et décrire la structure géométrique du complexe formé en utilisant la méthode semi-empirique PM3, de déterminer les différentes interactions intermoléculaires existantes entre la molécule hôte et la molécule invitée ainsi que quelques propriétés thermodynamiques et électroniques dans le vide pour la stoechiométrie 1:1.

Ainsi, le mémoire sera divisé en quatre chapitres. Dans le premier, on présente un bref aperçu bibliographique sur les cyclodextrines et le phénomène de complexation, le deuxième chapitre décrira les concepts de base de la modélisation moléculaire. Dans le troisième chapitre on développera les différentes méthodes de calcul utilisées généralement dans la modélisation moléculaire, alors que l'on consacra le quatrième chapitre à la présentation et la discussion des résultats de l'étude computationnelle réalisée sur les complexes d'inclusion de la vanilline dans la  $\beta$ -CD et on achève par une conclusion générale.



# Chapitre I

## Les cyclodextrines et les complexes d'inclusion.

### I.1. Généralités sur les cyclodextrines:

#### I.1.1. Nature des cyclodextrines:

Les cyclodextrines (CD) -également connues sous le nom de cyclomaltoses, cycloamyloses ou encore dextrans de Schardinger- sont des oligosaccharides cycliques pouvant être constitués de six à plus de 100 unités  $\alpha$ -D glucopyranose [1]. Celles à large cycle (CD-LC), contenant plus de huit unités de glucose, ont été peu étudiées et les informations disponibles y sont limitées. En revanche, les CDs natives les plus abondantes, qui ont été bien caractérisées et largement utilisées dans l'industrie, sont les hexamères, heptamères et octamères contenant respectivement 6, 7 et 8 unités glucosidiques et sont communément appelés  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -cyclodextrines. Leur particularité est qu'elles se présentent sous forme de cône tronqué avec une cavité intérieure hydrophobe et un extérieur hydrophile (Fig I.1). Cette structure cage permet aux CDs d'encapsuler une large gamme de molécules pour former un complexe hôte-invité. Le complexe formé change les propriétés (stabilité, solubilité, hydrophobicité, goût...) de la molécule invitée ce qui rend la CD intéressante à l'échelle industrielle particulièrement la  $\beta$ -CD, qui en fait représente un élément essentiel dans notre étude.

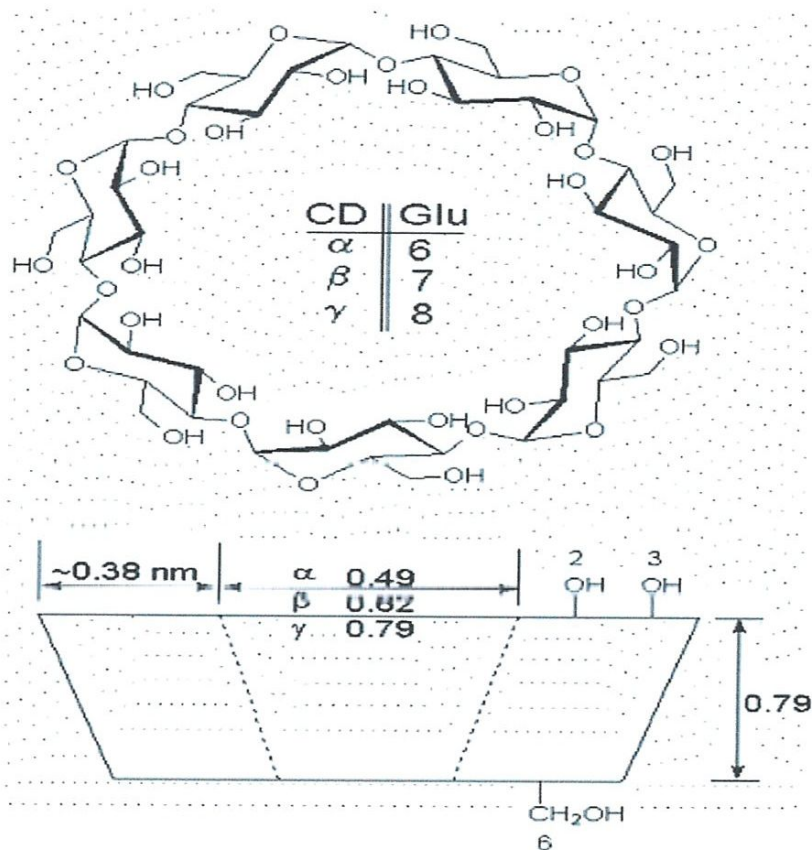


Fig I.1: Structure moléculaire et forme géométrique des cyclodextrines ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) [2].

### I.1.2. Production des cyclodextrines:

Les cyclodextrines sont obtenues industriellement par la dégradation enzymatique de

l'amylose (forme linéaire de l'amidon), leur préparation passe par les étapes suivantes :

- ✓ Culture d'un microorganisme producteur de l'enzyme Cyclodextrine-Trans-Glycosidase (CTG);
- ✓ Séparation de l'enzyme, concentration et purification;
- ✓ Conversion enzymatique d'amidon pré-hydrolysé en dextrine cycliques et non cycliques;
- ✓ Séparation des cyclodextrines du milieu de conversion, purification et cristallisation.

Bacillus macerans est le microorganisme le plus utilisé pour produire la CTG, mais d'autres comme Klebsiella pneumoniae ou alkalophilic bacterium N°38-2 fonctionnent aussi bien. C'est le premier problème de formulation rencontré dans le mécanisme de production des CDs. En effet les quantités d' $\alpha$ , de  $\beta$  et de  $\gamma$  produites vont dépendre des différentes enzymes employées, du PH, du temps et de

la température d'incubation. Les cycles à 9 et plus d'unités glycopyranose existent mais sont difficiles à purifier et ont de très mauvaises propriétés complexantes puisqu'elles se présentent sous forme de cylindre non régulier, effondré en leur centre, ce qui fait que leurs cavités sont plus petites que celle de la  $\gamma$ -CD.

La figure I.2 représente le modèle de Freudenberg de la formation de cyclodextrine à partir de l'amidon (extrait de maïs ou de la pomme de terre généralement) par action de bacillus macerans.

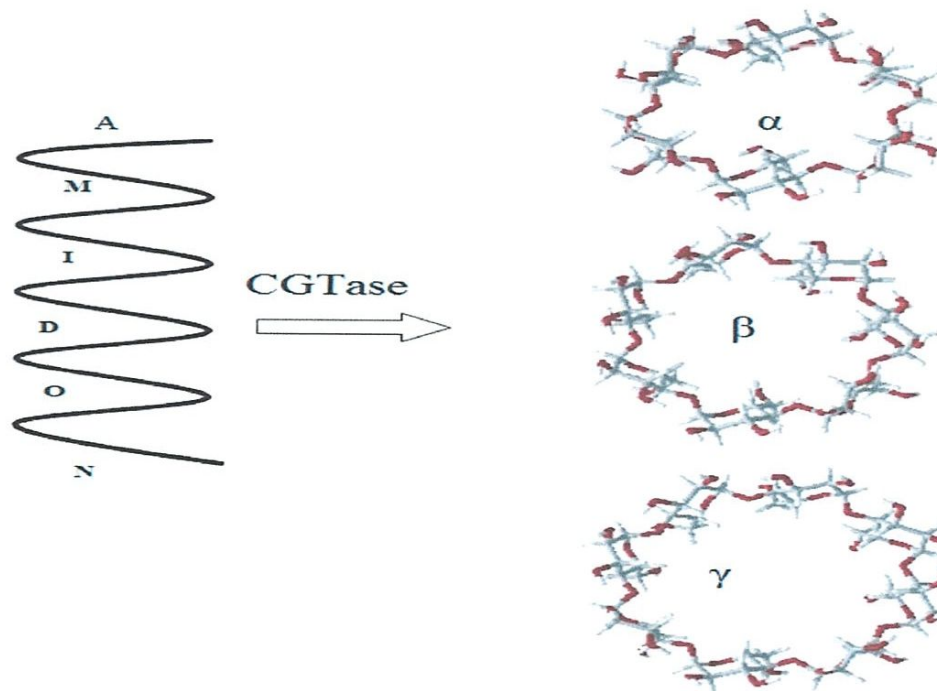


Fig I.2: Modèle de Freudenberg de la formation de cyclodextrine.

### I.1.3. Structure et caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines:

Ces molécules «hôtes» naturelles, de formule générale  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , ont une structure tridimensionnelle conique dont la paroi est constituée par les unités  $\alpha$  D- glycoses (Fig I.3), en conformation chaise  ${}^4C_1$  [3]. Ce sont des molécules chirales, chaque unité de glucose contient 5 atomes de carbone asymétrique. La  $\beta$ -CD représentant la molécule hôte qui nous intéresse particulièrement, contient donc 35 atomes de carbone asymétriques.



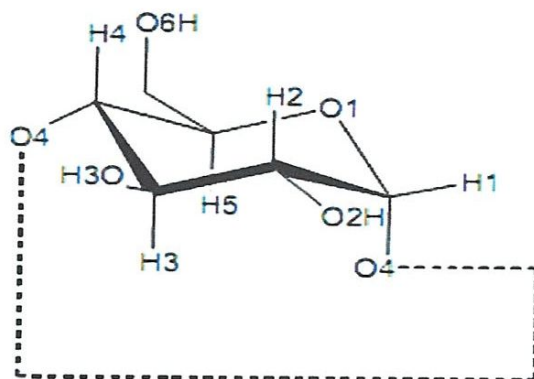


Fig I.3: Numérotation et conformation des unités glucopyranosiques [3].

Conformément à la figure I 1, les hydroxyles secondaires O2H et O3H se trouvent sur l'ouverture la plus large du cône appelée face secondaire et peuvent présenter des ponts Hydrogène conduisant à la rigidité du macrocycle et stabilisant la forme tronconique. Sur l'extrémité la plus étroite appelée face primaire, se trouvent les hydroxyles primaires (O6H), alors que les oxygènes interglucosidiques (O4) sont situés sur l'équateur du cône et dirigés vers l'intérieur de la cavité. Ils produisent une forte densité électronique donnant aux cyclodextrines le caractère d'une base de «Lewis» [4]. Les hydrogènes H1, H2 et H4 sont dirigés vers l'extérieur de la cavité tandis que les hydrogènes H3 et H5 sont orientés vers l'intérieur. Ces derniers sont les seuls pouvant interagir avec un substrat inclus dans la cavité.

La position particulière des groupements hydroxyles, sur les deux bords de la couronne, confère à la partie extérieure et aux extrémités de la cyclodextrine un caractère hydrophile (surface en contact avec le solvant), alors que l'intérieur de la cavité, tapissée d'atomes d'hydrogène (H3, H5 et H6) et du O4 est hydrophobe (surface en contact avec la molécule invitée), ce qui fait des cyclodextrines des molécules amphiphiles.

Les cyclodextrines ont des propriétés physico-chimiques variables que nous avons résumées dans le tableau I.1. La  $\beta$ -cyclodextrine est la plus utilisée dans la majorité des formulations pharmacologiques. Les différents diamètres des cavités des CD naturelles reflètent différents nombres de molécules de glucose dans le cercle de la CD. Les mesures sont obtenues par les données cristallographiques de rayon X.

Tab I.1: Caractéristiques physico-chimiques des principales cyclodextrines: [3].

<b>Propriétés</b>	<b><math>\alpha</math>-CD</b>	<b><math>\beta</math>-CD</b>	<b><math>\gamma</math>-CD</b>
Masse molaire (g mol <sup>-1</sup> )	972	1135	1297
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Nombre d'atomes	126	147	168
Formule brute (anhydre)	C <sub>36</sub> H <sub>60</sub> O <sub>30</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>70</sub> O <sub>35</sub>	C <sub>48</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>
Hauteur du tore (Å°)	7.9±0.1	7.9±0.1	7.9±0.1
Diamètre extérieure (Å°)	14,6	15,4	17,5
Solubilité dans l'eau (g/100 ml ,25°c)	14,5	1,85	23,2
Point de fusion (°c)	175	280	275
Hydrolyse enzymatique	Nulle	Lente	Rapide
Nombre moyen de molécules d'eau	6-8	12	13
Diamètre de la cavité (Å°)	4.3-5.3	6,0-6,6	7,5-8,4
Valeur de pka à 25°c	12.332	12.202	12.081
Forme cristalline	Aiguille	Prisme	Prisme
Volume de cavité (Å <sup>3</sup> )	174	262	427
$\Delta H^\circ$ (ionisation) kcal.mol <sup>-1</sup>	8,36	9,98	11,22
$\Delta S^\circ$ (ionisation) cal.mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	-28,3	-22,3	-17,6
$\Delta H^\circ$ (solution) kcal.mol <sup>-1</sup>	7,67	8,31	7,73
$[\alpha]_d$ (eau)	150±0,5	126,5±0,5	177,4±0,5

#### **I.1 .4.solubilité des cyclodextrines :**

La solubilité de  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -cyclodextrine dans l'eau dépend des contraintes dans les anneaux, de l'orientation et de l'intensité des liaisons hydrogène.

Dans la figure I-4 nous présentons les courbes de variation de la solubilité aqueuse des cyclodextrine avec la température. Il est à remarquer la faible solubilité de la  $\beta$ -cyclodextrine en comparaison avec celle de l'  $\alpha$  et de la  $\gamma$ -cyclodextrine. Cette perte de solubilité semble due au réseau de liaison hydrogène particulièrement fort dans le cas de cyclodextrine à 7 unités. Dans le cas

de l' $\alpha$ -cyclodextrine, cette ceinture de liaisons H est incomplète, l'une des unités étant dans une position distordue, il n'y a donc que 4 liaisons formées au lieu des 6 prévues.

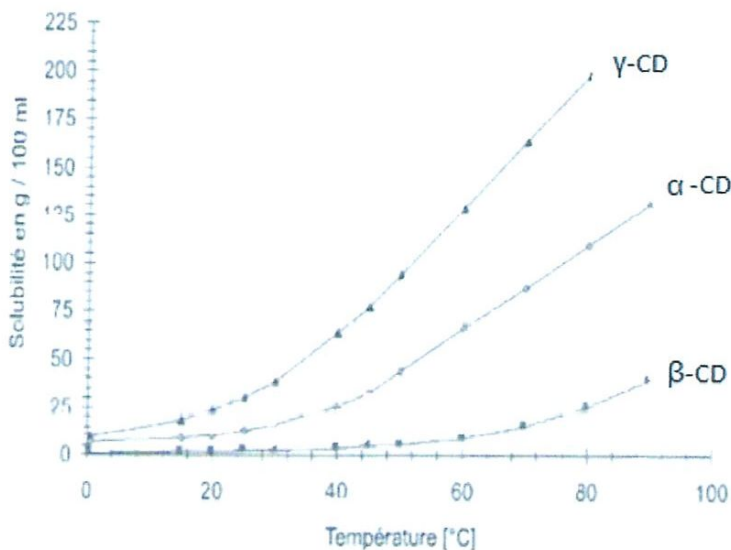


Fig I.4. La dépendance en fonction de la température de la solubilité dans l'eau des cyclodextrines:

(◇)α-CD, (■)β-CD et (▲)γ-CD

Concernant la stabilité des CDs en solution, elle est la stabilité en des CDs en solution est relativement peu influencée par les conditions de pH et de température. L'hydrolyse des cyclodextrines peut avoir lieu dans certaines conditions de pH très acide ( $< 1$ ) et à 80 °C. En milieu très basique ( $\text{pH} > \text{pKa}$ ), il y a possibilité de former des alcoolates plus solubles que les CD neutres. Les valeurs des constantes pKa sont données dans le tableau I.2 pour les 3 cyclodextrines natives.

