

M 540. 745

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur  
Université de Guelma

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

Mémoire du Projet de fin d'étude  
2<sup>ème</sup> Année Master



745



Spécialité : Chimie

Présenté par :

**BOUCHEFFA Saïd**

---

---

*Etude théorique du complexe d'inclusion de  
l'acide para-aminosalicylique/ $\beta$ -  
cyclodextrine*

---

---

Sous la Direction de :

Dr : NOUAR L.





# Remercîment

*Nous remercions ALLAH qui nous a donnée le courage et la volonté pour terminer notre mémoire*

*Nous présentons nos remerciements pour tous nos enseignant pour leurs contributions scientifique durant notre formation, et à notre encadreur : Dr .NOUAR .*

*Qui nous a dirigé avec volante et qui n'a pas cessé de nous encourager .*

*Enfin nous tenons à remercier tous ceux qui ont aidés de près ou de loin à réaliser ce modeste travail.*

# SOMMAIRE

Page

## Introduction générale

### Chapitre1: Molécule hôte et invitée

A- Les cyclodextrines.....	1
A.1.Structures et caractéristiques physico-chimiques.....	1
A.2 Applications des cyclodextrines.....	3
A.3.Complexes d'inclusion.....	3
B.L'acide para-aminosalicylique .....	4

### Chapitre2: la modélisation moléculaire

I. La Mécanique Moléculaire (MM).....	7
I.1. Le champ de force.....	7
I.2. L'énergie d'interaction (stérique).....	7
I.3.Les énergies inter et intramoléculaires.....	8
I.3.1Energie d'élongation (stretching).....	8
I.3.2. Energie d'angle ou de flexion (bending) .....	8
I.3.3. Energie de torsion.....	9
I.3.4. Energie d'angle dièdre impropre.....	9
I.3.5. Energie de Van der Waals (VdW).....	10
I.3.6. Energie électrostatique .....	10
I.3.7. Energie des termes croisés.....	10
I.4. Minimisation d'énergie.....	11

### Chapitre3: Les méthodes de calculs

III.1. L'équation de Schrödinger.....	12
III.1.1. Formulation générale.....	12
III.2. l'approximation de born-oppenheimer.....	13
III.3. Méthode HF-SCF.....	15
III.4 Méthode Ab-intio et méthode semi- empiriques.....	17

III.4.1. La méthode ab-initio.....	17
III.4.2.PM3 (parameterized model 3" 1989").....	17
III.5. La théorie de la fonctionnelle de (DFT) .....	18
III.6.Les logiciels de la modélisation moléculaire.....	18
III.6.1. Hyperchem.....	18
III.6.2. Gaussian 03.....	19

### **Chapitre4: Calcul computationnel**

1 .méthode de calcul .....	20
2. Résultats et discussions.....	22
2.1. Structure du complexe d'inclusion $\beta$ -CD/p-ASA .....	22
2.1.1 Par la mécanique moléculaire.....	22
2.1.2. Par la méthode semi empirique: PM3.....	26
2.2. Analyse thermodynamique du processus de complexation de la $\beta$ -CD /p-ASA.....	31
2.3. Structure géométrique.....	32

### **3. Conclusion générale**

#### **Référence bibliographique**

## Liste des tableaux

N°	Titre du tableau	Page
1	<b>Caractéristiques physico-chimiques des principales CDs.</b>	2
2	Les valeurs énergétiques des structures les plus stables du complexe <b>p-ASA1</b> / $\beta$ -CD calculées par la méthode MM +.	26
3	Les valeurs énergétiques des structures les plus stables du complexe <b>p-ASA2</b> / $\beta$ -CD calculées par la méthode MM +.	26
4	Les valeurs énergétiques des structures les plus stables du complexe <b>p-ASA3</b> / $\beta$ -CD calculées par la méthode MM +.	26
5	Les énergies de complexation, les caractéristiques thermodynamiques et HOMO-LUMO calculées par la méthode semi empirique PM3 pour le complexe d'inclusion <b>p-ASA1</b> / $\beta$ -CD.	28
6	Les énergies de complexation, les caractéristiques thermodynamiques et HOMO-LUMO calculées par la méthode semi empirique PM3 pour le complexe d'inclusion <b>p-ASA1</b> / $\beta$ -CD.	29
7	Les énergies de complexation, les caractéristiques thermodynamiques et HOMO-LUMO calculées par la méthode semi empirique PM3 pour le complexe d'inclusion <b>p-ASA1</b> / $\beta$ -CD.	30
8	Les paramètres géométriques du <b>p-ASA1</b> avant et après inclusion dans la B-CD calculés par la méthode PM3.	35
9	Les paramètres géométriques du <b>p-ASA2</b> avant et après inclusion dans la B-CD calculés par la méthode PM3.	36
10	Les paramètres géométriques du <b>p-ASA3</b> avant et après inclusion dans la B-CD calculés par la méthode PM3.	37

**AM1** : Austin Model 1.

**AMBER** : Assisted method building and energy refinement.

**$\beta$  CD** :  $\beta$  cyclodextrine.

**CHARMM** : Chemistry at Harvard macro molecular mechanics.

**DFT** : Théorie de la fonctionnelle de densité.

**DM** : dynamique moléculaire.

**p-ASA** : Acide para-aminosalicylique.

**$E_{\text{stérique}}$**  : Energie stérique.

**$E_{\text{liant}}$**  : la somme des énergies de valence.

**$E_{\text{non liant}}$**  : la somme des énergies VDW, électrostatique et liaison hydrogène.

**$E_{\text{vdw}}$**  : Energie van der waals.

**$E_{\text{lia}}$**  : Energie de liaison.

**$E_{\text{ben}}$**  : Energie d'angle (bending).

**$E_{\text{tor}}$**  : Energie de torsion.

**$E_{\xi}$**  : Energie d'angle dièdre impropre

**$E_{\text{elec}}$**  : Energie électrostatique

**$E_{\text{sb}}$**  : Energie stretching- bending.

**$E_{\text{ts}}$**  : Energie torsion- stretching.

**$E_{\text{bb}}$**  : Energie bending- bending.

**HF** : Hartree-Fock

**MM** : mécanique moléculaire.

**PM3** : Parameterized Model 1.

**H** : L'enthalpie.

**G** : L'enthalpie libre.

**S** : L'entropie.

**$\Delta S$**  : La variation de l'entropie.

**$\Delta H$**  : La variation de l'enthalpie.

**$\Delta G$**  : La variation de l'enthalpie libre.

# INTRODUCTION

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire [1]. La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions.

Le développement important au cours de ces dernières années des moyens informatiques (mémoire plus importante, superordinateurs plus puissants, échange d'information grâce à l'Internet, etc.) a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules.

Ainsi, que ce soit avec des superordinateurs ou de simples ordinateurs de bureau (PC), tout chimiste peut aujourd'hui réaliser une étude plus ou moins exhaustive et précise des systèmes moléculaires grâce à la modélisation moléculaire.

La naissance de logiciels plus conviviaux ces dernières années ont apporté une aide significative au développement de la modélisation moléculaire.

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

L'importance de la modélisation moléculaire dans tous les domaines, nous conduit à utiliser leurs méthodes pour expliquer un phénomène très intéressant biologiquement, c'est le phénomène d'inclusion. Parmi les composés d'inclusion identifiés, ceux des cyclodextrines (CD<sub>s</sub>) occupant une place très importante dans la chimie supramoléculaire.

L'inclusion accompagne des modifications physico-chimiques des molécules invitées et confère aux cyclodextrines un large champ d'application dans des domaines très variés (pharmacie, agriculture, l'industrie...).

L'acide para-aminosalicylique p-ASA est une substance instable et la production rapide du métabolite, le méta-aminophénol toxique, formé par la décarboxylation de p-ASA dans des conditions acides limite son utilisation thérapeutique [2]. La méthode la plus couramment

utilisée pour améliorer les propriétés physico-chimiques des molécules de ce médicament est la préparation de ses complexes d'inclusion avec des cyclodextrines (CD).

Notre travail est une contribution à la stabilité de l'acide para-aminosalicylique moyennant la complexation par la  $\beta$ -CD à partir d'une étude théorique.

Après une introduction, le mémoire est présenté en deux parties :

La première partie comporte trois chapitres liés à une étude bibliographique respectivement sur :

- ❖ La description des molécules utilisées.
- ❖ La modélisation moléculaire.
- ❖ Les méthodes de calculs.

La deuxième partie est consacrée aux calculs computationnels avec résultats et discussions.

Conclusion générale.

