

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

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

*Présenté par :*

**MEDJDOUB Amina**

**MEKHILEF Sarra**

***THEME***

---

---

**Etude théorique du système supramoléculaire de deux  
Acides aminés (Thréonine et Serine) avec la cucurbit[7]uril**

---

---


**Sous la Direction du :**

**Pr .NOUAR Leila**

**JUIN 2016**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

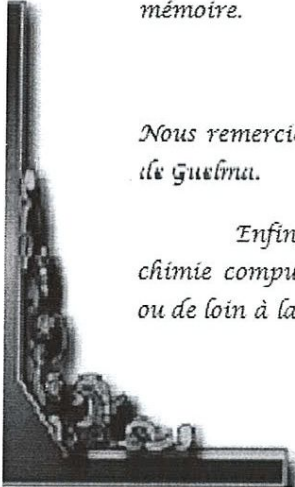
وَلَقَدْ كَرَّمْنَا بَنِي آدَمَ وَحَمَلْنَاهُمْ فِي الْبَرِّ  
 وَالْبَحْرِ وَرَزَقْنَاهُمْ مِنَ الطَّيِّبَاتِ وَفَضَّلْنَاهُمْ  
 عَلَى كَثِيرٍ مِمَّنْ خَلَقْنَا تَفْضِيلًا



Remerciements

*Ce mémoire a été réalisé dans le laboratoire de chimie computationnelle et nanostructures (LCCN) de l'Université 8 mai 1945 -Guelma.*

*Nous tenons en premier lieu à remercier vivement ma directrice de mémoire ; Mme. **NOUAR LELLA** Professeur à l'Université de Guelma ; pour la confiance qu'elle nous a accordée en me proposant ce sujet ; et pour avoir dirigé ce mémoire, Ses excellentes connaissances des systèmes étudiés, ses aides et toutes nos discussions m'ont beaucoup aidé au niveau scientifique. Elle a également été d'un précieux conseil pour répondre à mes diverses interrogations et pour la rédaction de ce mémoire.*



*Nous remercions également vivement Mme. **MADI Fatima** Professeur à l'Université de Guelma.*

*Enfin, j'adresse mes remerciements à tous les collègues du laboratoire de chimie computationnelle et nanostructures et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Dédicaces*

*A mes très chers : Maman et Papa*

*Maman, tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Papa, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour toi.*

*A mon frère Nassim. A Mes Sœurs Houda ; Lina ;*

*ET A toute ma grande famille*

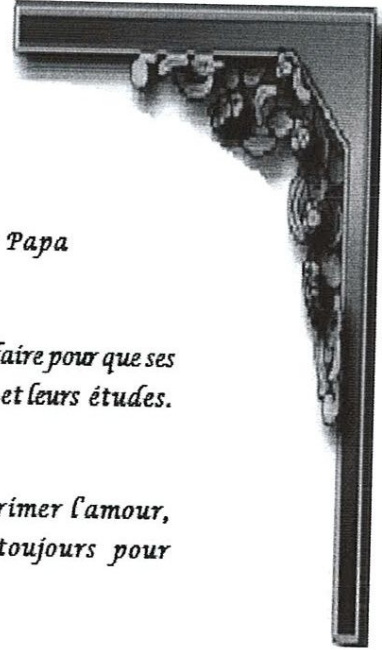
*A mon Encadreur Pr. NOUARLELLA*

*A mon très chère binôme : Sarra*

*A l'ingénieur du laboratoire ECCN : Nassira*

*A tous mes amis ; Mouna ; djamilâ ; Basema.*

*A tous mes professeurs du parcours de mon chemin d'étude depuis mon enfance à aujourd'hui.*





## *Dédicaces*

*A mes très chers : Maman ; Papa et Mon mari*

*Maman, tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Papa, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour toi.*

*Mon mari, je n'oublie pas mon mari qui m'a encouragé et m'a poussé*

*Pour finir mes études*

*A mes frères chams ; saïf; ahmed et bilal.*

*A Ma Sœur Amira*

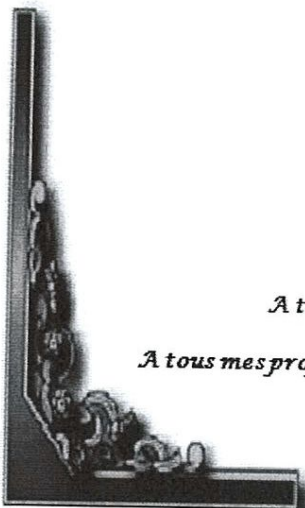
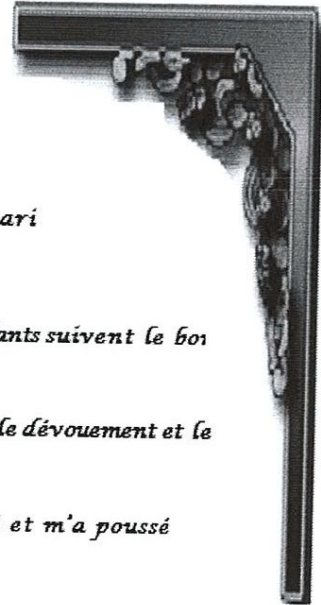
*ET A toute ma grande famille*

*A mon Encadreur Pr. NOUAR I.T.T.T.A*

*A mon très chère binôme : Amina.*

*A tous mes amies; Mouna; djamila; Basema; Masouda*

*A tous mes professeurs du parcours de mon chemin d'étude depuis mon enfance jusqu' aujourd'hui.*



# Sommaire

---

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

## Partie A : Etat de l'art

<b>Introduction générale.....</b>	<b>1</b>
-----------------------------------	----------

### Chapitre I : Molécules Hôte, invitée et complexes d'inclusion

I.1. Les cucurbiturils (CBn) .....	3
I.1.A Définition et généralité.....	3
I.1.B Synthèse des cucurbiturils.....	4
I.1.C Propriétés physico-chimiques générales des cucurbiturils.....	6
I.1.C.1 - Taille des cucurbiturils .....	6
I.1.C.2 -Propriétés physicochimiques.....	7
I.1.D- Applications des cucurbiturils .....	8
I.1.D.1 - Encapsulation de principes actifs.....	8
I.1.D.2 -Molécules hôtes supramoléculaires .....	8
I.2. Les molécules invitées .....	9
I.2.1. Définition générale .....	9
I.2.2 La Thréonine .....	10
I.2.2.a. Structure de la thréonine .....	10
I.2. 2.b. Propriétés physiques et chimiques de thréonine.....	11
I.2. 3. La Sérine .....	11
I.2. 3.a .Structure de la Sérine.....	11
I.2. 3.b Propriétés physiques et chimiques de serine.....	12

# Sommaire

---

I.3.A-Forces impliquées dans les complexes d'inclusion.....	13
I.3.B- Conséquences de la complexation .....	13

## Chapitre II : Les méthodes de calculs

II.1 Introduction .....	15
II.2. Les méthodes semi-empiriques .....	15
II-3 Méthode ONIOM .....	19
II-4 La théorie de la fonctionnelle de la densité DFT.....	20
II.4. 1 La fonctionnelle B3LYP .....	20
II.5 La méthode d'orbitale naturelle de liaison (NBO) .....	20
II.6. Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO).....	21
Références bibliographiques .....	22

## Partie B: calculs

### Chapitre III : Résultats et Discussions

III.1 Introduction .....	24
III.2 Méthodologie de calculs .....	24
III.2.1 Recherche conformationnelle.....	26
III.2.2 Méthodologie d'insertion.....	28
III.3 Résultats et discussions.....	31
III.3.1 Calculs semi-empiriques et ONIOM2.....	31
III.3.2 Paramètres structuraux.....	42
III.3.3 Analyse NBO.....	44

# Sommaire

---

III.3.4 Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO)/ calcul par la méthode DFT.....	47.
III.3.5 Le spectre d'absorption.....	49
Références bibliographiques.....	52
Conclusion générale .....	53

## ANNEXES

## Résumé

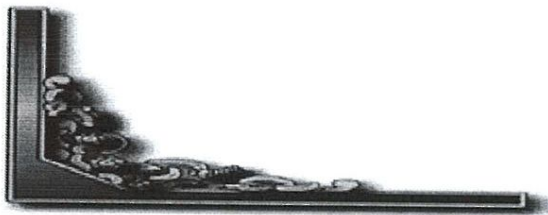
Les méthodes PM6, ONIOM2 et DFT (B3LYP / 6-31Gd) ont été utilisées pour caractériser les structures électroniques, les spectres UV-visible et RMN<sup>1</sup>H des complexes d'inclusion entre la cucurbite [7] uril (CB [7]), la thréonine (Thr ) et la Serine(Ser ). Les résultats montrent que le processus d'inclusion est exothermique. Les calculs NBO montrent que la liaison hydrogène entre la CB[7] et Thr ou la Ser est un facteur important contribuant à la stabilité globale du complexe. La reconnaissance hôte-invité dans les complexes étudiés est attribuée à des interactions de liaison hydrogène avec la contribution de l'effet hydrophobe de la molécule CB[7].

**Mots clés :** CB [7] ,Thr , Ser , ONIOM2, PM6 , NBO ,RMN ,TD-DFT





## *Liste des illustrations*



# Liste des figures

<i>N<sup>o</sup></i>	<b>Intitulé de la figure</b>	<i>page</i>
<b>Chapitre I</b>		
<b>I.1</b>	Schémas explicative de la cavité des cucurbit- n- urils.	3
<b>I.2</b>	Structures géométriques des CBn	4
<b>I.3</b>	Préparation générale du glycoluril 1	4
<b>I.4</b>	Procédé général de préparation du polymère de Behrend.	5
<b>I.5</b>	Dimensions des CB	6
<b>I.6</b>	Structure générale d'un acide aminé	9
<b>I.7</b>	Structure géométrique de la Thr	10
<b>I.8</b>	Structure géométrique de sér	11
<b>I.9</b>	Représentation 3D d'un complexe CB/substrat	12
<b>Chapitre II</b>		
<b>II.1</b>	Schématisation de la méthode ONIOM2	19

## Liste des figures

<b>Chapitre III</b>		
<b>III.1</b>	Les structures géométriques de Thréonine (a), Serine (b) et glycoluril monomère (c) ; CB [7] (d) optimisées par la méthode PM6..	25
<b>III.2</b>	L'énergie totale du conformé $\Theta_2$ (C <sub>2</sub> .C <sub>3</sub> .C <sub>4</sub> .O <sub>6</sub> ) pour la Thréonine (a) , $\phi_3$ (N <sub>4</sub> .C <sub>2</sub> .C <sub>3</sub> .O <sub>7</sub> ) pour la Serine (b) en fonction de l'angle de torsion calculée par la méthode PM6	27
<b>III.3</b>	Les modèles d'inclusion de la Thr (a) et la Ser (b) dans la cavité CB[7] respectivement pour les Complexes C1 et C2.	29
<b>III.4</b>	Variation de l'énergie de complexation au cours du processus d'inclusion de Thr et Ser dans la CB[7] pour différentes positions (Z), (a) Thréonine/CB[7] , (b) Serine/CB[7].	31-32
<b>III.5</b>	Structures géométriques des modèles des Complexe C1 et Complexe C2 optimisées par la méthode PM6.	33
<b>III.6</b>	Orbitales frontières HOMO et LUMO respectivement pour les complexes C1(modèle1) (a) et C2 (modèle3') (b) par la méthode PM6 .	37
<b>III.7</b>	Structures géométriques du complexes C1 pour les différents modèles optimisées par ONIOM (B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G*).	40
<b>III.8</b>	Structures géométriques du complexes C2 pour les différents modèles optimisées par ONIOM (B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G*).	41
<b>III.9</b>	Les structures géométriques de modèle 1 complexe C1(a) et modèle 1' complexe C2(b) dans l'eau optimisés par la méthode NBO.	46
<b>III.10</b>	Diagramme expliquant les spectres électroniques de complexe Thréonine/CB[7]	50
<b>III.11</b>	Diagramme expliquant les spectres électroniques de complexe Serine /CB[7]	51

