

M/540.798

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La
Recherche Scientifique

M 540.077

Université de Guelma

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

Mémoire de fin d'études
Master II



Spécialité : Chimie physique et analytique

N/S

Présenté par :

Dehamchia Sihem.

Zekri khaoula.

Etude théorique des interactions des complexes d'inclusion
de l'albendazole avec les cucurbites n urils

Sous la Direction du :

Pro. NOUAR Leila

JUIN 2015

Remerciements

Nous remercions en premier lieu Dieu de nous avoir donné le courage et la volonté pour réaliser ce travail.

Nous tiennons à exprimer nos remerciements à madame **NOUAR LEILA** professeur à l'Université de GUELMA, pour nous avoir proposé ce sujet, et pour avoir dirigé cette mémoire. nous exprimons toute nos reconnaissance pour nous avoir initié et accompagné tout au long de nos travail de recherche et pour la confiance qu'il nous accordée durant cette période de mémoire passées sous sa responsabilité. Ses compétences, sa rigueur scientifique et sa disponibilité n'ont cessé de me motiver pour l'accomplissement de ce travail. Il a également été d'un précieux conseil pour répondre à mes diverses interrogations et pour la rédaction de ce mémoire.

Nous remercions Monsieur **KHATMI DJAMEL EDDINE**, Directeur du Laboratoire De chimie Computationnelle et Nanoparticule (**LCCN**), de nous avoir offert l'opportunité de réaliser ce mémoire au sein de son équipe et pour sa qualité humaine.

Dédicaces

*En signe d'amour, de gratitude et de respect, je dédie ce
modeste travail*

A mes très chers parents : Hocine Et Hafsia

*À ma chère mère qui n'a jamais épargné un effort pour
m'aider et*

M'encourager

*À mon chère père qui a été toujours près de moi, pour
m'écouter et me soutenir puisse ce travail exprimer le
respect et l'amour que je vous porte*

*A mon frère Youssef. A Mes Sœurs Alima, Zina, Khawla,
Soumia et Bouchra Et*

Leurs maries

A toute ma grande famille

A mon très chère binôme :Khawla.

*A tous mes amis, et spécialement : Imen, Selma, Khadija,
Soufir, Bouchra El Rahmu.*

ET MON MARI :

Hamza

Dédicaces

*En signe d'amour, de gratitude et de respect, je dédie ce
modeste travail*

*A mes très chers parents : Hocine Et Fatima
À ma chère mère qui n'a jamais épargné un effort pour
m'aider et
M'encourager*

*À mon chère père qui a été toujours près de moi, pour
m'écouter et me soutenir puisse ce travail exprimer le
respect et l'amour que je vous porte*

*A mes frères Amar, Adél, Et Youssef. A Mes sœurs Oulfa,
Kenza, Imen et Radia Et*

*Leurs maries et leurs enfants : Lokman, Mohamed,
Abdelwaheb*

, A toute ma grande famille

A mon très chère binôme : Sihem.

*A tous mes amis, et spécialement : Wissam, Soumia, Khadija,
Amina, Bouchra.*

ET MON MARI :

Raouf

SOMMAIRE :

Liste des abréviations	I
Liste des figures	III
Liste des tableaux.....	V

Partie théorique : ETAT DE L'ART

Chapitre I : LES COMPLEXES D'INCLUSION

Introduction	01
I.1- Définition et généralités	03
I.2- Synthèse des cucurbiturils	04
I.3- Propriétés physico-chimiques générales des cucurbiturils	06
I.3.1- Taille des cucurbiturils	06
I.3.2-Propriétés physico-chimiques	07
I.3. 3-Propriétés d'encapsulation	07
I.4- Applications des cucurbiturils	07
I.4.1- Utilisation en catalyse	08
I.4.2- Encapsulation de principes actifs.....	08
I.4.3-Molécules hôtes supramoléculaires	09
II. L'albendazole	09
II.1 Structure	09
II.2Propriétés physiques et chimiques	10
II.2,1Propriétés physiques	10
II.2. 2 Solubilité	10
II.2.3 Propriétés physiques et chimiques	10
II.3 Propriétés pharmaceutiques	10
II.1 Formation d'un complexe d'inclusion.....	11
II.2- Les interactions non-covalentes	12
II.2.1 Les forces électrostatiques	12
II.2.1.1. Les interactions ioniques	12

II.2.1.2 Les interactions de Van der Waals	12
II.2.1.2.1 Effet de Keesom (interactions dipôle/dipôle)	12
II.2.1.2.2 Effet d'induction de Debye (interactions dipôle/dipôle induit).....	13
III.1.2.3 Effet de dispersion de London (interactions dipôle induit/dipôle induit).....	13
II.2.2 Les liaisons hydrogène	13
II.2.3 Les interactions hydrophobes	14
II.3 Pré-requis pour la formation des complexes.....	14
II.3.1-Facteur stérique... ..	14
II.3.2 Polarité et charge.....	15
II.4 Conséquences de la complexation.....	15

Chapitre II : LES METHODES DE CHIMIE QUANTIQUE

II.1 Introduction	18
La théorie de la fonctionnelle de la densité DFT.....	18
II.2. Objectif	19
II.3. Approximations en DFT	20
a. Approximation locale de la densité (LDA)	20
b. L'approximation du gradient généralisé (GGA)	20
c. Fonctionnelles hybrides pour le calcul moléculaire	21
II.4. La fonctionnelle B3LYP	21
II.5 Bases d'orbitales atomiques	21
II.6. Les Orbitales Frontières HOMO-LUMO	22
II.7. L'analyse NBO (Natural bond orbital).....	23
II.8. Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO).....	24

Partie calculs

Chapitre III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.1 Introduction.....	26
III.2 Méthodologie de calculs.....	26
III.3 Résultats et discussions.....	29
III.3.1 Recherche conformationnelle.....	29
III.3.2 L'énergie de complexation des complexes CB[n]/ ABZ	30
III.3.3. Charges et propriétés électroniques.....	34
III.3.4. Changements des moments dipolaires	39
III.3.5. Structures géométriques.....	39
III-3.6. Analyse NBO.....	44
III.3.7 Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO)/ calcul par la méthode DFT	
Conclusion générale.....	52

ANNEXE

Résumé

Dans cette optique, nous nous sommes inspirés d'une étude expérimentale qui porte sur la proposition d'un modèle d'inclusion du complexe l'Albendazole / cucurbiturils (ABZ/ CB [n]) dans une solution aqueuse. D'après cette étude basée sur les techniques spectrales RMN, il a été confirmé la formation du complexe d'inclusion avec une stœchiométrie 1:1. Cependant, les résultats ne peuvent pas expliquer clairement la nature des liaisons intermoléculaires impliquées dans la formation de ce dernier. Ainsi, en complément de ces résultats, nous avons fait une étude théorique basée sur la théorie de la fonctionnelle de densité pour donner une géométrie définitive du complexe d'inclusion.

Mots clés : CB[n], Albendazole (ABZ) , DFT , NBO.

Abstract

In this context, we drew an experimental study to examine the proposal of a model of inclusion complex Albendazole / cucurbiturils (ABZ / CB [n]) in an aqueous solution . According to this study based on spectral techniques NMR , it was confirmed the formation of the inclusion complex with a stoichiometry of 1: 1 . However, the results can not clearly explain the nature of intermolecular bonds involved in the formation of the latter. Thus, in addition to these results , we made a theoretical study based on density functional theory to give a final geometry of the inclusion complex .

Keywords: CB [n], Albendazole (ABZ) , DFT , NBO .

Liste des abréviations :

- CB[n] : Cucurbit- n- uril (n unités glycosurie).
- Å : Angstrom.
- CB[5] : Cucurbite [5] uril.
- CB[6] : Cucurbite[6]uril.
- CB[7] : Cucurbite[7] uril.
- CB[8] : Cucurbite [8] uril.
- CB[10] : Cucurbite [10] uril.
- CD : Cyclodextrine.
- M : Masse molaire.
- V : Volume de la cavité.
- ABZ : Albendazole.
- D : Donneur d'hydrogène.
- A : Accepteur d'hydrogène.
- UV : Ultraviolet.
- RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.
- DFT : Density Functional Theory.
- HF : Hartree Fock.
- Ψ : fonction d'onde .
- LDA : Approximation locale de la Densité .
- GGA : Approximation du Gradient Généralisé .
- PBE : Perdew, Burke et Ernzerhof.
- B3LYP :Beck couplé avec la corrélation fonctionnelle Lee, Yang, et Parr .
- LCAO : Combinaisons Linéaires d'Orbitales Atomiques .
- HOMO : La plus haute orbitale moléculaire occupée.

LUMO : la plus basse orbitale moléculaire vacante.

NBO : Natural Bond Orbital.

GIAO : Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge .

STO : Orbitales de Type Slater.

PCM : Modèle Polarisée de Continuum.

LISTE DES FIGURES

N°	Titre	Page
Figure I.1	Schéma explicative de la cavité des cucrbit-n-uril	03
Figure I.2	Structures géométriques des CB[n].	04
Figure I.3	Schéma de la préparation générale de CB[6]	05
Figure I.4	Procédé générale de préparation du polymère de Behrend	05
Figure I.5	Dimensions des CB[n]	06
Figure I.6	Schéma de la Cyclo-addition dipolaire catalysée par le CB6.	08
Figure I.7	Le noyau de benzimidazole.	09
Figure I.8	Formule de l'albendazole	10
Figure I.9	Complexe d'inclusion CB[7]/BZH ⁺	11
Figure II.1	Les structures géométriques de ABZ(a) ;CB[6](b) et CB[8] optimisées par DFT(B3LYP/6-31G(+)	23
Figure III.1	Les structures géométriques de ABZ (a), CB [6] (b) et CB [8] (c) optimisées par DFT (B3LYP/6-31G(+)).	27
Figure III.2	Les deux orientations de ABZ (a) et (b) respectivement pour les Complexes C1 et C2.	28
Figure III.3	L'énergie totale du conformère b (C ₁₃₄ N ₁₃₆ C ₁₃₇ O ₁₃₉) en fonction de l'angle de torsion calculée par la méthode DFT (B3LYP/6-31G (+)).	29
Figure III.4	Géométries des Complexes C1 e C2 optimisées avec la méthode B3LYP / 6-31G (+) dans l'eau.	33
Figure III.5	Géométries des Complexes C'1 et C'2 optimisées avec la méthode B3LYP/6-31G (+) dans l'eau.	34

LISTE DES FIGURES

Figure.III.6	Les structures géométriques de ABZ (a, a'), CB [6] (b) et CB [8] (b') numérotées.	36
Figure.III.7	Orbitales frontières HOMO et LUMO respectivement pour les complexes C1 (ABZ/ CB [6]) (a), (b) et C'1(ABZ/ CB [8]) (a'), (b') dans l'eau.	38
Figure.III.8	Les structures géométriques de CB [6] (a) avant et après complexation dans les complexes C1(b) et C2(c) dans l'eau.	41
Figure.III.9	Les structures géométriques de CB [8] (a') avant et après complexation dans les complexes C'1(b') et C'2(c') dans l'eau.	42
Figure.III.10	Les structures géométriques des complexes C1 et C2 dans l'eau optimisés par la méthode NBO. Les liaisons hydrogènes sont données en pointillés	46

Liste des tableaux

N°	Titre de tableau	page
Tableau I.1	Dimensions et propriétés physiques des CB[n].	06
Tableau III.1	Caractéristiques énergétiques et résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode DFT évaluées aux niveaux B3LYP/6-31G(+) des deux complexes C1 et C2 obtenus à partir de ABZ / CB[6] dans le vide et dans l'eau.	31
Tableau III.2	Caractéristiques énergétiques et résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode DFT évaluées aux niveaux B3LYP/6-31G(+) des deux complexes C'1 et C'2 obtenus à partir de ABZ / CB [8] dans le vide et dans l'eau.	32
Tableaux III. 3	Les charges atomiques de ABZ isolé et dans les complexes C1 et C2 dans l'eau obtenus par le calcul DFT//(NBO)	35
Tableaux III. 4	Les charges atomiques de ABZ isolé et dans les complexes C'1 et C'2 dans l'eau obtenus par le calcul DFT//(NBO).	35
Tableau III.5	Les distances entre les atomes de CB [6] avant et après complexation dans les complexes C1 et C2 dans l'eau.	40
Tableau III.6	Les distances entre les atomes de CB [6] avant et après complexation dans les complexes C1 et C2 dans l'eau.	40
Tableau III. 7	Paramètres géométriques de ABZ avant et après inclusion dans CB [6] pour les complexes C1 et C2 dans l'eau calculés par la méthode B3LYP/6-31G(+).	43
Tableau III. 8	Paramètres géométriques de ABZ avant et après inclusion dans CB [8] pour les complexes C'1 et C'2 dans l'eau calculés par la méthode B3LYP/6-31G(+).	44

Liste des tableaux

Tableau III.9	Orbitales donneuses et accéptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour les complexes C1 et C2 dans l'eau.	46
Tableau III.10	Orbitales donneuses et accéptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour les complexes C'1 et C'2 dans l'eau.	47
Tableau III.11	Les déplacements chimiques (ppm) de ABZ isolé et dans le complexe C1 calculés par la méthode des orbitales atomiques invariantes (GIAO).	48
Tableau III.12	Les déplacements chimiques (ppm) de ABZ isolé et dans le complexe C'1 calculés par la méthode des orbitales atomiques invariantes (GIAO).	49

PARTIE 1

ETAT DE L'ART

CHAPITRE I

LES COMPLEXES D'INCLUSION

INTRODUCTION
GENERALE

Introduction :

La chimie supramoléculaire est un domaine interdisciplinaire de la science impliquant les caractéristiques chimiques, physiques et biologiques des assemblages moléculaires ayant une plus grande complexité que les molécules individuelles [1]. Elle étudie les structures des systèmes qui résultent des interactions intermoléculaires de deux ou plus entités chimiques.

Une définition bien adaptée à cette discipline a ainsi été donnée par Jean-Marie Lehn : la chimie supramoléculaire est alors définie comme « la chimie des assemblages de molécules et des liaisons intermoléculaires » ou « la chimie au delà de la molécule individuelle ».

Contrairement à chimie traditionnelle qui met l'accent sur la liaison covalente, la chimie supramoléculaire examine les interactions non-covalentes entre les molécules [2]. Ces interactions sont de types les liaisons hydrogène, dipôle-dipôle, dipôle-ion, les interactions hydrophobes et van der Waals [3,4].

Avec la chimie supramoléculaire, il devient possible de faire franchir aux substances synthétiques une nouvelle étape de la complexité qui caractérise le milieu vivant. Dès lors, les scientifiques n'ont eu pour but que de concevoir des systèmes mimant ces interactions en "*designant*" des hôtes synthétiques capables de se lier sélectivement avec des molécules invitées dans le but de former des structures supramoléculaires ou des complexes d'inclusion parfaitement définis.

De nombreuses études expérimentales et théoriques ont été réalisées ces dernières années pour mieux prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires des systèmes supramoléculaires. Une combinaison entre les approches, expérimentale et théorique, s'est avérée très efficace dans la résolution des problèmes liés à la formation des complexes d'inclusions.

Communément l'hôte est une molécule de grande taille (enzymes, composés cycliques, ...) capable de stabiliser un invité (du simple cation monoatomique jusqu'à la protéine ou la chaîne d'un polymère). Les assemblages supramoléculaires ainsi formés ont été judicieusement décrits par Donald Cram [5] comme « des complexes composés d'au minimum deux molécules ou ions s'arrangeant mutuellement dans une unique structure stabilisée par des forces intermoléculaires ».