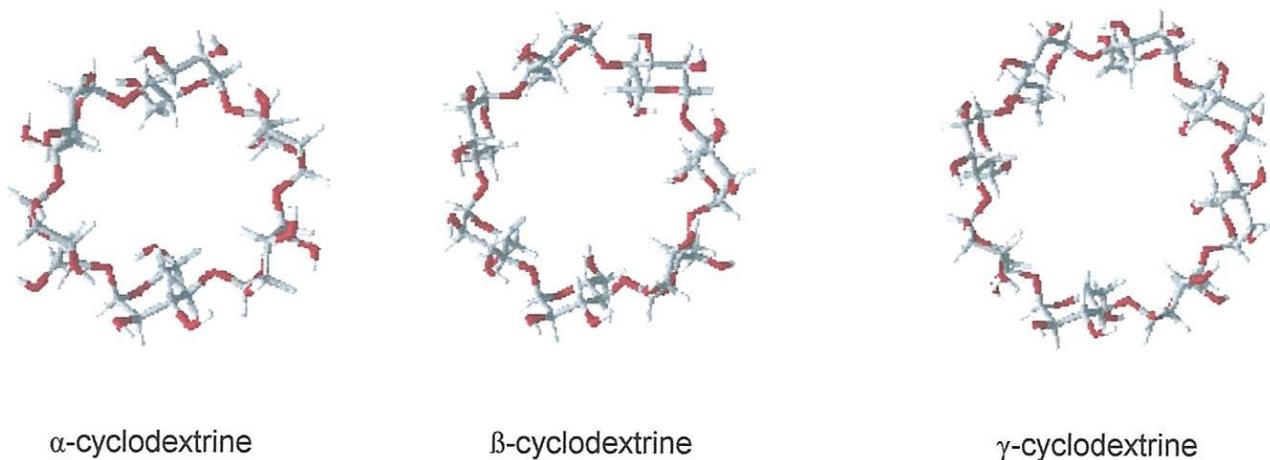
# Chapitre 1

## **Molécules hôte et invitée**

## A- Les cyclodextrine

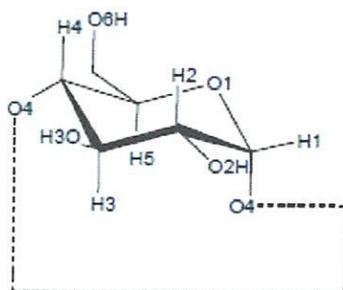
### A.1. Structure et caractéristiques physico-chimiques

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs, obtenues industriellement par la dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransférase, d'origine bactérienne (*Bacillus macerans*, *Alkalophylic bacillus*,...). Les trois CDs les plus fréquemment rencontrées sont l' $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ -CD constituées respectivement de 6, 7 et 8 sous unités D-glucopyranosiques, liées entre elles par des liaisons glycosidiques  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 4) (figure 1).



**Figure 1 : Structure générale des cyclodextrines**

Différentes nomenclatures sont utilisées dans la littérature pour l'appellation des CDs (la  $\beta$ -cyclodextrine se trouve par exemple sous le nom de  $\beta$ -dextrin de Sharding, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglukan, cycloheptaamylose,  $\beta$ -CD, ou C7A). Nous utiliserons le terme de  $\beta$ -CD. Les CDs ont une structure tridimensionnelle en forme de cylindre conique, dont la paroi est constituée par les unités glucoses, en conformation chaise  ${}^4C_1$  [3].



**Figure 2 : Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation  $\alpha$ -1, 4 ou  ${}^4C_1$ .**

Tous les hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3) sont situés sur le côté le plus grand du tronc conique alors que les hydroxyles primaires (OH-6) sont localisés sur le petit côté. La présence de ces groupements hydroxyles sur les deux bords de la couronne confère à la partie extérieure de la CD un caractère hydrophile (surface en contact avec le solvant), alors que l'intérieur de la cavité, tapissée d'atomes d'hydrogène (H-3, H-5, H-6) et de l'oxygène inter-glycosidiques (O-4), est hydrophobe (surface en contact avec la molécule invitée).

De plus, les paires d'électrons non liantes des oxygènes inter-glycosidiques sont dirigées vers l'intérieur de la cavité, y produisant une densité électronique élevée et conférant à la cavité un caractère de *Base de Lewis*.

Les principales caractéristiques structurales et physico-chimiques de l' $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ -CD – CD sont reportées dans le tableau ci-dessous (tableau 1) :

**Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques des principales CDs**

Propriétés	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
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>
Masse atomique (g/mol)	972.85	1134.99	1297.14
Diamètre de la cavité (grand côté-petit côté)	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
[ $\alpha$ ]D 25°C	150 $\pm$ 0,5	162,5 $\pm$ 0,5	177,4 $\pm$ 0,5
Volume approximatif de la cavité (10 <sup>6</sup> pm <sup>3</sup> )	174	262 .4	427
Solubilité (eau, 25°C), g/100ml	14.5	1.85	23.2
Nombre d'unités glucose	6	7	8

## A.2 Applications des cyclodextrines.

Grâce à leur toxicité nulle [4], le champ d'utilisation des cyclodextrines est très large.

De nombreuses applications, qui utilisent en général la capacité complexante des CD avec un grand nombre de molécules invitées organiques, sont décrites dans la littérature. Parmi celles-ci:

- 1–Stabilisateurs de substances sensibles à la lumière et à l'oxygène.
- 2–Stabilisateurs de substances volatiles.
- 3– Catalyseurs chimiques.
- 4–Séparateurs énantiomériques en électrophorèse capillaire, en chromatographie en phase gazeuse, en chromatographie liquide haute performance.
- 5– Modèles d'enzymes artificielles.
- 6– Vecteurs en industrie pharmaceutique (solubilisation, stabilisation, masquage d'effets secondaires, augmentation de la biodisponibilité de principes actifs).
- 7– Stabilisateurs d'arômes dans les industries agroalimentaires.

## A.3.Complexes d'inclusion

En solution aqueuse, la cavité légèrement apolaire est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorisées (interactions polaire-apolaire), et peuvent donc être rapidement substituée par des molécules invitées moins polaires que l'eau (Figure 3)

Les "driving forces" de la formation du complexe sont les gains énergétiques liés à la substitution des molécules d'eau par la molécule invitée.

Le cas le plus fréquent est une stœchiométrie de 1:1. Il existe cependant des stœchiométries de 1:2, 2:1 et 2:2, parfois même des associations plus compliquées.

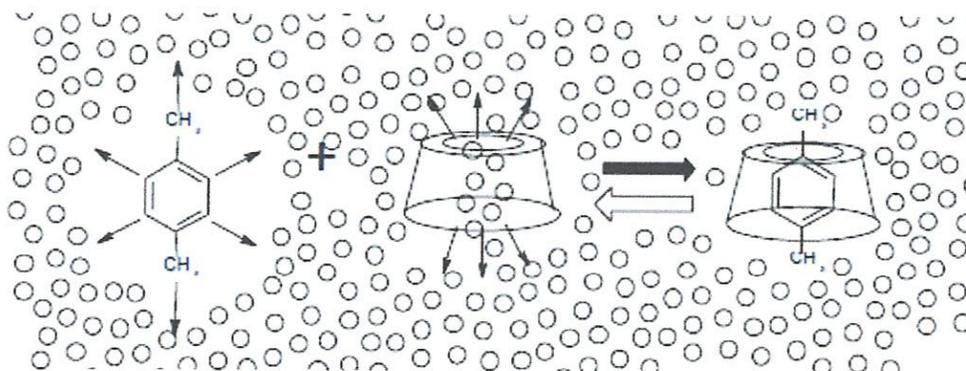
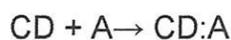


Figure 03 : Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion

La formation du complexe entre la molécule invitée A et la CD, ainsi que la dissociation sont gouvernées par les lois thermodynamiques :



Les conséquences principales de cette interaction sont:

1–Les propriétés spectrales 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 très modifiés.

2–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.

3– La diffusion et la volatilité de la molécule incluse sont fortement diminuées.

4– La molécule invitée initialement hydrophobe devient, sous forme de complexe, hydrophile. Sa mobilité en chromatographie sera changée.

5–La substance complexée se trouve protégée contre tous types de réaction sauf celles avec les hydroxyles de la cyclodextrine.

### **B.L'acide para-aminosalicylique**

L'acide para-aminosalicylique ou acide 4-aminosalicylique, communément appelé **p-ASA**, est un [antibiotique](#) utilisé dans le traitement de la [tuberculose](#). Ce composé organique a été utilisé à partir des [années 1940](#) dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

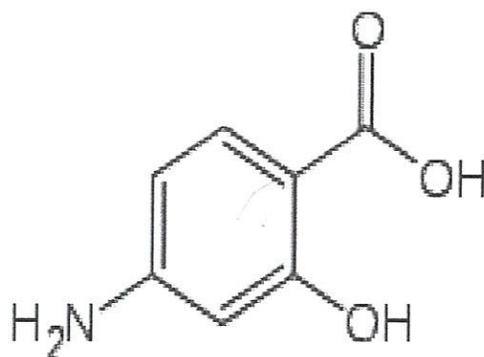


Figure.4. L'acide para-aminosalicylique.

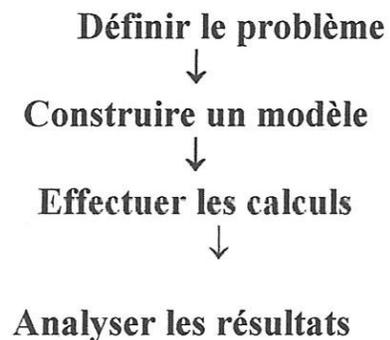
L'acide para-amino-salicylique (p-ASA) a une structure analogue de celle de l'acide para-amino-benzoïque possédant une activité bactériostatique [5].