## Liste des tableaux

<i>N<sup>o</sup></i>	Titre du Tableau	Page
<b>Chapitre I</b>		
<b>I.1</b>	Dimensions et propriétés physiques des CB	7
<b>Chapitre III</b>		
<b>III.1</b>	Grandeurs énergétiques (kcal/mol) et résultats des calculs E <sub>IIOMO</sub> -E <sub>LUMO</sub> selon la méthode PM6 pour les complexes d'inclusion C1 et C2 dans le vide et dans l'eau	35
<b>III.2</b>	Grandeurs énergétiques (kcal/mol) selon la méthode ONIOM2 et DFT pour les complexes d'inclusion C1 et C2 dans le solvant.	38
<b>III.3</b>	Paramètres géométriques d'une unité de CB[7] avant et après l'inclusion par le calcul ONIOM (B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G*) des complexes les plus favorables	42
<b>III.4</b>	Paramètres géométriques de la Thréonine et la Serine avant et après l'inclusion dans la CB[7] par le calcul ONIOM (B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G*) des complexes les plus favorables	43
<b>III.5</b>	Orbitales donneuses et accéptrices d'électrons et énergies correspondantes E <sup>(2)</sup> pour le complexe le plus stable Complexe 1(modèle 1) et Complexe2(modèle1') dans l'eau.	44
<b>III.6</b>	Les déplacements chimiques (ppm) de Thr isolée et dans le complexe C1 (modèle 1) le plus favorable calculés par la méthode des orbitales atomiques invariantes (GIAO).	47
<b>III.7</b>	Les déplacements chimiques (ppm) de la Ser isolée et dans le complexe C2 (modèle1') le plus favorable calculés par la méthode des orbitales atomiques invariantes (GIAO).	48

## Liste des abréviations

---

CBn : Cucurbiturils (n unités glycoluril).

CB5 : Cucurbit[5]uril .

CB5Me10 : Décaméthylcucurbit[5]uril .

CB6 : Cucurbit[6]uril .

CB6Cyn : Cyclohexylcucurbituril (n unités cyclohexylglycoluril) .

CB6Ph2 : Cucurbit[6]uril avec un glycoluril substitué par deux groupements phényle .

CB7 : Cucurbit[7]uril .

CB8 : Cucurbit[8]uril .

CB10 : Cucurbit[10]uril.

RMN : résonance Magnétique Nucléaire.

UV : ultraviolet.

Thr : Thréonine.

Ser : Sérine .

CNDO : (Complete Neglect of Differential Overlap).

INDO : (Intermediate Neglect of Differential Overlap).

MINDO/3 : (Modified INDO).

MNDO : (Modified Neglect of Diatomic Overlap).

AM 1 : (Austin Model 1).

PM 3 : (Parametric Method 3).

SAM1 : (Semi-ab-initio Model 1).

ONIOM : (Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics).

NBO : Natural Bond Orbital.

PM 6 : (Parametric Method 6).

CPCM : Conductor-like polarizable Continuum Model



## Liste des abréviation

---

DFT : Densité Fonctionnel Théorie.

HF : Hartree-Fock

HOMO : La plus haute orbitale moléculaire occupée .

LUMO : La plus basse orbitale moléculaire vacante.

DEF : Déformation.

GIAO : Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge.

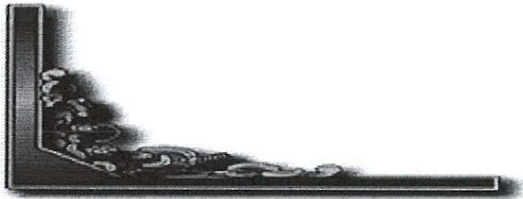
TMS : Tera-Methyl Silane.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

TD-DFT : Dépendance dans le temps de la Théorie de la Densité Fonctionnelle.



*Introduction générale*



De nos jours, les techniques de modélisation moléculaire ont connu un essor remarquable grâce aux progrès de l'informatique et permettent maintenant d'aborder de façon quantitative tous les domaines de la chimie (molécules isolées, protéines, matériaux, pharmacologie, ...). Ces progrès entraînent des demandes toujours plus précises de la part des expérimentateurs, ce qui motive les chimistes théoriciens à développer des modèles et des méthodes de calcul permettant de traiter des phénomènes chimiques de plus en plus réalistes.

La simulation numérique (ou expérience numérique) permet de reproduire sur un ordinateur un phénomène physique complexe dont on souhaite étudier l'évolution. Elle repose sur la programmation de modèles théoriques ou mathématiques (intégration des équations du mouvement, d'équations différentielles, etc...) qui sont adaptés aux moyens numériques. Ces simulations informatiques sont devenues incontournables pour la modélisation des systèmes naturels en physique, chimie et biologie.

La chimie supramoléculaire étudie les interactions dites "non covalentes" c'est-à-dire n'impliquant pas la création de nouvelles orbitales moléculaires. Le rapprochement, au sein de l'entité supramoléculaire, de deux molécules naturellement portées à réagir ensemble peut aussi les pousser à réagir plus facilement que si elles avaient été libres dans un solvant.

Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules dont l'une, le substrat (ou « invité ») est encapsulée de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur (ou « hôte ») sous l'effet d'interactions faibles. Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé.

Un nombre important d'études expérimentales et théoriques a été réalisé ces dernières années pour mieux prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires des systèmes supramoléculaires. Une combinaison entre ces deux études est avérée très efficace dans la résolution de plusieurs problèmes liés aux complexes d'inclusions

Expérimentalement, la complexation des deux acides aminés la thréonine et la sereine ont été considérées dans la cucurbite 7 uril [1]. Néanmoins aucune information d'ordre structurale n'a été fournie. Comme la modélisation moléculaire représente un important outil d'étude des structures moléculaires (Stoechiométries, modes d'inclusion, géométries structurales.), des prédictions de leurs propriétés et interactions dans les systèmes supramoléculaires, nous allons étudier par simulation numérique des complexes d'inclusion de la thréonine et la sereine dans la cucurbite 7 uril.

Nous allons utiliser lors de notre étude, une variété de méthodes à différents niveaux de calcul allant des méthodes semi-empiriques, hybrides ONIOM2 et quantiques et DFT. Pour le choix de la méthode, nous allons tenir compte d'un compromis entre la fiabilité de celle ci et le cout de calcul qui dépend de l'importance du nombre d'atomes traités. Les logiciels que nous allons utilisés sont Hyperchem 7.5 [2] et Gaussian 03W [3] avec comme interface graphique GaussView 3.07 pour les calculs quantiques.

Nous avons structuré le travail en deux chapitres :

**Le premier** correspond à une recherche bibliographique sur les principaux éléments du sujet à savoir la thréonine ; la sereine, la cucurbite 7 uril et les complexes d'inclusion.

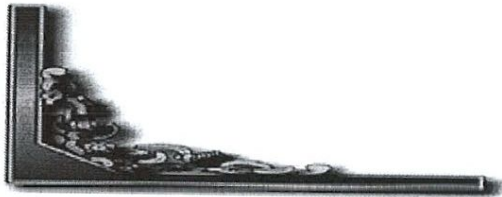
**Le deuxième chapitre** présente des généralités sur différentes méthodes de modélisation moléculaire qui seront utilisées dans les calculs numériques.

Dans le troisième chapitre nous présenterons en détails la méthodologie suivie, les résultats obtenus ainsi que leur discussion pour les complexes d'inclusion de Thr;Ser/CB[7]

Ce mémoire se terminera par une conclusion générale.



*Partie A : Etat de l'art*







*Chapitre I*

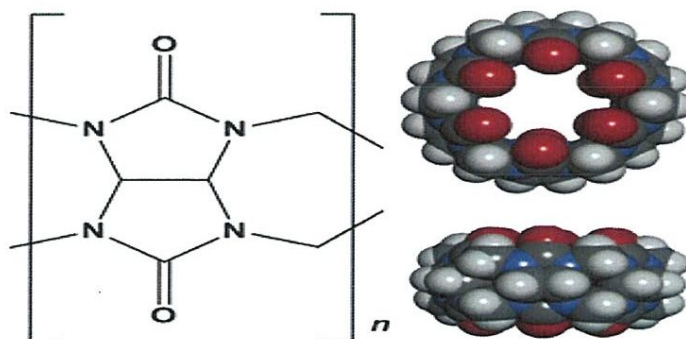


## I.1 Cucurbiturils

### I.1.A Définition et généralités

Les cucurbiturils 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 [4].

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. Deux abréviations couramment employées sont CB[n] ou CBn ( **Figure I.1**).



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

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 CB5, CB7, CB8 et CB10 (**Figure I.2**). La synthèse d'analogues de cucurbiturils différemment substitués a également été développée.

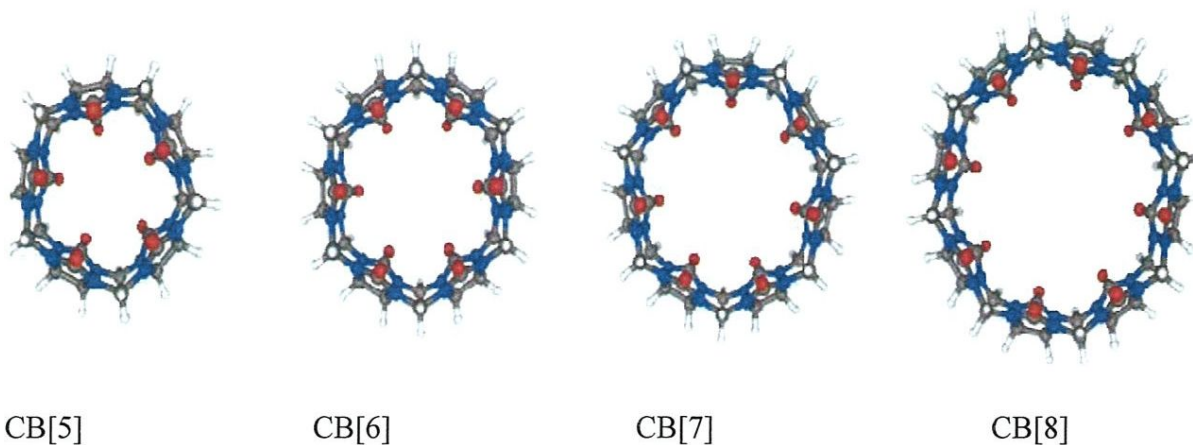


Figure I.2 : Structures géométriques des CBn.

### I.1.B 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 glyoxal **3** et de 2 équivalents d'urée **4** en milieu acide à 85 °C (Figure I.3) [5].