Le tableau I.2 résume les solubilités de la  $\beta$ -cyclodextrine dans quelques solvants organiques à la température ambiante (25°C). La solubilité des complexes d'inclusion des Cyclodextrines peut varier considérablement en fonction de la molécule invitée et l'ordre des solubilités des complexes d'inclusion, peut être très différent de celui des CD non complexées.

Bien que la solubilité de la  $\beta$ -Cyclodextrine soit plus grande dans certains solvants que dans l'eau, parfois le complexe ne s'y forme pas, car l'affinité de la molécule invitée est plus grande pour le solvant que pour la Cyclodextrine. En revanche, même si la  $\beta$ -Cyclodextrine est non soluble dans certains solvants organiques, elle peut l'être dans quelques mélanges du même solvant avec l'eau.

**Tab I.2:** Solubilité de la  $\beta$ -CD dans différents solvants [6].

Solvant	Solubilité (%)
Diméthyl sulfoxyde (DMSO)	41,0
Diméthyl formamide (DMF)	28,3
N-Méthyl pyrrolidone	14,8
Ethylène glycol	7,0
Pyridine	3,5
Propylène glycol	0,5
Tétrahydrofurane	0
Méthyle isobutyle cétone	0
Méthyle isopropyle cétane	0
A cétone	0
Alcools	0

### 1.1.5. Toxicité des cyclodextrines:

- **Administration par voie orale:** Administrés par voie orale, les cyclodextrines naturelles sont inoffensives du fait de leur très faible absorption intestinale; elles sont métabolisées par la flore intestinale du colon en particulier les amylases qui les convertissent en unités glucose cependant leur métabolisation est plus lente que celle de l'amidon car elles sont résistantes aux  $\beta$ -amylases et ne peuvent être attaquées que par les  $\alpha$ -amylases. La  $\gamma$  cyclodextrine est la cyclodextrine naturelle pour laquelle l'hydrolyse est la plus importante, tandis que l' $\alpha$ -cyclodextrine est pratiquement éliminée telle quelle.
- **Administration parentérale:**

Les administrations par voie injectable de fortes doses de cyclodextrine, particulièrement des formes  $\alpha$  et  $\beta$ , peuvent être toxiques, en effet les cyclodextrines présentent une forte affinité pour:

  - \***Le cholestérol:** les complexes formés sont très peu solubles, ils vont donc précipiter au niveau des reins (formation d'aiguilles) et induire une néphrotoxicité.
  - \***Les phospholipides:** Ceux ci vont se complexer avec les cyclodextrine et ainsi être extraits de la membrane des globules rouges. On va ainsi assister à une hémolyse. L'activité hémolytique des cyclodextrines dans des solutions isotonique se résume comme suit:  $\beta$  –cyclodextrine: 3 mM >  $\alpha$ -cyclodextrine: 6mM >  $\gamma$ -cyclodextrine:16 mM.

### **I.1.6. Applications des cyclodextrines:**

Le champ d'utilisation des cyclodextrines est très large, en effet de nombreuses applications qui utilisent en général leur capacité complexante avec un grand nombre de molécules invités ont été reportées, citons le domaine pharmaceutique, analytique, cosmétologique, agroalimentaire, ainsi que la dépollution environnementale, la catalyse et le textile. Elles agissent principalement en tant que:

- Stabilisateurs de substances sensibles à la lumière et à l'oxygène;
- Stabilisateurs de substances volatiles;
- Catalyseurs chimiques,
- Séparateurs énantiométriques en électrophorèse capillaire, en chromatographie en phase gazeuse et en chromatographie liquide à haute performance;
- Vecteurs en industrie pharmaceutique (solubilisation, stabilisation, masquage d'effets secondaires, augmentation de la biodisponibilité du principe actif);
- Stabilisateur d'arômes dans les industries agro-alimentaires. [3]

## **I.2. Les complexes d'inclusion:**

### **I.2.1. Définition d'un complexe d'inclusion:**

Les complexes d'inclusion sont des associations dans lesquelles des substrats moléculaires ou ioniques sont inclus dans la cavité d'autres espèces chimiques avec des proportions définies. Les espèces chimiques réceptrices peuvent être mono moléculaires, avec un trou central pouvant inclure des composés métalliques ou organiques, ou bien poly moléculaires disposant leur cavité à l'assemblage d'un grand nombre de molécules. La forme de la cavité de ces composées est généralement une cage ou un canal dont le diamètre dépend du nombre d'entités formant la molécule. L'inclusion des molécules dans la cavité de ces composés peut être totale ou partielle selon la concordance de leur taille avec les dimensions de la cavité et la reconnaissance moléculaire est gouvernée par des forces dites «faibles» qui sont des interactions entre la molécule complexée et les groupements fonctionnels à l'intérieur de la cavité. Dans le cas des complexes d'inclusion de CD, la molécule incluse est nommée «invité» alors que les CDs sont nommés molécules «hôtes» ou «refuges».

## I.2.2. Pré requis pour la formation de complexes:

### I.2.2.1. Stéréochimie:

Le mécanisme de formation du complexe est régi essentiellement par un facteur géométrique c'est-à-dire que le pré requis indispensable à la formation du complexe est l'ordre stérique. En effet, des molécules trop grosses pour pénétrer même partiellement dans la cavité de cyclodextrine ne pourront pas former de complexes stables. Il en est de même pour des molécules trop petites, qui pourront pénétrer dans la cavité mais les interactions entre ces dernières et la cavité seront trop faibles pour les maintenir à l'intérieur et par conséquent elles en sortiront très rapidement. Meier et al. ont étudié l'influence de la taille de la cavité des CD<sub>s</sub> ( $\beta$ ,  $\gamma$ ) sur l'inclusion de l'anion de décanoate ( $C_{10}$ ) et ils ont constaté que la constante d'association du complexe  $C_{10}$ :  $\beta$ -CD est 10 fois plus grande que celle de  $C_{10}$ :  $\gamma$ -CD. Il faut donc une certaine proximité de la molécule invitée pour former un complexe d'inclusion stable avec la cavité de molécule hôte.

A titre d'exemple, le naphthalène est trop volumineuse pour l' $\alpha$ -CD, mais forme un complexe stable avec la  $\beta$ -cyclodextrine, l'anthracène ne peut pénétrer que dans la  $\gamma$ -CD.

Les complexes d'inclusion les plus fréquents sont de stœchiométrie hôte: invité 1:1, c-à-d qu'à une molécule de cyclodextrine correspond une molécule invitée. Si une molécule est trop volumineuse pour s'infiltrer entièrement au sein de la cavité, son autre extrémité laissée libre peut alors à son tour être encapsulée par une autre molécule de cyclodextrine. On aboutit dans ce cas à la formation d'un complexe de type 2:1. La littérature est riche en exemple de complexe de type: 2:2 , 3:1 , 3:2 , ou 4:5.

Il est également possible que ce soit une même molécule de cyclodextrine qui interagisse avec plusieurs molécules pour former des complexes 1:2 ou 1:3.

favorise l'interaction hydrophobe, plutôt que l'attraction entre l'hôte et l'invité on peut séparer la formation d'un complexe en plusieurs étapes:

- Approche de l'invité vers la cyclodextrine;
- Rupture de la structure de l'eau à l'intérieur de la cavité de la CD et éviction de certaines de ces molécules, car elles sont énergétiquement défavorisées ( $\Delta H$  élevé en raison de l'interaction polaire –apolaire);
- Rupture de la structure de l'eau autour de la molécule invitée et transport de molécules d'eau vers la solution;
- Interaction des groupements non polaires de la molécule invitée avec la cavité hydrophobe de la cyclodextrine (modification entropique et enthalpique);
- Eventuellement, création de la liaison hydrogène entre l'invité et la cyclodextrine;
- Reconstitution de la structure de l'eau autour des parties exposées de l'invité après l'inclusion (Fig I.6).

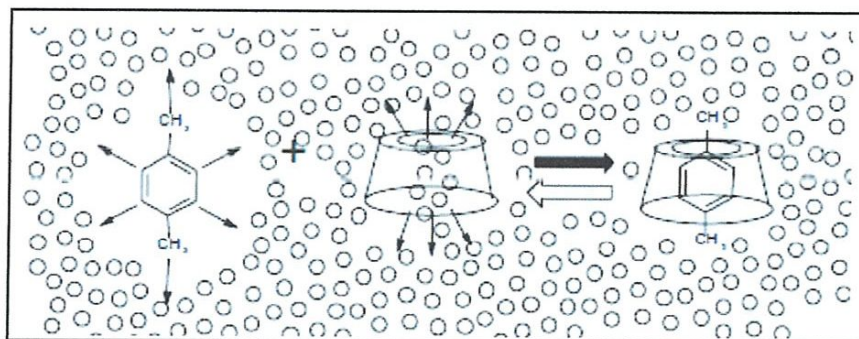


Fig I.6: Schéma de formation du complexe d'inclusion du paraxylène: CD dans l'eau. [8]

Généralement, les complexes des espèces ioniques sont beaucoup moins stables que ceux des espèces non ioniques, la cavité de la cyclodextrine favorise l'entrée des molécules sans charges. Néanmoins, il existe des exceptions à cette règle, par exemple le p –nitrophénolate de sodium a une constante de stabilité avec la  $\beta$ -CD, 13fois plus élevée que celle du phénol neutre, ceci s'explique par un effet stérique très important qui bloque l'anion dans la cavité.

### I.2.3. Forces stabilisant les complexes d'inclusion des CDs:

Depuis que les complexes d'inclusion utilisant les cyclodextrines sont connus, les interactions intermoléculaires responsables de la stabilité du complexe ont souvent été discutées et critiquées. En fait, il a été démontré que plusieurs forces intermoléculaires existent simultanément, la relativité de chacune des forces dépend du substrat et du solvant.

La théorie la plus acceptée est l'interaction de Van der Waals qui serait prédominante. Le substrat est lié à la cyclodextrine par des interactions faibles avec les hydrogènes H<sub>3</sub> et H<sub>5</sub>. D'après cette théorie, si la forme générale de la molécule invitée complémente parfaitement la cavité, la complexation est favorisée. Une autre théorie propose une interaction inhérente au solvant due à une forte énergie des molécules d'eau se trouvant à l'intérieur de la cavité; les molécules d'eau situées dans la cavité se trouvent dans un état énergétiquement défavorable (interaction polaire-apolaire) et leur expulsion à l'extérieur de la cavité par la molécule invitée, sera favorisée par un gain entropique et d'énergie potentielle. Une troisième théorie uniquement applicable aux composées à groupements polaires, évoque la formation de liaisons hydrogènes entre les hydroxyles de la cyclodextrine et les hétéroatomes du substrat. D'autres auteurs pensent que les interactions responsables sont du type interactions dipolaires, c'est-à-dire que le substrat et la cyclodextrine s'orientent de façon à ce que l'interaction entre les moments dipolaires soit maximale. D'autres théories proposent des interactions coulombiques, hydrophobes, des forces d'induction (essentiellement dipôle permanent – dipôle induit aussi appelé effet d'induction de Debye) et de dispersion, des forces de tension conformationnelle.

#### 1.2.4. Effet de la complexation:

Les principales conséquences de la complexation d'une molécule par la CD sont :

- les propriétés spectrales (RMN) des molécules sont modifiées, comme par exemple les déplacements chimiques des atomes, ceci à cause de l'anisotropie de l'environnement.
- Aussi, lorsqu'une molécule achirale est incluse dans la cavité chirale de la CD, le complexe devient optiquement actif, les spectres UV sont modifiés, le maximum est parfois déplacé de plusieurs nm.
- La réactivité de la molécule invitée diminue souvent, c'est-à-dire que la molécule invitée est stabilisée. Parfois la CD se comporte comme une enzyme artificielle accélérant les réactions ou changeant les chemins de réactions.
- La diffusion, la volatilité en solution et la sublimation de la molécule incluse sont fortement diminuées.
- La molécule invitée initialement hydrophobe devient, sous forme de complexe hydrophile. Sa mobilité en chromatographie sera changée
- La substance complexée se trouve protégée contre tous types de réaction sauf celles avec les hydroxyles de la cyclodextrine.



## Chapitre II

### Concepts de base de la modélisation moléculaire

#### II.1. Objectifs de la modélisation moléculaire :

La modélisation moléculaire est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules. La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique. Elle peut permettre aussi de prévoir de telles transformations. La compréhension comme la prévision sont considérablement facilitées lorsque l'on peut visualiser les structures.

Une molécule est correctement décrite par sa géométrie et ses propriétés thermodynamiques. La visualisation doit rendre compte de l'ensemble de ces caractéristiques. La question essentielle est de représenter une molécule sur l'écran de la façon la plus proche possible de la "réalité". L'utilisation de l'informatique a permis de mettre au point un outil performant: **la modélisation moléculaire** qui est l'élaboration et l'application d'un modèle mathématique permettant de représenter les molécules à l'échelle microscopique. **Le modèle** représente l'ensemble des paramètres et des fonctions mathématiques permettant une «représentation simplifiée» de la réalité. Le modèle (M) idéal serait : **Précis (P)**, **Général (G)** et **Réel (R)**. Ces trois propriétés doivent être considérées aux sommets d'un triangle:

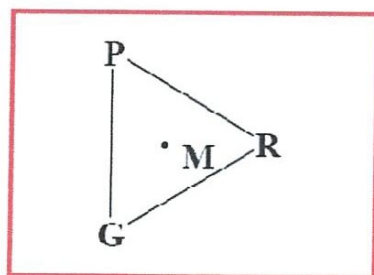


Fig II.1: Propriétés d'un modèle idéal.

## II.2. Principe de la modélisation moléculaire et calculs:

Modéliser une molécule consiste à préciser, à partir de calculs, la position des atomes qui la constituent, dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée. Une représentation "la plus proche possible de la réalité" correspondra à une structure de plus basse énergie.