Il est fréquemment utilisé en combinaison avec des médicaments antituberculeux [6-7]. Le mécanisme d'action p-ASA repose sur sa capacité à inhiber la synthèse de l'acide folique et de prévenir la multiplication des bactéries sans les détruire [5]. Cependant le p-ASA est une substance instable et la production rapide du métabolite, le méta-aminophénol toxiques, formée par la décarboxylation de p-ASA dans des conditions acides, limite son utilisation thérapeutique.

La méthode la plus couramment utilisée pour améliorer les propriétés physico-chimiques des molécules de médicaments est la préparation de ses complexes d'inclusion avec des cyclodextrines (CD).

# Chapitre 2

## La modélisation moléculaire



## INTRODUCTION

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

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. Dans ce mémoire, la mécanique quantique (MQ) et la mécanique moléculaire (MM) nous serviront de support. De nombreux livres<sup>49,50,51</sup> décrivent ces méthodes.

- 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 Schrödinger).

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)

### I. La Mécanique Moléculaire (MM) :

#### I.1) Le champ de force :

L'outil de base de la mécanique moléculaire est :

Le modèle mathématique représentant aussi bien que possible les variations de l'énergie [8-9].

Les champs de force les plus répandus (avec leur domaine d'application) sont :

AMBER (Kollman) : protéines, acides nucléiques

CHARMM (Karplus) : protéines

CVFF (Hagler) : recherche de fréquences de vibration

ECEPP (Scherega): protéines

MM2, MM3, MM4(Allinger) : molécules organiques de petite taille

La fonction d'énergie d'un champ de force décrit les interactions inter et intermoléculaire entre les atomes liés ou non liés [10]. Cette énergie d'interaction dépend seulement des positions des atomes et ne possède aucun sens physique dans l'absolu. Elle permet uniquement la comparaison entre les valeurs de structures semblables.

## I.2. L'énergie d'interaction (stérique)

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

$$E_{\text{stérique}} = E_{\text{liant}} + E_{\text{non liant}} \quad (2-1)$$

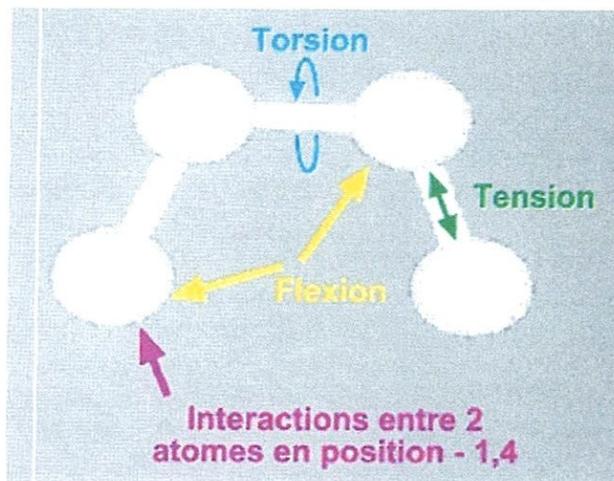
$E_{\text{liant}}$  : est la somme des énergies de valence ( $E_{\text{flexion}}$ ,  $E_{\text{torsion}}$ ,  $E_{\text{liaison}}$ ,  $E_{\text{impropre}}$ ).

$E_{\text{non liant}}$ : est exprimée en fonction de l'énergie de van der Waals (VdW), électrostatique et les interactions liées aux liaisons d'Hydrogènes.

Les champs de force les plus sophistiqués contiennent des termes croisés supplémentaires.

Généralement, l'énergie stérique s'exprime par l'équation(2) :

$$E_{\text{stérique}} = E_{\text{liant}} + E_{\text{non liant}} + E_{\text{croisés}} \quad (2-2)$$

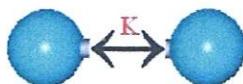


$$E_{\text{potentielle}} = E_l + E_{\theta} + E_{\tau} + E_{\text{vdw}} + E_{el} + E_{\text{liaison}} + E_{\text{contraintes}} \dots$$

Figure : Fonction de l'énergie potentielle intégrant les différentes interactions intramoléculaires.

### I.3. Les énergies inter et intramoléculaires

#### I.3.1. Energie d'élongation (stretching)

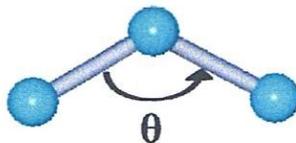


En mécanique moléculaire, la liaison est assimilée à un ressort de constante  $K$ . L'énergie d'élongation de 2 atomes liés d'une distance  $l$ , est basée sur la simplification du développement en série limitée de la loi de Hooke :

$$E_{\text{lia}} = \sum_{\text{liaisons}} k_l (l - l_0)^2 \quad (2-3)$$

$k_l$  représente la force de la liaison (ou raideur du ressort), et  $l_0$ , la valeur de la distance de la liaison à l'équilibre ou au repos. Chaque valeur dépend de la nature des atomes.

#### I.3..2. Energie d'angle ou de flexion (bending)

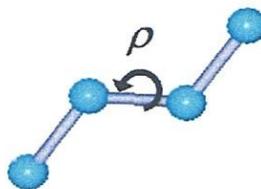


L'énergie de flexion est fonction de l'angle  $\theta$  formé entre trois atomes par rapport à la valeur à l'équilibre (ou au repos)  $\theta_0$  et à la constante de force de flexion selon la loi générale:

$$E_{ben} = \sum_{angles} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (2-4)$$

Où  $\theta$  est l'angle instantané (en°),  $\theta_0$  la valeur à l'équilibre (en°) et  $k_{\theta}$  la constante de force associée (en kcal/mol).

### I.3.3. Energie de torsion

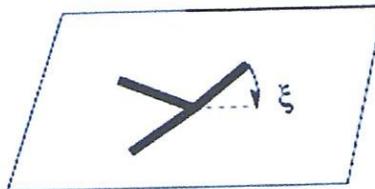


Cette énergie correspond à la rotation d'une liaison selon l'angle dièdre  $\tau$  formé par quatre atomes. Pour reproduire l'énergie de torsion, le champ de force utilise 3 termes d'une série de Fourier :

$$E_{tor} = k_{\rho} [1 - \cos(n\rho - \sigma)] \quad (2-5)$$

La constante de force  $k_{\rho}$  (barrière de rotation) est de l'ordre de 40 à 70 KJ/mol.

### I.3.4. 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 :

$$E_{\xi} = \frac{1}{2} \sum K_{\xi} (\xi - \xi_0)^2 \quad (2-6)$$

où  $\xi$  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  $sp^2$

### I.3.5. Energie de Van der Waals (VdW)

L'énergie de VdW exprime les interactions entre atomes non liées. Elle est répulsive à très courte distance et attractive jusqu'à l'infini.

La fonction de Lennard Jones (L J), dite couramment potentielle est la plus utilisée dans les programmes de modélisation moléculaire.

$$E_{vdw} = \sum \left[ \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} \right] \quad (2-7)$$

$A_{ij}$  : correspond aux paramètres du terme répulsif à courte distance (reflet de la répulsion des nuages électronique).

$B_{ij}$  : est le paramètre du terme attractif à une distance moyenne ( force de dispersion de London, résultant de l'induction et l'attraction de dipôles instantanés ). Les paramètres sont calculés à partir de mesure thermodynamique (chaleur de vaporisation ).

### I.3.6. Energie électrostatique

Suivant les champs de force, l'énergie électrostatique dépend des charges atomiques  $q$ . Pour AMBER, l'énergie électronique est calculée à partir de l'équation

$$E_{elec} = \sum \left[ \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right] \quad (2-8)$$

### I.3.7. Energie des termes croisés

Les termes croisés décrivent les interactions entre les trois premiers termes, c'est pourquoi on les désigne aussi sous le nom de stretching-bending, torsion-stretching, bending-bending.

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

$$E_{sb} = 2.511k_{sb} \left[ (l - l_0) + (l' - l'_0) \right] (\theta - \theta_0) \quad (2-9)$$

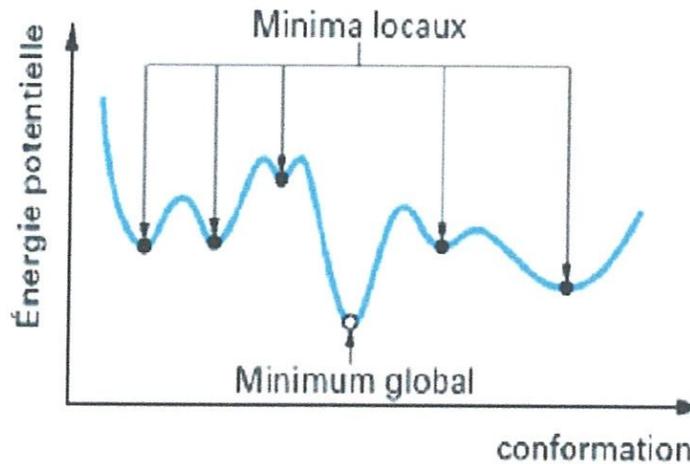
$$E_{ts} = 11.995 \left[ \left( \frac{k_{ts}}{2} \right) (l - l_0) (1 + \cos 3\omega) \right] \quad (2-10)$$

$$E_{bb} = -0.02194k_{bb}(\theta - \theta_0)(\theta' - \theta'_0) \quad (2-11)$$

Où,  $E_{sb}$ ,  $E_{ts}$ ,  $E_{bb}$  représentent les constantes de termes croisés.