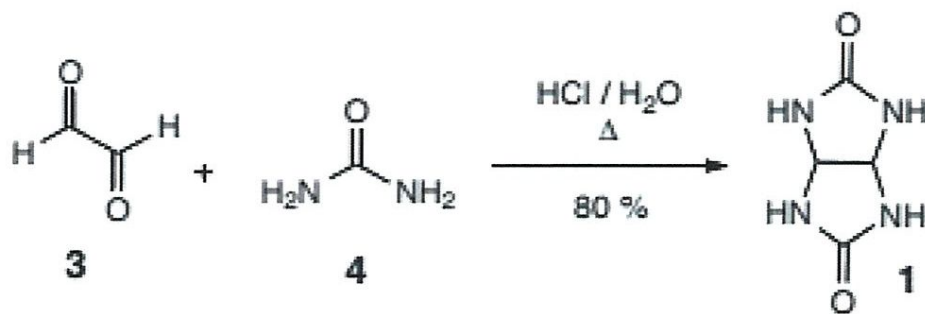
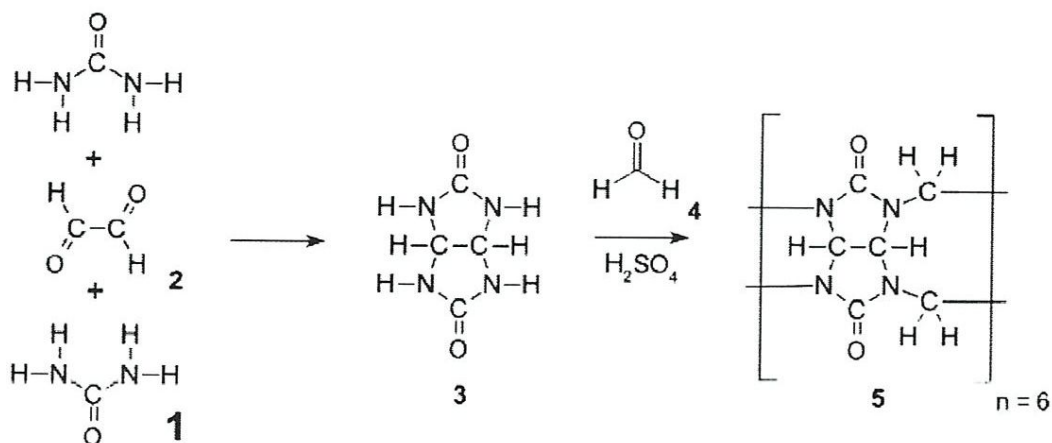


Figure I.3. Préparation générale du glycoluril **1**

En 1905, Behrend<sup>41</sup> 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**)



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

La structure de ce précipité cristallin appelé polymère de "Behrend" n'a pas été déterminée à l'époque. Les auteurs ont montré que ce produit de formule brute  $C_{10}H_{11}N_7O_4 \cdot (H_2O)_2$ , et très probablement de nature polymérique, est à la fois très stable et capable de former des complexes avec des composés tels que le permanganate de potassium ( $KMnO_4$ ), le nitrate d'argent ( $AgNO_3$ ), l'hydrate acide d'hexachloroplatine ( $H_2PtCl_6$ ), le tétrachloroaurate de sodium ( $NaAuCl_4$ ), et des colorants tels que le rouge de congo et le bleu de méthylène.

Il a fallu attendre plus de 75 ans pour que l'équipe de Mock rapporte en 1981 l'entière caractérisation de ce polymère [5]. Un complexe de cette molécule a pu être cristallisé en présence de  $CaSO_4$  dans une solution d'acide sulfurique, et il a été analysé par diffraction des rayons X. Cette technique a permis d'identifier sa structure comme étant un hexamère cyclique de diméthanoglycoluril, dont la cavité interne et les portails ont des tailles respectives de 5,5 Å et 4 Å.



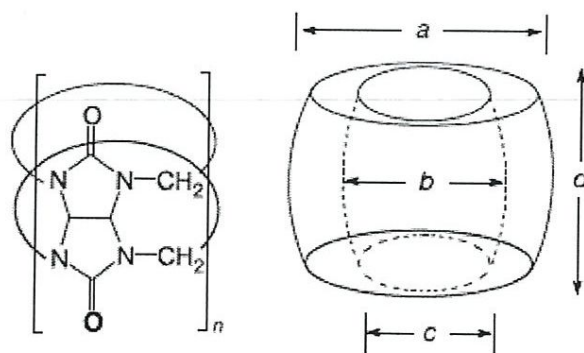
Quelques années plus tard, des analogues structuraux de taille différente du CB6, appelés CB5, CB7, CB8 et CB10 ont pu être identifiés lors de la réaction de formation du CB6 [6]. Ils présentent respectivement 5, 7, 8 et 10 motifs glycolurils, et sont obtenus avec respectivement 10 %, 20 %, 10 % et 2 % de rendement.

L'équipe de Day a également rapporté en 2001 la synthèse sélective du CB6 et de ses différents analogues en fonction du solvant utilisé, de la quantité d'acide et de la température [6]. En 2010, une synthèse de cucurbiturils a été réalisée par utilisation de microondes, ce qui représente un immense progrès dans la chimie des cucurbiturils car cette technique permet d'accéder à ces couronnes en quelques minutes [7].

### I.1.C Propriétés physico-chimiques générales des cucurbiturils

#### I.1.C.1 - Taille des cucurbiturils

Les différents cucurbiturils (CB5 à CB10) 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 CB6, CB7 et CB8 est semblable à celle des  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -cyclodextrines [9]. La **Figure I.5** et le tableau I.1 résument quelques caractéristiques des différents cucurbiturils



**Figure I.5** Dimensions des cucurbit[n]urils



**Tableau I.1** : Dimensions et propriétés physiques des cucurbit[n]urils

	M (g/mol)	a (Å)	b (Å)	c (Å)	d (Å)	V. cavité (Å <sup>3</sup> )	Solubilité dans l'eau (mM)
<b>CB5</b>	830	13,1	4,4	2,4	9,1	82	20-30
<b>CB6</b>	996	14,4	5,8	3,9	9,1	164	0,018
<b>CB7</b>	1163	16	7,3	5,4	9,1	279	20-30
<b>CB8</b>	1329	17,5	8,8	6,9	9,1	479	<0,01
<b>CB10</b>	1661	18,7-21	10,7-12,6	9-11	9,1	870	

### I.1.C.2 -Propriétés physico-chimiques

La faible solubilité des cucurbiturils limite leur utilisation. En effet, le CB6 et le CB8 sont pratiquement insolubles dans l'eau moins que  $10^{-5}$  M alors que le CB5 et le CB7 le sont modestement ( $2,3 \cdot 10^{-2}$  M, ce qui est comparable à la solubilité des cyclodextrines qui est de  $1,6 \cdot 10^{-2}$  M).

Tous les cucurbiturils sont solubles dans des solutions aqueuses qui contiennent des ions métalliques alcalins. En effet, les ions Na<sup>+</sup> 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 CB5 à CB7 ont une stabilité thermique très élevée : des études par chauffage jusqu'à 370°C n'ont montré aucune dégradation. A l'inverse, les CB8 et CB10 se dégradent, à haute température, en analogues plus petits (CB5 à CB7).

**I.1.D- 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.1.D.1 - Encapsulation de principes actifs**

La haute stabilité thermique, l'absence de toxicité ou de cytotoxicité, 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, d'anesthésiques et de fongicides agricoles. Par ailleurs, il a également été démontré qu'ils sont de bons stabilisants pour des médicaments comme la ranitidine ou l'oméprazole [10]

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

**I.1.D.2 -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.

## I.2. Les molécules invitées

### I.2. 1. Définition générale :

Les acides aminés sont à la base de la constitution des protéines et autres peptides, Ils sont des acides faibles, ils sont ionisés en solution, il s'établit un équilibre réel entre l'acide et sa base conjuguée [11]. Il existe 20 AA courants faisant partis des protéines naturelles. Par définition, ils possèdent une fonction acide carboxylique et une fonction amine liées sur le Carbone alpha. Certains AA sont « essentiels » c'est-à-dire cad que l'organisme humain est incapable de les synthétiser et que donc l'alimentation doit nous les fournir . Voir figure I.6.

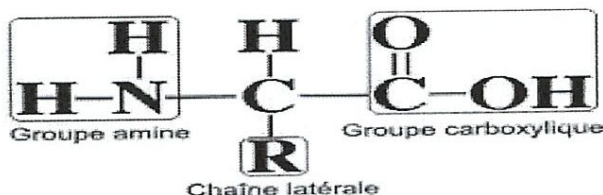


Figure I.6 .Structure générale des acide aminés

Les acides aminés peuvent être groupés en fonction de la nature de chaînes latérales :

- ✓ Aliphatiques : Glycine ; Alanine ; Valine ; Leucine ; Isoleucine.
- ✓ Hydroxylés /Soufrés : Sérine ; Cystéine ; Thréonine ; Méthionine.
- ✓ Cycliques : Proline.
- ✓ Aromatiques : Phénylalanine ; Tyrosine ; Tryptophane.
- ✓ Basiques : Histidine ; Lysine ; Arginine.
- ✓ Acides : Acide Aspartique ; Acide Glutamique.

Parmi les 20 acides aminés nous allons travailler sur la Thréonine et la serine

**I.2. 2.La Thréonine :**

La thréonine est un acide aminé essentiel pour la croissance, présent dans pratiquement tous les tissus de l'organisme. On la trouve dans de nombreuses sources de protéine, en particulier dans les œufs entiers, le lait en poudre et la gélatine. La thréonine est souvent associée à d'autres acides aminés essentiels comme complément nutritionnel.

**I.2. 2.a. Structure de la thréonine :**

Comme tout acide aminé, la thréonine est constituée d'un groupement COOH et d'un groupement NH<sub>2</sub>, qui intervient dans les liaisons peptidiques.

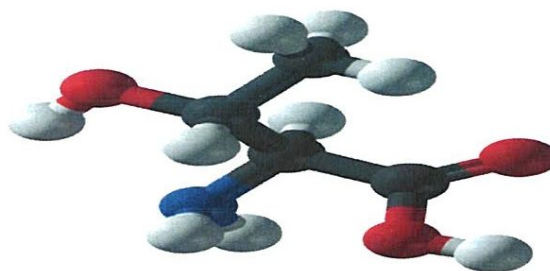


Figure I.7 .Structure géométrique de la Thréonine



**I.2. 2.b. Propriétés physiques et chimiques de thréonine :**

- Le produit est un blanc à la poudre cristalline jaune pâle sans odeur particulière 18 et a une densité apparente de 0,5-0,6 kg / L (densité apparente tassée de 0,73-0,79 g / ml) et une solubilité dans l'eau de 97,6 g / L.20 °C
- Répartition de la taille des particules a été analysé par diffraction laser dans trois échantillons et a montré une taille de particule moyenne
- pH (5g dans 100 ml de H<sub>2</sub>O) est 5.0 à 6.5
- l'humidité (%)- 105 ° C pendant 4 heures ; 0,5 maximum
- Pureté (%) - Thréonine sur la matière sèche ; 98.5 maximum
- Stabilité initial de 25 kg sacs fermés: le produit est stable pendant au moins 3 ans si stocké dans les conditions recommandées. Original "big bags" non ouverts: le produit est stable pendant au moins 1 an si stocké dans les conditions recommandées
- Polaire non ionisable
- Instable

**I.2. 3. La Sérine :**

La serine est une acide aminé non essentiels et elle est très important dans le métabolisme et la formation des purines et des pyrimidines.

Elle est un élément majeur dans notre alimentation, car il est un bloc de construction à d'autres nutriments tels que l'acide folique.

**I.2. 3.a .Structure de la Sérine :**

La structure de la sérine est ce qui rend cet acide aminé si spécial ; elle est constituée d'un groupement COOH et d'un groupement NH<sub>2</sub>, qui interviennent dans les liaisons peptidiques.

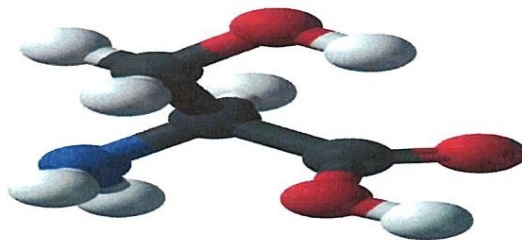


Figure I.8 .Structure géométrique de sérine

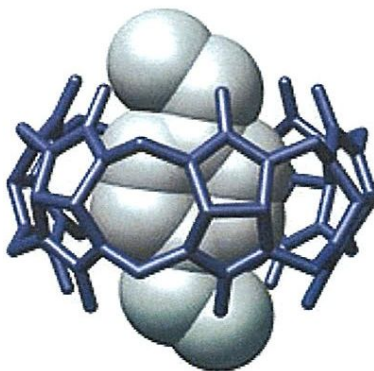


**I.2. 3.b Propriétés physiques et chimiques de serine :**

- Polaire non ionisable
- Soluble dans l'eau de  $364 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$  dans l'eau à  $20 \text{ }^\circ\text{C}$
- Masse molaire  $105,0926 \pm 0,004 \text{ g/mol}$
- $T^\circ$  fusion  $215 \text{ }^\circ\text{C}$  à  $225 \text{ }^\circ\text{C}$
- pH isoélectrique 5.68
- Densité théorique ; 1,546
- Couleur presque blanc
- Forme solide
- Sensible à la lumière ; sensible à l'humidité
- Possibilité de réactions violentes avec oxydant forts
- instable

**I.3 Généralités sur les complexes d'inclusion**

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 (**Figure I.9**).