Dans le but d'investir ce domaine de la chimie supramoléculaire, nous nous sommes proposé d'étudier le phénomène d'inclusion de l'Albendazole dans la cavité des Cucurbit- n -urils.

Ainsi, le mémoire sera divisé en trois chapitres.

-Dans le premier chapitre, nous donnerons quelques définitions des acteurs du sujet à savoir l'abendazole(ABZ), les cucurbit- n - urils (CB[n]) et un bref aperçu sur les complexes d'inclusion.

-Le deuxième chapitre sera consacré à la description des différentes méthodes de calculs utilisées.

-Dans Le troisième chapitre nous présenterons en détails la méthodologie suivie, les résultats obtenus ainsi que leur discussion pour les complexes d'inclusion de ABZ/ CB[n].

Ce mémoire se terminera par une conclusion générale.

I.1- Définition et généralités :

Le terme cucurbituril (CB_n) concerne une famille de composés macrocycliques synthétiques comprenant un nombre *n* d'unités glycoluril (*n* variant entre 5 et 10). Ces molécules en forme de couronne sont préparées par une réaction de condensation du glycoluril 1 et du formaldéhyde en conditions acides.

Les cucurbiturils sont généralement écrites comme cucurbit [n]uril, où *n* est le nombre d'unités de glycoluril. Deux abréviations courantes sont CB, ou simplement CB[*n*] (**Figure I.1**).

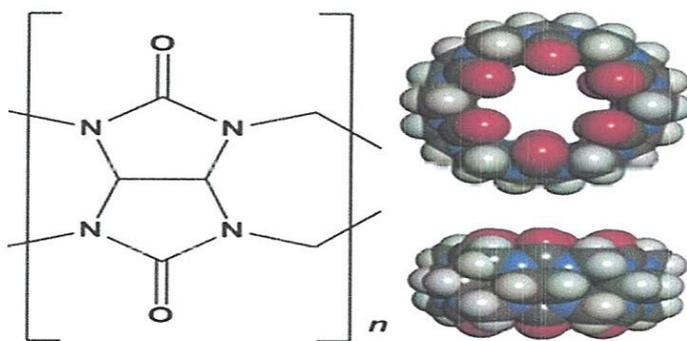


Figure I.1: Schéma explicative de la cavité des cucurbit- *n*- urils.

Ils ont été baptisés ainsi par analogie de forme avec la citrouille, fruit de la famille des cucurbitacées. Ces composés possèdent une cavité hydrophobe et deux portails identiques constitués par des groupements carbonyle qui leur confèrent des propriétés intéressantes : la cavité hydrophobe peut en effet être un site d'inclusion pour des composés apolaires, alors que les groupements carbonyle polaires des fonctions urée peuvent être engagés dans des liaisons de Van der Waals et des liaisons hydrogène.

La structure unique et les propriétés de reconnaissance font des cucurbiturils des candidats de choix pour le développement de récepteurs et la construction d'édifices moléculaires et d'architectures supramoléculaires.

Ces composés sont particulièrement intéressants pour les chimistes, parce qu'ils sont des hôtes convenables pour un éventail d'espèces neutres et cationiques. Les dimensions de cucurbiturils sont généralement à l'échelle de la taille ~ 10 Å. Par exemple, la cavité de cucurbituril a une hauteur $\sim 9,1$ Å, un diamètre extérieur $\sim 5,8$ Å, et un diamètre intérieur de $\sim 3,9$ Å.

Contrairement aux cyclodextrines qui ont été largement explorées au siècle dernier, l'utilisation des cucurbiturils en chimie supramoléculaire n'a débuté que dans les années 1990, grâce aux travaux pionniers des équipes de Mock, Buschmann et Kim. L'intérêt pour ces composés s'est accru dans les années 2000 avec la préparation de nouveaux analogues de taille différente tels que les CB [5], CB [6], CB[7], CB[8] et CB[10], (**Figure I.2**). La synthèse d'analogues de cucurbiturils différemment substitués a également été développée.

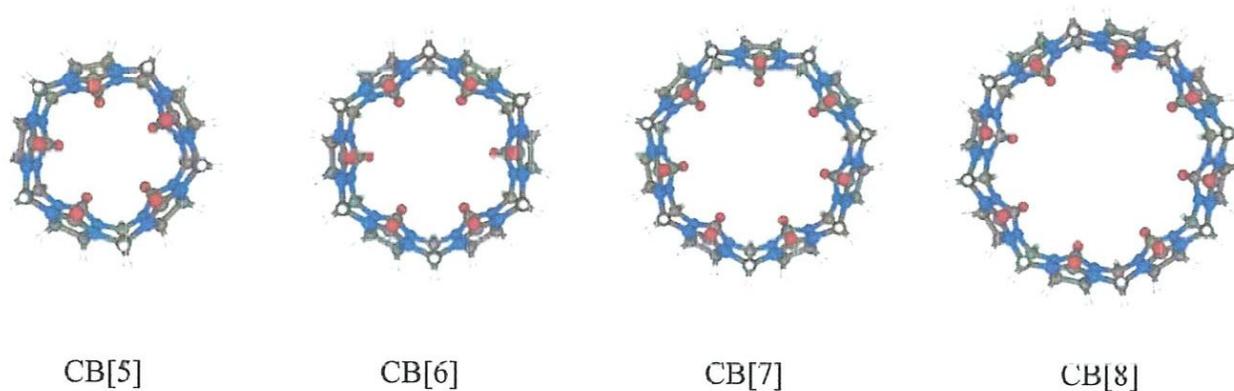


Figure I.2 : Structures géométriques des CB[n].

I.2- Synthèse des cucurbiturils :

Les cucurbiturils sont des oligomères cycliques constitués d'unités glycoluril. Le glycoluril **1** est un bicyclic préparé avec un rendement de 80 %, en une étape par une réaction de condensation d'1 équivalent de glycoluril **3** et de 2 équivalents d'urée **4** en milieu acide à 85 °C (**Figure.I.3**). [6]

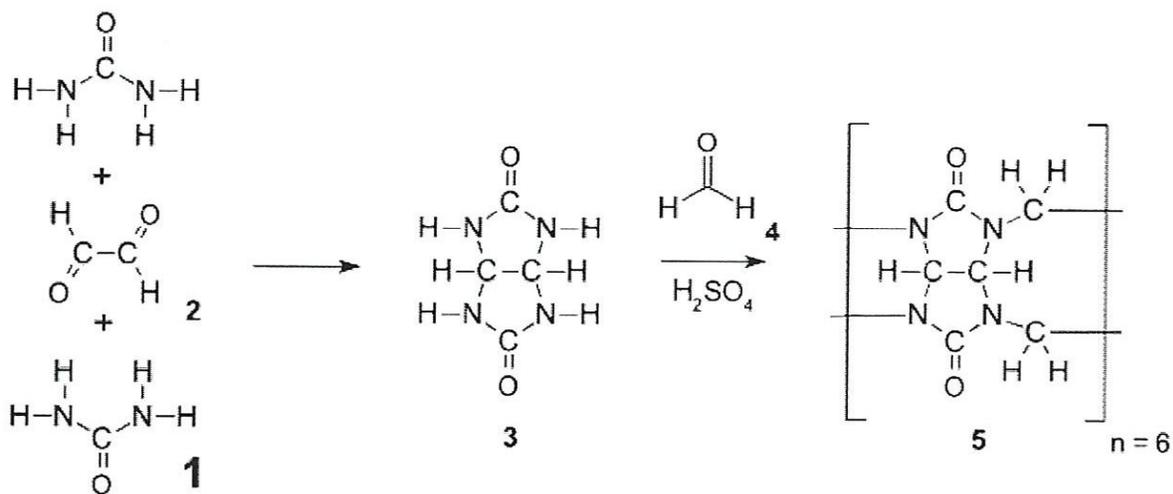


Figure I.3 : Schéma de la préparation générale de CB[6].

En 1905, Behrend [7] décrit que la condensation du glycoluril **1** en présence d'un excès de formaldéhyde en milieu acide génère un polymère après une série de précipitations (**Figure I.4**) mais leur structure n'a pas été élucidée jusqu'à 1981. A ce jour, les cucurbiturils composés de 5, 6, 7, 8, et 10 unités de répétition ont tous été isolés, qui ont des volumes des cavités internes de 82, 164, 279, 479, et 870 Å respectivement. Un cucurbituril composé de neuf unités de répétition n'a pas encore été isolé. Autres capsules moléculaires communs qui partagent une forme moléculaire similaire avec les cucurbiturils comprennent les cyclodextrines, les calixarènes et les pillararènes.

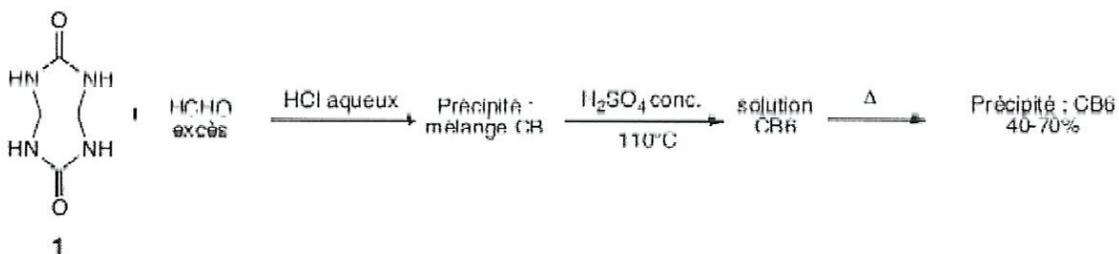


Figure I.4 : Procédé général de préparation du polymère de Behrend.

I.3- Propriétés physico-chimiques générales des cucurbiturils :

I.3.1- Taille des cucurbiturils :

Les différents cucurbiturils (CB [5] à CB [10]) présentent une hauteur commune de 9,1 Å, mais leur largeur équatoriale (diamètre de la cavité interne) varie de façon évidente avec la taille de la couronne. Les diamètres internes et ceux des portails augmentent d'environ 1,5 Å en passant à l'homologue supérieur. Les portails d'accès à la cavité hydrophobe sont plus étroits de 2 Å par rapport à la cavité elle-même, ce qui confère un caractère constrictif à la couronne et qui produit une réelle barrière stérique pour l'association et la dissociation d'éléments dans la couronne. [8] A titre de comparaison, la taille de la cavité des CB[6], CB[7] et CB[8] est semblable à celle des α -, β - et γ -cyclodextrines . Le tableau I.1(et la figure I.5) résume quelques caractéristiques des différents cucurbiturils.

Tableau I.1 : Dimensions et propriétés physiques des CB[n].

	M(g.mol ⁻¹)	a (Å)	b (Å)	c (Å)	d (Å)	V.cavité (Å ³)	Solubilité dans l'eau (mM)
CB [5]	830	13,1	4.4	2.4	9.1	82	20-30
CB [6]	996	14,4	5.8	3.9	9.1	164	0.018
CB [7]	1163	16	7.3	5.4	9.1	279	20-30
CB [8]	1329	17,5	8.8	6.9	9.1	479	<0,01
CB[10]	1661	18,7-21	10.7-12.6	9-11	9.1	870	-

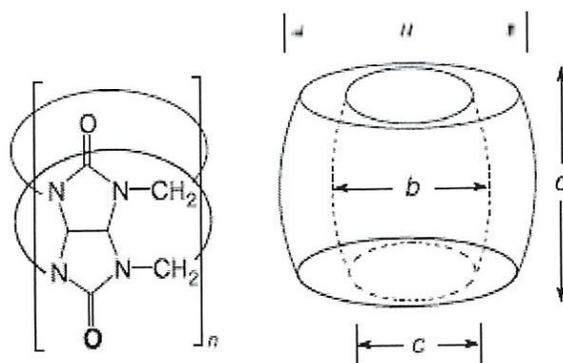


Figure I.5 : dimensions des CB[n].

I.3.2-Propriétés physico-chimiques :

La faible solubilité des cucurbiturils limite leur utilisation. En effet, le CB[6] et le CB[8] sont pratiquement insolubles dans l'eau ($< 10^{-5}$ M) alors que le CB[5] et le CB[7] le sont modestement ($2,3 \cdot 10^{-2}$ M, ce qui est comparable à la solubilité des α -cyclodextrines qui est de $1,6 \cdot 10^{-2}$ M).

De la même façon que sur une fonction urée, les groupements carbonyle des portails des cucurbiturils sont des bases faibles : le pKa de l'acide conjugué du CB[6] est de 3,02. Il en résulte que la solubilité des CB[5-8] augmente considérablement dans l'acide concentré (61 mM pour le CB[6] dans HCOOH/H₂O:1/1, 60 mM pour le CB[5], 700 mM pour le CB[7] et 1,5 mM pour le CB[8] dans l'acide chlorhydrique 3 M).

Tous les cucurbiturils sont solubles dans des solutions aqueuses qui contiennent des ions métalliques alcalins. En effet, les ions Na⁺ par exemple, en se liant au niveau des portails constitués par les groupements carbonyles des fonctions urée, permettent de solubiliser ces composés dans des solutions alcalines.

Par ailleurs, les CB [5] à CB [7] ont une stabilité thermique très élevée : des études par chauffage jusqu'à 370°C n'ont montré aucune dégradation. A l'inverse, les CB [8] et CB [10] se dégradent, à haute température, en analogues plus petits (CB [5] à CB [7]).

I.3. 3-Propriétés d'encapsulation :

a) Thermodynamique de complexation :

Le CB[6] est une base faible protonable en milieu moyennement acide. Ainsi, lorsque les études de complexation sont menées en milieu acide fort (par exemple HCOOH/H₂O:1/1), le proton (H⁺) entre en compétition avec l'invité.

b) Interactions des cucurbiturils avec des composés organiques positivement chargés.

I.4- Applications des cucurbiturils :

Les propriétés de reconnaissance et de complexation des cucurbiturils les ont amenés à être utilisés dans un certain nombre d'applications chimiques et biologiques. Quelques exemples sont rapportés à titre non exhaustif.

I.4.1- Utilisation en catalyse :

Un des défis de la chimie supramoléculaire consiste en la mise au point de catalyseurs. Mock et son équipe ont montré que le CB6 était idéal pour cet objectif, en raison de la présence de ses deux portails, qui peuvent potentiellement reconnaître deux ions ammonium formant ainsi un complexe termoléculaire capable de rapprocher et d'orienter convenablement les substrats en vue d'une réaction chimique [9].

La catalyse par le CB[6] de la cycloaddition dipolaire entre un azide **52** et un alcyne **53**, une réaction classique de la chimie "click" permettant de former le noyau triazole **54**, a été rapportée (figure I.6).

Les auteurs montrent qu'en présence de CB6, la réaction est hautement sélective et sa vitesse est accélérée d'un facteur $5,5 \cdot 10^4$ par comparaison à la réaction bimoléculaire.

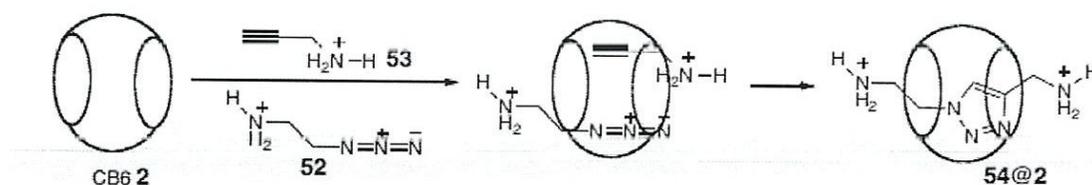


Figure I.6 : Schéma de la Cyclo-addition dipolaire catalysée par le CB[6].