#### I.4. Minimisation d'énergie

La fonction d'énergie totale présente de nombreux minima et maxima. Il n'existe pas de méthode mathématique générale qui permette de trouver le minimum global (c'est-à-dire le plus bas) de cette fonction. On emploie donc des méthodes d'analyse numérique qui permettent de trouver des minima locaux.



# Chapitre 3

## Méthodes de calculs

**Les méthodes de calculs utilisés :**

**III-1.L'équation de Schrödinger:**

**III-1-1. Formulation générale:**

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

$$H\Psi = E\Psi \dots\dots(3-1)$$

Où E est l'énergie du système et H est l'opérateur correspondant : 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, E est l'énergie totale.

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

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 :

$$H = - \overbrace{\sum_{k=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2 \cdot m_e} \cdot \nabla_k^2}^1 - \overbrace{\sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A}{r_{kA}}}^2 + \overbrace{\sum_{k=1}^{2n} \sum_{A>k}^{2n} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot r_{kA}}^{3 \text{ et } 4} - \overbrace{\sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2 \cdot M_A} \nabla_A^2}^4 + \overbrace{\sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}}}^5 \dots\dots(3-2)$$

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

4. l'énergie cinétique des noyaux.
5. l'énergie de répulsion électrostatique entre les noyaux.

$\hbar$  est la constante de Planck  $h$  divisée par  $2\pi$ ,  $m_e$  est la masse de l'électron,  $e$  est la charge de l'électron,  $M_A$  est la masse du noyau  $A$ ,  $r_{kA}$  est la distance entre l'électron  $k$  et le noyau  $A$ ,  $R_{AB}$  est la distance entre les noyaux de l'atome  $A$  et de l'atome  $B$  dont les charges nucléaires

Sont respectivement  $Z_A$  et  $Z_B$ .  $\nabla_k^2$ , est le laplacien du  $k^{\text{ième}}$  électron défini de la manière suivante :

$$\nabla_k^2 = \frac{\partial^2}{\partial X_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial Y_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial Z_k^2} \dots \dots (3 - 3)$$

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

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

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

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

$$H = -\sum_{k=1}^{2n} \frac{1}{2} \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{kA}} + \sum_{K=1}^{2n} \sum_{A>K} \frac{1}{r_{KA}} - \sum_{A=1}^N \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A} \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}} \dots \dots (3 - 4)$$

### III.2. L'approximation de Born-Oppenheimer :

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (1) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde  $\Psi$ . Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre

de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux.

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

$$\Psi(r, R) = \Psi_R(r) \cdot \Phi(R) \dots \dots (3-5)$$

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

En écrivant l'hamiltonien  $H$  sous la forme :

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{M_A} \nabla_{r_A}^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}} - \sum_{K=1}^{2n} \frac{1}{2} \nabla_{K}^2 + V(r, R) \dots \dots (3-6)$$

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

$$H_e(r, R) = -\frac{1}{2} \sum_{K=1}^{2n} \nabla_{K}^2 + V(r, R) \dots \dots (7)$$

On peut montrer, moyennant certaines approximations, que si l'on remplace l'expression (5) dans l'équation de Schrödinger, on obtient :

$$H_e(r, R)\Psi_e(r, R) = \varepsilon(R)\Psi_e(r, R) \dots \dots (8)$$

La fonction d'onde  $\Psi_e(r)$  est une fonction propre de l'opérateur électronique  $H_e$  avec la valeur propre  $\varepsilon(R)$ , pour des positions  $R$  des noyaux figés. En résolvant l'équation (8) pour plusieurs positions successives des noyaux, on obtient alors une fonction de  $R$  :

$$U(R) = \varepsilon(R) + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}} \dots\dots (9)$$

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

### III-3- La méthode de Hartree-Fock:

Il nous reste à déterminer comment on peut obtenir les orbitales spatiales  $\phi_i$  servant à construire le déterminant de Slater, celles-ci étant des *orbitales moléculaires* (construites sur une base de fonctions qui reste à déterminer) dans le cas des systèmes polyatomiques. L'énergie moyenne du système s'obtient aisément après quelques manipulations mathématiques sur l'expression générale (8) en utilisant une fonction d'onde  $\Psi$  de la forme Slater. On obtient alors une expression pour l'énergie électronique moyenne (où l'on somme sur les n orbitaux électroniques) :

$$E_e = 2 \sum_{i=1}^n H_{ij} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \dots\dots\dots (3-10)$$

Où :

$$H_{ij} = \int \phi_i^*(1) H \phi_i(1) \cdot dv_1$$

$$J_{ij} = \int \phi_i^*(1) \phi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_i(2) \cdot dv_1 dv_2$$

$$K_{ij} = \int \phi_i^*(1) \phi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_j(1) \phi_i(2) \cdot dv_1 dv_2$$

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

Les intégrales  $J_{ij}$  et  $K_{ij}$  sont respectivement appelées *intégrales de Coulomb* et *intégrales d'échange* ; l'intégrale de Coulomb à un équivalent en mécanique classique, alors que l'intégrale d'échange provient de la nécessité d'antisymétriser la fonction d'onde. Les intégrales de Coulomb et d'échange décrivent les interactions entre électrons.  $J_{ij}$  représente l'interaction coulombienne moyenne entre deux électrons situés dans les orbitales  $\phi_i$  et  $\phi_j$ , sans tenir compte de leur spin. L'intégrale d'échange  $K_{ij}$  réduit l'interaction coulombienne entre deux électrons situés dans les

- Faiblesses : charges partielles, amides pyramidaux, 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  $\pm 0,05\text{\AA}$  angle  $\pm 4\text{\AA}$ .

### **III.5. La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) :**

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

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

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

### **III.6. Le logiciel de la 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.

#### **III.6.1. Hyperchem**

Hyperchem est un logiciel conçu par la société hypercube, il rassemble dans une même interface un ensemble d'outils dédiés à la modélisation moléculaire il possède plus de méthodes

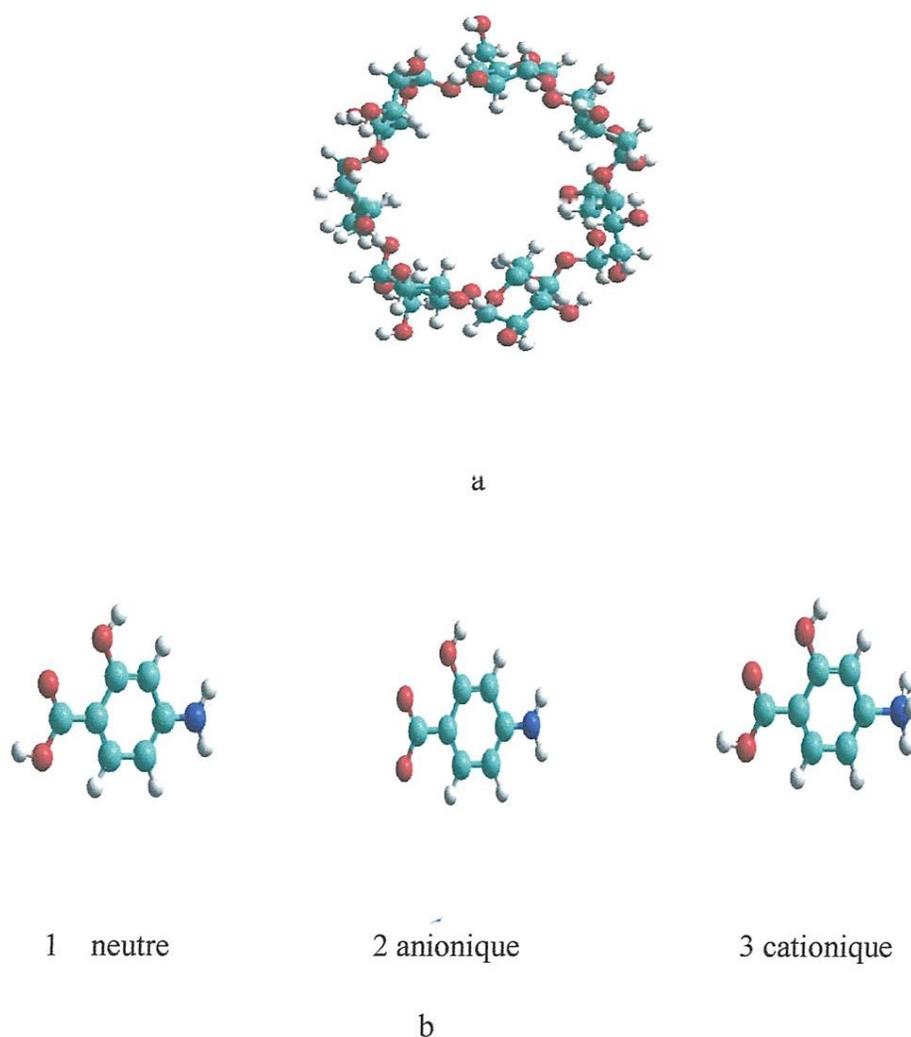
# Chapitre 4

## **Calculs COMPUTATIONNELS**

## 1.méthode de calcul

Tous les calculs ont été effectués en utilisant Hyperchem 7,51 [1] et gaussien 03W version 6.0 [2] respectivement pour les méthodes de mécanique moléculaire et quantique.