Les utilisateurs de la modélisation moléculaire se divisent en deux groupes:

- ✓ ceux qui font des calculs relativement précis sur des petites molécules (environ 100 atomes)
- ✓ ceux qui cherchent par des méthodes plus approximatives à déterminer la structure des macromolécules.

Les méthodes de calculs utilisées répondent plus ou moins bien à ces deux types de préoccupation:

- ✓ **la Mécanique Moléculaire (MM)** basée sur les calculs de mécanique classique qui permet de calculer l'énergie stérique du système. Elle utilise comme outil le "**champ de force**"
- ✓ **la Mécanique Quantique (MQ)** basée sur la résolution d'une équation différentielle fonction des seules coordonnées électroniques du système (équation de schrodinger) Le principe de ces calculs est d'exprimer les orbitales moléculaires comme combinaisons d'orbitales atomiques ou "**bases**". La méthode de Hückel et la méthode de Hartree-Fock (calculs semi-empiriques et *ab initio*) mettent en jeu différentes approximations correspondant à différentes "**méthodes**". La méthode de la fonctionnelle de densité (DFT) calcule l'énergie du système à partir de la densité et non plus des orbitales moléculaires. Cette dernière méthode demande moins de calculs pour des résultats similaires.

Le choix du type de calcul dépendra donc du problème étudié (degré de liberté du système et précision souhaitée du calcul) et évidemment des ressources de calculs (puissance de l'ordinateur):

- ✓ Limitation du nombre d'atomes par le potentiel de calcul de la machine
- ✓ Coût en temps (et donc en argent): pour  $n$  orbitales, il y a  $n^4$  calculs *ab initio* et  $n^2$  ou  $n^3$  calculs semi-empiriques suivant les approximations admises; le nombre de calcul varie *linéairement* avec le nombre d'atomes en mécanique moléculaire.

## II.3. Approches de la structure moléculaire :

Le schéma ci-dessous montre les deux approches pour aboutir à la géométrie et l'énergie de la structure finale d'une molécule ou d'un complexe.

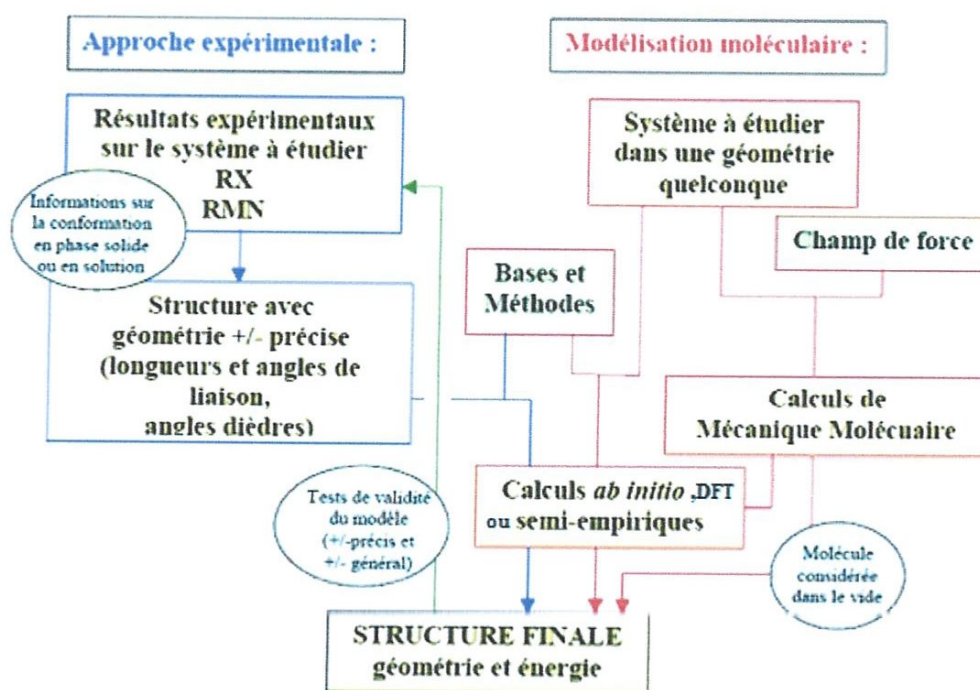


Fig II.2: Différentes approches de détermination de structures moléculaires.

### II.3.1. Approche expérimentale :

Il y a deux méthodes physiques qui fournissent les éléments indispensables à la connaissance de la géométrie moléculaire :

- ✓ **la structure aux RX** (lorsqu'elle est accessible!) fournit les paramètres de base (positions atomiques: longueurs et angles de liaison, angles dièdres) correspondant à la conformation en milieu solide.
- ✓ **les spectres de RMN**, par les constantes de couplage, les techniques bidimensionnelles, permettent de reconstituer une structure tridimensionnelle correspondant à la conformation en solution.

Construite à partir de ces données, la structure peut être affinée par une minimisation par calculs de Mécanique Quantique.

### II.3.2. Approche par Modélisation Moléculaire:

A partir d'une structure quelconque du système étudié, le calcul de l'énergie est réalisé par mécanique moléculaire ou par mécanique quantique, les deux types de calcul pouvant être couplés. La minimisation de l'énergie permet une représentation probable. Celle-ci est obtenue

indépendamment de toute interaction extérieure au système donc considérée dans le vide. Il est cependant possible par des techniques plus ou moins sophistiquées de tenir compte du milieu extérieur (constante diélectrique du milieu, interactions avec les molécules de solvant, ...).

### II.3.3. Tests de validité du modèle:

Il est important de valider le résultat des calculs par une comparaison des données structurales du modèle obtenu (angles et longueurs de liaison) avec les données expérimentales RX et RMN propres au système lorsque l'on dispose de ces données.

Si le modèle est validé, on peut admettre une bonne adaptation de la méthode de calculs utilisée au problème étudié et appliquer celle-ci à l'étude de structures analogues (hypothétiques ou dont on ne possède pas de données expérimentales).

### II.4. Logiciels de modélisation moléculaire:

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

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

#### ❖ *Construction, visualisation, manipulation*

**La construction** des molécules peut se faire selon plusieurs méthodes:

- ✓ **à partir de fragments préexistants.** Ceux-ci sont associés par substitution, la structure est alors élaborée par des modifications successives du squelette initial (type de liaison, type d'atome, stéréochimie). Les paramètres sont ajustés au fur et à mesure des substitutions et modifications.
- ✓ **à partir d'une structure dessinée en deux dimensions.** La transformation en structure en trois dimensions est ensuite obtenue par ajustement global des paramètres. La stéréochimie aléatoire peut alors être modifiée.
- ✓ **à partir de données géométriques** (coordonnées des atomes provenant d'une structure de RX) ou **à partir de bases de données courantes** (ex: Cambridge Structural Data Base, Brookhaven Protein Bank).

moléculaire. La validité des résultats ne dépend que de la paramétrisation des constantes internes aux champs de force.

### III.1.1. Différents champs de force en MM:

On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire. Il permet d'accéder à l'hypersurface énergétique d'une molécule en établissant un lien entre les déformations structurales du système et son énergie potentielle. Il désigne à la fois l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle) et un ensemble de paramètres pour chacun des types d'atomes: masse atomique, noyau de Van Der Waals, charges partiels d'atomes individuels, constantes de force, longueurs de liaison, mesures d'angles ...etc.

La fonction d'énergie potentielle définit une énergie empirique, l'énergie totale étant décomposée en une somme de termes additifs représentant chacun des interactions inter atomiques. Elle est exprimée comme une somme de contributions de plusieurs types d'interaction. Elle peut se décomposer en termes d'interaction intramoléculaire et un terme d'interaction intermoléculaire que nous développerons ultérieurement.

Il est important de rappeler que les champs de forces constituent une approche purement empirique. Ils sont paramétrés de manière à ce que l'ensemble des différentes contributions permette de reproduire une série de résultats expérimentaux. Un champ doit donc toujours être considéré comme une entité indivisible et il est exclu de combiner les termes et/ou les paramètres de deux champs dans l'espoir d'obtenir un meilleur ensemble. En outre, le paramétrage vise souvent à ce que le champ de forces puisse traiter de manière réaliste une catégorie particulière de composés. On peut ainsi trouver des champs destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques, de macromolécule, de nucléotides ou encore de complexes organométallique. Il est donc, dans un premier temps, important de vérifier si le champ choisi est adapté au système à étudier.

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais de manières différentes. Les champs de forces en MM peuvent être groupés en trois classes principales [13]:

- ❖ Champs de force contenant uniquement les termes harmoniques.
- ❖ Champs de force utilisant les termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique,...).
- ❖ Champs de force suggérés par Allinger et col. [14] ne considérant pas seulement les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.

### Les champs les plus couramment répandus sont:

- **MM2/MM3/MM4/MM<sup>+</sup>** : [15-17]  
Ce sont différentes versions développées par Allinger et Col. Conçues pour les molécules organiques de petite taille [18].
- **OPLS** :  
Ecrit par W. L Jorgensen et J. Tirado Rives, le champ de force OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations) est conçu pour optimiser le potentiel permettant la description des propriétés de solvation.
- **GROMOS** :  
GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gusteren et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines Nuclédes on sucre.
- **CHARMM (Bio+)** :  
Acronyme de Chemistry at HARvard Moléculaire Mechanics, développe par Karplus et col, pour le calcul de biomolécules.
- **AMBER**:  
Correspondant à "Assisted Model Building with Energy Refinement", a été écrit par Kollman. Le champ est paramétré pour les protéines et les acides nucléiques. Il a été aussi utilisé pour les polymères et reparamétré pour les carbohydrates et polysaccharides et d'autres petites molécules.

#### III.1.2. L'énergie d'interaction ou stérique:

L'énergie stérique d'un système moléculaire, est calculée à partir de la mécanique moléculaire. Elle représente la somme de contributions de plusieurs interactions inter et intramoléculaire entre atomes liées ou non liées, dont chacune d'elle est caractérisé par une constante de force et une valence à l'équilibre (repos).

$$E_{Total} = E_{liés} + E_{non-liés} \quad (\text{III-1})$$

$E_{\text{liés}}$  et  $E_{\text{non liés}}$  : représentent respectivement la somme des contributions covalentes et non covalentes est sont donnés par les relations :

$$E_{\text{liés}} = E_{\text{liaison}} + E_{\text{flexion}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{impropre}} \quad (\text{III-2})$$

$$E_{\text{non liés}} = E_{\text{VDW}} + E_{\text{elec}} + E_{\text{Hyd}} \quad (\text{III-3})$$

- ❖ Le terme « liaison » représente l'élongation des liaisons.
- « flexion » représente la variation des angles.
- « torsion » se rapporte à l'énergie de torsion des angles dièdres.
- « impropre » représente l'énergie dièdre impropre.
- « VdW » rend compte des énergies d'interaction non covalente entre atome non liés.
- « elec » décrit les énergies d'interaction électrostatiques entre atomes non liés.
- « Hyd » rend compte des liaisons d'hydrogènes.

Les champs de force les plus sophistiqués contiennent des termes croisés supplémentaires correspondent à la combinaison entre les déformations dues aux interactions liantes. Les expressions définissant chacune de ces contributions énergétiques sont résumées en Annexe.

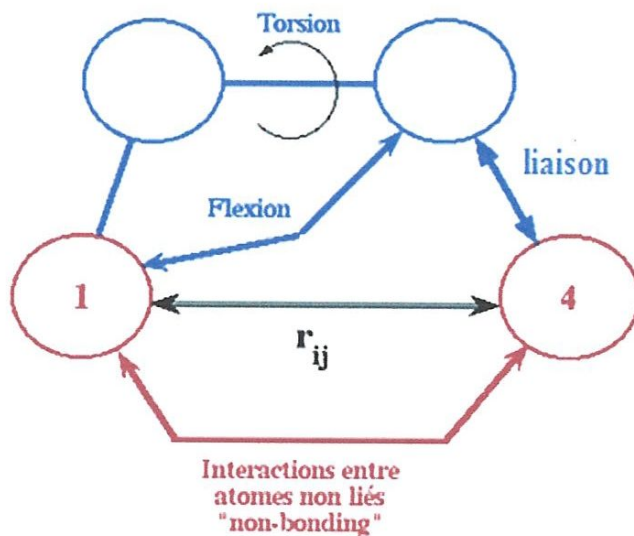


Fig III.1 : Illustration de quelques interactions contribuant au calcul de l'énergie stérique.

### III.1.3. Avantages et inconvénients de la méthode :

#### *Inconvénients:*

- Aucune information fiable sur la structure électronique de la molécule;
- Pas d'étude de la réactivité;
- Difficulté dans le choix du champ de force

#### *Avantages:*

- Les approximations faites permettent d'alléger les calculs;
- Étude de très grosses molécules telles que les protéines ou les polymères (impossible en chimie quantique);
- Possibilité de faire du docking aisément;
- Possibilité de faire de la dynamique moléculaire [4].

### III.2. Dynamique moléculaire :

La mécanique moléculaire permet de calculer la position des atomes et des molécules dans leurs états énergétiques minima à 0° K, c'est à dire sans la moindre vibration ni le moindre mouvement.

La dynamique moléculaire (DM) tente de simuler le mouvement des atomes et des molécules au cours du temps pour une température supérieure à 0° K. Elle consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en appliquant les lois de la mécanique classique Newtonienne et elle permet de simuler les mouvements intramoléculaires que l'on peut visualiser ensuite en temps réel. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum, ou au passage d'un minimum à un autre minimum d'énergie.

#### ❖ Principe :

Chaque atome de la molécule est considéré comme une masse ponctuelle obéissant à la loi d'action de masse dont le mouvement est déterminé par l'ensemble des forces exercées sur lui par les autres atomes en fonction du temps.



$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2} \quad (\text{III-4})$$

$\vec{F}_i$  : Vecteur force agissant sur l'atome i

$m_i$  : Masse de l'atome i

$\vec{a}_i$  : Vecteur accélération de l'atome i.

$\vec{r}_i$  : La position de l'atome i.

Grâce aux vitesses et aux positions de chaque atome dans le temps, il est possible d'évaluer les données macroscopiques, comme l'énergie cinétique et la température. L'énergie cinétique se calcule selon la formule :

$$E_c = \sum_{i=1}^N \frac{|p_i|^2}{2m_i} \quad (\text{III-5})$$

$p_i$  : est la quantité de mouvement de l'atome i.

La température s'obtient à partir de l'énergie cinétique par :

$$E_c = \frac{k_b T}{2} (3N - N_c) \quad (\text{III-6})$$

$k_b$  : Constante de Boltzmann

$N_c$  : Nombre de contrainte

$3N - N_c$  : nombre totale de degré de liberté.