I.4.2- Encapsulation de principes actifs :

La haute stabilité thermique, l'absence de toxicité ou de cytotoxicité[9]. et la grande affinité des cucurbiturils pour des composés organiques en font des candidats de choix pour des applications biomédicales. Des études ont récemment révélé que les cucurbiturils montrent de bons résultats en tant que "véhicules" pour la libération retardée d'anticancéreux à base de platine, d'antituberculeux, [10] d'anesthésiques [11] et de fongicides agricoles [12].

Par ailleurs, il a également été démontré qu'ils sont de bons stabilisants pour des médicaments comme la ranitidine[13] ou l'oméprazole [14].

Dans le domaine pharmaceutique, les cucurbiturils ont un avenir prometteur, comme "véhicules" de principes actifs pour des applications ciblées et non toxiques.

I.4.3-Molécules hôtes supramoléculaires :

Les Cucurbiturils sont des molécules d'accueil efficaces dans la reconnaissance moléculaire et avoir une affinité particulièrement élevée pour les composés chargés positivement ou cationiques. Constantes élevées d'association avec des molécules chargées positivement sont attribués aux groupes carbonyle qui bordent chaque extrémité de la cavité et peuvent interagir avec des cations de la même façon pour couronner éthers. L'affinité des cucurbiturils peut être très élevée.

II. L'albendazole :

II.1 Structure :

Les benzimidazoles (**Albendazole**, **Fenbendazole** et **Oxfendazole**) présentent tous une structure bicyclique comprenant un noyau benzène associé à un hétérocycle imidazole. Un hétérocycle imidazole est composé de cinq chaînons dont 2 Azotes (Figure.6).

Les différentes molécules qui en dérivent proviennent de l'ajout sur les Carbones 2 ou 5 de divers substituants. La majorité des substitutions se réalisent sur C5 par un groupement carbamate. Les produits sont alors dénommés les benzimidazoles méthylcarbamates. Dans ce cas, R2 est un groupement $\text{-NH-CO}_2\text{-CH}_3$ [15].

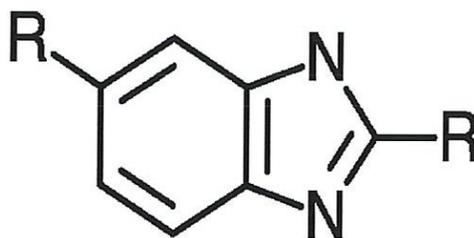


Figure I.7 : le noyau benzimidazole.

L'albendazole est : le N (propylthio-5, benzimidazolyl) 2, carbamate de méthyle ou le méthyl [5-(propylthio)-1H-benzimidazol-2-yl] carbamate (Figure I.8). Il a été découvert en 1976 par Theodorides et col[16].

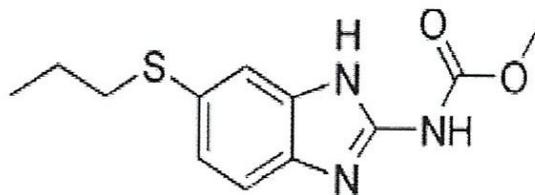


Figure I .8 : Formule de l'albendazole.

II.2 Propriétés physiques et chimiques :

II.2.1 Propriétés physiques :

L'albendazole se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche.

II.2. 2 Solubilité :

L'albendazole est apolaires donc lipophiles et pratiquement insolubles dans l'eau, sa solubilité est de 0.2 mg/ml.

II.2.3 Propriétés physiques et chimiques :

Le noyau possède une structure doublement aromatique, il est donc très stable. La fonction carbamate méthylcarbammates est, en revanche, facilement hydrolysable ce qui diminue sa stabilité [17]. La fonction basique la plus importante est portée par l'atome d'Azote en position 3 (pKa=7,8). L'albendazole est une base de force moyenne. Leur utilisation se fera donc sous forme de base [15].

Cette molécule a une importance non seulement en médecine vétérinaire mais aussi en médecine humaine.

II.3 Propriétés pharmaceutiques :

L'albendazole est un dérivé de benzimidazole avec un large spectre d'activité contre les parasites helminthes humains et animaux. Plus récemment, ABZ a été montré pour présenter une activité anti-tumorale significative. Son application clinique en tant qu'agent anti-cancer est limitée par sa faible solubilité aqueuse (0,2 mg / ml dans l'eau à 25 °C) et, par conséquent, il est mal et irrégulièrement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Cette propriété limite son utilisation contre les infections et dans le traitement des helminthiases systémiques [18-20].

Pour palier

aqueuse du ABZ telles que la préparation de dispersions solides, l'encapsulation dans les cyclodextrines (CD) [21,22] et les cucurbiturils CB[n].

II.1 Formation d'un complexe d'inclusion :

De part leurs structures et leurs cavités les CB[n] peuvent former des complexes d'inclusion avec un grand nombre de molécules (neutres, chargées, polaires ou apolaires).

Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat). La molécule « invitée » est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule « hôte » (Figure.I.9).

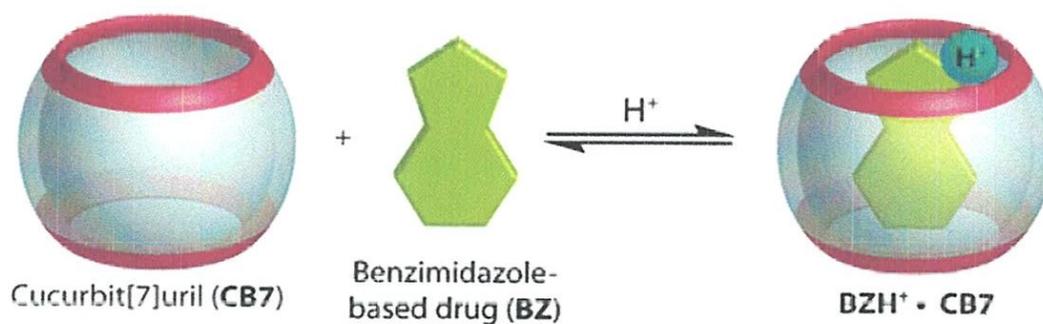


Figure. I.9 : Complexe d'inclusion CB[7]/BZH⁺.

Les associations entre une molécule hôte et une molécule invitée sont généralement basées sur des interactions non covalentes multiples et simultanées entre plusieurs sites de ces molécules. Il est également possible que ces interactions soient en fait une combinaison d'interactions non covalentes telles que cation / anion, liaisons hydrogène ...

Ainsi, dans le but d'obtenir et de favoriser la formation d'un complexe entre deux molécules, il est utile de multiplier les interactions entre les deux molécules.

En effet les interactions non covalentes ont une énergie de liaison plus faible que les liaisons covalentes et une stabilisation du complexe passe donc par l'établissement d'un grand nombre d'interactions entre la molécule hôte et la molécule invitée.

II.2- Les interactions non-covalentes :

Les liaisons faibles ou non covalentes constituent la « boîte à outils » de la chimie supramoléculaire [23]. Elles sont le plus souvent basées sur des interactions de nature électrostatique. On peut citer à ce titre les interactions ioniques, les interactions π - π entre systèmes aromatiques), les interactions de Van der Waals (entre un dipôle permanent et un dipôle induit), les liaisons hydrogène et les interactions hydrophobes.

II.2.1 Les forces électrostatiques :

II.2.1.1. Les interactions ioniques :

Les interactions ioniques jouent un rôle primordial aussi bien dans les systèmes supramoléculaires synthétiques que dans de nombreux processus biologiques [24]. Les interactions entre molécules portant ces charges électriques sont régies par la loi de Coulomb. Elles se présentent sous des formes variables (paire d'ions, dipôle/dipôle, ion/dipôle, ...) et sont de nature électrostatique.

II.2.1.2 Les interactions de Van der Waals :

Lorsque deux atomes s'approchent l'un de l'autre, les électrons d'un atome déforment la distribution des électrons de l'autre atome. Cette déformation perturbe la distribution de charge de telle sorte que la somme des énergies des nuages électroniques des deux atomes est inférieure à la somme des énergies des atomes isolés. Cette différence d'énergie détermine la force de la liaison.

Les forces de Van der Waals sont des interactions d'origine électrique qui, pour la plupart, proviennent des interactions entre des dipôles. Elles peuvent être déclinées en trois forces plus particulières : les effets de Keesom, d'induction de Debye et de dispersion de London [25].

II.2.1.2.1 Effet de Keesom (interactions dipôle/dipôle) :

Lorsque, dans une molécule neutre, les barycentres des charges positives et des charges négatives ne coïncident pas, on dit que la molécule est polaire et qu'elle possède un moment de dipôle électrique dirigé de la charge négative vers la charge positive.

Deux molécules polaires de moments dipolaires non nuls peuvent trouver des positions favorables pour maximiser l'attraction entre elles.

II.2.1.2.2 Effet d'induction de Debye (interactions dipôle/dipôle induit) :

Une molécule polaire de moment permanent induit une déformation du nuage électronique des molécules apolaires voisines sous l'effet de son champ électrique E . Cette déformation du nuage électronique est caractérisée par la polarisabilité de la molécule qui augmente avec le nombre d'électrons de la molécule. Cette molécule apolaire acquiert ainsi un moment dipolaire induit. Ce dipôle induit interagit avec le dipôle permanent de la première molécule et les deux molécules s'attirent.

III.1.2.3 Effet de dispersion de London (interactions dipôle induit/dipôle induit) :

Dans le cas des molécules apolaires, le mouvement des électrons de la molécule peut créer un moment de dipôle instantané qui peut polariser les molécules adjacentes et produire un moment de dipole induit.

Ces deux dipôles instantanés varient très rapidement au cours du temps et peuvent interagir ensemble. Les forces de London sont très faibles, cependant le grand nombre de contacts inter-atomiques dans les systèmes supramoléculaires fait que les forces de London jouent un rôle important dans la détermination de leurs conformations.

Remarque :

Les interactions de Van der Waals sont faibles (de l'ordre de quelques kJ/mol) mais peuvent stabiliser significativement les structures des complexes supramoléculaires.

II.2.2 Les liaisons hydrogène :

Les liaisons hydrogène sont des interactions dipôle-dipôle spécifiques. Elles sont directionnelles et se forment entre un atome d'hydrogène acide et un atome électronégatif (souvent l'oxygène ou l'azote). Elles sont aussi très sensibles à l'environnement extérieur tel que la présence de solvant. Les liaisons hydrogène sont les principales interactions mises en jeu dans la chimie supramoléculaire car elles peuvent être synthétiquement arrangées avec une excellente précision de telle sorte que les systèmes à plusieurs liaisons hydrogène contiguës augmentent de façon importante la force des interactions mises en jeu.

Les sites associatifs à liaisons hydrogène :

La liaison hydrogène est définie comme l'interaction entre un proton électroniquement déficitaire (porté par un atome fortement électronégatif) et une région de densité électronique forte (présence de doublets non liants).

Le site porteur de l'atome d'hydrogène est appelé site Donneur d'hydrogène (**D**) car il participe à la liaison par le biais de l'atome d'hydrogène polarisé par la forte électronégativité de l'atome le liant. La région de forte densité électronique est appelé site Accepteur d'hydrogène (**A**). La plupart du temps celle-ci est de type $X-H \cdots Y$, dans laquelle les atomes X et Y sont des éléments électronégatifs et Y possède une ou plusieurs paires d'électrons libres. Dans la plupart des cas, X et Y sont des atomes de fluor (F), d'oxygène (O) ou d'azote (N). Cette liaison peut intervenir entre différentes molécules, et sera alors appelée liaison intermoléculaire, ou entre deux atomes de la même molécule elle sera dénommée chélation ou liaison intramoléculaire [26].

II.2.3 Les interactions hydrophobes :

Les effets hydrophobes sont également à prendre en considération [27]. Souvent considérés comme une force, les effets hydrophobes sont en fait la manifestation de l'exclusion des grosses molécules ou particules des solvants polaires (souvent l'eau). Ces effets ont un rôle très important dans la complexation de molécules organiques par des hôtes macrocycliques dans l'eau et peuvent être divisés en deux composantes : entropique et enthalpique.

-L'effet hydrophobe enthalpique consiste en la stabilisation des molécules d'eau qui ne solvaient plus l'hôte après la complexation avec le substrat.

L'effet hydrophobe entropique consiste en la plus grande continuité dans la structure du solvant après complexation entre la molécule hôte et la molécule invitée.

II.3 Pré-requis pour la formation des complexes:

II.3.1-Facteur stérique:

Le mécanisme de formation du complexe fait intervenir des paramètres stériques, c'est-à-dire les dimensions et la géométrie des deux molécules qui interagissent. En effet, des molécules trop grosses pour pénétrer même partiellement dans la cavité des CB[n] ne pourraient 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 [28].

II.3.2 Polarité et charge:

La charge et la polarité de la molécule invitée sont importantes pour la formation de complexes d'inclusion. En général, ce sont des molécules hydrophobes ou des groupements hydrophobes de molécules qui présentent une affinité pour la cavité interne des CB[n] en solution aqueuse.

II.4 Conséquences de la complexation:

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des molécules hôtes constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer [29-31] :

- L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs),
- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.),
- La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée). Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue,
- La diminution de sa diffusion et de sa volatilité..

Références :

- [1]. Steed J. W., Atwood J. L. 2000, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England.
- [2]. Lehn J. M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27(1988) 89-112.
- [3]. Lehn J. M. 1995, Weinheim VCH, New York.
- [4]. Schneider H. J., Yatsimirsky A. 2000, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England.
- [5]. Cram D. J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25(1986)1039-1057.
- [6]. Slezak F. B., Bluestone H., Magee T. A., Wotiz J. H., *J. Org. Chem.* 27(1962) 2181-2183
- [7]. Behrend R., Meyer E., Rusche F., *Justus Liebigs Ann. Chem.* 339 (1905) 339, 1-37
- [8]. Marquez C., Hudgins R. R., Nau W. M., *J. Am. Chem. Soc.* 126(2004) 5806-5816
- [9]. Uzinova V. D., Cullinane C., Brix K., Nau W. M., Day A. I., *Org. Biomol. Chem.* 8(2010) 2037-2042
- [10]. Cong H., Li C. R., Xue S.-F., Tao Z., Zhu Q.-J., Wei G., *Org. Biomol. Chem.* 9 (2011) 1041-1046
- [11]. Wyman I. W., Macartney D. H., *Org. Biomol. Chem.*, 8 (2010) 247-252
- [12]. a) Zhao Y., Buck D. P., Morris D. L., Pourgholami M. H., Day A. I., Collins J. G., *Org. Biomol. Chem.*, 6(2008) 4509-4515
- [13]. Wang R., Macartney D. H., *Org. Biomol. Chem.* 6 (2008) 1955-1960
- [14]. Saleh N., Koner A. L., Nau W. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47(2008) 5398-5401
- [15]. Malandain V (2002. Thèse Med. Vet., Toulouse, 158, (2002) 162.
- [16]. Theodorides, v.j., Nawalinski, t., Chang, J. b. *American Journal of Veterinary Research*, 37(1976)1515-1516.
- [17]. Acher. G . Thèse Med. Vet., Toulouse, 29 (1998) 112 .
- [18]. S. Torrado, S. Torrado, J.J. Torrado, R. *Int. J. Pharm.* 140 (1996) 247-250.
- [19]. M. Kata, M. Shauer. *Acta Pharm. Hung.* 61 (1991) 23-31.
- [20]. V.L. Dazani, D. Kricger, D. Duchene, D. Wouessidjewe. *Academic Publishers*, (1996) 321-324
- [21]. Yunjie Zhao, Damian P. Buck, David L. Morris, Mohammad H Pourgholami, Anthony I. Day and J. Grant Collins. *Org. Biomol. Chem.* 6(2008)4509-4515
- [22]. Na'il Saleh , Abbas Khaleel , Hmoud Al-Dmour • Bassam al-Hindawi • Elena Yakushenko. *J Therm Anal Calorim* 111 (2013)385-392

- [23] Romer, A. Am. J. Phys. 41(1973) 1332.
- [24] J.-M. Lehn, Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives, 1995, VCH, Weinheim.
- [25] A. Bondi J. Phys. Chem. 68(1964)441-451.
- ✖[26] G. A. Jeffrey, 1997, Oxford University Press, Oxford.
- [27] D. B. Smithrud, E. M. Sanford, I. Chao, S. B. Ferguson, D. R. Carcanague, J. D. Evanseck, K. N. Houk, F. Diederich, Pure & Appl. Chem. 62 (1990) 2227-2236.
- [28].M. M. Meier, M. Luiz, P. Farmer, B. Szpoganicz, J.Incl. Phenom., 40 (2001) 291-295.
- [29] J. Szejtli, Pure Appl. Chem. 76 (2004) 1825-1845.
- [30] G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, L'actualité chimique 247 (2001) 18-25.
- [31] F. Martin del Valle, Proc. Biochem, 39 (2004) 1033-1046.