La structure initiale de  $\beta$ -CD (Fig.6a) est construite avec CS Chem3D Ultra (version 10, logiciel Cambridge) de la structure cristalline [3] et entièrement optimisée par la méthode PM3, tandis que la structure initiale de l'acide para-aminosalicylique (p-ASA) a été construite par le constructeur du module Hyperchem (Fig.6b) ensuite optimisée avec la méthode B3LYP au niveau 6-31G\* (la charge +1 pour l'espèce cationiques, -1 pour l'espèce anioniques et 0 pour l'espèce neutre du p-ASA).



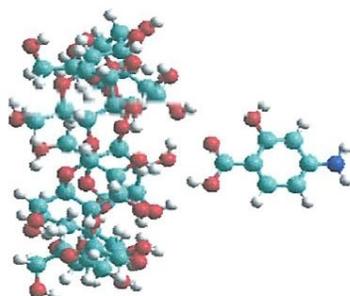
**Fig .6.** Les structures moléculaires de la  $\beta$ -CD (a) et les trois espèces de l'acide para-aminosalicylique (b)

Le modèle d'inclusion; on peut le voir sur la figure. 7. Les atomes d'oxygène glycosidiques de  $\beta$ -CD ont été placés sur le plan XY; leur centre a été défini comme l'origine du système de coordonnées.

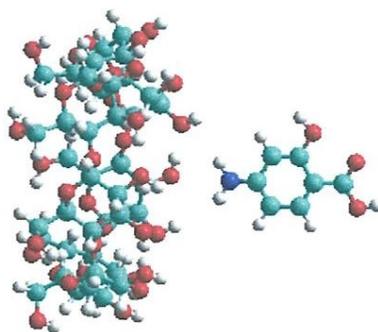
La molécule hôte est placée sur l'axe Z a été autorisée à s'approcher de l'ouverture large de la cavité de la  $\beta$ -CD à une distance de  $15 \text{ \AA}$  qui sépare le plan équatorial de la  $\beta$ -CD et le C6 du p-ASA (Fig. 7). L'inclusion a ensuite été réalisée le long de l'axe Z à  $-15 \text{ \AA}$  avec un pas de  $1 \text{ \AA}$ . Chaque complexe dérivé a été entièrement optimisé sans aucune restriction en utilisant MM+.

Deux orientations ont été envisagées :

- \* groupement COOH vers le centre de masse de  $\beta$ -CD à savoir, le modèle A.
- \* groupement NH<sub>2</sub> orientée vers le centre de masse de  $\beta$ -CD à savoir, le modèle B.



A



**B**

**Figure.7.** structure des configurations des deux modèles A et B.

L'énergie de Complexation des complexes formés de p-ASA et la  $\beta$ -CD est calculée pour la structure d'énergie minimale selon l'équation [4-5] (1).

$$E_{\text{Complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{p-ASA isolé}} + E_{\beta\text{-CD isolé}}) \quad (1-4)$$

## 2. Résultats et analyses

### 2.1. Structure du complexe d'inclusion $\beta$ -CD/p-ASA

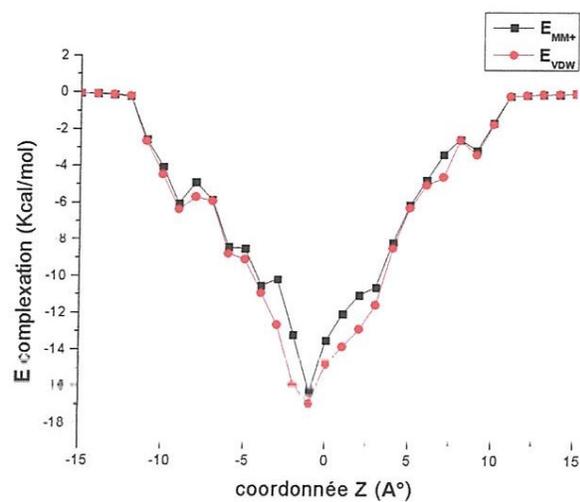
#### 2.1.1 Par la mécanique moléculaire :

Dans cette étude, nous avons considéré seulement les composés d'inclusion de stœchiométrie 01:01 formé entre une molécule de la  $\beta$ -CD et les espèces de p-ASA abréviations (p-ASA1 /  $\beta$ -CD (modèle A), pASA1 /  $\beta$ -CD (modèle B), p-ASA 2 /  $\beta$ -CD (modèle A), p-ASA2 /  $\beta$ -CD (modèle B), p-ASA3 /  $\beta$ -CD (modèle A) et p-ASA3 /  $\beta$ -CD (modèle B) ( 1, 2 et 3 représentent respectivement les espèces neutres, anioniques et cationiques du p-ASA).

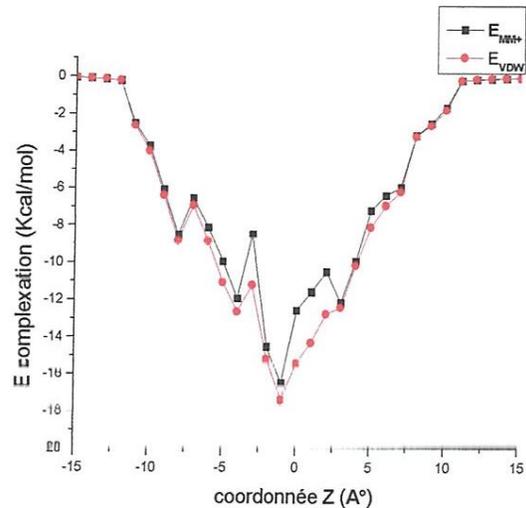
La représentation graphique de l'énergie de complexation en fonction des coordonnées Z donne des courbes différentes pour les deux modèles A et B (Figure 8). Le minimum énergétique dans le modèle (A) est localisé à -1, 0 et -1 Å<sup>°</sup> respectivement pour les espèces 1, 2 et 3 (Fig. 8a, c et e) ; tandis que dans le modèle (B) le minimum énergétique est détecté à -1 Å<sup>°</sup> pour les 3

espèces (Fig. 8b, d et f). La similitude des courbes de complexation et de Van der Waals a été observée. D'après la figure 8 toutes les énergies de complexation sont négatives cela indique que le processus d'inclusion du p-ASA/  $\beta$ -CD est thermodynamiquement favorable.

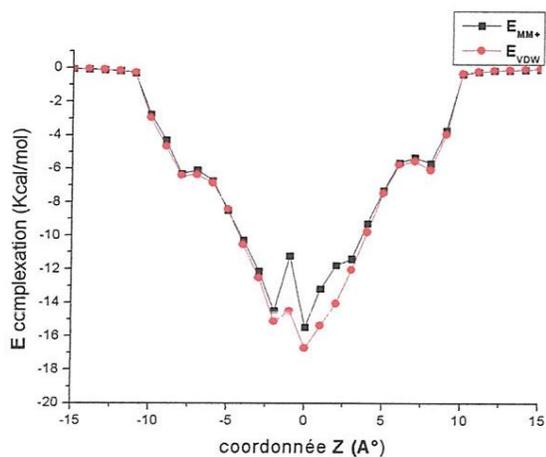
La variation de l'énergie impliquée dans le processus d'inclusion indique que les complexes d'inclusion adoptent une nouvelle géométrie de l'invité à l'intérieur de la cavité afin d'accroître l'interaction de Van Der Waals