**Figure I.9: Représentation 3D d'un complexe CB/substrat**

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.

### **I.3.A-Forces impliquées dans les complexes d'inclusion**

Comprendre les interactions non covalentes est d'une grande importance en chimie supramoléculaire et biochimie. A la différence des systèmes naturels, les systèmes « hôte-invitée » synthétiques peuvent être décrits et analysés, expérimentalement et théoriquement, d'une manière précise.

Les principales forces agissantes :

- L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques)
- Interaction de Van der Waals
- L'interaction hydrophobique
- La liaison d'hydrogène
- L'interaction par transfert de charge

### **I.3.B- Conséquences de la complexation**

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité de l'hôte constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer [12] :

- 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, de sa volatilité et de sa sublimation.



## *Chapitre II*



## II.1 Introduction

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

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

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

Nous allons commencer par définir certaines terminologies importantes que nous utiliserons par la suite.

## II.2. Les méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi empiriques ne considèrent que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire.

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

- Seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs (cette approximation se base sur le fait que ce sont les électrons de valence qui interviennent dans les liaisons chimiques et définissent donc les propriétés du système).
- Un grand nombre d'intégrales biélectroniques sont négligées (celles à 3 et 4 centres dont la valeur est souvent voisine de zéro)
- Les intégrales restantes sont remplacées par des paramètres empiriques
- Les intégrales biélectroniques à 1 centre sont extraites de spectres atomiques expérimentaux



- Les autres sont paramétrisées de manière à reproduire au mieux des données expérimentales obtenues sur un grand nombre de systèmes

Les deux approximations sur lesquelles sont fondées les méthodes semi-empiriques, portent essentiellement sur l'évaluation des intégrales biélectroniques.

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

**CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap)** 1ère méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres elle ne tient compte de la règle de Hund.

**INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap)** proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Méthode considérablement exempte des défauts de la CNDO. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.

**MINDO/3 (Modified INDO)** proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon-Fletcher-Powell). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.

**MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap)** Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.

**AM 1 (Austrian Model 1)** Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO. Ce modèle était la prochaine théorie semi-empirique produite par le groupe de Dewar. AM1 a été conçu pour éliminer les problèmes avec MNDO qui ont été considérés pour résulter d'une tendance aux répulsions d'évaluation d'excédent entre les atomes séparés par des distances approximativement égales à la somme de leurs rayons de Van-der-Waals. La stratégie adoptée était de modifier le terme de répulsion noyau-noyau en utilisant des fonctions gaussiennes. Des fonctions gaussiennes attractives et répulsives ont été utilisées; les gaussiennes attractives ont été conçus pour surmonter la répulsion directement et ont été centrés dans la région où les répulsions étaient trop grandes. Des fonctions gaussiennes répulsives ont été centrées aux petites séparations internucléaires.

**PM3 (Parametric Method 3)** Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites de paramétrisation de chacune d'elles. PM3 est également basée sur MNDO (le nom dérive du fait que c'est la troisième paramétrisation de MNDO, AM1 étant considérée la seconde).

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

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

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

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

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

**PM6 (Parametric Method 6)** C'est la méthode la plus récente proposée par James J. P. Stewart en 2007, utilisée en chimie quantique, réécrite à partir de la base avec un nouveau paramétrage plus précis pour tous les principaux éléments et les métaux de transition. De plus de 9000 composés ont été utilisés pour développer la nouvelle méthode PM6 à partir de PM3 et PM5. Cela se compare à seulement 39 composés utilisés à MNDO, environ 200 composés utilisés à AM1, et d'environ 500 composés utilisés en PM3. Cette méthode est la plus utilisée pour les complexes d'inclusion [13].



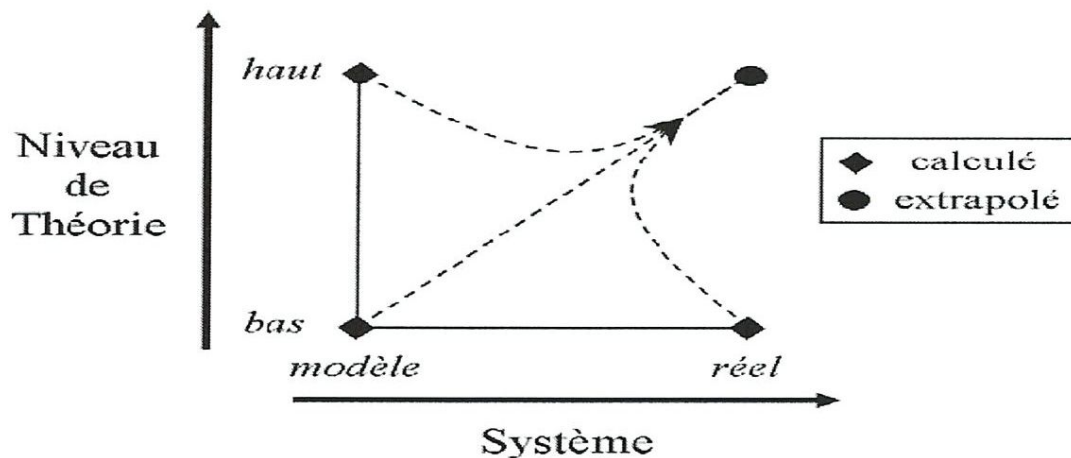
**II-3 Méthode ONIOM :**

La méthode ONIOM est une façon de mimer un niveau de calcul élevé sur un grand système. Développée principalement par MOROKUMA [14], cette méthode consiste à découper le système macromoléculaire en  $n$  couches différentes (analogie à la peau d'oignon). L'idée dominante est de traiter la partie active appelée système « modèle » avec le niveau de théorie le plus élevé, le reste du système étant traité avec un niveau inférieur, tout ceci dans le but de réduire les temps de calcul.

C'est une méthode qui permet également de décrire de façon moins précise le reste du système, appelé couche externe ou environnement. La couche interne et la couche externe constituent le système en entier, appelé système réel.

La méthode ONIOM permet d'obtenir l'énergie du système réel à un niveau de calcul élevé, appelé haut niveau, (E (haut, réel)) à partir de l'énergie du système réel calculée à un niveau de calcul moins élevé, appelé bas niveau, (E (bas, réel)) et de l'énergie du système modèle calculée à haut niveau (E (haut, modèle)) et à bas niveau (E (bas, modèle)).

Le principe du calcul est schématisé sur la figure II.1.



**Figure II.1** Schématisation de la méthode ONIOM2.

L'énergie totale de ce système est ainsi déterminée à partir de trois calculs indépendants :

$$E^{(\text{haut, réel})} = E^{(\text{bas, réel})} + E^{(\text{haut, modèle})} - E^{(\text{bas, modèle})} \quad (\text{II.1})$$

#### II.4 La théorie de la fonctionnelle de la 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 peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [15]. 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.

##### II.4.2 La fonctionnelle B3LYP :

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

#### II.5 La méthode d'orbitale naturelle de liaison (NBO)

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 [16]:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_i \epsilon_j} \quad (\text{II2})$$



Où  $q_i$  est l'occupation de l'orbitale donneur,  $F(i,j)$  est l'opérateur de Fock et,  $\epsilon_i . \epsilon_j$  sont les énergies des orbitales NBO.

### II.6. 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 [17] dans le cadre de la théorie des susceptibilités magnétiques. Un peu plus tard, Pople [18, 19] en fit usage pour le calcul des déplacements chimiques de RMN. Les premiers calculs magnétiques de type 'ab initio' ont

été mené par Hameka [20] pour la molécule d'Hydrogène, puis par Zeroka et Hameka [21] sur la base des Orbitales de Type Slater(STO). La dénomination 'gauge invariant atomic orbital' [22] 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.

La même année, Pople [23] suggéra l'appellation 'gauge-dependant atomic orbital'.



*Références  
bibliographiques*



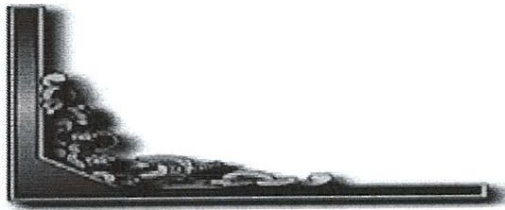
- [1]. E. A. Kovalenko • D. A. Mainichev. *Appl Magn Reson* 46 (2015) 281–293
- [2] Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc.
- [3] M J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, 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. Klene, 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, and D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [4]. Véronique. Lewin.thèse de doctorat. Soutenu le 11 October 2011 a l'université paris sud xi
- [5]. Slezak F B., Bluestone H., Magee T, A., Wotiz J. H., *J. Org. Chem.*, 27( 1962) 2181-2183
- [6]. Day A. I., Arnold A. P., Blanch R. J., Snushall B., *J. Org. Chem.*, 66( 2001) 8094-8100
- [7]. Wheate N. J., Patel N., Sutcliffe O. B., *Future Med. Chem.*, 2 (2010) 231-236
- [8]. Marquez C., Hudgins R. R., *Nau Chem.* 126 (2004) 5806-5816
- [9]. Szejtli J., *Pure Appl. Chem.*, 76 (2004) 1825-1845
- [10]. **Dehamchia .Sihem. Mémoire de Master 2. Soutenu Juin 2015 a Université 8 Mai 45 Guelma**
- [11]. Nadia. DAKKA . Cours des protéines 2006. Université Mohammed. V-Agdal.
- [12]. E. Martin del Valle, *Proc. Biochem.* 39 (2004) 1033-1046.
- [13]. Rahim. Mohamed. Thèses de Doctorat soutenue le 26/05/2015 a Université de Guelma.
- [14]. Maseras F., Morokuma K., *J. Comput. Chem.* 16( 1995)1170
- [15] (a) Thomas, L.H : Finite-temperature field theory, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 23 (1927) 452, (b) Fermi E, *Springer Handbook of Atomic, Molecular and Optical Physics*, *Rend. Accad* 6 (1927) 602.

- [16] Rapport : C. Audouze : Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique. Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628. Université Paris-Sud. (2003) 1-8
- [17]. J. P. Perdew.: Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev. B.* 33 (1986) 24-8822.
- [18]. A. D. Becke.: Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic-behavior. *Phys. Rev. A.* 38 (1988) 3098-100.
- [19]. J.P. Perdew, Y. Wang.: Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: Generalized gradient approximation. *Phys. Rev. B.* 33 (1986) 8800-8802.
- [20]. J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof.: Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.* 77 (1996) 3865-3868
- [21]. J. P. Perdew, S. Kurth, A. Zupan, and P. Blaha.: Accurate density functional with correct formal properties: A step beyond the generalized gradient approximation. *Phys. Rev. Lett.* 82 (1999) 2544-2547
- [22] G. Lewis:, *J. Am. Chem. Soc* 38 (1916) 762-785.
- [23]. Wang R., Macartney D. H., *Org. Biomol. Chem.* 6 (2008)1955-1960
- [24]. Saleh N., Koner A. L., Nau W. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47( 2008) 5398-5401
- [25].Malandain V (2002. Thèse Med. Vet., Toulouse, 158, (2002) 162.
- [26]. Theodorides, v.j., Nawalinski, t., Chang, J. b. *American Journal of Veterinary Research*, 37(1976)1515-1516.
- [27].Acher.G . Thèse Med. Vet., Toulouse, 29 (1998) 112 .
- [28]. S. Torrado, S. Torrado, J.J. Torrado, *R. Int. J. Pharm.* 140 (1996) 247–250.
- [29].M. Kata, M. Shauer. *Acta Pharm. Hung.* 61 (1991) 23–31.