La force  $\vec{F}_i$  qui s'exerce sur un atome i se trouvant en position  $\vec{r}_i(t)$  est déterminée par dérivation de la fonction potentielle :

$$\vec{F}_i = - \frac{d\vec{E}(r_1, \dots, r_n)}{dr_i(t)} \quad (\text{III-7})$$

E : fonction de l'énergie potentielle totale d'interaction.

$r_i$  : coordonnées cartésiennes de l'atome  $i$ .

Les vitesses de chaque atome sont calculées à partir de la connaissance des accélérations atomiques:

$$\vec{a}_i = \frac{d\vec{v}_i}{dt} \quad (\text{III-8})$$

Et les positions des atomes sont calculées à partir des vitesses atomiques par la relation :

$$\vec{v}_i = \frac{d\vec{r}_i}{dt} \quad (\text{III-9})$$

#### ❖ Mise en œuvre d'un calcul de DM :

Avant de commencer une simulation de DM, il est important d'avoir un modèle de départ proche de la structure réelle, on effectue donc:

- Minimisation par mécanique moléculaire : on part, en général d'une conformation optimisée par la MM.
- Dynamique moléculaire : en général, un calcul de DM se décompose en trois phases:
  - **Thermalisation** : Il s'agit de chauffer le système pour l'amener à la température souhaitée (généralement 300 K), cette montée en température demande 2 à 10 ps de simulation (2000 à 10000 pas d'intégration). Dans cette phase les atomes entrent en mouvement ( $E_C$ ).
  - **Equilibration** : C'est une phase importante au cours de laquelle, on stabilise la T du système. Il y a alors un échange important entre l'énergie potentielle et l'énergie cinétique. Cette étape peut durer entre 10 et 20 ps. La température est calculée après chaque étape et ramenée à la T de référence par la formule :

$$\frac{dT}{dt} = \tau^{-1} (T_0 - T) \quad (\text{III-10})$$

Avec :

$\tau$  : Temps de relaxation, la valeur de  $\tau$  doit être assez petite pour permettre un couplage efficace (généralement égale à 10 fs).

$T_0$  : Température de référence.

T : Température du système.

- **Dynamique ou production** : C'est la phase réellement exploitable qui dure en moyenne de 60 à 100 ps. Au cours de cette simulation, les conformations sont sauvegardées toutes les 0,05 ou 0,1 ps pour analyse ultérieure [19].

### III.3. Les méthodes de la Mécanique quantique (MQ):

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de Pauli.

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour du noyau, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels, spectres électroniques ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique.

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrit par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales.

#### III.3.1. L'équation de Schrödinger :

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

$$H\Psi = E\Psi \quad (\text{III-11})$$

Où E est l'énergie du système, H est l'opérateur correspondant à l'hamiltonien du système,  $\Psi$  est la fonction d'onde du système, fonction des coordonnées des noyaux, des électrons et

Contient toute l'information du système. Les valeurs propres de H sont les valeurs observables de cette énergie et les fonctions d'onde correspondantes sont les fonctions propres associées.

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

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

$$H = - \sum_{k=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2 \cdot m_e} \cdot \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A}{r_{kA}} + \sum_{k=1}^{2n} \sum_{l>k}^{2n} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 \cdot r_{kl}} - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2 \cdot M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}} \quad \text{(III-12)}$$

énergie cinétique des électrons
énergie potentielle des électrons dans le champ des noyaux
énergie de répulsion électrostatique entre les électrons
énergie cinétique des noyaux
énergie de répulsion électrostatique entre les noyaux

h est la constante de Planck h divisée par 2π, m<sub>e</sub> est la masse de l'électron, e est la charge de l'électron, M<sub>A</sub> est la masse du noyau A, r<sub>kA</sub> est la distance entre l'électron k et le noyau A, R<sub>AB</sub> est la distance entre les noyaux de l'atome A et de l'atome B dont les charges nucléaires sont respectivement Z<sub>A</sub> et Z<sub>B</sub>. ∇<sub>k</sub><sup>2</sup>, est le laplacien du k<sup>ième</sup> électron défini de la manière suivante:

$$\nabla_k^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_k^2} \quad \text{(III-13)}$$

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

On constate que l'équation de Schrödinger, basée sur cet hamiltonien, est

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{M_A} \nabla_{R_A}^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}} - \frac{1}{2} \sum_{k=1}^{2n} \nabla_k^2 + V(r, R) \quad (\text{III-16})$$

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

$$H_e(r; R) = -\frac{1}{2} \sum_{k=1}^{2n} \nabla_k^2 + V(r, R) \quad (\text{III-17})$$

On peut montrer, moyennant certaines approximations, que si l'on remplace l'expression (III-15) dans l'équation de Schrödinger, on obtient :

$$H_e(r; R) \Psi_e(r; R) = \varepsilon(R) \Psi_e(r; R) \quad (\text{III-18})$$

La fonction d'onde  $\Psi_e(\mathbf{r})$  est une fonction propre de l'opérateur électronique  $H_e$  avec la valeur propre  $\varepsilon(\mathbf{R})$  pour des positions  $R$  des noyaux figés. En résolvant l'équation (III-17) pour plusieurs positions successives des noyaux, on obtient alors une fonction de  $R$ :

$$U(R) = \varepsilon(R) + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}} \quad (\text{III-19})$$

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

Born et Oppenheimer ont aussi montré que le mouvement des atomes est régi par une équation de type Schrödinger où le potentiel dépend de l'énergie électronique évaluée par l'équation (III-17) :

$$\left[ -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{M_A} \nabla_{R_A}^2 + U(R) \right] \Phi(R) = E_N \Phi(R) \quad (\text{III-20})$$

$U(R)$  joue donc le rôle d'une énergie potentielle pour le mouvement des noyaux. L'ensemble des conformations  $R$  des atomes permet alors de construire une surface d'énergie potentielle appelée « surface de Born-Oppenheimer (BO) ». Il s'agira d'une fonction à  $3N-6$  variables ( $3N-5$  pour les molécules linaires) dont les minima

Correspondent aux géométries stables de la molécule. Au minimum de plus basse énergie correspond la géométrie à l'équilibre de la molécule. La détermination de  $U(R)$  et de ses dérivées première et seconde permet de localiser des points stationnaires sur la surface de BO et, par conséquent, d'élaborer des chemins réactionnels. Elle donne aussi accès aux constantes de force des molécules et donc aux fréquences de vibrations, de même que peuvent être calculées des propriétés telles que le moment dipolaire, la polarisabilité, etc.

Pour la résolution de la partie électronique, en considérant que le comportement des électrons n'est pratiquement pas modifié par les faibles déplacements des noyaux que l'on suppose comme étant figés dans leur position instantanée, l'hamiltonien dans l'approximation de Born-Oppenheimer se limite aux composantes électroniques seules :

$$H_e = - \sum_{k=1}^{2n} \frac{1}{2} \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{kA}} + \sum_{k=1}^{2n} \sum_{l>k}^{2n} \frac{1}{r_{kl}} \quad (\text{III-21})$$

On remarque cependant que le dernier terme  $\sum_{k=1}^{2n} \sum_{l>k}^{2n} \frac{1}{r_{kl}}$  est un opérateur biélectronique alors que les deux premiers sont monoélectroniques, ce qui pose une difficulté ultérieure pour le traitement de la fonction  $\Psi_e$  [20].

### III .3.3.Les méthodes ab-initio :

Les méthodes ab initio sont basées sur la résolution complète des équations de Hartree-Fock, c'est-à-dire le calcul de tous les termes énergétiques et donc de toutes les intégrales. La méthode HF considère l'interaction électronique comme un champ moyen. C'est à dire que chaque électron ressent l'effet des autres électrons de façon moyenne (comme si les autres électrons formaient un nuage homogène d'électrons).

$$\Psi^{HF} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\xi_1) & \phi_2(\xi_1) & \dots & \phi_N(\xi_1) \\ \phi_1(\xi_2) & \phi_2(\xi_2) & \dots & \phi_N(\xi_2) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \phi_1(\xi_N) & \phi_2(\xi_N) & \dots & \phi_N(\xi_N) \end{vmatrix} \quad (\text{III-22})$$

Les spinorbitales  $\Phi_i(\xi_i)$  sont les solutions d'un système d'équations différentielles couplées appelées équations de Hartree-Fock :

$$\hat{F}\phi_i(\xi_i) = \epsilon_i\phi_i(\xi_i) \quad (\text{III-23})$$

Où  $\hat{F}$  est l'opérateur de Fock. Dans le cas des atomes et des molécules, l'opérateur de Fock a pour expression :

$$\hat{F} = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla_{\mathbf{r}_i}^2 + \hat{V}_{eN}(\mathbf{r}_i) + \sum_j \hat{J}_j - \hat{K}_j \quad (\text{III-24})$$

L'opérateur  $-\frac{\hbar^2}{2m}\nabla_{\mathbf{r}_i}^2$  correspond à l'énergie cinétique de l'électron  $i$ . L'opérateur  $\hat{V}_{eN}(\mathbf{r}_i)$  décrit le potentiel électrostatique entre cet électron et le(s) noyau(x). L'opérateur  $\hat{J}_j$  ou opérateur coulombien représente le potentiel moyen créé par les autres électrons et  $\hat{K}_j$ , l'opérateur d'échange, la correction à ce potentiel due à l'antisymétrie.

$$\hat{J}_j = \int \phi_j^*(\xi_2) \frac{1}{|\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1|} \phi_j(\xi_2) d\xi_2 \quad (\text{III-25})$$

$$\hat{K}_j\phi_i(\xi_1) = \int \phi_j^*(\xi_2) \frac{1}{|\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1|} \phi_i(\xi_2) \phi_j(\xi_1) d\xi_2 \quad (\text{III-26})$$

La méthode de Hartree-Fock est une approximation de champ moyen à particules indépendantes. L'opérateur de Fock dépend explicitement de ses solutions. La méthode de résolution la plus utilisée est la méthode du champ auto cohérent. Il s'agit d'une méthode itérative où l'opérateur de Fock est mis à jour à chaque itération avec les spinorbitales calculées à l'itération précédente. Le calcul est arrêté lorsqu'une convergence satisfaisante (sur l'énergie, la fonction d'onde, .. etc.) est obtenue.

Le théorème de Koopmans donne aux valeurs propres  $P_i = -\epsilon_i$  de l'opérateur de Fock le sens physique d'opposé du potentiel d'ionisation.

Les fonctions d'onde Hartree-Fock satisfont le théorème de Hellmann-Feynman (en) et le théorème du viriel [21].

Les méthodes HF peuvent être relativement fiables à condition de choisir une base suffisamment élaborée. De plus la méthode HF ne prend pas en compte les effets de corrélation électronique. Cette correction est souvent nécessaire pour améliorer la fiabilité des calculs et donner une meilleure reproduction de la réalité. La corrélation électronique est prise en compte dans les méthodes dites post-HF. Cependant ces méthodes nécessitent des temps de calcul très importants et ne peuvent être utilisées que pour des petites molécules. [22]

### III.3.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, acronyme pour Density Functional Theory, est une méthode de calcul quantique permettant l'étude de la structure électronique, en principe de manière exacte, il s'agit de l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques aussi bien en physique de la matière condensée qu'en chimie quantique en raison de son application possible à des systèmes de tailles très variées, allant de quelques atomes à plusieurs centaines.

L'objectif principale de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique  $\Psi$  par la densité électronique  $\rho(r)$  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 de particules du système), la densité est seulement fonctions de 3 variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter. Une autre simplification du calcul découle du fait que la DFT n'exige qu'une minimisation du potentiel d'énergie  $E[\rho(r)]$  au lieu de chercher la solution exacte de l'équation de Schrödinger comme c'est le cas dans les méthodes ab initio.

il existe de nombreuses approximation de la fonctionnelle d'échange-corrélation ; elles sont désignées dans Gaussian par un groupe de lettres (souvent les initiales des auteurs) dont la première partie désigne la méthode de calcul de l'échange et la deuxième la celle de la corrélation.

#### III.3.4.1 : L'Approximation de la Densité Locale :

C'est l'approximation la plus répandue pour calculer le terme d'échange et de corrélation. Elle suit le modèle du gaz uniforme d'électrons (correspondant assez bien aux électrons de la bande de conduction d'un métal), on connaît les expressions exactes ou avec une excellente approximation des termes d'échange et de corrélation respectivement. Dans cette approximation LDA (Local



Density Approximation), la densité électronique est supposée localement uniforme et la fonctionnelle d'échange-corrélation est de la forme :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}(\rho(\vec{r})) dV \quad (\text{III-27})$$

Son extension aux systèmes sans contrainte de spin (unrestricted) prend le nom de LSD

(Local Spin Density). La fonctionnelle d'échange-corrélation distingue les densités  $\alpha$  et  $\beta$  sous la forme :

$$E_{XC}^{LSD}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r})) dV \quad (\text{III-28})$$

Les mots clés correspondant dans Gaussian est SVWN (échange : Slater ; corrélation : Vosko,

Wilk, Nusair) et SVWN5. Ces méthodes fournissent souvent d'assez bonnes propriétés moléculaires (géométrie, fréquences) mais conduisent généralement à de très mauvaises données énergétiques telles qu'énergies de liaison ...

#### III.3.4.2 : Approximation du Gradient Généralisé (GGA) et fonctionnelles hybrides :

Pour pallier les défauts des méthodes LDA et LSD, l'approximation du gradient généralisé

Considère des fonctions d'échange-corrélation dépendant non seulement de la densité en chaque point, mais aussi de son gradient, de la forme générale :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) dV \quad (\text{III-29})$$

La partie d'échange est en général la fonctionnelle de Becke (B), la partie de corrélation celle de Lee, Yang et Parr (LYP) ou celle de Perdew-Wang (PW) avec les variantes 86 et 91, d'où finalement les mots-clés BLYP, BPW86 et BPW91.

Enfin, il s'est avéré que dans les méthodes LDA, il y avait du bon à prendre, que d'autre part, comme on l'a vu, la méthode HF traitait correctement l'énergie d'échange, d'où des méthodes hybrides basées sur une combinaison empirique de ces énergies avec l'énergie GGA. La plus répandue est la méthode de « Becke à trois paramètres » (B3) ; ainsi, la fonctionnelle B3LYP utilise la fonctionnelle LYP pour la partie GGA. Les paramètres ont été ajustés pour reproduire les valeurs

des énergies d'atomisation. La partie GGA peut être également les fonctionnelles PW91 et PW86 [23].

### III.4. Bases d'orbitales atomiques:

Dans les méthodes ab initio et DFT, on utilise un ensemble de fonctions de bases à partir desquelles on définit l'ensemble des orbitales moléculaires du système chimique étudié. Cet ensemble de fonctions de bases est fini et, dans le cas général, non orthonormé.