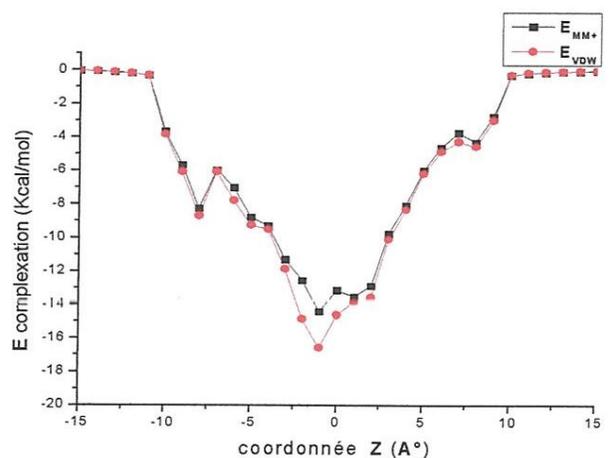
a



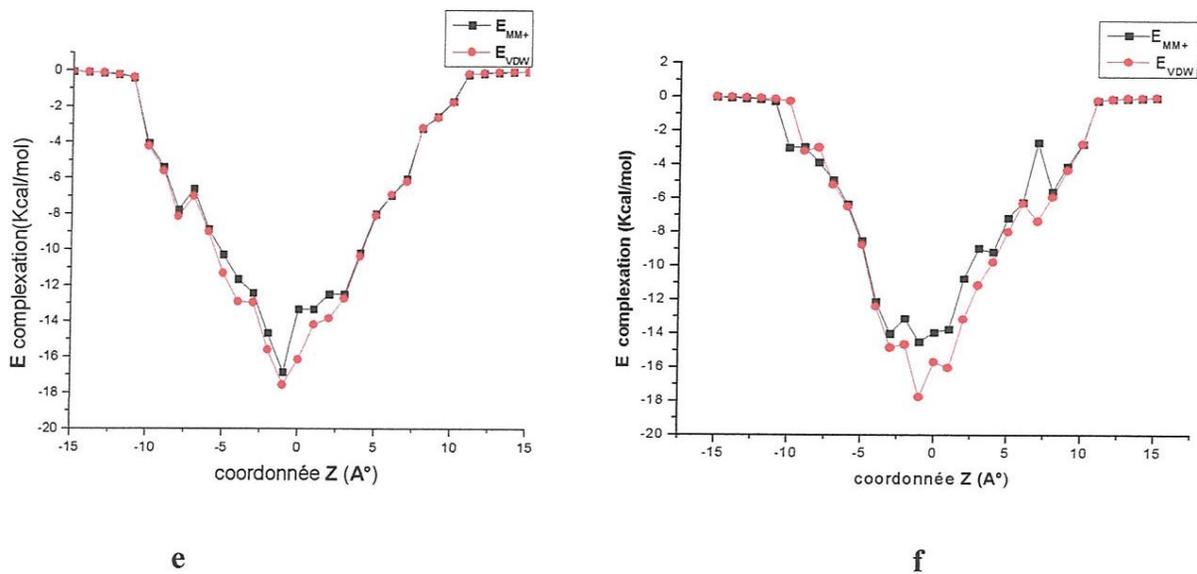
b



c



d



**Fig. 8** Variation de l'énergie de complexation en fonction des coordonnées Z pour les modèles A et B des trois espèces neutre (a, b), anionique (c, d) et cationique (e, f).

Les tableaux 2, 3 et 4 résument Les résultats des structures les plus stables obtenues par MM+. Pour les espèces 2 et 3 les deux réactions de complexations sont en faveur du modèle A et la différence d'énergie des complexes dans les deux modèles correspondent respectivement à -1.03 et -2.35 kcal / mol; tandis que pour l'espèce 1 la réaction de complexations est en faveur du modèle B et la différence d'énergie des complexes dans les deux modèles correspondent à -0.17 kcal / mol.

La similitude des résultats de l'interaction VdW et l'énergie de complexation est une indication que les forces responsables de la stabilité des complexes d'inclusion p-ASA /  $\beta$ -CD sont les interactions de VdW.

## **Conclusion**

Les résultats trouvés par la MM+ montrent que le complexe de l'espèce (p-ASA3 /  $\beta$ -CD) cationique du modèle A est le plus stable car il possède une énergie de complexation la plus basse.

**Tableau 2.** Les valeurs énergétiques des structures les plus stables du complexe p-ASA1 / $\beta$ -CD calculées par la méthode MM +.

<u>NEUTRE</u>	pASA1	$\beta$ -CD	p-ASA1 / $\beta$ -CD modèle A	p-ASA1 / $\beta$ -CD modèle B
<b>MM+</b>				
E (Kcal/mol)	9.36	229.22	222.27	222.10
$\Delta E$ (Kcal/mol)			-16.31	-16.48
<b>VDW</b> (Kcal/mol)	8.49	106.46	98.01	97.55
$\Delta VDW$ (Kcal/mol)			-16.94	-17.40

**Tableau 3.** Les valeurs énergétiques des structures les plus stables du complexe p-ASA2 / $\beta$ -CD calculées par la méthode MM +.

<u>ANIONIQUE</u>	pASA2	$\beta$ -CD	p-ASA2 / $\beta$ -CD modèle A	p-ASA2 / $\beta$ -CD modèle B
<b>MM+</b>				
E (Kcal/mol)	8.90	229.22	222.66	223.69
$\Delta E$ (Kcal/mol)			-15.46	-14.43
<b>VDW</b> (Kcal/mol)	8.01	106.46	97.76	97.90
$\Delta VDW$ (Kcal/mol)			-16.71	-16.57

**Tableau 4.** Les valeurs énergétiques des structures les plus stables du complexe p-ASA3 / $\beta$ -CD calculées par la méthode MM +

<u>CATIONIQUE</u>	pASA3	$\beta$ -CD	p-ASA3 / $\beta$ -CD modèle A	p-ASA3 / $\beta$ -CD modèle B
<b>MM+</b>				
E (Kcal/mol)	9.74	229.22	222.12	224.47
$\Delta E$ (Kcal/mol)			-16.84	-14.49
<b>VDW</b> (Kcal/mol)	8.85	106.46	97.56	97.77
$\Delta VDW$ )			-17.75	-16.84

### 2.1.2 Par la méthode semi empirique: PM3

Les interactions intermoléculaires et les liaisons hydrogène ne peuvent pas être estimées avec précision par la MM+, car cette méthode ne traite pas explicitement les électrons [6], Pour cela nous avons fait des calculs quantiques par la méthode semi empirique (PM3) afin de nous aider à avoir une compréhension plus profonde.

Les calculs semi-empiriques (PM3) ont été effectués à partir des structures ayant des énergies de complexation minimale obtenues dans l'étude précédente (MM+). Les énergies de complexation AE des complexes obtenus peuvent refléter les structures de stabilisation après complexation.

Les structures obtenues par la méthode PM3 sont illustrées sur la Fig.9. Les résultats de calculs sont donnés dans les tableaux 5, 6 et 7.

Contrairement à l'étude par la MM+, pour les espèces 2 et 3 les énergies de complexation sont en faveur du modèle B et la différence d'énergie des complexes dans les deux modèles correspondent respectivement à -1.64 et -0.71 kcal / mol; tandis que pour l'espèce 1 le résultat est similaire à celui de la MM+ la réaction de complexation est en faveur du modèle B et la différence d'énergie des complexes dans les deux modèles correspondent à - 0.64 kcal / mol.

**Tableau.5.** Les énergies de complexation, les caractéristiques thermodynamiques et HOMO-LUMO calculées par la méthode semi empirique PM3 pour le complexe d'inclusion p-ASA1/  $\beta$ -CD.

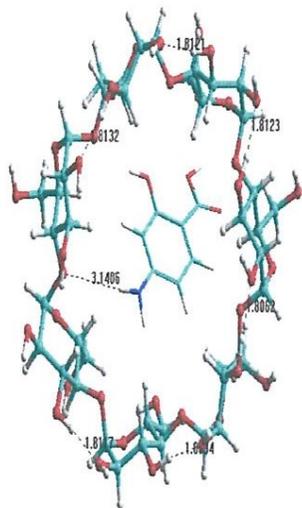
<u>NEUTRE</u>	p-ASA1	$\beta$ -CD	p-ASA1/ $\beta$ -CD modèle A	p-ASA1/ $\beta$ - CD modèle B
<b>PM3</b>				
E (Kcal/mol)	-109.86	-1457.10	-1575.04	-1575.68
$\Delta E$ (Kcal/mol)			-8.08	-8.72
H° (Kcal/mol)	-17.36	-667.31	-691.02	-695.36
$\Delta H^\circ$ (Kcal/mol)			-6.35	-10.69
G° (Kcal/mol)	-46.30	-788.48	-832.12	-827.64
$\Delta G^\circ$ (Kcal/mol)			2.66	7.14
S° (Kcal/mol )	97.04	406.38	458.71	458.21
$\Delta S^\circ$ (Kcal/mol )			-44.70	-45.13
HOMO (ev)	-10.68	-10.39	10.61	10.63
LUMO (ev)	-1.21	1.46	-2.57	-0.64
HOMO-LUMO (ev )	-9.47	-11.85	-8.04	-9.99
$\mu$ (Debye)	5.30	7.34	9.30	9.93

**Tableau.7.** Les énergies de complexation, les caractéristiques thermodynamiques et HOMO-LUMO calculées par la méthode semi empirique PM3 pour le complexe d'inclusion p-ASA3/  $\beta$ -CD.