## *Partie B: calculs*







*Chapitre III*



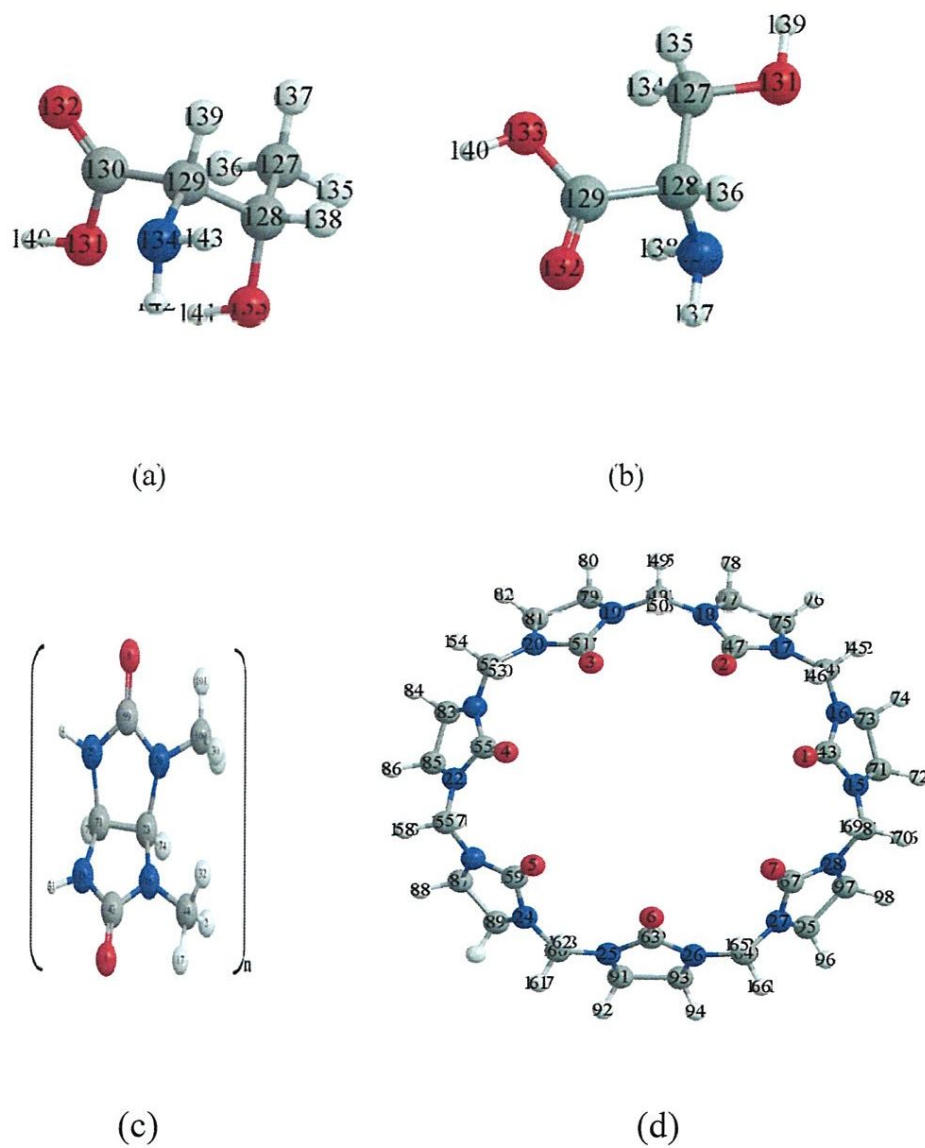
### III.1 Introduction

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à l'étude de la complexation de stœchiométrie 1:1 des complexes Thréonine -cucurbit[7]uril (Thr/CB[7]) et Serine-cucurbit[7]uril (Ser/CB[7]) et leurs stabilités en utilisant les méthodes PM6 ,ONIOM2 et DFT.

### III.2 Méthodologie de calculs

Les structures initiales de Thr (Figure.III.1. a) ; Ser (Figure.III.1. b) et CB [7] (Figure.III.1.d) ont été construites en utilisant l'interface graphique du logiciel Hyperchem [1]. le programme assigne des données standards à la structure dessinée et la transforme en une molécule a trois dimensions.

Les calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussian 09 w [2]

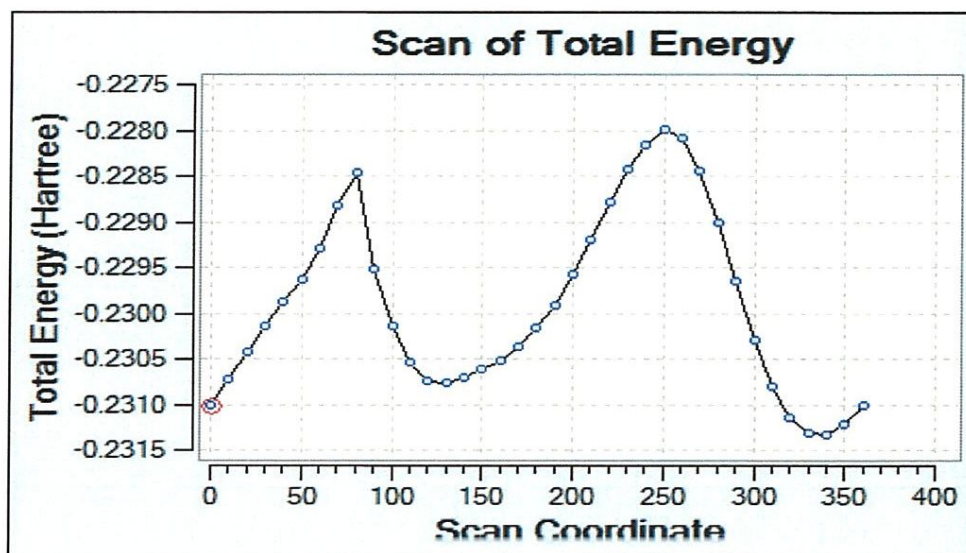


**Figure.III.1** Les structures géométriques de Thréonine (a), Serine (b) et glycoluril monomère(c); CB [7] (d) optimisés par la méthode PM6.

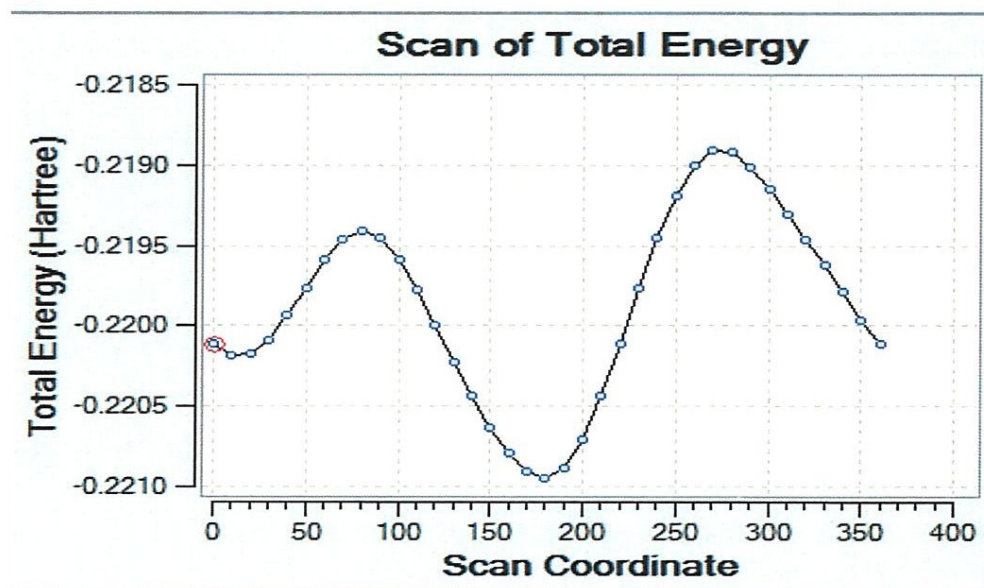
### III.2.1 Recherche conformationnelle

Avant de créer les complexes d'inclusion entre CB[7], les deux acides aminés; la Thr et la Ser nous avons procédé à une recherche de la conformation la plus stable avec une énergie la plus basse des invités. Sept angles dièdres sont pris en considération pour la thréonine:  $\Theta 1(N_8.C_3.C_4.O_5)$ ,  $\Theta 2(C_2.C_3.C_4.O_6)$ ,  $\Theta 3(C_1.C_2.C_3.N_8)$ ,  $\Theta 4(N_8.C_3.C_4.O_6)$ ,  $\Theta 5(C_2.C_3.C_4.O_5)$ ;  $\Theta 6(C_1.C_2.C_3.C_4)$  et  $\Theta 7(N_7.C_2.C_3.O_8)$ . Quatre angles dièdres :  $\varphi_1(C_1.C_2.C_3.O_7)$ ;  $\varphi_2(O_5.C_1.C_2.N_4)$ ;  $\varphi_3(N_4.C_2.C_3.O_7)$ ;  $\varphi_4(N_4.C_2.C_3.O_6)$  pour la Serine. Pour chaque angle la structure a été complètement optimisée par la méthode semi empiriques PM6 pour trouver toutes les formes théoriques des conformères possibles des deux molécules Invitées. Pour trouver une structure plus stable pour chaque angle, le calcul de l'énergie par balayage de  $\Theta$  et  $\varphi$  de  $0^\circ$  à  $360^\circ$  à  $30^\circ$  d'intervalles a été effectué. Comme le montre la Figure III. 2 et l'annexe1, plusieurs conformations d'énergie stables pour la Thr et la Ser ont été identifiées. Le conformère avec la plus basse énergie a été obtenu à  $180^\circ$  pour l'angle dièdre  $\Theta 2(C_2.C_3.C_4.O_6)$  pour la Thréonine (Figure .III. 2. (a)) et  $\varphi_3(N_4.C_2.C_3.O_7)$  pour la Sérine (Figure.III. 2. (b)). (Pour les autres angles voir annexe1). Ensuite, ces deux structures ont été utilisées comme les structures de départ pour créer les complexes d'inclusion avec la CB [7].





(a)



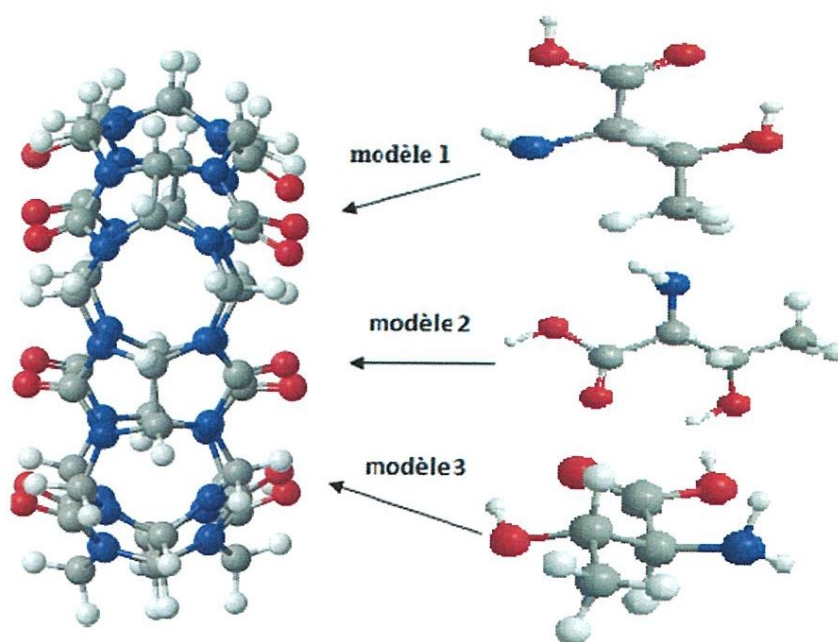
(b)

**Figure .III. 2** L'énergie totale du conformé  $\Theta 2(C_2.C_3.C_4.O_6)$  pour la Thréonine (a) et  $et\phi 3(N_4.C_2.C_3.O_7)$  pour la Serine (b) en fonction de l'angle de torsion calculé par la méthode PM6.