Il existe deux grands types de fonctions de bases (appelées orbitales atomiques, bien qu'elles ne soient pas solutions de l'équation de Schrödinger pour les atomes) : les orbitales de type Slater (STOs) et les orbitales de type gaussienne (GTOs). Les orbitales de type Slater ont la forme générale :

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \phi) = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{n-1}e^{-\zeta r} \quad (\text{III-30})$$

N est un coefficient de normalisation et  $Y_{l,m}(\theta, \phi)$  représente une fonction harmonique sphérique.

Les orbitales de type gaussienne ont la forme générale :

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \phi) = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{2n-2-l}e^{-\zeta r^2} \quad (\text{III-31})$$

De par leur dépendance en  $r^2$  les orbitales de type gaussienne représentent moins bien (par rapport aux STOs) le comportement des électrons lorsqu'ils sont très proches du noyau ainsi que lorsqu'ils en sont très éloignés. Ainsi, pour obtenir une qualité équivalente à une STO, il est nécessaire de combiner plusieurs GTOs.

Les orbitales de type gaussienne sont employées de manière préférentielle par rapport aux orbitales de type Slater car elles facilitent grandement le calcul des intégrales électroniques dans les méthodes ab initio [24].

## Bases minimales :

Une base STO-nG est une base utilisée en chimie numérique, c'est-à-dire un ensemble de fonctions utilisées afin de créer des orbitales moléculaires. Il s'agit d'une base minimale pour laquelle  $n$  orbitales gaussiennes primitives sont ajustées à une orbitale de type Slater (STO).  $n$  prendait à l'origine des valeurs comprises entre 2 et 6. Une base est minimale si seules les orbitales nécessaires sont utilisés pour décrire tous les électrons de l'atome neutre. Ainsi, pour un atome d'hydrogène, seule une orbitale 1s est nécessaire, alors que pour les atomes de carbone, des orbitales 1s, 2s et 2p sont nécessaires.

Les bases minimales de ce type les plus communes sont:

- STO-3G
- STO-4G
- STO-6G
- STO-3G\* - version polarisée de STO-3G [25].

➤ Base de Pople :

Ce sont des bases à valence séparée qui ont été introduites par l'équipe de John Pople et sont typiquement en forme de « X-YZG ». Dans ce cas, X représente le nombre de gaussiennes utilisées pour décrire chaque orbitale atomique de cœur. Le Y et le Z indiquent que les orbitales de valence sont composées chacune de deux fonctions, la première étant composée d'une combinaison linéaire de Y fonctions gaussiennes primitives, l'autre d'une combinaison linéaire de Z fonctions gaussiennes. Dans ce cas, la présence de deux nombres après le trait d'union indique que la base est une base double zêta à valence séparée. La différence entre deux fonctions Y et Z réside essentiellement dans les exposant  $\xi$  des fonctions gaussiennes, plus grands pour Y (la fonction Y est plus contractée que Z). Les bases les plus utilisées dans cette catégorie sont la 6-31G et la 3-21G.

**- Base 6-31G :**

La base 6-31G est constituée de deux familles de fonctions : (i) une fonction de base approchée par 6 gaussiennes pour décrire les électrons de cœur ; (ii) deux fonctions de base approchées respectivement par 3 et 1 gaussiennes pour décrire les électrons de valence. Voici quelques exemples de ces bases,

- La base 6-31G.
- La base 6-31G\*
- La base 6-31+G\*

Le signe « + » indique que des fonctions diffuses sont ajoutées au système et le signe \* indique que des fonctions de polarisation y sont ajoutées. Ainsi par exemple, la seule fonction de base localisée sur un atome d'hydrogène dans une base minimale serait une fonction approximant l'orbitale atomique 1s. Lorsque la polarisation est ajoutée au système, une fonction p est également ajoutée à cette base donnant ainsi une flexibilité supplémentaire au système atomique.

### III.5. Les méthodes semi empirique :

Les méthodes semi-empiriques sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger de systèmes à plusieurs électrons. Contrairement aux méthodes ab initio, les méthodes semi-empiriques utilisent des données ajustées sur des résultats expérimentaux afin de simplifier les calculs. Généralement les paramètres utilisés dans un calcul semi empirique, peuvent être obtenus, par exemple, à partir des caractéristiques spectrales des atomes, de calcul ab initio de haut niveau ou d'autres méthodes expérimentales [16]. La longueur et la difficulté des calculs est en grande partie due aux intégrales biélectroniques qui apparaissent aux cours du processus de résolution. Celles-ci ont pour forme :

$$\int \int \chi_p(r_1) \chi_q(r_1) \frac{1}{r_{12}} \chi_r(r_2) \chi_s(r_2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (\text{III-32})$$

Elles sont généralement écrites sous une forme simplifiée, Ces intégrales évoluent en  $\frac{n^4}{8}$  avec n le nombre de fonction de base.

#### Caractéristiques :

Les différentes méthodes semi-empiriques vont se différencier suivant le type d'approximation utilisée. Il existe cependant plusieurs points communs entre toutes ces méthodes.

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

- ❖ Les intégrales restantes sont remplacées par des paramètres empiriques
- ❖ Concernant ce dernier point, il est à signaler que cette paramétrisation se fait à 2 niveaux :
- ❖ Les intégrales biélectroniques à 1 centre sont extraites de spectres atomiques expérimentaux
- ❖ Les autres sont paramétrisées de manière à reproduire au mieux des données expérimentales obtenues sur un grand nombre de systèmes [26].

Les principales méthodes semi-empiriques sont les suivantes :

- **Méthode CNDO/2** (Complete Neglecting of Differential Overlap / version 2) : Cette méthode a été proposée par Pople Santry et Segal en 1965-1966. Elle est basée sur l'approximation valentielle et ZDO (Zero- differential overlap). Désignée couramment par son acronyme CNDO, est une des premières méthodes quantiques semi-empiriques, bien que basée sur la chimie quantique.

Cette méthode s'appuie sur deux approximations :

- ❖ l'approximation de cœur (gelé) : seuls les électrons contribuant à la liaison chimique sont explicitement inclus.
  - ❖ un recouvrement différentiel nul [27].
- **Méthode INDO** (Intermediate Neglecting of differential Overlap): 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
  - **Méthode NDDO** (Neglect of Diatomic Differential Overlap): proposée par Pople en 1965. Toutes les intégrales biélectroniques bicentrées sont retenues.
  - **Méthode MINDO/3** (Modified INDO, version 3) :1975. Elle est paramétrée pour reproduire les données expérimentales et elle utilise un algorithme Davidon- Fletcher qui est plus sophistiqué.
  - **Méthode MNDO** (Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap): proposée par Dewar en 1977.
  - **Méthode AM1** (Austin Model 1): proposée par Dewar en 1985. Elle corrige le terme de répulsion cœur- cœur.
  - **Méthode PM3** (Parametric Method 3) : Le model **PM 3** développé par Stewart, dérivé également de MNDO, c'est la troisième paramétrisation MNDO. Elle offre l'avantage réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier (les biomolécules).

-Amélioration : atomes hyper valent, meilleures géométries, meilleures liaison H.

-Faiblesses : charges partielles, haute barrière pour transfert de proton, attraction de Van Der Waals élevées.

-précision typiques :  $\Delta H_f \pm 8$  kCal /mol, dipôle  $\pm 0,6$  D, Liaison  $\pm 0,05$  Å .

### III.6.Applications des méthodes de mécanique quantique :

- Recherche de conformations stables et évaluation des courbes de potentiel.
- Recherche de propriétés électroniques.
- Densité électronique et répartition de cette densité.
- Chaleur de formation.
- Potentiel d'ionisation.
- Énergie de dissociation.
- Réactivité et chemins réactionnels.

### III.7.Avantages et inconvénients de la MQ :

#### Inconvénients :

- Les calculs peuvent être très longs.
- Nécessite une bonne connaissance des équations de base.

#### Avantages :

- Donne des informations sur toutes les propriétés liées à la structure électronique.
- Les méthodes peuvent donner des informations très fiables.
- On travaille à 0 K mais on peut également prendre en compte la température [4].

## Chapitre IV

### Etude computationnelle des complexes d'inclusion Vanilline: $\beta$ -CD.

#### IV-1. Généralités sur la vanilline :

La vanilline est le composant primaire de l'extrait des gousses de vanille. Constitué par un mélange de centaines de composés. Bien que plus de 12000 tonnes de vanilline soient produites annuellement, moins de 1% de cela est la vanilline naturelle de la vanille, alors que le reste est synthétisé beaucoup moins cher par des processus chimiques. Donc l'arome artificiel de vanille, d'origine synthétique est une alternative à la vanilline pure. Sa production répond aux critères les plus sévères pour l'application alimentaire et peut donc être utilisée en toute sécurité.

#### ➤ Synthèse de la vanilline :

La vanilline a été synthétisée pour la première fois par Erlenmeyer en 1876 à partir de l'eugénole (extrait de clous de girofles) et par Reimer à partir de gaïacol (extrait de goudrons de hêtres). Il s'agit donc d'hémi-synthèses (synthèses réalisées à partir de composés naturels possédant déjà une partie de la molécule visée).

#### ❖ A partir de l'eugénole :

Ce procédé a servi à la synthèse de la vanilline pendant plus de 50 ans. L'eugénole est transformé en iso-eugénole puis en acétate d'iso-eugénole puis en acétate de vanilline puis en vanilline

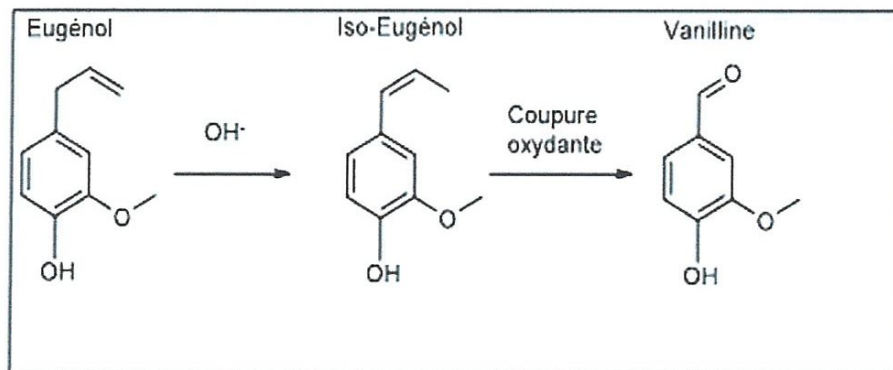


Fig IV.1. Voie de synthèse de la vanilline à partir d'eugénole.

#### ❖ A partir du gaïacol :

Le développement de la synthèse industrielle du gaïacol a remis la synthèse de Reimer sur

le devant de la scène. C'est cette synthèse qui est actuellement utilisée dans l'industrie.

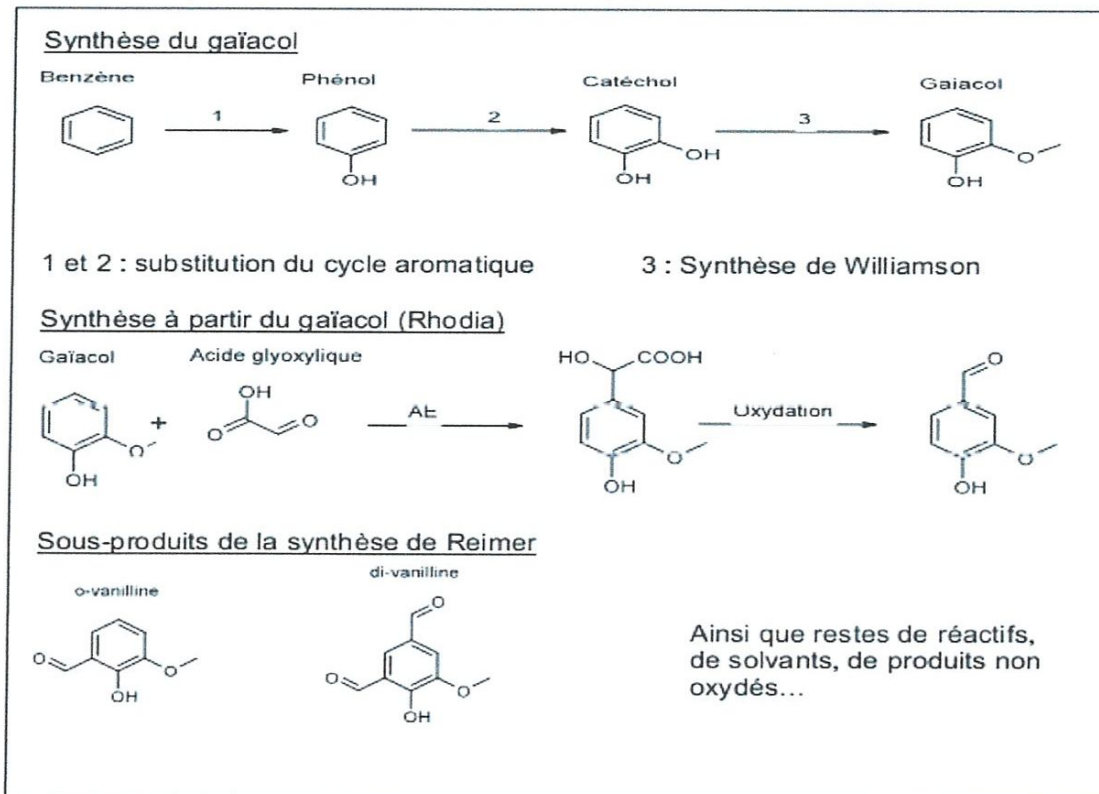


Fig IV.2 : Voie de synthèse de la vanilline à partir des Gaïacol.

❖ **A partir de la lignine :**

En 1932, les premiers procédés industriels à partir de la lignine (déchet de manufacture de pâte à papier) ont commencé à être exploités. La lignine, polymère complexe présent dans le bois, est traitée par des micro-organismes, pour la décomposer en monomères, notamment en acide férulique, lui-même oxydé en vanilline.

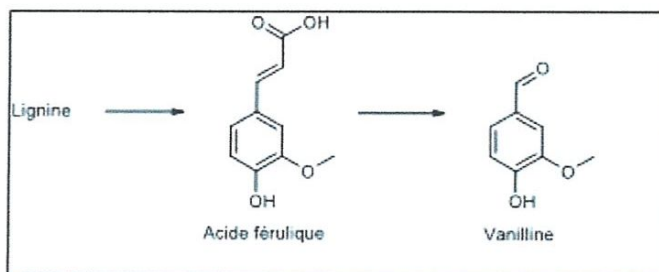


Fig IV.3 : Voie de synthèse de la vanilline à partir de la lignine.