CHAPITRE II

LES METHODES DE CHIMIE QUANTIQUE

II.1 Introduction

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

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

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

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

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

Dans ce chapitre nous décrivons seulement de façon générale la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) qui sera utilisée dans notre travail.

La théorie de la fonctionnelle de la densité DFT

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

- D'abord, elle inclut dans son formalisme une grande part de la corrélation électronique.
- Elle peut-être appliquée à des systèmes aussi différents que les matériaux covalents, ioniques.
- L'aspect mono-électronique permet de donner une interprétation chimique de la fonction d'onde.

Dans le cas des méthodes Hartree-Fock, il s'agissait d'exprimer l'énergie du système en fonction de la fonction d'onde Ψ , alors que dans le cas de la DFT, l'énergie sera une fonctionnelle de la densité électronique ρ du système.

II.2. Objectif :

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

Le principe de la DFT consiste en une reformulation du problème quantique à N corps en un problème monocorps (ou, à la rigueur, bi-corps si l'on considère les problèmes de spin) avec pour paramètre la densité électronique. L'idée centrale de la DFT est que la seule densité électronique de l'état fondamental du système détermine entièrement les valeurs moyennes des observables, comme l'énergie [1].

La DFT trouve ses origines dans le modèle développé par Llewellyn Thomas et Enrico Fermi à la fin des années 1920. Néanmoins il faudra attendre le milieu des années 1960 et les contributions de Pierre Hohenberg, Walter Kohn et Lu Sham pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode actuelle [2].

II.3. Approximations en DFT :

a. Approximation locale de la densité (LDA) :

La fonctionnelle d'échange-corrélation est une grandeur physique dépendante de plusieurs paramètres comme la densité électronique, l'énergie cinétique, etc.

Afin d'obtenir une bonne approximation de cette fonction, elle doit reproduire au mieux les caractéristiques physiques du trou d'échange-corrélation. Elle se base sur les propriétés d'un gaz homogène d'électrons ; la densité électronique et la fonction d'onde sont considérées localement comme constantes.

Par le concept de LDA il est possible d'estimer l'énergie d'échange-corrélation d'un système inhomogène en utilisant les résultats d'un gaz homogène d'électrons de densité égale à la densité locale d'un système inhomogène. L'énergie de corrélation d'un gaz uniforme d'électrons n'est pas déterminée exactement. Cependant, certaines expressions approchées permettent de décrire les densités électroniques faibles ou élevées. Cette approximation considérée localement permet de décrire correctement les systèmes ayant une densité électronique variant faiblement dans l'espace [3].

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

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

Ces fonctionnelles améliorent dans de nombreux cas les résultats structuraux et énergétiques. Les plus utilisées sont celles proposées par Perdew (P86) [4], Becke (B88) [5], Perdew et Wang (PW86 et PW91) [6] et par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) sous sa forme initiale [7] ainsi que sous sa forme modifiée. La fonctionnelle d'échange corrélation reste la seule approximation liée à la DFT, même si sa qualité s'améliore constamment avec par exemple l'apparition de fonctionnelles non locales [8]. Mais d'autres approximations sont nécessaires pour l'étude de nos systèmes.

c. Fonctionnelles hybrides pour le calcul moléculaire :

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

II.4. La fonctionnelle B3LYP :

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

II.5 Bases d'orbitales atomiques :

Les orbitales moléculaires obtenues par les méthodes *ab-initio* ou DFT sont exprimés comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (LCAO) [9]. Une orbitale atomique de type 1s, 2s, 2px, 2py peut être représentée mathématiquement par une ou plusieurs fonctions (proches des solutions de l'équation de Schrödinger pour l'atome H). L'ensemble de ces fonctions pour tous les atomes d'une molécule est appelé « base d'orbitales atomiques ». Cette dernière est nommée « base simple zêta » si chaque orbitale atomique d'un atome est représentée par une seule fonction, « base double zêta » si elle est représentée par deux fonctions.

Plusieurs catégories de bases peuvent être distinguées, les plus développées sont :

1- Les bases minimales : dans ces bases, les orbitales de cœur et de valence comprennent le même nombre de primitives gaussiennes. Les résultats obtenus sont moins coûteux en temps de calcul mais restent insuffisants pour la recherche et les comparaisons avec les analyses expérimentales.

2- Les bases de Pople [10] : 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 ξ 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.

La base 6-31G* est celle utilisée pour tous les calculs de cette thèse.

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 coeur ; (ii) deux fonctions de base approchées respectivement par 3 et 1 gaussiennes pour décrire les électrons de valence.

Voici un exemple

La base 6-31G(1)

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 minérale 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.

II.6. Les Orbitales Frontières HOMO-LUMO :

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

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

Fukui (prix Nobel 1981) a alors introduit en 1952 une approximation [11] puisque plus les orbitales sont proches, plus leur interaction est forte, on ne considèrera que les interactions correspondantes aux deux paires d'OM occupées/vacantes les plus proches, et on négligera tout le reste.

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

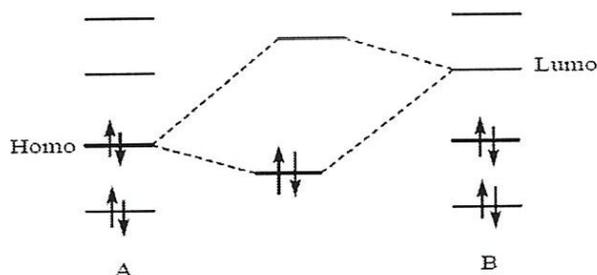


Figure II.1 : Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO

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

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

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

II.7. L'analyse NBO (Natural bond orbital)

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur-accepteur (liant-antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupés (donneurs) type de Lewis et les NBOs inoccupés (accepteurs) non-Lewis et l'estimation de leurs énergies par la théorie de la perturbation de deuxième ordre. Pour chaque NBO (i) donneur et NBO (j) accepteur, l'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j, est explicitement estimée par l'équation suivante [12]:

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_i - \epsilon_j} \quad (\text{II.1})$$

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

II.8. Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO)

L'usage de simples orbitales atomiques dans le calcul des propriétés magnétiques moléculaires conduit à des résultats différents, selon le système des coordonnées adopté ; ainsi, des calculs menés dépendront explicitement du choix de l'origine des coordonnées des atomes au sein de la molécule. Une telle contrainte est absolument inacceptable, d'où la nécessité de préserver l'invariance de ces propriétés vis-à-vis d'un tel choix. Le cadre théorique du magnétisme moléculaire tient compte de ce fait, et c'est ainsi que plusieurs solutions ont été introduites, parmi lesquelles la méthode des orbitales atomiques invariantes de jauge et qui est la plus souvent utilisée.

Elles furent introduites dès 1937 par London [13] dans le cadre de la théorie des susceptibilités magnétiques. Un peu plus tard, Pople [14, 15] en fit usage pour le calcul des déplacements chimiques de RMN. Les premiers calculs magnétiques de type 'ab initio' ont été menés par Hameka [16] pour la molécule d'Hydrogène, puis par Zeroka et Hameka [17] sur la base des Orbitales de Type Slater (STO). La dénomination 'gauge invariant atomic orbital' [18] est apparue la première fois en 1959 dans un article de Hameka relatif au calcul de susceptibilités magnétiques ; l'acronyme GIAO fut introduit en 1962 par ce même auteur [18]. La même année, Pople [19] suggéra l'appellation 'gauge-dependent atomic orbital'.

Références :

- [1] (a) Thomas, L.H : Proc. Cambridge Phil. Soc. 23 (1927) 452, (b) Fermi E, Springer Handbook of Atomic, Molecular and Optical Physics, Rend. Accad 6 (1927) 602.
- [2] Hohenberg. P Kohn. W . Phys. Rev A 136 (1964) 864
- [3] Rahim Mohamed. Thèse de Doctorat soutenue le 26/05/2015 à l'université de Guelma.
- [4]. A.D. Becke, *Phys. Rev. A* , 38(1988)3098.
- [5]. J.P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B* 1986, 33, 8800, 1989, 403399
- [6]. J.P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B*.45(1992)13244.
- [7]. Y. Zhang, W. Yang, *Phys Rev Lett* 80(1998)890.
- [8]. J.P. Perdew, S. Kurth, A. Zupan, P. Blaha, *Phys. Rev. Lett.*82(1999)2544, 82(1999) 5179 (Erratum).
- [9]. Mulliken R.S., J. Chem. Phys.23(1955) 1833-1846.
- [10]. Hehre, W. J. ; Lathan, W. A.; Ditchfield, R.; Newton, M. D.; Pople, J. A. Gaussian 70, 1970 (Quantum Chemistry Program Exchange, Program No. 237).
- [11]. K.Fukui and R.Hoffman the Nobel Prize in Chemistry 1981.
- [12].djilani Imene. Thèse de Doctorat soutenue le 22/05/2014 à l'université de Guelma.
- [13]. F. London, Théorie quantique des courants interatomiques dans les combinaisons aromatiques, J. Phys., Radium .8(1937)397-409.
- [14]. J. A. Pople. Proc. R. Soc., London 239(1957)541-549.
- [15]. J. A. Pople. Proc. R. Soc., London 239(1957) 550-556.
- [16]. H. F. Hameka. Mol. Phys. 1(1958)203-215.
- [17]. D. Zeroka, H. F. Hameka. J. Chem. Phys. 45(1966) 300-311.
- [18]. H. F. Hameka. Rev. Mod. Phys. 34(1962) 87-101
- [19]. J. A. Pople. Faraday Soc.34(1962)7-14.

PARTIE 2

CALCULS

CHAPITRE III

RESULTATS

ET

DISCUSSIONS

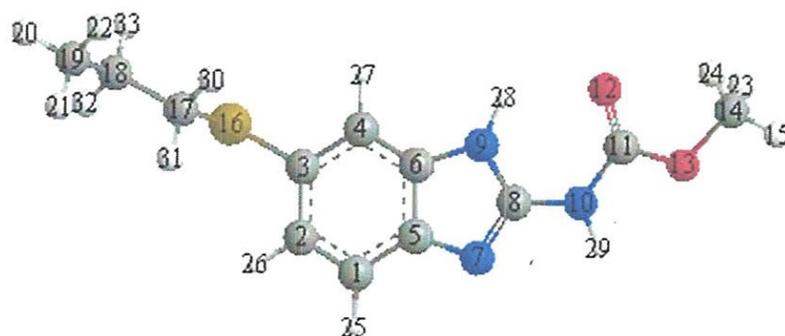
III.1 Introduction

Dans cette optique, nous nous sommes inspirés d'une étude expérimentale réalisée par Yunjie Zhao et ses collaborateurs [1] qui porte sur la proposition d'un modèle d'inclusion du complexe ABZ / CB [n] dans une solution aqueuse. D'après cette étude basée sur les techniques spectrales RMN, les auteurs ont confirmé la formation du complexe d'inclusion avec une stœchiométrie 1:1. Cependant, leurs résultats ne peuvent pas expliquer clairement la nature des liaisons intermoléculaires impliquées dans la formation de ce dernier. Ainsi, en complément de ces résultats, nous avons fait une étude théorique basée sur la théorie de la fonctionnelle de densité pour donner une géométrie définitive du complexe d'inclusion.

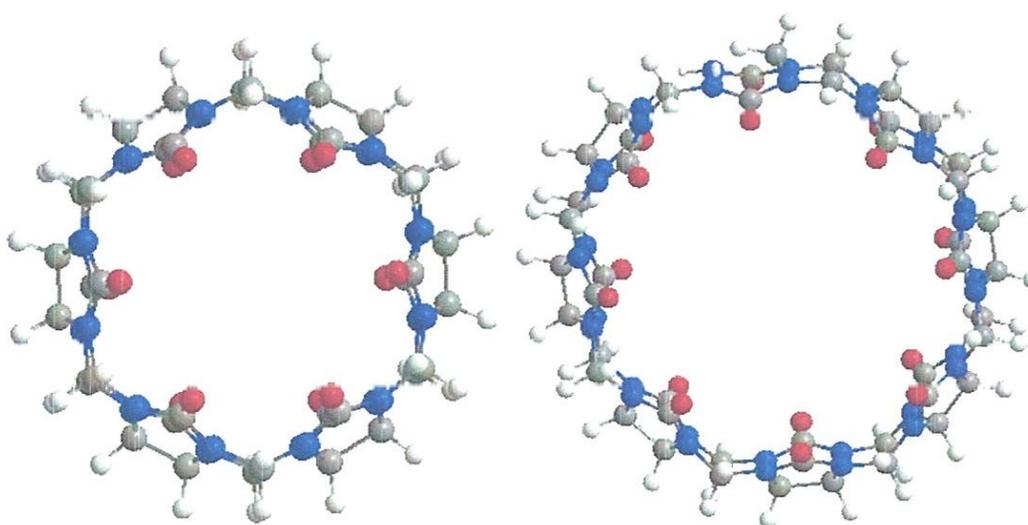
III.2 Méthodologie de calculs

Les structures initiales de ABZ (Figure III.1.a) et CB [n] (Figure III.1.b et 1.c) ont été construites en utilisant l'interface graphique du logiciel Hyperchem [2]. Le programme assigne des données standards à la structure dessinée (angle, longueur,...) et la transforme en une molécule à trois dimensions.

Les calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussian 09W [3].



(a)



(b)

(c)

Figure.III.1. Les structures géométriques de ABZ (a), CB [6] (b) et CB [8] (c) optimisées par DFT (B3LYP/6-31G(+)).

les calculs de la mécanique quantique ont été réalisés avec la théorie de la fonctionnelle de densité incorporant trois paramètres de Beck [4] couplé avec la corrélation fonctionnelle Lee, Yang, et Parr (B3LYP) [5]. La pénétration de ABZ dans la cavité CB [n] peut être réalisée selon deux modèles. Le modèle dans lequel ABZ entre dans la cavité de CB [n] par le groupe thiol propyl est appelé le " complexe C1et C'1 ", l'autre modèle dans lequel ABZ entre dans la cavité de CB [n] par le groupe carbamate est appelé " complexe C2 et C'2 " respectivement pour CB [6] et CB [8] (Fig.III. 2).