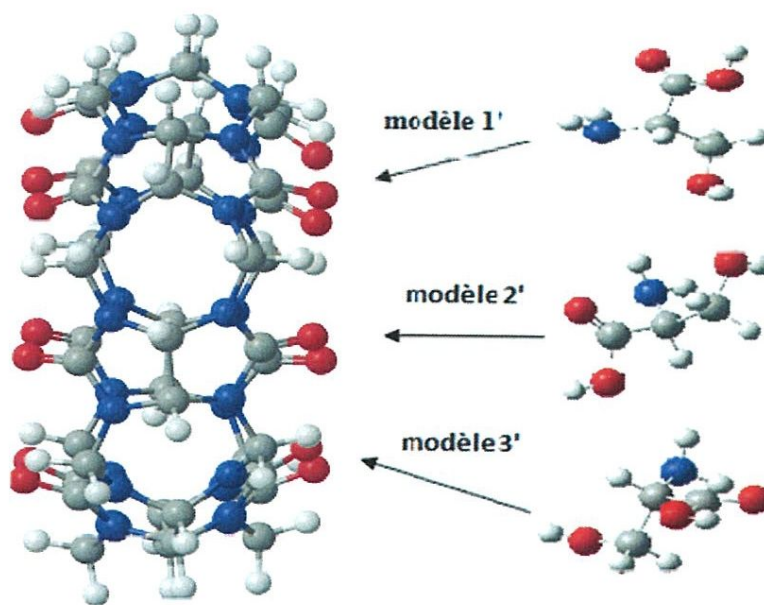
### III.2.2 Méthodologie d'insertion

Pour la formation des complexes d'inclusion entre la molécule hôte et les molécules invitées, une méthodologie d'approche a été suivie. Pour les complexes, leur obtention se fait par le suivi de la distance entre un atome de référence de la molécule invitée et le centre de masse de la molécule hôte. Tout au long du processus les coordonnées de la CB [7] sont maintenues fixes, seules les molécules invitées seront libres. Le déplacement selon l'axe OZ se fera par pas de 1Å de -6 à +6Å et une optimisation portera sur chaque structure.

Dans notre étude, nous avons considéré seulement les complexes d'inclusion de stœchiométrie 1:1 formés entre une molécule de la CB[7] et une molécule invitée de Thr ou Ser nommés respectivement complexe 1 (C1) et complexe 2 (C2). La pénétration de la Thr ou la Ser dans la cavité a été faite selon trois modèles respectivement (Figure.III.3. (a) et(b)) : modèle 1, 1' par NH<sub>2</sub>, modèle 2, 2' par COOH et modèle 3, 3' par OH.



(a)



(b)

**Figure.III.3** Les modèles d'inclusion de la Thr (a) et la Ser (b) dans la cavité CB[7] respectivement pour les Complexes C1 et C2.

Afin d'évaluer la stabilité des différents complexes obtenus, l'énergie de complexation ( $\Delta E$ ) a été calculée selon la formule suivante [3] :

$$\Delta E = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{isolé (invité)}} + E_{\text{isolé CB[7]}}) \quad (\text{III.1})$$

Où  $E_{\text{complexe}}$ ,  $E_{\text{isolé (invité)}}$  et  $E_{\text{isolé CB[7]}}$  représentent respectivement l'énergie totale du complexe, l'énergie d'optimisation de l'invité isolé et l'énergie d'optimisation de CB[7] isolé.

Le calcul de l'énergie de déformation pour chaque composant (la molécule hôte ou la molécule invitée) est donné par l'expression suivante Eq. (III.2) [4]

$$E_{\text{déformation (composant)}} = E(\text{composant})^{\text{opt}}_{\text{sp}} - E(\text{composant})^{\text{opt}} \quad (\text{III.2})$$

Avec  $E[\text{Composant}]^{\text{opt}}_{\text{sp}}$ ,  $E[\text{Composant}]^{\text{opt}}$  représentent respectivement l'énergie single point du composant pris à partir du complexe optimisé et l'énergie du composant libre.

Une fois le minimum d'énergie a été déterminé pour chaque modèle, un calcul de haut niveau a été réalisé en utilisant la méthode ONIOM2 et DFT.

Il est important de connaître l'effet des molécules d'eau sur la stabilité des complexes Thr/ CB [7] et Ser/ CB [7], donc les géométries obtenues par le calcul PM6, ONIOM2 et DFT des complexes ont été optimisées dans l'eau. Nous avons représenté le solvant implicitement par calcul le modèle polarisée de continuum (CPCM) [5].

Après cela, les interactions entre l'hôte et l'invité ont été effectuées par une analyse NBO.

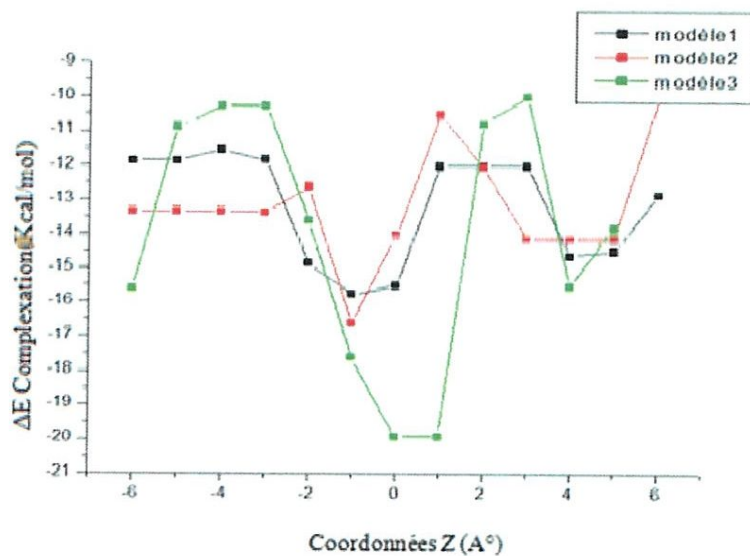
Enfin, les calculs de RMN  $^1\text{H}$  et TD-DFT ont été réalisés et discutés.



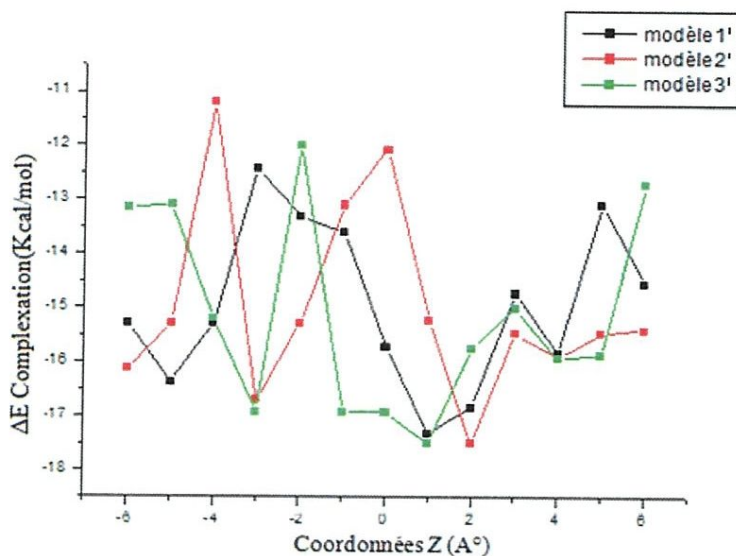
### III.3 Résultats et discussions

#### III.3.1 Calculs semi-empiriques, ONIOM2 et DFT

Nous avons approprié la méthode PM6 pour rechercher des structures de plus basse énergie. Différents minima ont été localisés pour l'ensemble du système. On note que l'utilisation de ces minimums locaux permet à la fois de tracer les courbes des énergies des complexes en fonction de différentes positions Z et de localiser les minima globaux pour les trois modèles de Thr et de Ser. Les courbes sont illustrées dans la figure III.4. (a) et (b).



(a)

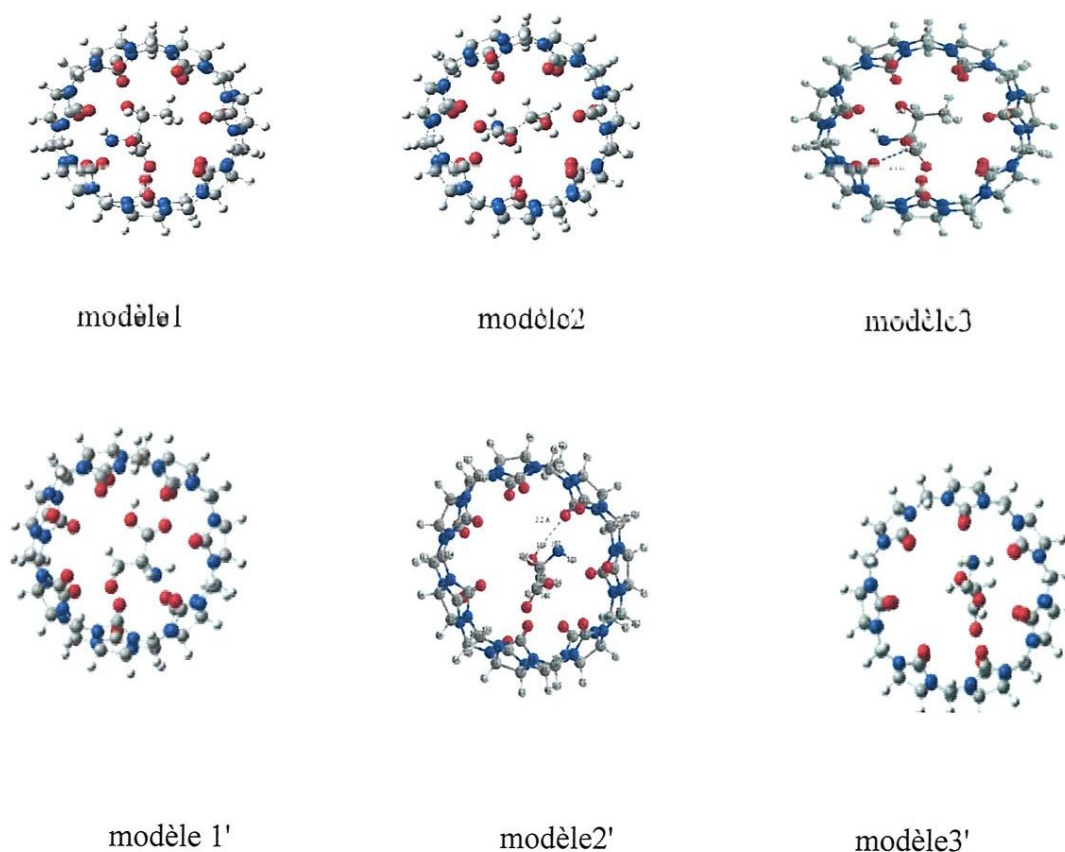


(b)

**Figure III.4** Variation de l'énergie de complexation au cours du processus d'inclusion de la Thréonine et la Serine dans la CB [7] pour différentes positions (Z), (a) Thréonine/CB[7], (b) Serine/CB[7].

les courbes ci-dessus montre que les minima globaux sont localisés à  $Z_{\text{modèle 1}} = -1$  Å,  $Z_{\text{modèle 2}} = -1$  Å,  $Z_{\text{modèle 3}} = 1$  Å pour le complexe C1 et  $Z_{\text{modèle 1}} = 1$  Å,  $Z_{\text{modèle 2}} = 2$  Å,  $Z_{\text{modèle 3}} = 1$  Å pour le complexe C2, où le minimum de plus basse énergie pour les trois modèles de la Thr correspond à la position  $Z_{\text{modèle 3}}$  située à 1 Å pour le complexe C1 et dans les trois modèles de la Ser la position  $Z_{\text{modèle 2}}$  à 2 Å pour le complexe C2.