### IV.1.1. Identification chimique de la vanilline :

Nom chimique IUPAC : 4- hydroxy- 3 - Methoxy benzaldehyde.

Synonymes : Methyl vanilline, aldéhyde vanillique.

Formule brute :  $C_8 H_8 O_3$ .

Masse molaire : 152 ,15 g / mol.

Formule développée :

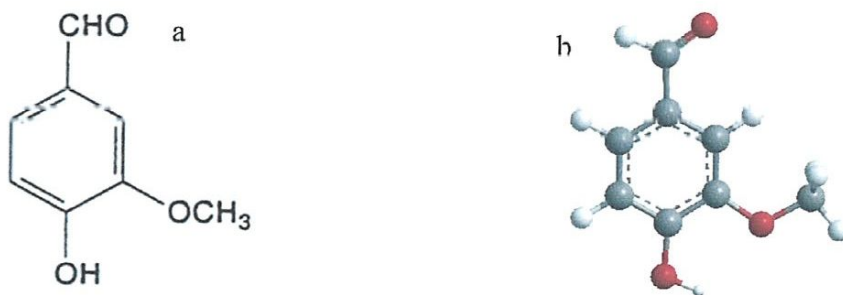


Fig IV.4 : Structure moléculaire de . a) vanilline b) vanilline optimisée PM3 [28].

### VI.1.2. Propriétés physiques et utilisations de la vanilline :

Physiquement, la vanilline est une poudre cristalline blanche qui fond vers 80-83°C. C'est une substance soluble dans le chloroforme, l'éther, la pyridine et faiblement soluble dans l'eau (10g / l à 25°C).

La Vanilline (Van) confère l'arôme et le goût de vanille si populaire. Utilisée seule ou en formulation, la vanilline est l'arôme ou la fragrance la plus répandue dans le monde, elle est essentielle dans de nombreuses applications telles que la confiserie, les chocolats, le laitage, les boissons mais aussi les parfums, le cosmétique, les détergents ainsi que son utilisation comme intermédiaire de synthèse en pharmacie et agrochimie [29]. Outre ses propriétés aromatisantes, la vanilline a montré des propriétés anti-oxidantes [30] et peut donc agir en qualité de conservateur pour les produits alimentaires.

Récemment, son activité antimicrobienne a été rapportée. Fitzgerald et al. (2003) ont signalé le potentiel antimicrobien de la vanilline contre la croissance de trois levures : *Saccharomyces cerevisiae*, *Zygosaccharomyces bailii* et *Zygosaccharomyces rouxii*. Néanmoins, elle est sensible à la lumière et à

l'oxydation thermique.

## IV-2. Objectif de l'étude :

Justement, l'encapsulation dans une molécule hôte telle que la β-CD s'est avérée être une très bonne solution pour la stabilisation de ses propriétés. En fait, il a été prouvé expérimentalement que la formation des complexes d'inclusion de la vanilline avec la β-CD a eu pour conséquence l'augmentation de sa solubilité aqueuse d'une part et de son pouvoir anti-oxidant d'une autre part [31].

La géométrie structurale du complexe formé entre la vanilline et la β-CD a été négligée expérimentalement et aucune information sure n'a été rapporté. Comme la modélisation moléculaire dans le domaine de la chimie des cyclodextrines est de plus en plus populaire, pour les informations très utiles qu'elle fournit dans la compréhension des structures, l'anticipation de divers propriétés et interactions moléculaires des systèmes supramoléculaire, nous avons réalisé la présente étude. L'objectif visé par ces investigations est d'étudier la stabilité du complexe Van:β-CD de stoechiométrie 1 :1, déterminer sa structure géométrique optimale, décrire la nature des interactions entre la molécule hôte et celle invité, les changements structuraux subis par la vanilline suite à sa complexation, ainsi que la détermination de quelques propriétés électroniques et thermodynamiques.

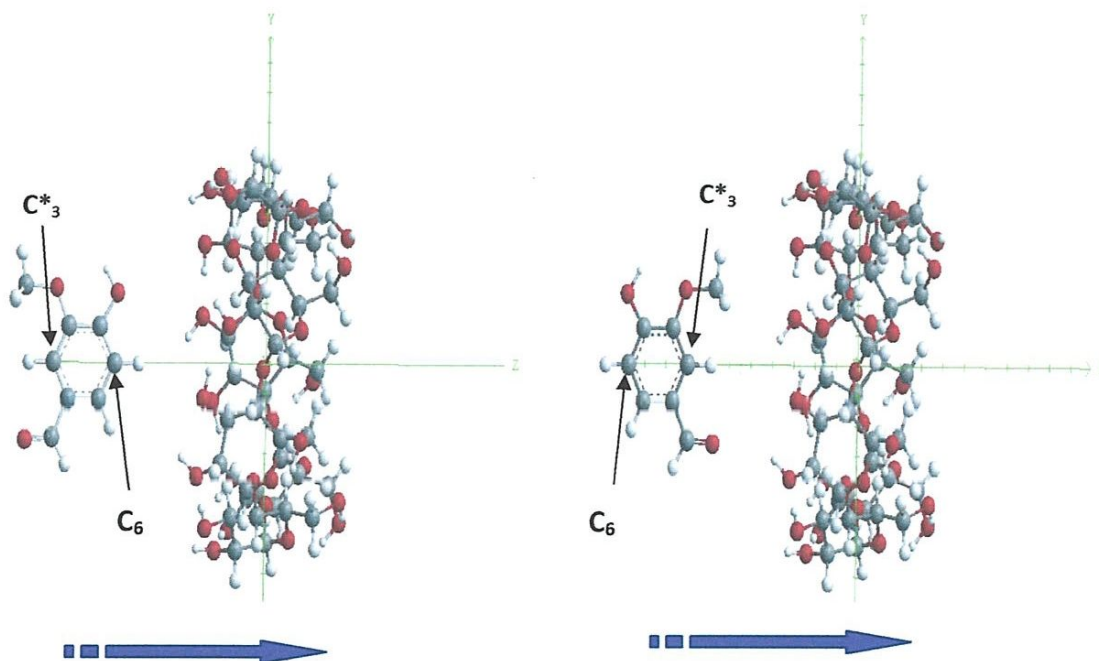
## IV-3 : Méthode de calcul :

### IV-3.1. Construction du modèle :

Les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel Gaussian 03W version 6.0 [32]. La structure initiale de la vanilline est construite à l'aide du logiciel Hyperchem 7.51 [33], celle de la β-CD à partir du logiciel chem office 3D Ultra [34]. Chacune est ensuite optimisée par la méthode semi-empirique PM3 et ont servi comme structures de départ dans le processus d'inclusion.

La figure (IV.5) illustre les structures optimales obtenues pour les deux molécules hôte β-CD et invité vanilline.

- ❖ **Orientation A** : Les atomes  $C_3$  et  $C_6$  de la vanilline coïncident avec l'axe OZ, on note par un Astérix l'atome de référence ( $C_3^*$ ) et le groupement hydroxyle OH est dirigé vers le coté large (Hydrogène secondaire) de la  $\beta$ -CD.
- ❖ **Orientation B** : Similaire à celle de A sauf que cette fois, nous avons orienté le groupement méthoxy ( $O-CH_3$ ) et aldéhyde  $-\overset{O}{\parallel}C-H$  vers l'ouverture large de la  $\beta$ -CD.



### IV 3.3 : Calcul des énergies caractéristiques des complexes :

En vue d'étudier la stabilité relative des différents complexes obtenus pour différentes orientations, on est amené à calculer différentes énergies.

#### IV.3.3.1 : Energie de complexation :

Elle exprime la variation d'énergie accompagnant le processus de complexation de la vanilline avec la β-CD et se calcule comme suit:

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{vanilline}} + E_{\beta\text{-CD libre}}) \quad (\text{IV.1})$$

$E_{\text{complexe}}$ ,  $E_{\text{vanilline}}$  et  $E_{\beta\text{-CD libre}}$  correspondent respectivement à l'énergie du complexe optimisé, l'énergie de la vanilline et de la β-CD avant complexation.

Une valeur négative de l'énergie de complexation est un signe que le processus de complexation est thermodynamiquement favorable et plus cette valeur est négative, meilleure est la stabilité du complexe [41].

#### IV 3.3.2 : Energie d'interaction :

Notée  $E_{\text{int}}$ , elle contribue à la stabilité du complexe et correspond à l'interaction entre la molécule invitée et celle hôte. On la calcule selon l'équation IV.2.

$$E_{\text{int}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{vanilline}}^{\text{complexe}} + E_{\beta\text{-CD}}^{\text{complexe}}) \quad (\text{IV.2})$$

Où  $E_{\text{complexe}}$ ,  $E_{\text{vanilline}}^{\text{complexe}}$ ,  $E_{\beta\text{-CD}}^{\text{complexe}}$  représentent les énergies de la vanilline et de la β-CD dans le complexe d'inclusion.

#### IV 3.3.3 : Energie de déformation :

On la calcule pour chacun des composés indépendamment (hôte et invité) selon l'équation IV.3.

$$E_{\text{d}éf(\text{composé})} = E_{\text{composé}}^{\text{complexe}} - E_{\text{composé libre}} \quad (\text{IV.3})$$

Où  $E_{\text{composé}}^{\text{complexe}}$  et  $E_{\text{composé libre}}$  correspondent respectivement à l'énergie du composé dans le complexe optimisé et son énergie avant complexation.

## IV 4. Résultats et analyses :

### IV 4.1. Recherche de la configuration la plus stable du complexe

#### Van : β-CD dans le vide:

Les représentations graphiques de l'évolution de l'énergie de complexation lors du processus d'inclusion de vanilline dans la β-CD à différentes valeurs de Z, pour les quatre orientations sont illustrées dans la fig IV.7.

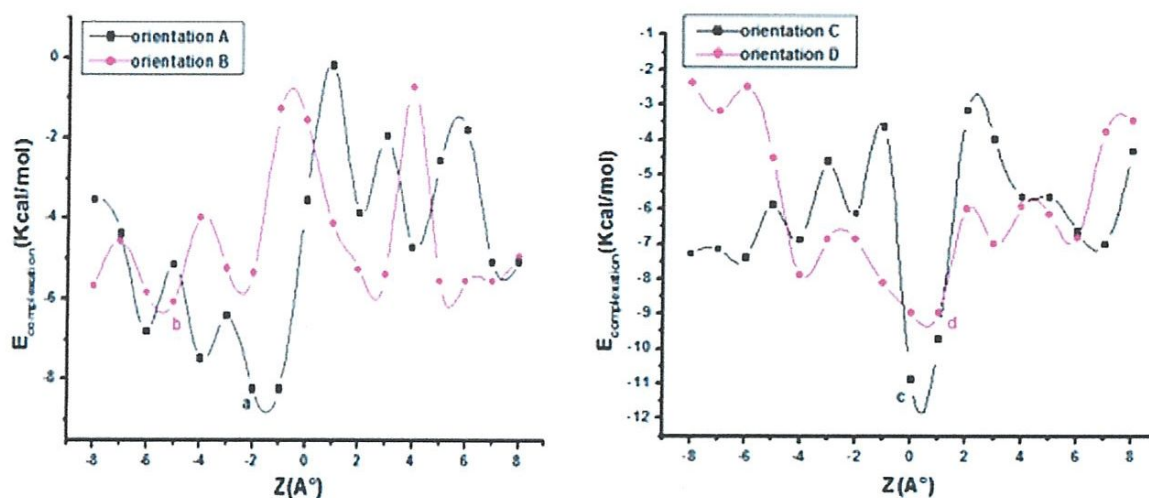


Fig IV.7 : Variation de l'énergie de complexation en fonction des coordonnées Z pour les orientations A, B et C, D.

Nous remarquons que toutes les valeurs de  $E_{\text{complexation}}$  sont négatives ce qui démontre clairement que l'inclusion de la vanilline dans la β-CD est thermodynamiquement favorable. Chacune de ces courbes présente plusieurs minima locaux, néanmoins on peut distinguer dans chaque orientation une position correspondant à la structure la plus stable, de valeur énergétique

moindre. En effet, celle-ci est obtenue à  $Z=-2A^\circ$  et  $-5A^\circ$  respectivement pour les orientations A et B. Les énergies correspondantes sont évaluées à  $-8,25$  kcal/mol et  $-6,07$  kcal/mol respectivement. La différence énergétique de  $-2,8$  kcal/mol est en faveur de l'orientation A.

Pour les orientations C et D, les structures d'énergie minimales sont obtenues respectivement à  $Z=0A^\circ$  et  $+1A^\circ$ . Les énergies caractéristiques calculées sont  $-10,89$  kcal/mol et  $-8,98$  kcal/mol respectivement et la différence énergétique est de  $-1,91$  kcal/mol en faveur de l'orientation C qui présente un minimum bien prononcé. Toutes les valeurs énergétiques décrivant le phénomène de complexation pour ces quatre orientations sont récapitulées dans le tableau IV.1. Une analyse minutieuse de l'énergie d'interactions montre qu'elles sont aussi en faveur des orientations A et C. En comparant les énergies des 4 complexes, les plus basses valeurs de l'énergie de complexation et la plus importante interaction sont obtenues pour ceux en orientation C. Donc on peut conclure qu'elle c'est l'orientation préférentielle lors processus d'inclusion.