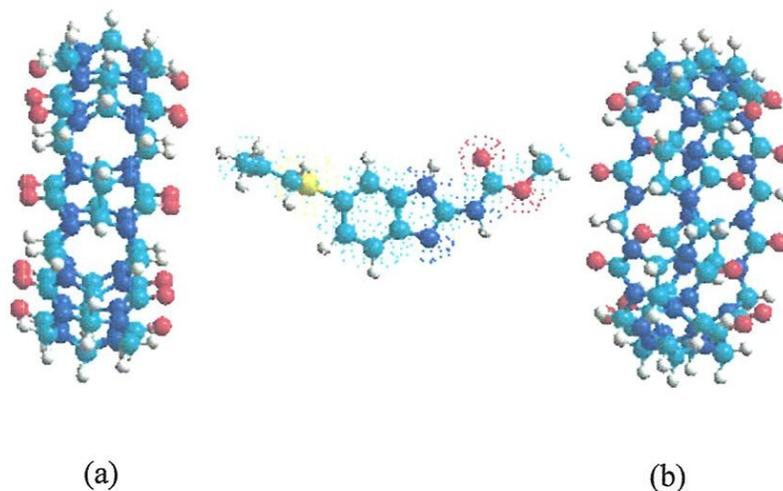


Figure.III.2. Les deux orientations de ABZ (a) et (b) respectivement pour les Complexes C1 et C2.

Pour les calculs DFT, aucune contrainte n'a été imposée à l'ensemble du système, en particulier aucun paramètre n'a été fixé. Donc, la molécule ABZ était libre de se déplacer dans la cavité de CB [n] pendant tout le processus d'optimisation. Par conséquent, des changements de conformation des molécules 'hôte et invitée ont été explicitement autorisés.

L'énergie de complexation (ΔE) a été calculée selon la formule suivante [6] :

$$\Delta E = E_{\text{complex}} - (E_{\text{isolé ABZ}} + E_{\text{isolé CB[n]}}) \quad (\text{III.1})$$

Où ; E_{Complexe} , $E_{\text{isolé CB[n]}}$ et $E_{\text{isolé ABZ}}$ représentent respectivement, l'énergie totale du complexe, l'énergie de CB [n] isolé et de ABZ isolé optimisés

Il est important de connaître l'effet des molécules d'eau sur la stabilité du complexe ABZ / CB[n], donc les géométries obtenues par le calcul DFT des complexes ont été optimisées dans l'eau. Nous avons représenté le solvant implicitement par calcul le modèle polarisée de continuum (PCM) [7]. Le Calcul B3LYP avec la base 6-31 est généralement conforme aux résultats expérimentaux et fournit des données précieuses pour compléter le travail expérimental et augmenter également notre confiance dans les résultats de calcul. Après cela, les interactions entre l'hôte et l'invité ont été effectuées par une analyse NBO. Enfin, les calculs de RMN ^1H ont été effectués pour quantifier les déplacements chimiques des protons de dans les complexes d'inclusion.

III.3 Résultats et discussions

III.3.1 Recherche conformationnelle

Avant de créer les complexes d'inclusion entre les CB[n] et le ABZ nous avons procédé à une recherche de la conformation la plus stable avec une énergie la plus basse de l'invité. La DFT avec la B3LYP au niveau de base 6-31G (+) a été utilisée pour trouver toutes les formes théoriques des conformères possibles de la molécule invitée. Six angles dièdres sont pris en considération ϕ_1 ($C_8N_{10}C_{11}O_{12}$), ϕ_2 ($C_8N_{10}C_{11}O_{13}$), ϕ_3 ($N_{10}C_{11}O_{13}C_{14}$), ϕ_4 ($O_{12}C_{11}O_{13}C_{14}$), ϕ_5 ($C_3S_{16}C_{17}C_{18}$) et ϕ_6 ($S_{16}C_{17}C_{18}C_{19}$). Pour chaque angle la structure a été complètement optimisée. Pour trouver une structure plus stable pour chaque angle, le calcul de l'énergie par balayage de ϕ de 0° à 360° à 30° d'intervalles a été effectué. Comme le montre la Fig. 3 et l'annexe, plusieurs conformations d'énergie stables pour ABZ ont été identifiées. Le conformère avec la plus basse énergie a été obtenu à 180° pour l'angle dièdre ϕ_2 ($C_8N_{10}C_{11}O_{13}$) (Figure III. 3. b. Pour les autres angles voir annexe). Ensuite, cette structure a été utilisée comme la structure de départ pour créer des complexes d'inclusion avec les CB [n].

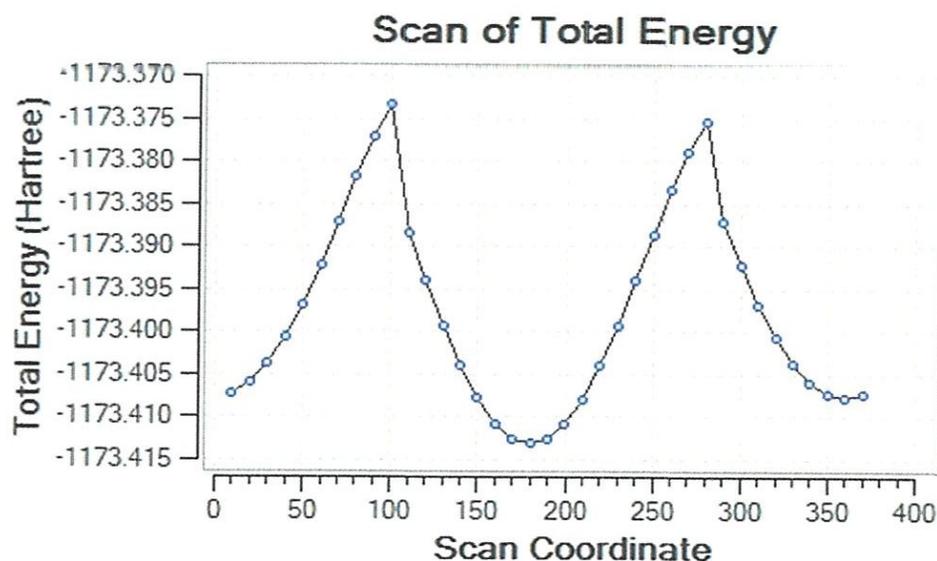


Figure.III. 3 : L'énergie totale du conformère ϕ_2 ($C_8N_{10}C_{11}O_{13}$) en fonction de l'angle de torsion calculée par la méthode DFT (B3LYP/6-31G (+)).

III.3.2 L'énergie de complexation des complexes CB[n]/ ABZ

Dans notre étude, nous avons considéré uniquement les complexes d'inclusion de stœchiométrie 1:1 formés entre une molécule de CB[n] et une molécule de ABZ.

Les énergies, de complexation, HOMO, LUMO, et le moment dipolaire (D) des molécules hôtes, invitée ainsi que leurs complexes d'inclusion sont résumés dans les tableaux III.1 et III.2.

D'après tableaux III.1 et III.2, nous voyons que les énergies de complexation sont négatives, cela signifie que les complexes d'inclusion formés dans le vide et dans l'eau sont stables et le processus d'inclusion est exothermique ou thermodynamiquement favorable dans la nature. Le détail des résultats est comme suit :

Pour le CB [6]

La différence d'énergie de complexation pour les complexes d'inclusion C1 et C2 dans le vide et dans l'eau correspond respectivement à 1.59 et 4.42 kcal/mole. Le complexe C1 dans l'eau est en effet nettement plus favorable que les autres complexes. *ce*

Tableau III.1: Caractéristiques énergétiques et résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode DFT évaluées aux niveaux B3LYP/6-31G(+) des deux complexes C1 et C2 obtenus à partir de ABZ / CB[6] dans le vide et dans l'eau.

<i>Dans le vide</i>				
	<i>ABZ</i>	<i>CB [6]</i>	<i>Complexe C1</i>	<i>Complexe C2</i>
<i>E(Kcal)</i>	-739834.80	-2251773.20	-2991546.57	-2991677.84
<i>ΔE</i>			-61.43	-59.84
<i>HO MO(EV)</i>	-6.09	-10.45	- 6.31	-4.26
<i>LU MO(EV)</i>	-1.01	-1.03	0.90	-0.53
<i>Δ (HOMO-LUMO)</i>	-5.07	-9.42	-5.41	-3.73
<i>D (debye)</i>	4.20	0.00	4.07	5.88
<i>Dans l'eau</i>				
<i>E(Kcal)</i>	-739847.80	-2264939.68	-3004717.36	-3004853.18
<i>ΔE</i>			-70.12	-65.7
<i>HO MO(EV)</i>	-6.34	-6.88	-7.40	-4.44
<i>LU MO(EV)</i>	-1.23	-0.29	1.50	1.04
<i>Δ (HOMO-LUMO)</i>	-5.11	-6.59	-5.9	-3.4
<i>D (debye)</i>	5.54	0.00	5.28	3.84

Pour le CB [8], nous constatons aussi que le calcul par la méthode DFT évaluée au niveau B3LYP/6-31G(+) prédise que le complexe C'1 est plus favorable que le complexe C'2 et que l'écart énergétique dans le vide et dans le solvant est respectivement de 1.95 et 2.42 Kcal/mol. On remarque que ces valeurs ont le même ordre de grandeur que celui obtenu avec le CB [6].

Tableau III.2: Caractéristiques énergétiques et résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode DFT évaluées aux niveaux B3LYP/6-31G(+) des deux complexes C'1 et C'2 obtenus à partir de ABZ / CB [8] dans le vide et dans l'eau.

<i>Dans le vide</i>				
	<i>ABZ</i>	<i>CB8</i>	<i>Complexe C'1</i>	<i>Complexe C'2</i>
<i>E(Kcal)</i>	<i>-739834.80</i>	<i>-3003419.42</i>	<i>-3743312.54</i>	<i>-3743310.59</i>
<i>ΔE</i>			<i>-58.32</i>	<i>-56.37</i>
<i>HOMO(EV)</i>	<i>-6.09</i>	<i>-10.45</i>	<i>-4.44</i>	<i>-4.51</i>
<i>LUMO(EV)</i>	<i>-1.01</i>	<i>1.27</i>	<i>-1.04</i>	<i>-0.94</i>
<i>Δ (HOMO-LUMO)</i>	<i>-5.07</i>	<i>-11.72</i>	<i>-3.4</i>	<i>-3.57</i>
<i>D (debye)</i>	<i>4.20</i>	<i>0.00</i>	<i>3.84</i>	<i>3.93</i>
<i>Dans l'eau</i>				
<i>E(Kcal)</i>	<i>-739847.80</i>	<i>-3019917.95</i>	<i>-3759828.65</i>	<i>-3759826.23</i>
<i>ΔE</i>			<i>-62.9</i>	<i>-60.48</i>
<i>HO MO(EV)</i>	<i>-6.34</i>	<i>-7.06</i>	<i>-5.90</i>	<i>-6.12</i>
<i>LU MO(EV)</i>	<i>-1.23</i>	<i>-0.39</i>	<i>-0.99</i>	<i>-0.95</i>
<i>Δ (HOMO-LUMO)</i>	<i>-5.11</i>	<i>-6.67</i>	<i>-4.91</i>	<i>-5.17</i>
<i>D (debye)</i>	<i>5.54</i>	<i>0.00</i>	<i>5.07</i>	<i>5.31</i>

Les résultats des énergies de complexation montrent que les CB [n] sont des cavités favorables pour former les complexes d'inclusion avec ABZ.

En comparant les énergies de complexation de ABZ/ CB [6] et ABZ/ CB [8] dans le vide et dans l'eau, nous remarquons que le complexe C1 (ABZ/ CB [6]) dans le solvant est plus favorable que les autres complexes.

Les géométries optimisées par la méthode B3LYP / 6-31G (+) des complexes d'inclusion de ABZ / CB [6] dans l'eau sont présentées dans la figure III. 4.

L'analyse structurale du complexe C1 montre la présence d'une liaison hydrogène formée une entre un atome d'hydrogène H (136) de ABZ et atome d'oxygène O (106) de CB [6]. La longueur de la liaison est égale à 2,69 Å. (Voir Fig. 4.a). Dans le cas du complexe C2 aucune liaison hydrogène n'a été trouvée, ce qui explique pourquoi l'énergie de complexation dans le complexe C1 est inférieure à celle du complexe C2. En examinant les géométries optimisées des complexes C1 et C2 dans l'eau, nous remarquons que la molécule de ABZ est insérée partiellement dans la cavité de CB [6]. Dans le complexe le plus favorable C1, le groupe carbamate se trouve à l'extérieur de la cavité de CB [6], tandis que le noyau benzimidazole est situé à l'intérieur de la cavité de CB [6]. Dans le complexe C2 le carbamate est situé à l'intérieur de la cavité CB [6]. La structure géométrique du complexe d'inclusion proposée C1 dans l'eau est en accord avec les observations expérimentales [1].

Les mêmes remarques ont été constatées dans les structures obtenues avec le CB [8], mais aucune liaison n'a été observée pour les deux complexes C'1 et C'2. Voir la figure III.5.

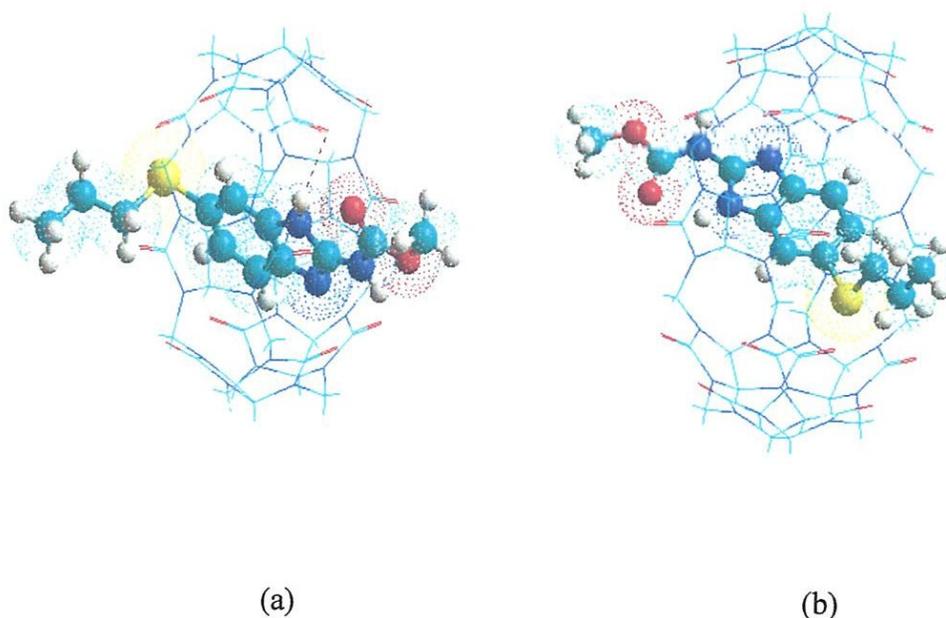


Figure III.4. Géométries des Complexes C1(a) et C2 (b) optimisées avec la méthode B3LYP / 6-31G (+) dans l'eau.

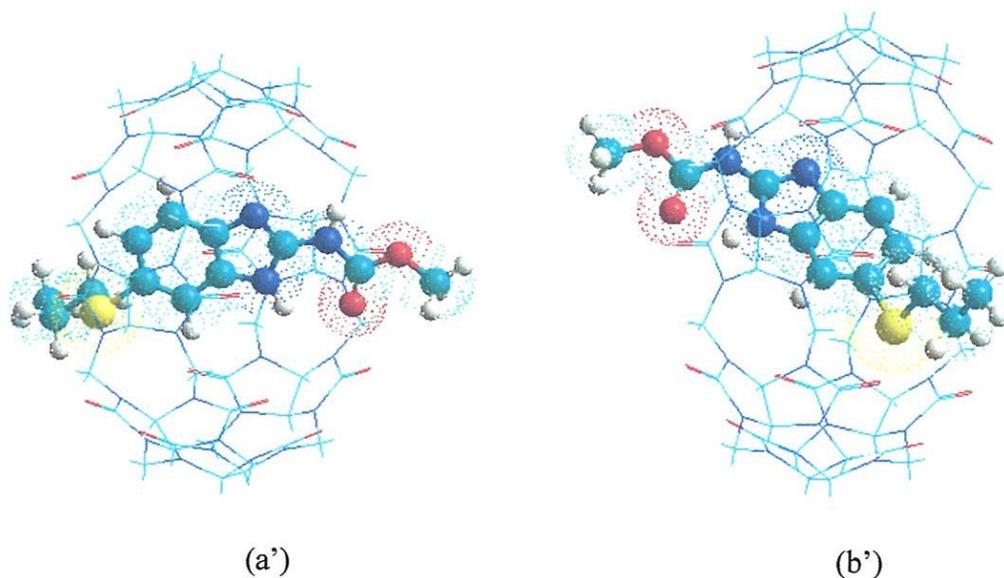


Figure III.5. Géométries des Complexes C'1(a') et C'2 (b') optimisées avec la méthode B3LYP/6-31G (+) dans l'eau.