Les structures des six modèles pour les complexes optimisés C1 et C2 au niveau de calculs par PM6 (Figure III.5), montrent clairement que les molécules invitées sont totalement encapsulées dans la cavité de la CB[7]. Nous avons pu constater que le modèle 3 du complexe C1 présente une seule liaison d'hydrogène intermoléculaires dans la structure entre l'oxygène O14 de la CB[7] et H140 de la molécule de Thr avec une distance de 2.1 Å. Le modèle 2' du complexe C2 présente une seule liaison d'hydrogène intermoléculaires dans la structure entre O7 de la CB[7] et H139 de la molécule de Ser avec une distance d O...H de 2.2 Å.



**Figure. III.5** Structures géométriques des modèles des Complexe C1et Complexe C2 optimisées par la méthode PM6.

Les calculs énergétiques sont effectués pour les modèles de la Thr et la Ser aux niveaux des minimums dans le vide et dans le solvant. Les énergies de complexation, de déformation,  $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$  et la gap ( $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ ) des complexes d'inclusion calculées par la méthode PM6 dans le vide et dans le solvant et sont résumées dans le Tableau III.1

Il en ressort de l'analyse de ces résultats que :

Les énergies de complexation dans le vide et dans l'eau sont toutes négatives, c'est une indication de la stabilité des complexes formés.

Suite aux valeurs des énergies de complexation obtenues on peut classer les complexes d'inclusion selon l'ordre de stabilité suivant, pour les deux complexes C1 et C2.

Dans le vide :  $E_{\text{modèle 1}} > E_{\text{modèle 2}} > E_{\text{modèle 3}}$  pour le complexe C1 et

$E_{\text{modèle 1'}} > E_{\text{modèle 3'}} > E_{\text{modèle 2'}}$  pour le complexe C2.

Par comparaison des énergies de complexation des six modèles, on voit que la plus basse valeur est obtenue pour le modèle 3 du complexe C1 et on peut donc conclure que le complexe C1 est le plus favorable que le complexe C2.

Dans l'eau, il y'a eu un changement dans l'ordre de stabilité des complexes

$E_{\text{modèle 3}} > E_{\text{modèle 2}} > E_{\text{modèle 1}}$  pour le complexe C1 et

$E_{\text{modèle 1'}} > E_{\text{modèle 2'}} > E_{\text{modèle 3'}}$  pour le complexe C2.

D'après ces résultats, On remarque que l'énergie de complexation dans l'eau est en faveur du **modèle 1** dans le complexe C1 et le **modèle 3'** dans le complexe C2. La comparaison des énergies de complexation montre que le complexe C1 est plus favorable que le complexe C2 ce qui est une seconde confirmation de sa meilleure stabilité selon la méthode PM6.



**Tableau III.1.** Grandeurs énergétiques(en Kcal/mol) et résultats des calculs  $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$  et énergie (HOMO- LUMO) selon la méthode PM6 pour les complexes d'inclusion C1 et C2 dans le vide et dans l'eau.

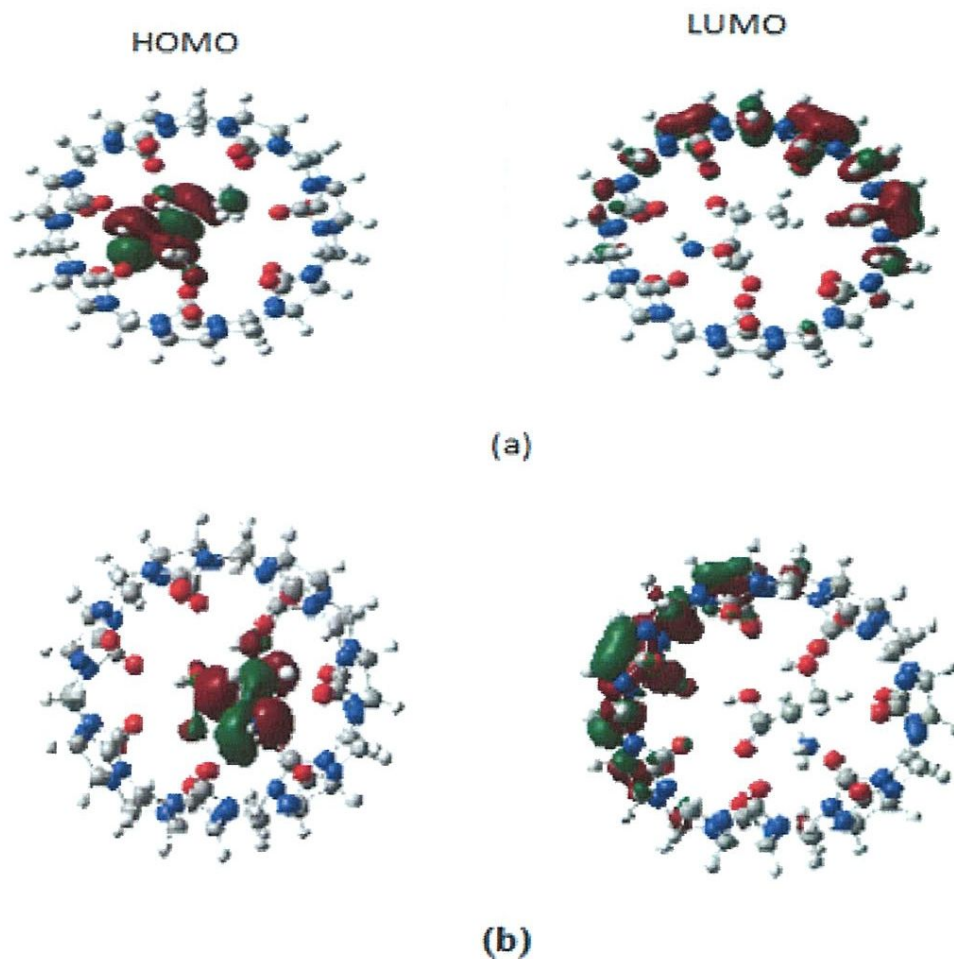
	C1			C2		
	modèle 1	modèle 2	modèle 3	modèle 1'	modèle 2'	modèle 3'
	<b>Dans le vide</b>					
$\Delta E$	-15.76	-16.61	-19.92	-17.33	-17.57	-17.55
$E_{\text{DEF/CB7}}$	1.95	1.57	1.92	1.05	1.81	1.68
$E_{\text{DEF/(thr;)}}$	1.37	0.89	0.46			
$E_{\text{DEF/Ser}}$				0.78	0.89	0.58
	<b>Dans le Solvant</b>					
$\Delta E$	-10.70	-10.63	-10.5	-7.78	-7.92	-10.52
$E_{\text{DEF/CB7}}$	1.34	1.23	1.51	1.88	1.79	2.03
$E_{\text{DEF/(Thr)}}$	0.73	0.23	0.40			
$E_{\text{DEF/(Thr;ser)}}$				0.82	0.95	1.25
$E_{\text{HOMO (ev)}}$	-0.12	-0.35	-0.32	-0.38	-0.37	0.31
$E_{\text{LUMO (ev)}}$	0.02	0.07	0.06	0.05	0.04	0.09
$E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$	-0.10	-0.42	-0.38	-0.43	-0.41	-0.4

Le calcul des énergies de déformation nous permet de savoir si les molécules invitées gardent leurs structures et si la molécule hôte s'adapte afin de recevoir ces dernières. D'après le Tableau III.1, nous voyons que les énergies de déformation dans le vide et dans l'eau pour la CB[7] sont plus grandes comparativement à celles de la Thr et la Ser, ce qui s'explique par la disponibilité de celle-ci (CB[7]) à adopter une conformation plus spécifique pour inclure les molécules invitées.

En outre, nous avons étudié la structure électronique des complexes C1 et C2 pour les six modèles dans le solvant. D'après la théorie des orbitales frontières, le transfert de charge peut avoir lieu principalement par le passage des électrons de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) du nucléophile vers la plus basse vacante (LUMO) de l'électrophile.

Les résultats sont illustrés dans le Tableau III.1. En effet, l'importance de l'écart ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ) pour le complexe C1 (modèle 1) est un indice supplémentaire de sa stabilité [6] comparativement aux autres, ainsi nous avons donc présenté une nouvelle confirmation que le complexe d'inclusion C1 est plus stable quand l'invité entre dans la cavité CB[7] par le groupement amine.

Les orbitales moléculaires (HOMO) occupées et les orbitales moléculaires vacantes (LUMO) des complexes les plus stables C1 et C2 dans l'eau par le calcul PM6 sont présentées dans la Figure III.6. D'après ces figures nous avons remarqué que le HOMO est localisé sur la Thr ou la Ser, tandis que LUMO est localisé sur la CB[7], cela explique que le transfert de charge se fait de l'invité (la Thr ou la Ser) vers l'hôte.



**Figure.III.6** Orbitales frontières HOMO et LUMO respectivement pour les complexes C1(modèle1) (a) et C2 (modèle3') (b) par la méthode PM6 .

Pour améliorer la précision des résultats théoriques, les complexes les plus favorables énergétiquement résultant du calcul PM6 dans l'eau ont été entièrement optimisés au niveau élevé de théorie; ONIOM2 [ (B3LYP/6-31G (d):PM6) et (B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G\*)] .

Dans la méthode ONIOM2 à deux couches, le système moléculaire à l'étude est divisé en une couche interne et une couche externe. La couche interne comprend la plupart des éléments indispensables du système, et dans cette approche notre complexe d'inclusion est réparti en deux régions distinctes. Comparée à la molécule invitée, la CB[7] comprend un nombre important d'atomes, elle joue le rôle d'environnement dans le complexe d'inclusion,

Elle peut donc être traitée avec un calcul quantique QM de bas niveau telle que la méthode semi empirique PM6 et HF et d'un calcul de haut niveau avec la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant la base B3LYP/6-31G(d) pour l'invité [7].les résultats de calculs sont résumés dans le Tableau III.2.

**Tableau III.2.** Grandeurs énergétiques (en Kcal/mol)selon la méthode ONIOM2 et DFT pour les complexes d'inclusion C1 et C2 dans le solvant.

	C1			C2		
	modèle 1	modèle 2	modèle 3	modèle 1'	modèle 2'	modèle 3'
<b>ONIOM (B3LYP/6-31G (d):PM6)</b>						
<b>E<sup>ONIOM</sup></b>	<b>-275489.28</b>	<b>-275486.79</b>	<b>-275484.47</b>	<b>-250814.24</b>	<b>-250806.67</b>	<b>-250814.85</b>
<b>Δ E</b>	<b>-12.81</b>	<b>-11.59</b>	<b>-9.01</b>	<b>-11.94</b>	<b>-8.84</b>	<b>-10.29</b>
<b>ONIOM (B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G*)</b>						
<b>E<sup>ONIOM</sup></b>	<b>-2888503.01</b>	<b>-2888490.10</b>	<b>-2888494.88</b>	<b>-2863822.037</b>	<b>-2863825.29</b>	<b>-63828.93</b>
<b>Δ E</b>	<b>-29.55</b>	<b>-14.16</b>	<b>-22.85</b>	<b>-25.30</b>	<b>-16.12</b>	<b>-12.56</b>
<b>DFT (B3LYP/6-31G (d) )</b>						
<b>Δ E</b>	<b>-13.17</b>	<b>-5.9</b>	<b>-10.70</b>	<b>-13.02</b>	<b>-9.15</b>	<b>-9.96</b>

D'après ces résultats, on remarque que l'énergie de complexation est aussi en faveur du modèle 1 pour le complexe C1 et du modèle 1' pour le complexe C2.

En effet, nous constatons qu'aussi bien la méthode ONIOM2 (B3LYP/6-31G (d):PM6) que ONIOM2 (B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G\*) prédisent que le complexe C1 (modele1) est plus favorable que le complexe C2 (modele1') et que l'écart énergétique est respectivement -0.87 et -4.25 Kcal/ mol.