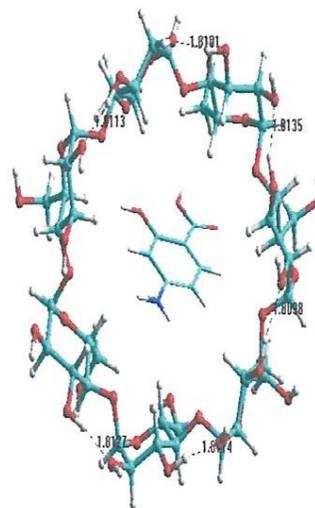
CATIONIQUE	p-ASA3	$\beta$ -CD	p-ASA3/ $\beta$ -CD modèle A	p-ASA3/ $\beta$ -CD modèle B
<b>PM3</b>				
E (Kcal/mol)	-123.00	-1457.10	-1624.67	-1626.31
$\Delta E$ (Kcal/mol)			-44.57	-46.21
H° (Kcal/mol)	-40.70	-667.31	-747.87	-750.18
$\Delta H^\circ$ (Kcal/mol)			-39.86	-42.17
G° (Kcal/mol)	-67.64	-788.48	-880.53	-884.15
$\Delta G^\circ$ (Kcal/mol)			-24.41	-28.03
S° (Kcal/mol )	92.33	406.38	444.96	449.35
$\Delta S^\circ$ (Kcal/mol )			-53.75	-49.36
HOMO(ev)	-10.69	-10.39	-10.55	-10.46
LUMO(ev)	-1.21	1.46	-2.18	-1.75
HOMO-LUMO(ev)	-9.48	-11.85	-8.37	-8.71
$\mu$ (Debye)	14.08	7.34	15.08	15.96

**Tableau.6.** Les énergies de complexation, les caractéristiques thermodynamiques et HOMO-LUMO calculées par la méthode semi empirique PM3 pour le complexe d'inclusion p-ASA2/  $\beta$ -CD.

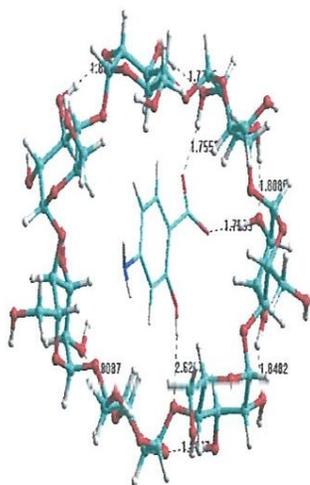
<u>ANIONIQUE</u>	p-ASA2	$\beta$ -CD	p-ASA2/ $\beta$ - CD modèle A	p-ASA2/ $\beta$ -CD modèle B
<b>PM3</b>				
E (Kcal/mol)	50.40	-1457.10	-1430.53	-1430.94
$\Delta E$ (Kcal/mol)			-23.83	-24.24
H° (Kcal/mol)	152.49	-667.31	-536.75	-537.93
$\Delta H^\circ$ (Kcal/mol)			-21.93	-23.11
G° (Kcal/mol)	122.9	-788.48	-670.91	-672.45
$\Delta G^\circ$ (Kcal/mol)			-5.33	-6.87
S°(Kcal/mol )	99.20	406.38	449.97	453
$\Delta S^\circ$ (Kcal/mol )			-55.61	-52.58
<b>HOMO</b> (ev)	-3.27	-10.39	-0.66	-2,05
<b>LUMO</b> (ev)	0.79	1.46	0.21	0.08
<b>HOMO-LUMO</b> (ev)	-4.06	-11.85	-0.87	-2.13
$\mu$ (Debye)	8.20	7.34	11.27	10.71



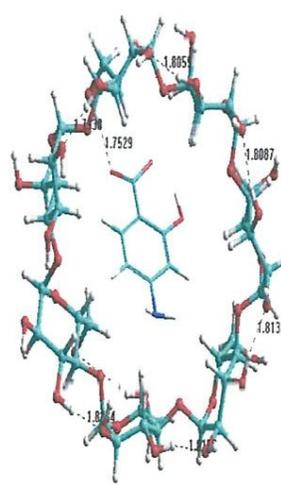
a'



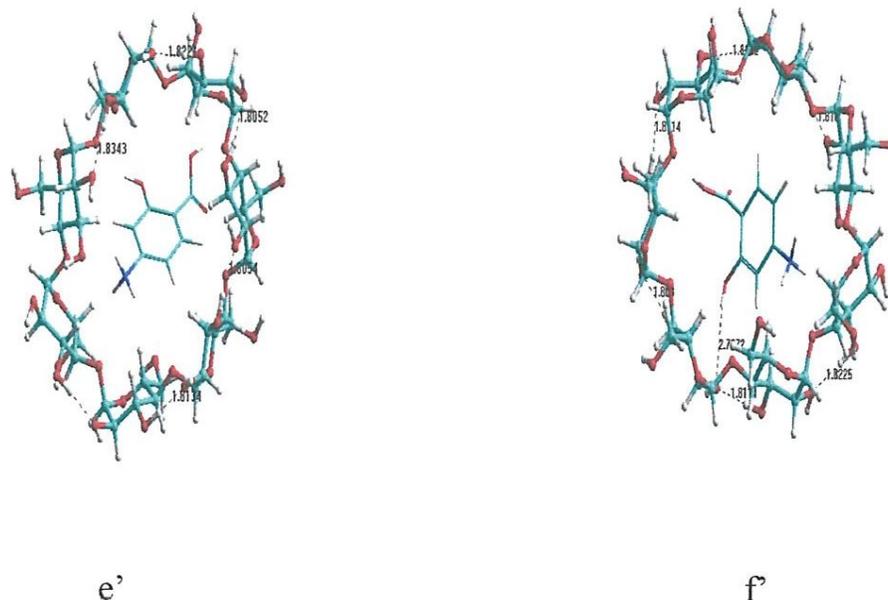
b'



c'



d'



**Fig. 9** Les structure du p-ASA/  $\beta$ -CD) obtenues par PM3 pour les modèles A et B des trois espèces neutre (a', b'), anionique (c', d') et cationique (e', f'). Les liaisons hydrogènes sont indiquées par des pointillés.

## 2.2 Analyse thermodynamique du processus de complexation de la $\beta$ -CD /p-ASA

Le calcul des paramètres thermodynamique a été réalisé à 1 atm et à 298,15 K par PM3. La variation d'enthalpie ( $\Delta H$ ), l'enthalpie libre ( $\Delta G$ ) et la contribution de l'entropie ( $\Delta S$ ) sont donnés dans les tableaux 5, 6 et 7. Les réactions de complexation de p-ASA avec  $\beta$ -CD sont exothermiques car les variations d'enthalpie sont négatives. Et les variations d'enthalpie négative, indiquent que les processus d'inclusion sont enthalpiquement favorable dans la nature.

D'autre part, la variation d'enthalpie pour le modèle B pour les trois espèces est plus négative que celle du modèle A, qui est certainement attribuable à l'interaction de Van der Waals.

La variation d'entropie ( $\Delta S$ ) des modèles A et B pour les trois espèces est également négative, cela signifie que le processus de complexation donne des systèmes ordonnés.

Les variations de l'enthalpie libre sont négatives pour les deux modèles A et B des espèces 2 et 3, cela implique que le processus de formation des complexes d'inclusion du p-ASA2/  $\beta$ -CD et p-ASA3/  $\beta$ -CD est spontané et thermodynamiquement favorable. Ce résultat confirme les observations expérimentales [2]. Pour l'espèce 1 (p-ASA1/  $\beta$ -CD) les variations de l'enthalpie libre sont positives,

cela indique que la formation du complexe à l'état neutre à la température ambiante n'est pas favorable.

L'écart énergétique ( $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ ) est un indice important pour caractériser la stabilité [7]. Les complexes ayant un écart plus grand, ont tendance à avoir une plus grande stabilité, pour cela nous avons étudié la structure électronique des complexes dans les deux modèles pour les trois espèces en utilisant la méthode semi empirique PM3.

Les résultats sont rapportés dans les tableaux 5, 6 et 7. En fait, avec l'augmentation de l'écart ( $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ ) pour les complexes formés du modèle B, nous présentons une nouvelle confirmation que complexes d'inclusion du p-ASA /  $\beta$ -CD sont plus stables lorsque l'invité pénètre dans la cavité de la  $\beta$ -CD par le groupement NH<sub>2</sub>.

Enfin, à partir de l'étude semi-empirique PM3, nous avons remarqué que les valeurs des moments dipolaires augmentent lorsque le p-ASA entre dans la cavité hydrophobe de la  $\beta$ -CD. L'augmentation de la polarité est une indication de la formation des complexes d'inclusion du p-ASA avec la  $\beta$ -CD.

## Conclusion

1-D'après les résultats obtenus par la méthode semi empirique PM3, les complexes d'inclusion formés entre le p-ASA avec la  $\beta$ -CD sont tous favorables.

2- la forme cationique de l'espèce 3(p-ASA3/  $\beta$ -CD) du modèles (B) est la plus stable car elle présente une énergie de complexation la plus basse. Ce résultat a été confirmé par les observations expérimentales.

### 2.3. STRUCTURE GEOMETRIQUE.

-Pour l'espèce 1(p-ASA1 /  $\beta$ -CD) il n'y'a aucune interaction entre l'invité et la  $\beta$ -CD (Fig.9 a;b).