Tab IV.1 : Energies caractéristiques des complexes d'inclusion Van :  $\beta$ -CD :

Terme énergétique (kcal/mol)	Vanilline	$\beta$ -CD	Orientation A	Orientation B	Orientation C	Orientation D
<b>E</b>	-92,48	-1457,09	-1557,82	-1555,64	-1560,46	-1558,55
<b><math>E_{\text{Complexation}}</math></b>	-	-	-8,25	-6,07	-10,89	-8,98
<b><math>E_{\text{int}}</math></b>	-	-	-9,72	-6,54	-12,36	-9,39
<b><math>E_{\text{def}}(\text{Van})</math></b>	-	-	-0,06	-0,01	-0,02	-0,06
<b><math>E_{\text{def}}(\beta\text{-CD})</math></b>	-	-	1,51	0,70	1,19	0,06

**NB :** Nous désignons en caractère gras les paramètres énergétiques de l'orientation préférentielle.

## IV .4.2 : Description de la structure géométrique optimale du complexe

### Van : $\beta$ -CD dans le vide:

La figure IV.8 illustre les différentes structures géométriques correspondantes aux minimums énergétiques des courbes d'énergie potentielle discutées précédemment. On constate les faits suivants :

- ❖ **Orientation A :** La vanilline est totalement incluse dans la cavité de la  $\beta$ -CD, le groupe aldehyde et methoxy étant situé du cote des hydroxyles secondaires, celui hydroxyle se trouve du cote des hydroxyles primaires de la  $\beta$ -CD mais légèrement plus éloigné de la périphérie.
- ❖ **Orientation B :** on assiste à une inclusion partielle de la vanilline en accord avec la valeur la plus élevée de l'énergie de complexation de -6,07 kcal/mol discutée plus haut en effet , le groupement Methoxy est à la périphérie de l'ouverture large de la  $\beta$ -CD, alors que les groupements phenyl, aldéhyde ainsi que l'hydroxyle sont tordus à l'extérieur de la cavité. Cette disposition justifie la plus basse stabilité du complexe dans cette orientation.
- ❖ **Orientation D :** La vanilline est disposée de manière légèrement inclinée dans la  $\beta$ -CD. Les groupements methoxy et hydroxyles sont situés du coté des hydroxyles secondaire, légèrement vers l'extérieur, alors que le groupement aldéhyde un peu loin des hydroxyles primaires de la  $\beta$ -CD.
- ❖ **Orientation C :** Comme on peut le constater, la vanilline est profondément séquestrée à l'intérieur de la cavité de la  $\beta$ -CD. Elle est disposée de manière légèrement inclinée par rapport à l'axe central de la cavité. Le groupement aldéhyde est situé à la périphérie de l'ouverture large de la  $\beta$ -CD, proche des hydroxyles secondaires, alors que les groupements Methoxy et hydroxyle sont situés du coté des hydroxyles primaires, le noyau aromatique est par contre bien centré à l'intérieur de la cavité. Cette disposition est la plus favorable ce qui est confirmée par les valeurs énergétiques plus basses discutées plus haut. Ce résultat est en parfait accord avec les propositions expérimentales sur la structure géométrique du complexe Van:  $\beta$ -CD.

Notons qu'aucune de ces structures ne présente de liaison hydrogène intermoléculaire.

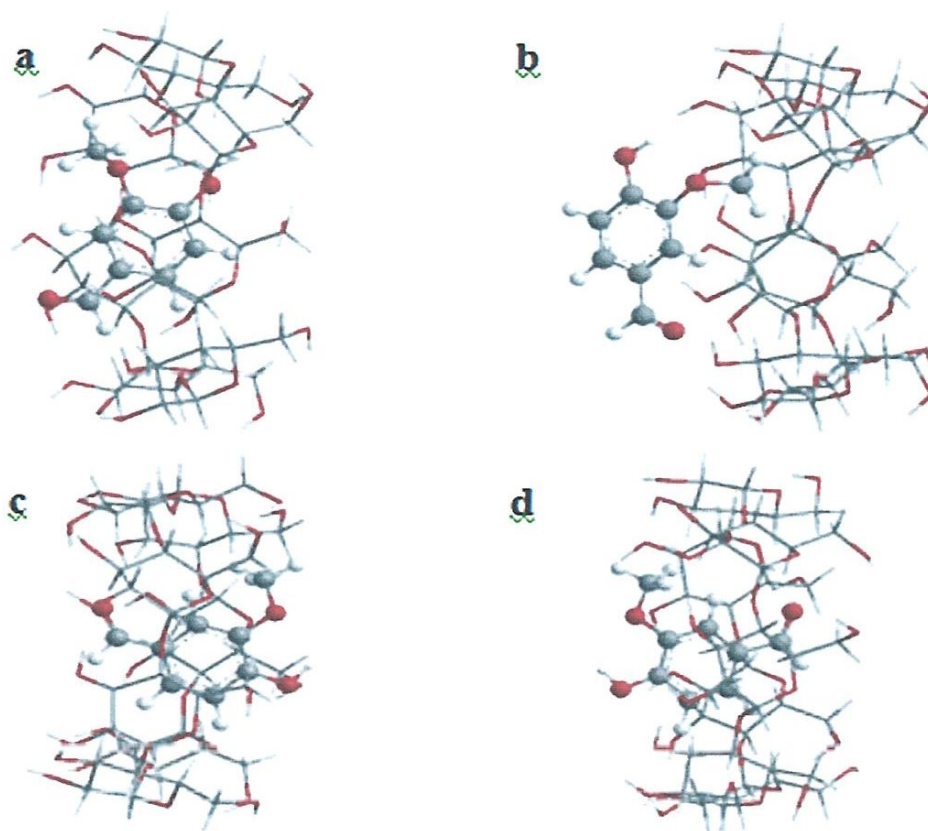


Fig IV.8 : Structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode PM3 :

c) Orientation A, b) Orientation B, c) Orientation C, d) Orientation.

#### ➤ Variation des paramètres structuraux de la $\beta$ -CD :

Pour mieux étudier les variations structurelles de la géométrie de la  $\beta$ -CD et de la vanilline après complexation, nous avons calculé d'abord les énergies de déformations pour chaque orientation (Tab.IV.1). Au regard de ces valeurs, il est clair que la déformation subie par la molécule hôte est dans chaque cas plus importante que celle de la molécule invité. Ce fait reflète la disponibilité de la  $\beta$ -CD à adopter une conformation plus flexible pour inclure la molécule invité par exercice d'interactions mutuelles.





Tab IV.2 : Comparaison de quelques paramètres structuraux de la  $\beta$ -CD avant et après complexation.

Type d'orientation	Distance évaluée	CD free d (A°)	CD complexée d (A°)	$\Delta d$ (A°)
Orientation A	O(61)-O(76)	9,71	9,46	-0,25
	O(71)-O(56)	9,82	9,51	-0,31
	O(45)-O(66)	9,57	10,17	0,60
	O(50)-O(71)	9,67	9,84	0,17
	O(76)-O(56)	9,85	9,31	-0,54
	O(50)-O(66)	9,58	10,13	0,55
	O(61)-O(45)	9,62	9,87	0,25
Orientation B	O(61)-O(76)	9,71	9,73	0,02
	O(71)-O(56)	9,82	9,76	0,06
	O(45)-O(66)	9,57	9,52	0,05
	O(50)-O(71)	9,67	9,61	-0,06
	O(76)-O(56)	9,85	9,84	-0,01
	O(50)-O(66)	9,58	9,51	-0,07
	O(61)-O(45)	9,62	9,60	-0,02
Orientation C	O(61)-O(76)	9,71	10,05	0,34
	O(71)-O(56)	9,82	9,59	0,23
	O(45)-O(66)	9,57	9,71	0,14
	O(50)-O(71)	9,67	9,38	-0,29
	O(76)-O(56)	9,85	9,84	-0,01
	O(50)-O(66)	9,58	9,39	-0,19
	O(61)-O(45)	9,62	10,02	0,40
Orientation D	O(61)-O(76)	9,71	9,89	0,18
	O(71)-O(56)	9,82	9,76	-0,06
	O(45)-O(66)	9,57	9,74	0,17
	O(50)-O(71)	9,67	9,62	-0,05
	O(76)-O(56)	9,85	9,85	0,00
	O(50)-O(66)	9,58	9,61	0,03
	O(61)-O(45)	9,62	9,87	0,25

$\Delta d$ : Variation de distances inter-glucosidiques dans la  $\beta$ -CD complexée et libre.

➤ **Variation des paramètres structuraux de la vanilline avant et après complexation :**

D'un autre coté le tableau IV.3 résume des informations d'ordre structural sur la vanilline avant et après complexation. Elles concernent certaines liaisons, angles valentiel, et dièdres se formant autour de la liaison hydrogène intramoléculaire de la vanilline (fig IV.6). Celle-ci s'établit entre  $O_9$ --- $H_{19}$  et subit des variations de distance après complexation. L'écart est approximativement de  $0,03 \text{ \AA}$  pour les orientations C et D et de  $0,10$  et  $0,05 \text{ \AA}$  respectivement pour les orientations A et B.

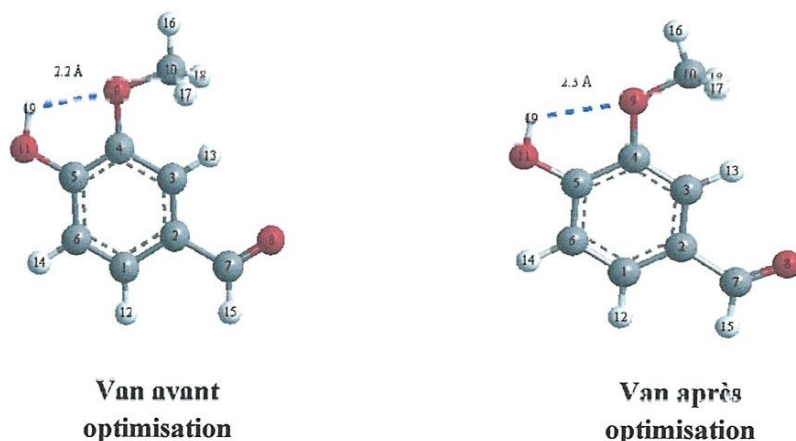


Fig.10 : Vanilline avant et après l'optimisation.

Une analyse minutieuse des différents paramètres nous permet d'affirmer que les longueurs de liaison sont très peu affectées, certains angles valentiel par contre subissent des modifications. Il s'agit surtout des angles autour du groupe Methoxy impliqué dans la liaison hydrogène et que nous avons illustré en caractère gras dans le tableau IV.3. Quand aux angles dièdres, ils ont en majorité subi une grande déviation précisément autour des groupements fonctionnels Methoxy et aldehyde. Ceci s'interprète par une altération de la molécule vanilline en vue d'adoption d'une conformation spécifique menant à la formation du complexe le plus stable. Ces changements conformationnels de la molécule invitée, entrent dans le cadre de ce qu'on appelle adaptation stérique.

Tab IV.3 : Paramètres géométriques de la vanilline avant et après inclusion dans la β-CD :

Paramètres	Vanilline	Van Orientation A	Van Orientation B	Van Orientation C	Van Orientation D
<b>Liaison: d (Å°)</b>					
C <sub>10</sub> -O <sub>9</sub>	1,40	1,41	1,41	1,40	1,40
O <sub>9</sub> -C <sub>4</sub>	1,38	1,39	1,39	1,38	1,38
H <sub>18</sub> -C <sub>10</sub>	1,09	1,10	1,10	1,10	1,10
H <sub>12</sub> -C <sub>1</sub>	1,09	1,10	1,09	1,10	1,10
O <sub>11</sub> -H <sub>19</sub>	0,94	0,95	0,95	0,94	0,94
O <sub>9</sub> -----H <sub>19</sub>	2,30	2,40	2,35	2,33	2,33
<b>Angle valentiel (°)</b>					
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	119,82	120,36	120,28	120,20	120,17
C <sub>5</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>19</sub>	109,064	109,96	108,66	109,01	108,80
<b>C<sub>4</sub>-O<sub>9</sub>-C<sub>10</sub></b>	<b>117,29</b>	<b>113,71</b>	<b>113,96</b>	<b>115,49</b>	<b>115,44</b>
<b>C<sub>5</sub>-C<sub>4</sub>-O<sub>9</sub></b>	<b>114,99</b>	<b>118,49</b>	<b>120,28</b>	<b>116,21</b>	<b>116,16</b>
<b>O<sub>8</sub>-C<sub>7</sub>-C<sub>2</sub></b>	<b>123,83</b>	<b>124,04</b>	<b>123,71</b>	<b>124,03</b>	<b>123,87</b>
C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -H <sub>15</sub>	116,25	116,11	116,51	116,19	116,23
O <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> -H <sub>15</sub>	119,90	119,83	119,77	119,77	119,88
<b>C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-O<sub>9</sub></b>	<b>125,17</b>	<b>120,96</b>	<b>121,51</b>	<b>123,48</b>	<b>123,58</b>
C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub> -O <sub>11</sub>	115,53	115,56	116,17	115,85	115,81
<b>Angle torsion (°)</b>					
O <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub>	179,72	-173,67	175,07	-164,13	-117,50
H <sub>15</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	179,74	-172,49	175,29	-163,39	-176,91
H <sub>19</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	179,97	178,84	-179,50	178,66	175,99
C <sub>10</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	179,77	-116,50	-116,04	152,75	154,92
O <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	-0,25	6,86	-4,95	16,52	2,85
O <sub>9</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -O <sub>11</sub>	-0,03	3,38	4,83	-3,32	-2,36
H <sub>19</sub> -O <sub>11</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	-0,02	-1,22	0,71	-1,54	-4,80

➤ **Transfert de charge :**

Les charges Mulliken des atomes de la vanilline calculées avant et après complexation sont récapitulées dans le tab IV.4. Les données montrent une nette variation entre elles, effet la valeur passe d'une charge nulle pour la vanilline libre à des valeurs positives pour celles complexées. Ce s'explique par un transfert de charge entre la vanilline et la β-CD qui comme on le voit est plus important dans le cas de l'orientation C. Une analyse NBO (Natural Bond

Orbital) serait plus explicite pour mettre en évidence le type d'interaction hôte-Invité, elle sera un objectif comme perspective.

Tab IV.4 : Charges Mulliken des atomes de la vanilline avant et après complexation dans la  $\beta$ -CD :

Atomes	Vanilline	Charges Orientation A	Charges Orientation B	Charges Orientation C	Charges Orientation D
C148	-0.047	-0.042	-0.025	-0.052	-0.051
C149	-0.211	-0.232	-0.235	-0.213	-0.207
C150	-0.074	-0.025	-0.019	-0.070	-0.066
C151	-0.013	-0.058	-0.055	-0.027	-0.026
C152	0.108	0.135	0.130	0.116	0.111
C153	-0.143	-0.157	-0.154	-0.168	-0.162
C154	0.333	0.319	0.350	0.347	0.333
O155	-0.324	-0.323	-0.348	-0.347	-0.323
O156	-0.207	-0.203	-0.207	-0.201	-0.203
C157	0.062	0.031	0.027	0.022	0.030
O158	-0.220	-0.225	-0.222	-0.219	-0.223
H159	0.106	0.122	0.105	0.120	0.118
H160	0.132	0.129	0.128	0.136	0.137
H161	0.126	0.133	0.128	0.143	0.135
H162	0.046	0.055	0.048	0.048	0.049
H163	0.051	0.056	0.062	0.070	0.054
H164	0.033	0.034	0.035	0.038	0.039
H165	0.033	0.037	0.040	0.046	0.049
H166	0.212	0.222	0.214	0.216	0.213
Transfert de charge	0,0000	0,0047	0,0039	0,0072	0,0072

#### IV.4.3. Analyse thermodynamique du processus de complexation de la vanilline dans le $\beta$ -CD et calcul des orbitales frontières dans le vide :

Le calcul des paramètres thermodynamiques a été réalisé à 1atm et 298,15 k par la méthode PM3 ; la variation d'enthalpie ( $\Delta H^\circ$ ), d'enthalpie libre ( $\Delta G^\circ$ ) et la contribution de l'entropie ( $\Delta S^\circ$ ) sont donnés dans le tableau IV.5. Le phénomène de complexation de la vanilline dans la  $\beta$ -CD est exothermique car les variations d'enthalpie sont négatives. Ces variations négatives indiquent aussi que les processus d'inclusion sont enthalpiquement favorable dans la nature.