III.3.3. Charges et propriétés électroniques

Une des caractéristiques essentielles affectant la possibilité d'interaction d'hôte-invité à l'intérieur de la cavité est la répartition des charges efficaces sur les atomes [8].

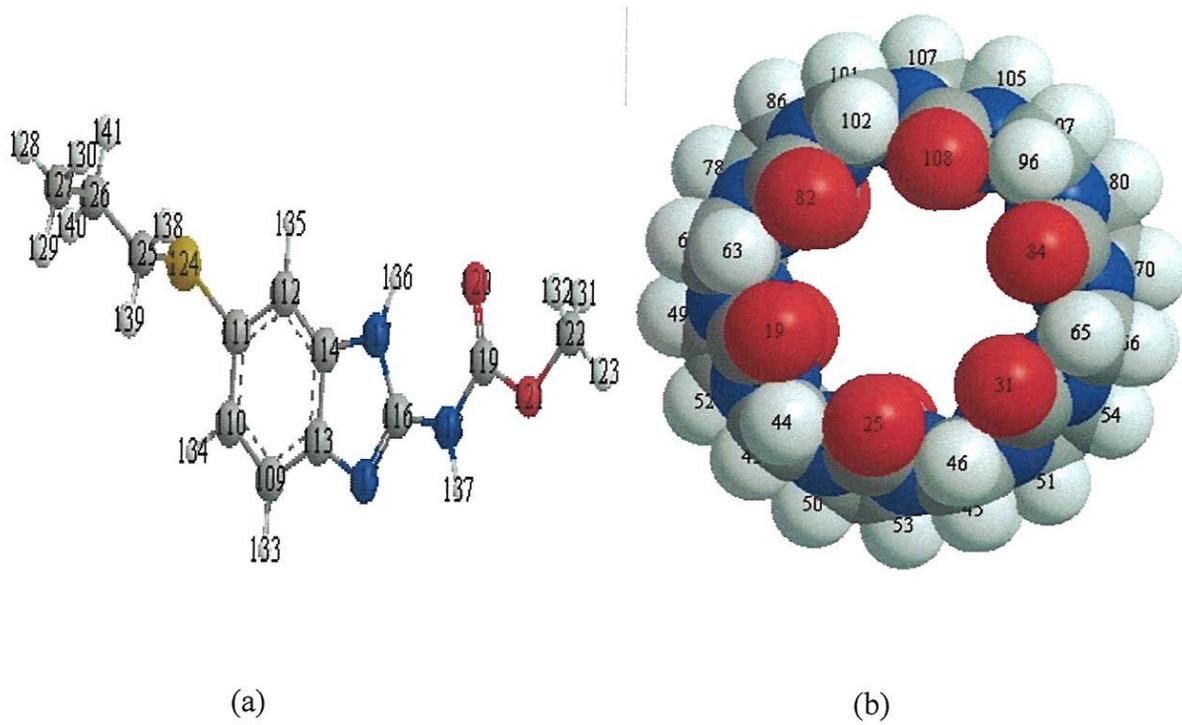
Les tableaux III. 3 et III. 4 présentent les charges atomiques partielles Mulliken calculées par la méthode DFT et par la méthode des orbitales atomiques (NBO) pour ABZ libre et les complexes d'inclusion à base de CB [6] et CB [8] dans l'eau. Les modèles de numérotation des atomes est donnée dans la Figure.III.6 .D'après ces tableaux nous avons constaté, que les charges sont dépendantes de l'ensemble de base et de la méthode choisie. Les résultats obtenus par la méthode des orbitales atomiques naturelle (NBO) sont utilisés dans notre discussion. Pour voir le changement de densité d'électrons, nous comparons les charges de l'invité libre avec celles dans les complexes. La répartition des charges calculées par l'approche NBO révèle que les charges de certains atomes sont plus négatives et d'autres sont plus positives dans les complexes que ceux dans ABZ isolé. Cela signifie que lorsque la molécule invitée interagit avec CB [n], il se produit un changement de distribution de charges.

Tableaux III. 3. Les charges atomiques de ABZ isolé et dans les complexes C1 et C2 dans l'eau obtenus par le calcul DFT/(NBO)

ATOME	ABZ Isolé	ABZ dans le complexe C1	ABZ le complexe C2
C 109	-1.695(-1.67)	-1.837(-1.695)	-0.017(0.039)
C 110	-0.223(-0.284)	-0.445(-0.223)	-0.0423(-0.026)
C 111	-0.285(-0.197)	0.167(-0.285)	-0.115(-0.294)
C 112	-0.486(-0.367)	-0.265(-0.486)	0.012(0.114)
C 113	0.825(0.740)	-1.164(0.825)	0.278(0.104)
C 114	1.184(1.145)	-1.618(1.184)	0.372(0.329)
N 115	-0.332(-0.421)	1.102(-0.332)	-0.623(-0.470)
C 116	0.834(0.819)	-1.280(0.834)	0.750(0.667)
N 117	-0.200(-0.151)	1.418(-0.200)	-0.393(-0.396)
N118	-0.305(-0.249)	0.599(-0.304)	-0.364(-0.331)
C 119	0.614(0.653)	0.335(0.614)	0.799(0.730)
O 120	-0.482(-0.532)	-0.273(-0.482)	-0.563(-0.489)
O 121	-0.207(-0.239)	-0.223(-0.207)	-0.495(-0.533)
C 122	0.458(0.477)	0.568(0.458)	0.341(0.355)
S 124	0.647(0.503)	0.016(0.647)	0.022(0.140)
C 125	-0.353(-0.243)	-0.022(-0.353)	-0.072(-0.103)
C 126	0.234(0.240)	0.034(0.234)	0.074(0.0610)
C 127	-0.227(-0.219)	-0.233(-0.227)	-0.037(0.003)

Tableaux III. 4. Les charges atomiques de ABZ isolé et dans les complexes C'1 et C'2 dans l'eau obtenus par le calcul DFT/(NBO).

ATOME	ABZ Isolé	ABZ le complexe C'1	ABZ dans le complexe C'2
C 145	-1.695(-1.67)	-0.325(-0.376)	-0.280(-0.326)
C 146	-0.223(-0.284)	-0.196(-0.217)	-0.079(-0.09)
C 147	-0.285(-0.197)	0.124(0.107)	-0.031(-0.061)
C 148	-0.486(-0.367)	0.085(0.107)	-0.375(-0.487)
C 149	0.825(0.740)	-0.841(0.856))	-1.117(-1.197)
C 150	1.184(1.145)	0.454(0.513)	-0.017(0.155)
N 151	-0.332(-0.421)	0.633(0.664)	0.274(0.368)
C 152	0.834(0.819)	-0.726(-0.655)	-0.124(-0.130)
N 153	-0.200(-0.151)	0.026(-0.002)	0.484(0.420)
N 154	-0.305(-0.249)	0.294(0.296)	0.169(0.154)
C 155	0.614(0.653)	0.711(0.660)	0.656(0.653)
O 156	-0.482(-0.532)	-0.499(-0.441)	-0.434(-0.379)
O 157	-0.207(-0.239)	-0.196(-0.168)	-0.146(-0.121)
C 158	0.458(0.477)	0.470(0.414)	0.551(0.491)
S 160	0.647(0.503)	-0.055(0.166)	0.590(0.849)
C 161	-0.353(-0.243)	-0.095(-0.158)	0.104(0.074)
C 162	0.234(0.240)	0.196(0.208)	0.103(0.064)
C163	-0.227(-0.219)	-0.281(-0.296)	-0.282(-0.309)



$\Theta 5$ ($C_{129}S_{142}C_{143}C_{144}$)

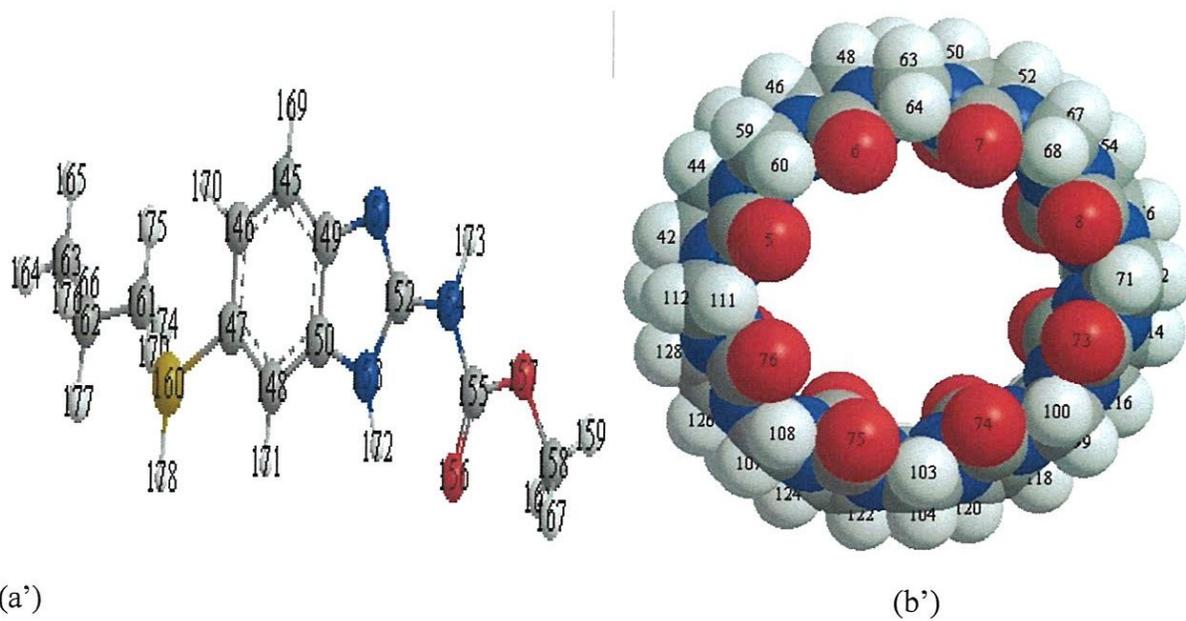
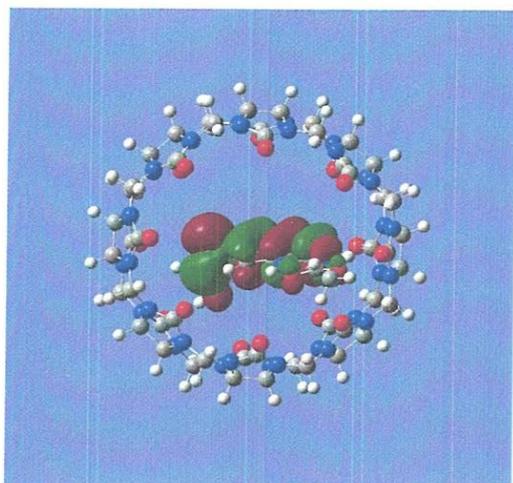


Fig.III.6. Les structures géométriques de ABZ (a, a'), CB [6] (b) et CB [8] (b') numérotées.

Les résultats des énergies HOMO et LUMO des complexes sont résumés dans les tableaux III.1 et III.2. Les termes les plus importants dans ce type d'interaction sont dus au transfert de charge partielle entre la HOMO d'un composant et la LUMO d'un autre. Pour les complexes à base de CB [6] le gap énergétique (HOMO-LUMO) est $-5.9 - 3.4$ eV. Pour les complexes de CB [8] le gap énergétique (HOMO-LUMO) est $-5.17 - 3.4$ eV.

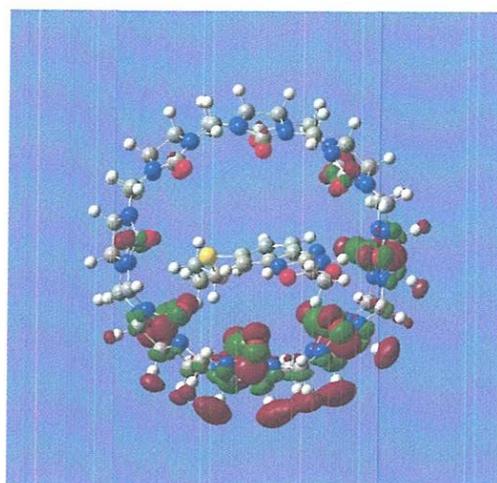
En comparant les gaps énergétiques des quatre complexes, nous constatons que l'écart ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) [9] pour le complexe C1 était plus négatif, cela indique que ce complexe est plus stable dans l'eau que les autres complexes. Ce résultat est en bon accord avec l'énergie de complexation. Les orbitales moléculaires (HOMO) occupées et les orbitales moléculaires vacantes (LUMO) des complexes les plus stables C1 et C'1 dans l'eau sont présentées dans la Figure.III.7. Les résultats indiquent que l'orbitale HOMO est localisée sur le noyau benzimidazole de ABZ ; par contre l'orbitale LUMO est observée sur le CB [6] et le CB [8].

HOMO

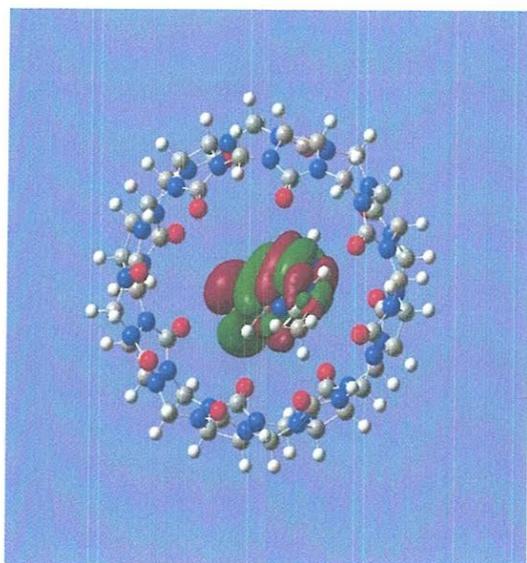


(a)

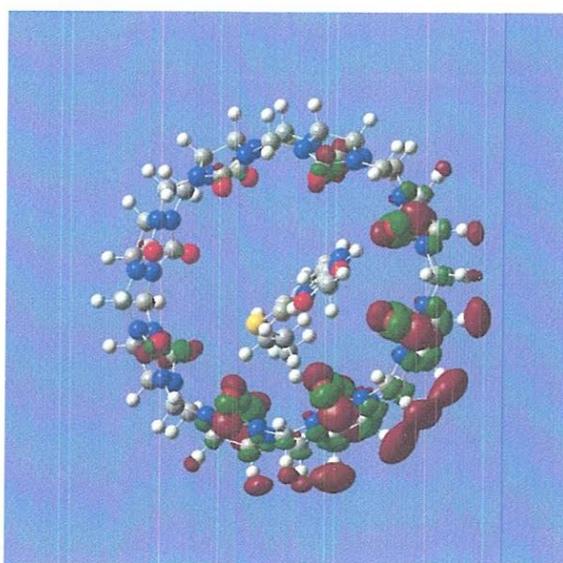
LUMO



(b)



(a')



(b')

Fig.III.7. Orbitales frontières HOMO et LUMO respectivement pour les complexes C1 (ABZ/ CB [6]) (a), (b) et C'1(ABZ/ CB [8]) (a'), (b') dans l'eau.