-Pour l'espèce 2(p-ASA2 /  $\beta$ -CD) modèle A, il y'a formation de 3 liaisons hydrogène: La première liaison est établie entre le H(15) du groupement OH de p-ASA2 et l'oxygène glycosidique O(66) de la  $\beta$ -CD dont la distance est de 2.62 Å. La deuxième liaison est formée entre le O(9) de COO et le H(144) de la  $\beta$ -CD de distance égale à 1.75 Å (Fig.9 c) ; tandis que la troisième liaison est formée entre le deuxième atome d'oxygène(8) de COO et le H(141) de la  $\beta$ -CD de distance 1.075 Å. Dans le modèle B il y'a une seule liaison entre le O (9) de la fonction acide COO et le H(137) de la

$\beta$ -CD avec une distance égale à  $1.75 \text{ \AA}$  (Fig9d.).

-Pour l'espèce 3 (p-ASA3 /  $\beta$ -CD) modèle A., il n'y'a aucune interaction entre l'invité et la  $\beta$ -CD (Fig9e.).

Pour le modèle B il y'a une seule liaison entre le H(19) du groupement OH et l'oxygène (74) de la  $\beta$ -CD avec une distance égale à  $2.76 \text{ \AA}$  (Fig.9f).

A partir des résultats obtenus dans les tableaux 8, 9 et 10, nous avons constaté que la structure géométrique du p-ASA après complexation est complètement modifiée. Cette altération est très importante surtout au niveau des angles dièdres pour les deux modèles A et B qui sont soumises à une grande distorsion pour adopter une conformation spécifique conduisant à la formation des complexes les plus stables.

**Tableau.8** Les paramètres géométriques du p-ASA1 avant et après inclusion dans la B-CD calculés par la méthode PM3.

<u>NETRE</u>	<b>p-ASA1</b>	<b>p-ASA1/ <math>\beta</math> -CD modèle A</b>	<b>p-ASA1/ <math>\beta</math> -CD modèle B</b>
	<b>PM3</b>	<b>PM3</b>	<b>PM3</b>
<u>LIAISON (A°)</u>			
$C_1 - C_2$	1.48	1.47	1.48
$C_1 - C_7$	1.40	1.40	1.39
$C_2 - H_{12}$	1.09	1.10	1.10
$C_3 - O_{10}$	1.36	1.35	1.36
$C_5 - N_{11}$	1.39	1.42	1.42
$C_7 - O_9$	1.21	1.22	1.21
$O_{10} - H_{15}$	0.94	0.96	0.95
$N_{11} - H_{16}$	0.98	0.99	1.00
<u>ANGLE (°)</u>			
$C_2 - C_1 - C_3$	117.95	119.03	119.01
$C_1 - C_7 - O_9$	126.74	125.30	129.22
$C_3 - O_{10} - H_{15}$	108.67	108.59	108.55
$O_9 - C_7 - O_8$	110.35	113.87	115.87
$C_5 - N_{11} - H_{16}$	120.07	112.32	111.89
$C_4 - C_5 - N_{11}$	120.04	120.17	119.78
<u>TORSION (°)</u>			
$C_1 - C_2 - C_6 - C_5$	0.00	2.62	2.68
$C_6 - C_5 - N_{11} - H_{16}$	0.00	4.94	5.37
$C_2 - C_1 - C_7 - O_9$	0.00	178.05	108.55
$C_1 - C_3 - O_{10} - H_{16}$	180	0.67	173.43
$H_{13} - C_4 - C_3 - O_{10}$	0.00	0.32	0.06

**Tableau.9** Les paramètres géométriques du p-ASA2 avant et après inclusion dans la B-CD calculés par la méthode PM3.

<u>ANIONIQUE</u>	<b>p-ASA2</b>	<b>p-ASA2/ <math>\beta</math> -CD modèle A</b>	<b>p-ASA2/ <math>\beta</math> -CD modèle B</b>
	<b>PM3</b>	<b>PM3</b>	<b>PM3</b>
<u>LIAISON (Å°)</u>			
$C_1 - C_2$	1.39	1.39	1.38
$C_1 - C_7$	1.54	1.52	1.51
$C_2 - H_{12}$	1.09	1.10	1.10
$C_3 - O_{10}$	1.36	1.36	1.35
$C_5 - N_{11}$	1.41	1.43	1.43
$C_7 - O_9$	1.25	1.26	1.25
$O_{10} - H_{15}$	0.95	0.95	0.97
$N_{11} - H_{16}$	0.98	0.99	0.99
<u>ANGLE (°)</u>			
$C_2 - C_1 - C_3$	117.10	117.61	118.79
$C_1 - C_7 - O_9$	117.58	118.99	120.51
$C_3 - O_{10} - H_{15}$	107.32	107.49	107.14
$O_9 - C_7 - O_8$	121.88	121.14	121.04
$C_5 - N_{11} - H_{16}$	120.05	111.24	110.94
$C_4 - C_5 - N_{11}$	119.84	119.82	120.09
<u>TORSION (°)</u>			
$C_1 - C_2 - C_6 - C_5$	0.00	2.35	0.32
$C_6 - C_5 - N_{11} - H_{16}$	0.00	153.81	162.90
$C_2 - C_1 - C_7 - O_9$	0.00	32.35	12.43
$C_1 - C_3 - O_{10} - H_{16}$	180	162.10	4.27
$H_{13} - C_4 - C_3 - O_{10}$	0.00	3.42	1.18

**Tableau.10** Les paramètres géométriques du p-ASA3 avant et après inclusion dans la B-CD calculés par la méthode PM3

<u>CATIONIQUE</u>	p-ASA3	p-ASA3/ $\beta$ -CD modèle A	p-ASA3/ $\beta$ -CD modèle B
	PM3	PM3	PM3
<u>LIAISON (Å)</u>			
$C_1 - C_2$	1.39	1.38	1.38
$C_1 - C_7$	1.49	1.49	1.49
$C_2 - H_{15}$	1.10	1.10	1.10
$C_3 - O_{10}$	1.34	1.35	1.35
$C_5 - N_{11}$	1.47	1.47	1.47
$C_7 - O_9$	1.21	1.21	1.21
$O_{10} - H_{19}$	0.95	0.95	0.95
$N_{11} - H_{12}$	1.00	1.00	1.01
<u>ANGLE (°)</u>			
$C_2 - C_1 - C_3$	118.68	119.52	119.79
$C_1 - C_7 - O_9$	128.75	126.52	127.62
$C_3 - O_{10} - H_{19}$	110.05	109.73	109.16
$O_9 - C_7 - O_8$	116.40	117.91	118.64
$C_5 - N_{11} - H_{12}$	109.36	110.40	110.14
$C_4 - C_5 - N_{11}$	118.74	118.20	119.10
<u>TORSION (°)</u>			
$C_1 - C_2 - C_6 - C_5$	0.01	3.19	0.28
$C_6 - C_5 - N_{11} - H_{12}$	120.21	1.90	95.30
$C_2 - C_1 - C_7 - O_9$	179.98	50.95	80.91
$C_1 - C_3 - O_{10} - H_{19}$	179.99	165.84	155.42
$H_{13} - C_4 - C_3 - O_{10}$	0.01	3.91	1.52

# Conclusion générale

Dans ce travail nous avons étudié théoriquement les complexes d'inclusion du p-ASA avec le  $\beta$ -CD en utilisant la mécanique moléculaire et la méthode semi empirique PM3.

Tout d'abord nous avons fait une étude par la MM pour localiser le minimum énergétique global des complexes d'inclusion p-ASA /  $\beta$ -CD pour les deux modèles.

Les résultats trouvés par la MM+ montrent que le complexe de l'espèce cationique (p-ASA<sup>3+</sup> /  $\beta$ -CD) du modèle A est le plus stable car il possède une énergie de complexation la plus basse.

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

1- D'après les résultats obtenus par la méthode semi empirique PM3, les complexes d'inclusion formés entre le p-ASA avec le  $\beta$ -CD sont tous favorables car les énergies de complexation sont négatives.

2- Contrairement aux résultats obtenus par la MM, la forme cationique de l'espèce 3(p-ASA<sup>3+</sup> /  $\beta$ -CD) du modèle B est la plus stable car elle présente une énergie de complexation la plus basse. Ce résultat a été confirmé par les observations expérimentales.

De plus l'étude thermodynamique montre que les réactions de complexation de p-ASA avec  $\beta$ -CD sont exothermiques car les variations d'enthalpie sont négatives. Et les variations d'enthalpie négative, indiquent que les processus d'inclusion sont thermodynamiquement favorables dans la nature.

## Références bibliographiques

- [1] Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc.
- [2] Gaussian 03, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh.2003.
- [3] Chem3D Ultra (version 10, logiciel Cambridge
- [4] Madi fatiha, Khatmi.D.E, Largate.L. *Orbital* 2009, 1(1) 26-37
- [5] Nouar Leila, Haiahem Sakina, Abdelazize Bouhadiba, Madi Fatiha, Lagrate Leila *Journal of Molecular Liquids* 160 (2011) 1–7
- [6] T.A. Halgren, *J. Comput. Chem.* 20 (1999) 730–748.
- [7] M. Karelson, V.S. Lobanov, R. Katrizky, *Chem. Rev.*96 (1996) 1027-1043.