D'autre part, la variation d'enthalpie ( $\Delta H^\circ$ ) pour l'orientation C est plus négative que celle des autres orientations ; ceci est attribué à de plus forte interactions de VdW entre la Vanilline et la  $\beta$ -CD et une plus profonde pénétration de la molécule hydrophobe dans la cavité du macrocycle.

La variation d'entropie ( $\Delta S^\circ$ ) pour l'orientation C est plus négative que celle des trois autres orientations (A, B et D), cela implique qu'il ya confirmation de la restriction du degré de liberté de la molécule et formation d'un structure plus compacte.

Pour les variations positives d'enthalpie libre, cela indique que la formation du complexe à la température ambiante n'est pas spontanée dans le vide .

Par ailleurs, il est à noter que l'écart énergétique  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  est un indice important pour caractériser la stabilité. Les complexes ayant un écart plus grand, ont tendance à avoir une grande stabilité, pour cela nous avons étudié la structure électronique des complexes dans les quatre orientations, les résultats sont rapportés dans le tableau IV.5. On remarque que  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  est légèrement supérieure pour les complexes en orientation C comparativement au cas de la vanilline seule, ce qui suggère qu'il n'y aura pas de changement significatif dans le spectre électronique de la molécule invitée suite à la complexation, en fin l'augmentation du moment dipolaire après inclusion de la vanilline est signe d'une augmentation de polarité.

Tab IV.5 : Paramètres thermodynamiques et résultats du calculs HOMO-LUMO selon la méthode PM3 des complexes d'inclusion Van :β-CD :

Paramètres	Vanilline	β-CD	Orientation A	Orientation B	Orientation C	Orientation D
H° (kcal/mol)	5,54	-667,30	-667,64	-665,67	-670,25	-668,67
ΔH° (kcal/mol)	-	-	-5,88	-3,91	-8,49	-6,91
G° (kcal/mol)	-23,44	-788,45	-803,29	-805,035	-802,95	-805,27
ΔG° (kcal/mol)	-	-	8,605	6,86	8,94	6,63
S° (cal/mol.k)	97,24	406,34	454,98	467,41	445,58	458,15
ΔS° (cal/mol.k)	-	-	-48,60	-36,17	-58,004	-45,44
E <sub>HOMO</sub> (eV) <sup>a</sup>	-9,14	-10,82	-9,41	-9,63	-9,36	-9,33
E <sub>LUMO</sub> (eV) <sup>b</sup>	-0,46	1,46	-0,57	-0,76	-0,65	-0,57
ΔE <sub>HOMO-LUMO</sub> (eV)	-8,68	-12,29	-8,84	-8,87	-8,70	-8,76
μ (Debye) <sup>c</sup>	1,2442	7,3453	6,4153	7,0147	6,88	7,80

<sup>a</sup> Energie HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital).

<sup>b</sup> Energie LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).

<sup>c</sup> Moment dipolaire.

#### IV. 4.4 : Effet de la solvation sur les complexes d'inclusion Van:β-CD :

Etant donné que les applications des complexes se font dans des milieux solvates, il est donc très utile de considérer même de manière préliminaire, l'effet du solvant «eau» sur la stabilité de chacun des complexes. Pour cela, nous avons procédé à une solvation implicite de chacune des structures finales obtenues dans le vide et qui correspondent au minimum d'énergie pour chaque orientation en utilisant le Modèle CPCM. Cet acronyme correspond à "Conductor like Polarized Continuum Model", C'est une variante du modèle du Continuum Polarizable qui décrit les effets de solvant en termes de propriété macroscopique du solvant choisi. Il consiste donc en une manière simple de modélisation des effets de solvant, sans inclure des molécules explicites, plutôt en donnant à la constante diélectrique  $\epsilon$  du potentiel coulombien la valeur correspondante au solvant utilisé. Pour l'eau,  $\epsilon$  considérée est de 78.36. Un calcul d'optimisation du complexe solvate étant très coûteux en temps de calcul, on a procédé à un calcul "single point". Les résultats acquis sont récapitulés dans le tableau IV. 6. Par comparaison des valeurs énergétiques pour les différentes orientations, Il est clair que les plus basses sont obtenues en orientation C, faisant d'elle la plus favorable même en présence de solvant. Par comparaison avec les valeurs acquises dans le vide, on constate un abaissement très important des énergies de complexation après solvation, ce qui implique que les complexes d'inclusion Van:β-CD sont plus stables dans l'eau.

Tab IV. 6 : Energies caractéristiques des complexes Van :β-CD solvates (calcul single point):

Terme énergétique	Orientation A	Orientation B	Orientation C	Orientation D
E (kcal/mol)	-1584,68	-1582,25	-1586,65	-1584,59
$\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol)	-35,11	-32,68	-37,08	-35,02
$\Delta\Delta E_c$	-26.86	-26.61	-26.19	-26.04

$$\Delta\Delta E_c = \Delta E_{\text{Complexation}}^{(\text{Eau})} - \Delta E_{\text{Complexation}}^{(\text{Vide})}$$



# conclusion

Dans ce travail nous avons étudié par modélisation moléculaire les complexes d'inclusion de la vanilline dans la  $\beta$ -CD de stœchiométrie 1:1 en utilisant la méthode semi empirique PM3.

Nous avons procédé à un docking manuel pas à pas, en considérant quatre orientations. L'étude de la multimodalité de l'inclusion est réalisée en vue d'une meilleure exploration de l'espace conformationnel, en quête de localisation du minimum énergétique global des complexes d'inclusion Van: $\beta$ -CD.

D'après les résultats obtenus de l'étude dans le vide, les complexes d'inclusion formés entre la vanilline et la  $\beta$ -CD sont tous favorables car les énergies de complexation sont négatives.

La complexation selon l'orientation C donne cependant la structure la plus stable caractérisée par la plus basse valeur de l'énergie de complexation. Cette structure géométrique, correspond à une inclusion totale de la vanilline dans la cavité de la  $\beta$ -CD de manière inclinée par rapport à l'axe central de la cavité. Le groupement aldéhyde est situé à la périphérie de l'ouverture large de la  $\beta$ -CD, proche des hydroxyles secondaires, alors que les groupements Methoxy et hydroxyle sont situés du côté des hydroxyles primaires, le groupement phenyl est par contre bien centré à l'intérieur de la cavité. Ce résultat a été confirmé par les observations expérimentales.

Grace à des calculs de mécanique statistique, on a pu déterminer les quantités macroscopiques suivantes: l'énergie libre, l'enthalpie et l'entropie à température ambiante et sous  $P= 1\text{atm}$ . les changements d'entropie et d'enthalpie suggèrent que la formation du complexe d'inclusion Van: $\beta$ -CD est exothermique, enthalpiquement conduite dans le vide et que les forces motrices qui régissent le processus de complexation sont principalement des interactions de VdW. En outre, considérant la variation d'énergie libre, le processus est non spontané à 298K et  $p= 1\text{atm}$ .

Par ailleurs, par comparaison avec la molécule hôte et invité libres nous avons également remarqué une importante augmentation de la polarité suite à la complexation de

Van dans la  $\beta$ -CD et à partir des investigations sur les orbitales frontières HOMO et LUMO de la vanilline libre et complexée, nous concluons que suite à la quasi égalité du gap HOMO-LUMO, aucun changement significatif dans le spectre électronique de Van ne sera observé lors de la complexation.

Enfin, les essais préliminaires de solvation implicite, ont montré aussi que la complexation dans l'eau est thermodynamiquement favorable, privilégiant l'orientation C également et que les complexes formés sont plus stable en milieux aqueux.



## Annexe

L'énergie stérique se calcule selon l'équation suivante:[19]

<b>Energie entre atomes liés</b>	<b>Energie entre atomes non liés</b>
----------------------------------	--------------------------------------

  
$$E = E_{\text{liaison}} + E_{\text{flexion}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{impropre}} + E_{\text{VDW}} + E_{\text{elec}} + E_{\text{Hyd}}$$

### A .1.Energie de liaison :

L'expression de l'énergie de liaison est basée sur la **loi de Hooke** et mesure la quantité d'énergie mise en jeu par les variations de longueur des liaisons après extension ou compression à partir de leurs valeurs d'équilibre. On la calcule selon l'équation A-1:

$$E_1 = 1/2 \sum_{i=1}^n k_{r,i} (r_i - r_i^0)^2 \quad (\text{A-1})$$

Où :

- $K_{r,i}$ : constante de force de la liaison
- $r_i$ : longueur de liaison
- $n$ : Nombre de liaisons dans la molécule

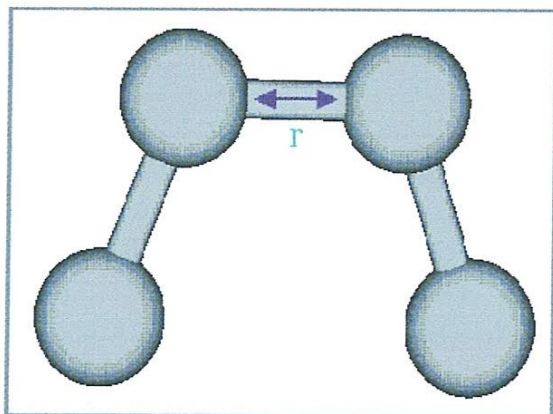


Fig A.1. Elongation entre deux atomes.

L'expression du potentiel de Morse traduit avec plus d'exactitude les variations de longueur des liaisons et l'équation précédemment formulée peut ainsi être améliorée par l'addition d'un terme cubique et quadratique emmenant à l'expression générale :

$$E_l = 1/2 \sum_{i=1}^n [k_{r,i} (r_i - r_i^0)^2 + k'_{r,i} (r_i - r_i^0)^3 + k''_{r,i} (r_i - r_i^0)^4] \quad (A-2)$$

## A.2. Energie d'angle ou de flexion :

L'énergie de flexion est fonction de l'angle  $\theta$  formé entre trois atomes par rapport à la valeur à l'équilibre (ou au repos)  $\theta_0$  selon la loi générale:

$$E_{\text{ben}} = \sum_{\text{angle}} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (A-3)$$

Où  $K_{\theta}$  est la constante de force associée (en kcal/mol)

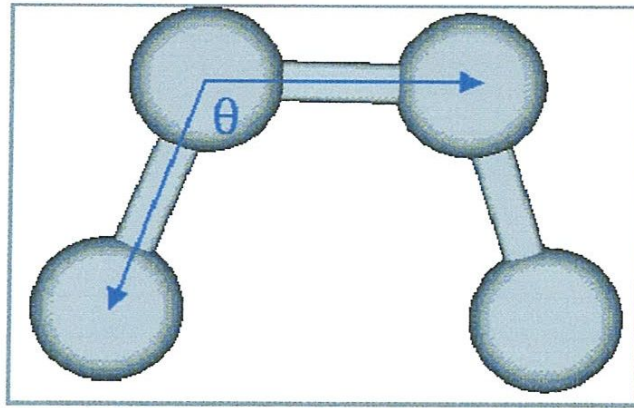


Fig A.2 : Déformation de l'angle de valence.

### A.3. Energie de torsion:

Cette énergie correspond à la rotation d'une liaison Selon l'angle dièdre formé par quatre atomes. Pour reproduire l'énergie de torsion, le champ de force utilise 3 termes d'une série de Fourier:

$$E_{\text{tor}} = K_p [1 - \cos(n\tau - \sigma)] \quad (2-4)$$

La constante de force  $K_p$  (barrière de rotation) est de l'ordre 40 à 70 kJ/mol

$\sigma$ : phase

$n$ : périodicité

$\tau$ : angle dièdre

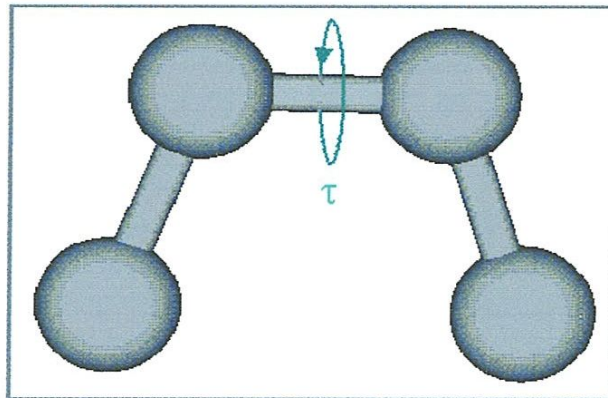


Fig A.3 : Définition de l'angle dièdre.

#### A.4. Energie d'angle dièdre impropre:

Il peut exister une déformation pour trois atomes liés à un quatrième atome, par exemple pour les atomes  $sp_2$ . L'équation qui la régit est:

$$E_{\zeta} = \frac{1}{2} \sum K_{\zeta} (\zeta - \zeta_0) \quad (\text{A-5})$$

Ou  $\zeta$  représente l'angle formé entre la liaison d'un atome et l'atome central ( $sp_2$ ) et le plan formé par les deux autres atomes et l'atome  $sp^2$ .

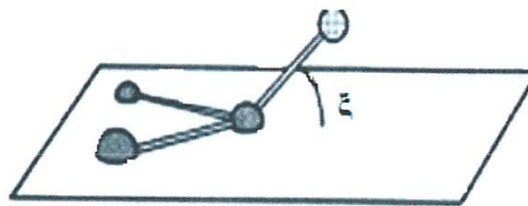


Fig A.4 : Angle dièdre impropre  $\zeta$

#### A.5. Energie des termes croisés:

Les termes croisés décrivent les interactions entre les trois premiers termes, s'est pourquoi on les désigne aussi sous le nom de liaison, flexion, torsion-liaison, flexion-flexion.

Dans le champ de force de **MM3**, ces interactions sont exprimées par les équations suivantes:

$$E_{\text{liaison-flexion}} = 2.51 K_{sb} [(L-L_0) + (L'-L'_0)] (\theta - \theta_0) \quad (\text{A.6})$$

$$E_{\text{torsion-flexion}} = 11099 [(L-L_0) (1 + \cos 3w)] \quad (\text{A.7})$$

$$E_{\text{flexion-flexion}} = -0.0219 K_{bb} (\theta - \theta_0) (\theta' - \theta'_0) \quad (\text{A.8})$$

Ou :  $E_{\text{liaison-flexion}}$ ,  $E_{\text{torsion-flexion}}$ ,  $E_{\text{flexion-flexion}}$  représentent les constantes de termes croisés.

L et  $\theta$  : correspondent respectivement à la liaison et l'angle valentiel.