III.3.4. Changements des moments dipolaires :

- Pour le CB [6]

Dans le vide, les moments dipolaires sont 4.07 et 5.88 D, respectivement pour les complexes C1 et C2. En présence d'eau, les moments dipolaires sont 5.28 D et 3.84 D (Tableau III.1), respectivement pour les complexes C1 et C2. L'augmentation du moment dipolaire du complexe C1 est une conséquence de l'interaction entre le groupe COO de la molécule ABZ et l'eau. On remarque que les atomes d'oxygène (appartenant au groupe COO ou à l'eau) jouent un rôle prépondérant dans la stabilité du complexe C1.

- Pour le CB [8]

D'après le Tableau III.2, nous avons constaté que les moments dipolaires pour les deux complexes C'1 et C'2 sont augmentés en présence d'eau. Cette augmentation est conséquence de la distribution des molécules d'eau autour de l'hôte d'une part et l'augmentation de la polarité de CB [8] après inclusion d'autre part.

III.3.5. Structures géométriques

Les paramètres géométriques des molécules hôte avant et après complexation obtenus par la méthode B3LYP / 6-31G (+) dans l'eau sont résumés dans les tableaux III.5 et III.6. Après la complexation, une distorsion remarquable des molécules CB [n] a été détectée. Celle-ci est confirmée par la comparaison de la variation des distances entre les atomes d'azote, de carbone et d'oxygène. Comme on peut le voir dans les tableaux III.5 et III.6, les distances sont modifiées après la pénétration de ABZ dans la cavité de CB [n]. Certaines distances entre les atomes sont soit augmentées ou soit diminuées. Les structures géométriques de CB [n] avant et après complexation sont présentées dans les figures III.8 et III.9. La cavité ronde (Fig. III.8(a) et Fig III.9 (a')) de CB [6] et CB [8] se transforme en une cavité en forme ovale (Fig. III.8 (b,c) et Fig III.9(b', c')). De ces résultats, nous concluons que les atomes d'azote, de carbone et d'oxygène jouent un rôle important dans l'inclusion ABZ.

Tableau III.5. Les distances entre les atomes de CB [6] avant et après complexation dans les complexes C1 et C2 dans l'eau.

	CB [6] isolé	CB [6] dans le complexe C1	CB [6] dans le complexe C2
O7-O108	9.4	9.4	10.1
C74-C2	8.9	8.9	8.8
N34-N76	9.3	9.3	9.6
H37-H96	10.9	10.9	10.9
C104-N22	7.5	6.8	6.9

Tableau III.6. Les distances entre les atomes de CB [8] avant et après complexation dans les complexes C1 et C2 dans l'eau.

	CB [8] isolé	CB [8] dans le complexe C1	CB [8] dans le complexe C2
O7-O79	11.9	11.5	9.5
C29-C101	12.2	11.5	11.7
N24-N96	9.3	12.8	12.2
H31-H136	12.1	11.6	12.1
C58-N93	11.2	11.0	11.2

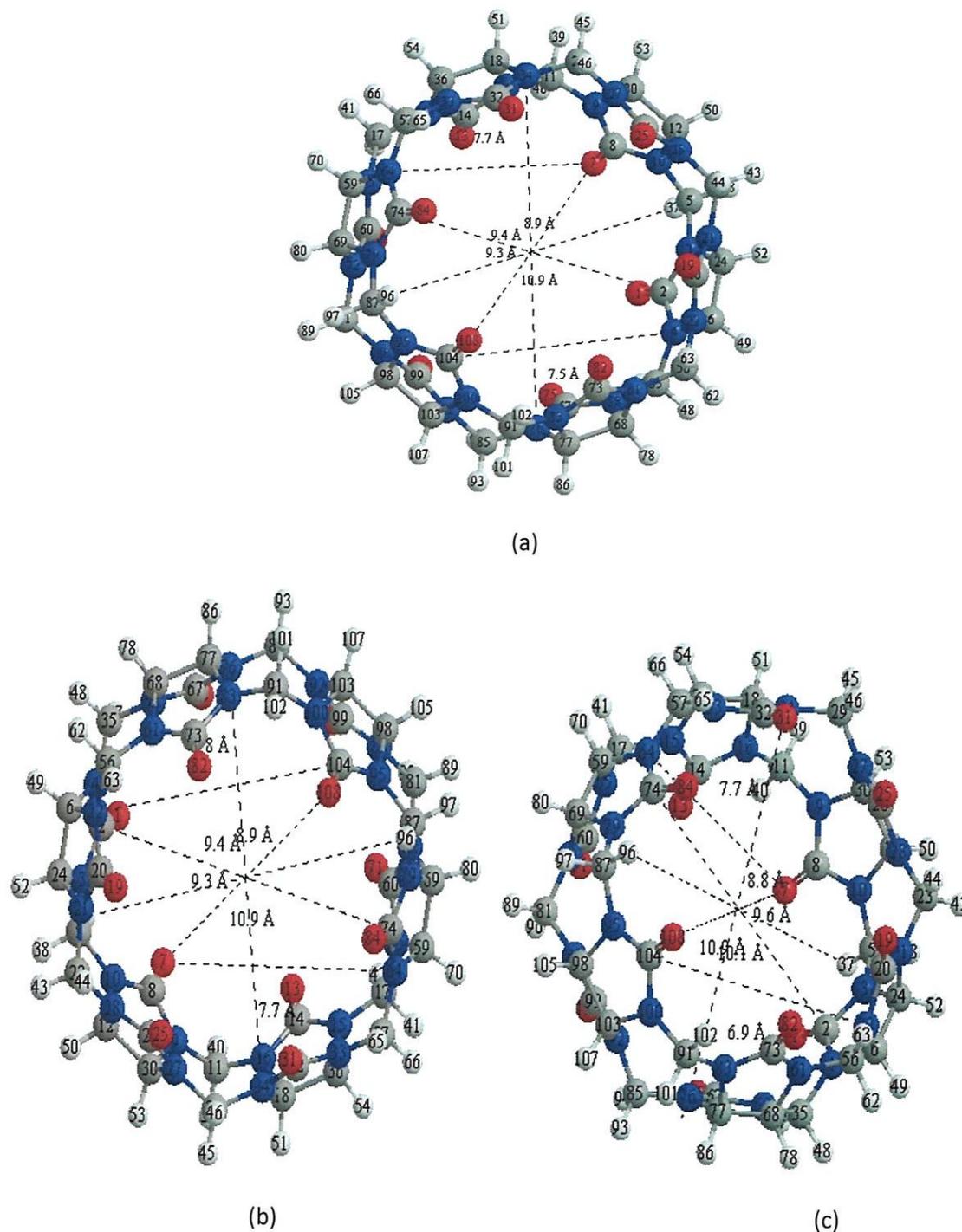
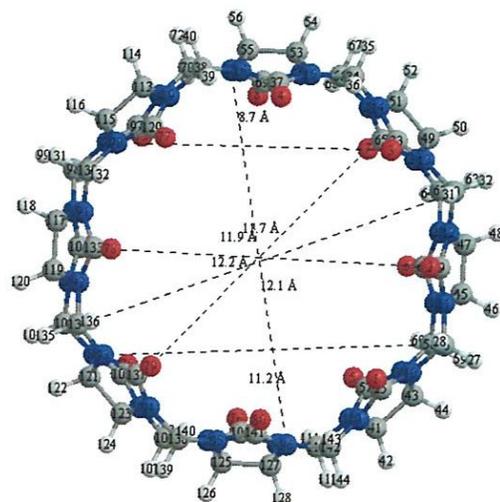
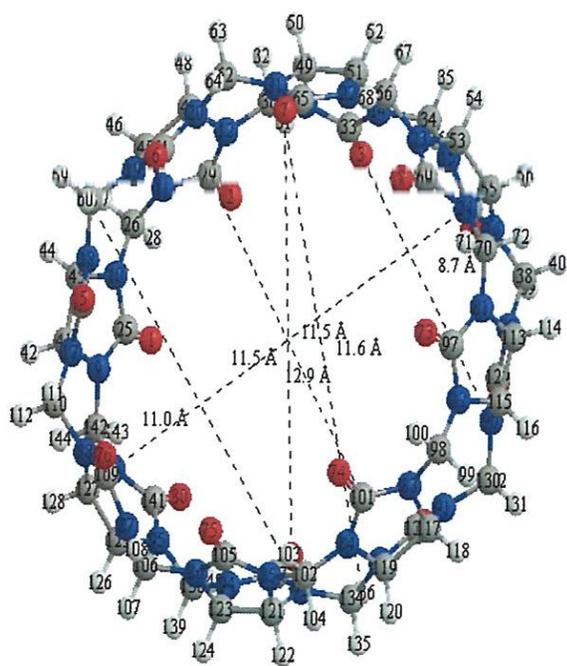


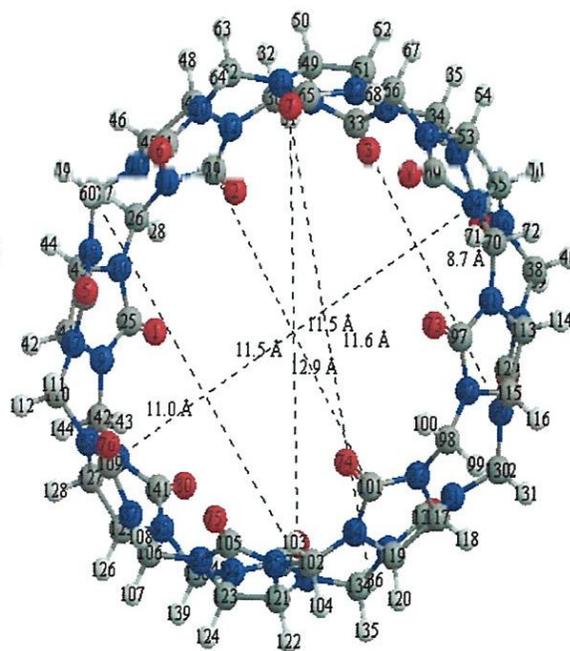
Figure III.8 : Les structures géométriques de CB [6] (a) avant et après complexation dans les complexes C1(b) et C2(c) dans l'eau.



(a')



(b')



(c')

Figure.III.9 : Les structures géométriques de CB [8] (a') avant et après complexation dans les complexes C'1(b') et C'2(c') dans l'eau. .

Dans les tableaux III.7 et III.8, nous résumons quelques caractéristiques géométriques: longueurs de liaison, angles valentiels et les plus intéressants angles dièdres dans la molécule ABZ avant et après complexation dans l'eau, calculées par la méthode B3LYP/6-31G(+).

À partir des résultats d'ABZ complexé, il est clair que la structure géométrique est complètement altérée. Pour les distances et les angles pour les complexes avec CB [6] ou CB [8] la variation est faible ; mais l'altération est très significative à travers la grande variation des angles dièdres d'ABZ. Ainsi, la molécule à l'étude se déforme et s'adapte à une conformation particulière à l'intérieur de la cavité de CB [n] pour former des complexes d'inclusion stables.

Tableau III 7: Paramètres géométriques de ABZ avant et après inclusion dans CB [6] pour les complexes C1 et C 2 dans l'eau calculés par la méthode B3LYP/6-31G(+).

<i>Distance (Å)</i>	<i>ABZ libre</i>	<i>ABZ dans le complexe C1</i>	<i>ABZ dans le complexe C2</i>
<i>C(111)-S(124)</i>	<i>1.85</i>	<i>1.79</i>	<i>1.86</i>
<i>C(109)-C(110)</i>	<i>1.40</i>	<i>1.08</i>	<i>1.08</i>
<i>C(113)-N(115)</i>	<i>1.40</i>	<i>1.39</i>	<i>1.40</i>
<i>C(114)-N(117)</i>	<i>1.40</i>	<i>1.39</i>	<i>1.40</i>
<i>N(115)-C(116)</i>	<i>1.33</i>	<i>1.31</i>	<i>1.32</i>
<i>C(116)-N(117)</i>	<i>1.38</i>	<i>1.36</i>	<i>1.37</i>
<i>C(116)-N(118)</i>	<i>1.38</i>	<i>1.38</i>	<i>1.38</i>
<i>N(118)-C(119)</i>	<i>1.25</i>	<i>1.37</i>	<i>1.37</i>
<i>N(118)-H(131)</i>	<i>1.56</i>	<i>1.01</i>	<i>1.01</i>
<i>C(119)-O(120)</i>	<i>1.25</i>	<i>1.22</i>	<i>1.25</i>
<i>C(119)-O(121)</i>	<i>1.36</i>	<i>1.34</i>	<i>1.36</i>
<i>O(121)-C(122)</i>	<i>1.48</i>	<i>1.44</i>	<i>1.48</i>
<i>C(125)-C(126)</i>	<i>1.53</i>	<i>1.53</i>	<i>1.53</i>
<i>C(126)-C(127)</i>	<i>1.54</i>	<i>1.53</i>	<i>1.54</i>
<i>C(126)-H(141)</i>	<i>1.093</i>	<i>1.09</i>	<i>1.09</i>
<i>C(127)-H(128)</i>	<i>1.096</i>	<i>1.09</i>	<i>1.1</i>
<i>C(127)-H(129)</i>	<i>1.09</i>	<i>1.09</i>	<i>1.09</i>
<i>C(127)-H(130)</i>	<i>1.11</i>	<i>1.09</i>	<i>1.1</i>
<i>Angle (°)</i>			
<i>C(119)-N(118)-C(116)</i>	<i>128.8072</i>	<i>125.491</i>	<i>128.807</i>
<i>N(118)-C(116)-N(117)</i>	<i>120.1762</i>	<i>122.729</i>	<i>129.28</i>
<i>O(120)-C(119)-N(118)</i>	<i>124.9452</i>	<i>125.064</i>	<i>107.646</i>
<i>N(118)-C(116)-N(115)</i>	<i>120.1762</i>	<i>122.492</i>	<i>120.176</i>
<i>N(117)-C(116)-N(115)</i>	<i>113.8929</i>	<i>114.778</i>	<i>113.893</i>
<i>S(124)-C(111)-C(112)</i>	<i>118.9427</i>	<i>119.331</i>	<i>118.943</i>
<i>S(124)-C(111)-C(110)</i>	<i>119.1215</i>	<i>119.937</i>	<i>119.121</i>
<i>Angle dièdre (°)</i>			
<i>C(119)-O(121)-C(122)-H(132)</i>	<i>1.48</i>	<i>60.575</i>	<i>62.065</i>
<i>H(141)-C(126)-C(127)-H(128)</i>	<i>110.621</i>	<i>-0.003</i>	<i>58.390</i>
<i>C(113)-C(109)-C(110)-C(111)</i>	<i>1.139</i>	<i>-0.4985</i>	<i>1.135</i>
<i>S(124)-C(111)-C(112)-C(114)</i>	<i>175.845</i>	<i>178.747</i>	<i>175.8425</i>
<i>S(124)-C(111)-C(112)-H(129)</i>	<i>-3.451</i>	<i>1.0381</i>	<i>-3.453</i>

Tableau III 8: Paramètres géométriques de ABZ avant et après inclusion dans CB [8] pour les complexes C'1 et C'2 dans l'eau calculés par la méthode B3LYP/6-31G(+).

<i>Distance (Å)</i>	<i>ABZ libre</i>	<i>ABZ dans le complexe C1</i>	<i>ABZ dans le complexe C2</i>
<i>C(162)-C(163)</i>	<i>1.53</i>	<i>1.54</i>	<i>1.54</i>
<i>C(161)-C(162)</i>	<i>1.53</i>	<i>1.53</i>	<i>1.53</i>
<i>S(160)-C(161)</i>	<i>1.85</i>	<i>1.34</i>	<i>1.92</i>
<i>O(157)-C(158)</i>	<i>1.44</i>	<i>1.47</i>	<i>1.47</i>
<i>C(155)-O(157)</i>	<i>1.34</i>	<i>1.38</i>	<i>1.37</i>
<i>C(155)-O(156)</i>	<i>1.22</i>	<i>1.24</i>	<i>1.25</i>
<i>N(154)-C(155)</i>	<i>1.37</i>	<i>1.36</i>	<i>1.37</i>
<i>C(152)-N(154)</i>	<i>1.39</i>	<i>1.38</i>	<i>1.39</i>
<i>C(152)-N(153)</i>	<i>1.37</i>	<i>1.38</i>	<i>1.38</i>
<i>N(151)-C(152)</i>	<i>1.31</i>	<i>1.33</i>	<i>1.32</i>
<i>C(150)-N(153)</i>	<i>1.39</i>	<i>1.39</i>	<i>1.40</i>
<i>C(149)-N(151)</i>	<i>1.39</i>	<i>1.40</i>	<i>1.41</i>
<i>C(149)-C(150)</i>	<i>1.41</i>	<i>1.42</i>	<i>1.42</i>
<i>C(148)-C(150)</i>	<i>1.40</i>	<i>1.39</i>	<i>1.40</i>
<i>C(147)-S(160)</i>	<i>1.80</i>	<i>1.85</i>	<i>1.85</i>
<i>C(147)-C(148)</i>	<i>1.40</i>	<i>1.40</i>	<i>1.40</i>
<i>C(146)-C(147)</i>	<i>1.41</i>	<i>1.42</i>	<i>1.41</i>
<i>C(145)-C(149)</i>	<i>1.39</i>	<i>1.40</i>	<i>1.40</i>
<i>Angle (°)</i>			
<i>C(163)-C(162)-C(161)</i>	<i>112.057</i>	<i>110.735</i>	<i>111.811</i>
<i>C(162)-C(161)-S(160)</i>	<i>110.258</i>	<i>119.859</i>	<i>109.672</i>
<i>C(158)-O(157)-C(155)</i>	<i>115.596</i>	<i>115.566</i>	<i>116.319</i>
<i>O(157)-C(155)-O(156)</i>	<i>124.934</i>	<i>123.494</i>	<i>124.408</i>
<i>O(157)-C(155)-N(154)</i>	<i>110.000</i>	<i>110.573</i>	<i>110.204</i>
<i>C(155)-N(154)-C(152)</i>	<i>125.497</i>	<i>125.927</i>	<i>124.977</i>
<i>C(152)-N(153)-C(150)</i>	<i>105.966</i>	<i>124.544</i>	<i>108.248</i>
<i>Angle dièdre (°)</i>			
<i>N(154)-C(155)-O(157)-C(158)</i>	<i>179.9841</i>	<i>-177.233</i>	<i>179.930</i>
<i>O(156)-C(155)-O(157)-C(158)</i>	<i>-0.0471</i>	<i>-0.082</i>	<i>0.032</i>
<i>C(152)-N(154)-C(155)-O(156)</i>	<i>0.1380</i>	<i>-179.779</i>	<i>2.0051</i>
<i>S(160)-C(161)-C(162)-C(163)</i>	<i>-179.550</i>	<i>177.418</i>	<i>178.484</i>

III-3.6. Analyse NBO :

Le transfert de charges entre les molécules hôtes et invitée a été étudiée à partir du programme NBO 3.1 implémenté dans le logiciel Gaussian 03W, utilisant la méthode B3LYP/6-31G(+) dans le but de comprendre les interactions du second ordre entre les orbitales occupées et vacantes d'un sous système à un autre et qui présente la mesure de la délocalisation intermoléculaire.

Pour le CB [6]

L'analyse des fichiers de résultats NBO obtenus avec B3LYP/6-31G(+) appliquée sur les complexes dans l'eau, nous a permis de regrouper les interactions de liaisons d'hydrogène les plus importantes dans le tableau III.9. ainsi que dans la figure III.10.

Le détail des interactions est comme suite :

Pour le complexe C1

Il y'a formation de trois liaisons hydrogènes ;

(i) La première entre l'atome d'oxygène (O₂₅) de CB [6] de la liaison (O₂₅ - C₂₆) et l'atome d'hydrogène (H₁₃₆) de la liaison (N₁₁₇ - H₁₃₆) de longueur 2,9 Å. L'énergie de cette liaison H est estimée à 0.51 kcal / mol.

(ii) La deuxième entre l'atome d'oxygène (O₇₅) de CB [6] et l'atome d'hydrogène (H₁₃₅) de la liaison (C₁₁₂ - H₁₃₅) dont la longueur est de 2.5 Å. L'énergie de cette liaison H est évaluée à 0.91 kcal / mol.

(iii) La troisième entre l'atome d'oxygène (O₃₁) de CB [6] et l'atome d'hydrogène de la liaison (C₁₂₂ - H₁₃₂) de longueur 2,6 Å. L'énergie de cette liaison H est de l'ordre de 0.35 kcal/mol.

Pour le complexe C2

Il y'a formation de deux liaisons hydrogènes ;

(i) La première entre l'atome d'oxygène (O₁₃) et l'atome d'hydrogène (H₁₃₁) avec une distance de 2,5Å et une énergie de stabilisation égale à 1.39 kcal/ mol.

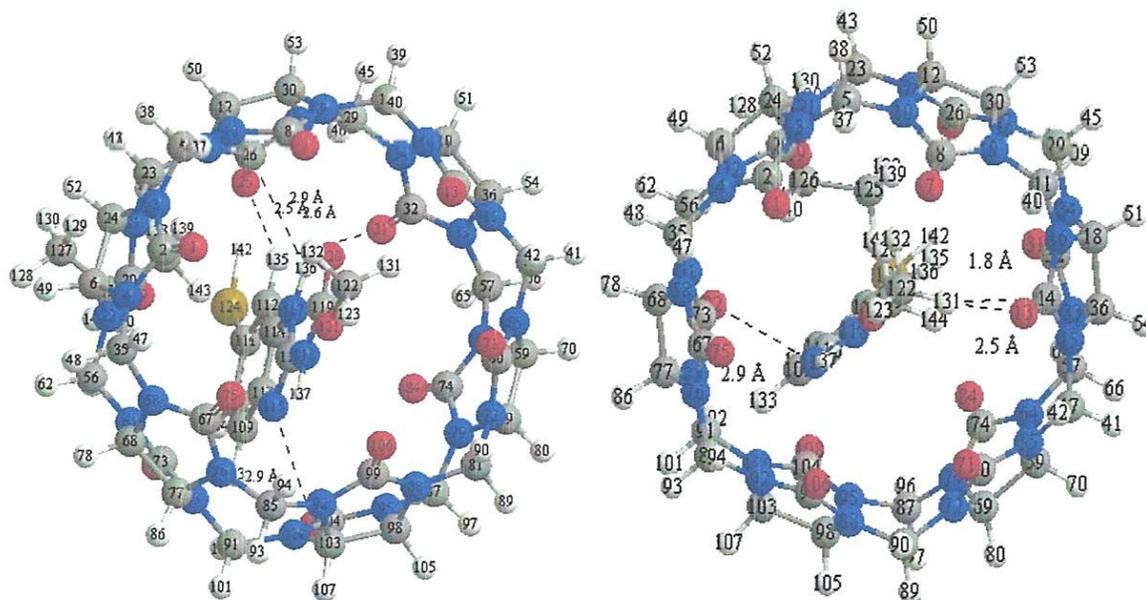
(ii) La seconde entre l'atome d'oxygène (O₁₃) et l'atome d'hydrogène (H₁₃₁). L'énergie de cette liaison est évaluée à 1.44 kcal / mol.

Selon les résultats obtenus à partir des calculs NBO nous avons pu conclure que les forces essentiellement impliquées au cours du processus de formation du complexe d'inclusion sont les liaisons hydrogènes entre l'ABZ et le CB [6].

Tableau III.9. Orbitales donneuses et accéptrices d'électrons et énergies correspondantes

$E^{(2)}$ pour les complexes C1 et C2 dans l'eau.

<i>Complexe C1</i>			
<i>CB [6] donneur</i>	<i>ABZ accépteur</i>	$E^{(2)}$	d (Å)
σ (O25 - C 26)	σ^* (N 117 - H 136)	0.51	2.9
LP (O 25)	σ^* (C 112 - H 135)	0.91	2.5
LP (O31)	σ^* (C 122 - H 132)	0.35	2.6
<i>Complexe C2</i>			
<i>CB [6] donneur</i>	<i>ABZ accépteur</i>	$E^{(2)}$	d (Å)
σ (O13 - C14)	σ^* (C 122 - H131)	1.39	2.5
LP (O 13)	σ^* (C 122 - H131)	1.44	1.8



Complexe C1

Complexe C2

Figure.III.10 les structures géométriques des complexes C1 et C2 dans l'eau optimisées par la méthode NBO les liaisons hydrogènes ont données en pointillés

Pour le CB [8]

L'analyse NBO des structures des deux complexes C'1 et C'2 a montré qu'il n'y a pas d'interactions de type liaisons hydrogène entre ABZ et la molécule CB [8] car toutes les liaisons sont supérieures à 3Å. Cela peut être dû au grand diamètre de la molécule la CB [8].

La stabilité des complexes C'1 et C'2 dans CB [8] est due aux interactions hydrophobes.

Tableau III.10. Orbitales donneuses et accéptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour les complexes C'1 et C'2 dans l'eau.

<i>Complexe C'1</i>		
<i>Donneur</i>	<i>accepteur</i>	$E^{(2)}$
σ C 146 - C 147	σ^* C 106 - H 108	5.29
σ C 146 - C 147	σ^* C 113 - H 114	9.44

III.3.7. Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO)/ calcul par la méthode DFT

La méthode des orbitales atomiques invariantes (GIAO) telle que implantée dans le logiciel Gaussien 09 a été utilisée pour les calculs de RMN de proton en employant la densité fonctionnelle B3LYP/ 6-31G* base prévue à l'utilisation correspondante au déplacement chimique de téraméthyl silane calculée au même niveau théorique comme référence. Les effets de solvant ont été étudiés selon la méthode de CPCM pour l'eau en tant que solvant ($\epsilon = 78,35$) [10]. Les Calculs RMN des protons dans les complexes les plus favorables C1 et C'1 sont présentés dans les tableaux. III.11 et III.12. Les déplacements chimiques (δ) sont calculés en soustrayant les déplacements chimiques des molécules étudiées à ceux du téraméthyl silane, TMS, (comme une référence) en utilisant la méthode des orbitales atomiques invariantes de jauge.

D'après les résultats obtenus, nous avons constaté que dans les groupes S-propyle, aromatique et carbamate, les protons ont subi des changements dans les déplacements chimiques en comparaison avec les déplacements chimiques des mêmes protons dans l'invité isolé. Ce changement des déplacements chimiques des protons est une conséquence de la formation des complexes d'inclusion de ABZ avec les CB [n]

Dans les tableaux III.11 et III.12, nous avons comparé les valeurs des déplacements chimiques (δ) de ABZ dans les complexes C1 et C'1 calculées avec la méthode B3LYP/ 6-31G (+) à ceux obtenues à partir de données expérimentales. Comme on peut le voir les valeurs des déplacements chimiques calculées et expérimentales sont proches et la différence ne dépasse pas le 1 ppm

Selon les données théoriques de la méthode des orbitales atomiques invariantes (GIAO) et les données expérimentales de RMN de proton, nous pouvons conclure que les CB[n] forment des complexes d'inclusion avec ABZ, où seul le méthyle carbamate se trouve en dehors de CB[n], tandis que le noyaux benzimidazoles sont situés à l'intérieur des cavités de CB[n].

Tableau III .11. Les déplacements chimiques (ppm) de ABZ isolé et dans le complexe C1 calculés par la méthode des orbitales atomiques invariantes (GIAO).

Proton	Déplacements chimiques (ppm)			
	δ (ABZ isolé) cal	δ (ABZ dans le complexe C1) cal	Exp[1]	$\Delta \delta$
S-propyl				
CH ₃ (128-129-130)	0.65	0.77	0.99	0.22
CH ₂ (140-141)	2.46	1.62	1.67	0.55
CH ₂ (138-139)	1.42	2.82	3.05	0.23
Aromatique				
H(133)	7.08	7.17	7.81	0.64
H(134)	6.96	6.92	7.52	0.60
H(135)	7.18	7.14	7.71	0.57
Carbamate				
CH ₃ (123-131-132)	3.63	3.01	2.98	-0.03

$$\Delta \delta = \delta_{(ABZ \text{ dans le complexe}) \text{ Exp}} - \delta_{(ABZ \text{ dans le complexe C1}) \text{ cal}}$$

Tableau III.12. Les déplacements chimiques (ppm) de ABZ isolé et dans le complexe C'1 calculés par la méthode des orbitales atomiques invariants (GIAO).

Déplacement chimique (ppm)				
Proton	δ (ABZ isolé) cal	δ (ABZ dans le complexe C'1) cal	Exp[1]	$\Delta \delta$
S-propyl				
CH ₃ (164-165-166)	0.65	0.03	0.02	-0.01
CH ₂ (174-175)	2.46	0.82	0.77	-0.05
CH ₂ (176-177)	1.42	2.06	2.29	0.23
Aromatique				
H ₄ (169)	7.08	7.03	7.04	0.01
H ₆ (170)	6.96	6.90	6.88	-0.02
H ₇ (171)	7.18	6.51	6.56	0.05
Carbamate				
CH ₃ (159-167-168)	3.63	3.81	3.97	0.16

$$\Delta \delta = \delta_{(ABZ \text{ dans le complexe}) \text{ Exp}} - \delta_{(ABZ \text{ dans le complexe C'1}) \text{ cal}}$$

Références

- [1] Yunjie Zhao, Damian P. Buck, David L. Morris, Mohammad H. Pourgholami, Anthony I. Day and J. Grant Collins. *Org. Biomol. Chem.* 6(2008) 4509–4515 |
- [2] Hyperchem Release 7.51 for Windows 2002 Hypercube. Inc., 2002.
- [3] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klenc, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, USA, 2009.
- [4]. A.D. Becke. *Phys. Rev. A* 38 (1988) 3098–3100.
- [5]. Lee C, Yang W, Parr RG. *Phys. Rev. B* 37(1988) 785–789.
- [6]. Mohamed Rahim, Fatima Madi, Leila Nouar, Abdelazize Bouhadiba, Sakina Haihem, Djamel Eddine Khatmi, Youghourta Belhocine. *Journal of Molecular Liquids* 199 (2014) 501–510
- [7] Haizhen Zhang, Tyler A. Ferrell, Matthew C. Asplund, David V. *International Journal of Mass Spectrometry* 265 (2007) 187–196
- [8] Diana Bogdan, C. Morari. *Physics Letters A* 366 (2007) 454–459
- [9]. Ambigapathy Suvitha, Natarajan Sathiyamoorthy Venkataramanan, Hiroshi Mizuseki, Yoshiyuki Kawazoe, Nobuaki Ohuchi. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 66 (2010) 213–218

[10].Djilani Imene, Madi Fatiha, Nouar Leila , Haiahem Sakina, Rahim Mohamed, Khatmi Djamel Eddine, Bouhadiba Abdelaziz. C. R. Chimie 18 (2015)170–177.

CONCLUSION
GENERALE

ANNEXE