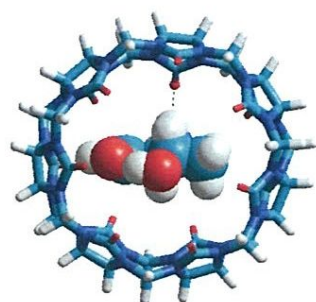
Selon les résultats obtenus dans les Tableaux III.1 et III.2 nous avons remarqué que dans le solvant, toutes les méthodes utilisées dans cette étude, montrent que le modèle 1 du complexe C1 est plus favorable que les autres modèles. Les calculs ONIOM2 dans le solvant confirment les résultats PM6.

Pour raffiner nos résultats les complexes les plus favorables énergétiquement résultant du calcul ONIOM2(B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G\*)] dans l'eau ont été entièrement optimisés au niveau élevé de théorie en utilisant la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) au niveau 6-31/G(d). Les résultats de calculs sont donnés dans le tableau III.2. Selon les résultats obtenus avec le calcul DFT nous confirmons une autre fois que le modèle 1 du complexe C1 et le modèle 1' du complexes C2 sont les plus favorables énergétiquement. La comparaison des énergies des deux modèles montre que le modèle 1 du complexe C1 est plus petite que celle du modèle 1' du complexe C2.

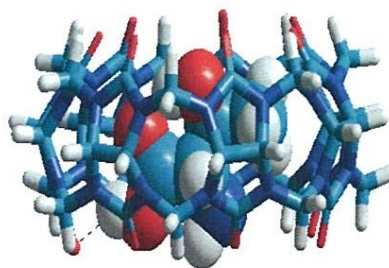
D'après les résultats obtenus avec les différentes méthodes nous remarquons que la méthode ONIOM2 (B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G\*) est la mieux adaptée et donne le meilleur résultat.

Les structures des complexes C1 et C2 optimisées au niveau ONIOM2 (B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G\*) illustrées dans la Figure III.7 et la Figure III.8, montrent clairement que les molécules invitées sont totalement encapsulées dans la cavité de la molécule de CB [7].



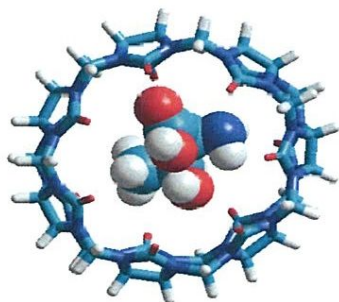


(a) vue de face

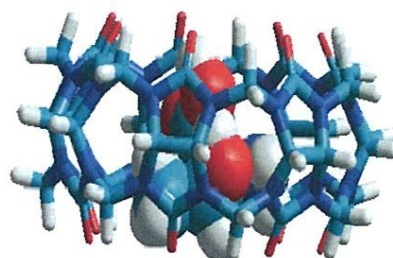


(b) vue de coté

Modèle 1

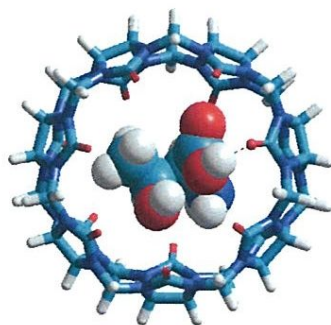


(a) vue de face

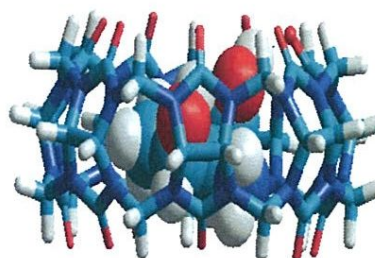


(b) vue de coté

Modèle 2



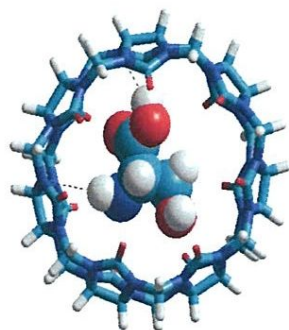
(a) vue de face



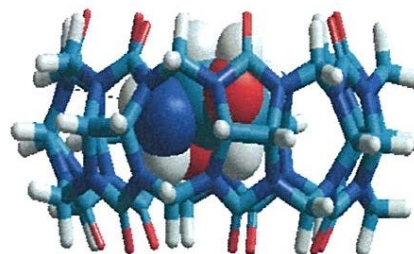
(b) vue de coté

Modèle 3

**Figure. III.7** Structures géométriques du complexes C1 pour les différents modèles optimisées par ONIOM (B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G\*).

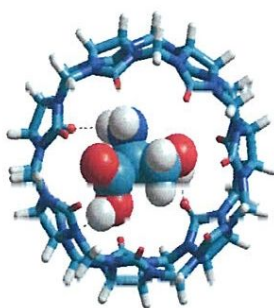


(a) vue face

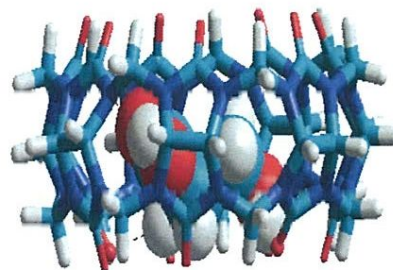


(b) vue de coté

Modèle 1'

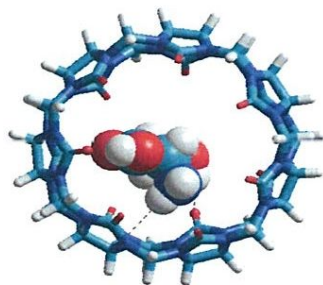


(a) vue face

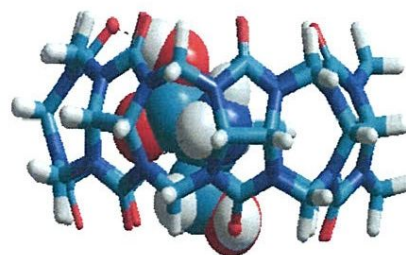


(b) vue de coté

Modèle 2'



(a) vue face



(b) vue de coté

Modèle 3'

**Figure .III.8** Structures géométriques du complexes C2 pour les différents modèles optimisées par ONIOM (B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G\*.

### III.3.2 Paramètres structuraux :

Les paramètres structurales de la molécule hôte et les molécules invitées avant et après complexation obtenus à partir des calculs ONIOM (B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G\*) dans les structures les plus stables sont résumés dans les Tableaux III.3 et III.4.

**Tableau III.3.** Paramètres géométriques d'une unité de CB [7] avant et après l'inclusion par le calcul ONIOM (B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G\*) des complexes les plus favorables.

	CB[7]isole	CB[7]dans C1	CB[7]dansC2
<b>Longueurs de liaison (Å)</b>			
O8-O1	6.6	6.0	5.80
C99-N30	1.3	1.4	1.37
C43-O1	1.2	1.2	1.21
N30-C100	1.5	1.4	1.44
<b>Angles de valence (°)</b>			
N29-C71-N15	129.20	116.00	115.40
C100-N30-C99	127.90	122.00	121.96
O1-C43-N16	124.50	125.80	125.92
<b>Angles dièdres (°)</b>			
C43-N15-C71-N29	146.70	-107.60	-110.97
O1-C43-N16-C44	-16.50	3.50	7.63
N15-C43-N16-C73	-16.60	-4.00	1.61

**Tableau III.4.** Paramètres géométriques de la Thréonine et la Serine avant et après l'inclusion dans la CB [7] par le calcul ONIOM (B3LYP/6-31G (d):HF/3-21G\*) des complexes les plus favorables.

	Thr isole	Ser isole	Thr dans C1	Ser dans C2
<b>Longueurs de liaison (Å)</b>				
H140-O131	0.97	-	1	-
N134-H142	1.02	-	1.03	-
C129-H139	1.12	-	1.11	-
C129-O132	-	1.22	-	1.21
N130-H137	-	1.00	-	1.01
O133-H140	-	0.95	-	0.98
<b>Angles de valence (°)</b>				
N134-C129-C130	105.87	-	113.6	-
O133-C128-C127	111.48	-	107.2	-
H138-C128-C129	109.55	-	109.3	-
H139-O131-C127	-	109.46	-	108.18
O131-C127-C126	-	109.47	-	109.10
N130-C126-C129	-	109.47	-	113.50
<b>Angles dièdres (°)</b>				
C127-C128-C129-N134	169.9	-	-57.4	-
O133-C128-C129-H13	167.5	-	-58.9	-
N134-C129-C130-O132	109.1	-	-145.6	-
N130-C128-C129-O132	-	59.99	-	-18.22
H135-C127-C128-N130	-	-179.98	-	172.99
C127-C128 -N130-H138	-	-77.69	-	-60.00

Les résultats indiquent que, comparativement à leurs géométries initiales, les molécules de Thr ;Ser et CB[7] subissent un changement remarquable au niveau de certaines longueurs de liaison, angles de valence et angles dièdres après complexation. L'altération dans les structures géométriques des trois molécules, indique la disponibilité de CB[7] à adopter une conformation plus spécifique pour inclure les molécules invitées d'une part



et la conformation que doit adopter la Thr et Ser à l'intérieur de la cavité de l'hôte pour former des complexes d'inclusion stable d'autre part.

### III.3.3 Analyse NBO

Afin d'obtenir des informations supplémentaires sur la nature de l'interaction entre l'invité (Thr,Ser) et l'hôte CB[7], nous avons entrepris une analyse de la population avec la technique NBO [8].

Le transfert de charges entre les molécules hôtes et invitées a été étudiée à partir du programme NBO 3.1 implémenté dans le logiciel Gaussian 03W, utilisant la méthode B3LYP/6-31G(d) 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 dans le Tableau III.5.

**Tableau III.5.** Orbitales donneuses et accéptrices d'électrons et énergies correspondantes

$E^{(2)}$  pour le complexe le plus stable Complexe 1(modèle 1) et Complexe2 (modèle1') dans l'eau.

Complexe 1(modèle 1)			
CB[7] donneuse	Thr accepter	$E^{(2)}$	$d$ (Å)
LP(O4)	$\sigma^*(O131-H140)$	4.89	1.9398
LP(O5)	$\sigma^*(O131-H140)$	4.96	1.9225
LP(O6)	$\sigma^*(N134-H143)$	2.43	2.1837
Complexe 2(modèle 1')			
CB[7] donneuses	Ser accepter	$E^{(2)}$	$d$ (Å)
$\sigma(O9-C103)$	$\sigma^*(N130-H137)$	1.39	2.3246
$\sigma(O10-C107)$	$\sigma^*(N130-H138)$	1.54	2.3661
LP(O 5)	$\sigma^*(O133-H 140)$	4.43	1.9394



D'après le Tableau III.5 on constate la présence d'un grand nombre d'interactions entre des orbitales donneuses LP O-H ou  $\sigma$  O-H. Ces interactions se produisent entre la cavité et les molécules invitées. Les énergies d'interactions de ces contacts sont dans la gamme de 1.39 à 4,96 kcal / mol. Les interactions sont en détail :

### **Pour le complexe C1**

-Dans le cas où la CB[7] joue le rôle de donneuse ; il y a formation de trois liaisons hydrogènes :

(i) La première entre l'atome d'oxygène (O4) de CB [7] et l'atome d'hydrogène (H140) de la liaison (O131-H140) dont la longueur est de 1.9 Å. L'énergie de cette liaison H est évaluée à 4.89 kcal / mol.

(ii) La deuxième entre l'atome d'oxygène (O5) de CB [7] et l'atome d'hydrogène (H140) de la liaison (O131-H140) dont la longueur est de 1.9 Å. L'énergie de cette liaison H est évaluée à 4.96 kcal / mol.

(iii) La troisième entre l'atome d'oxygène (O6) de CB [7] et l'atome d'hydrogène (H143) de la liaison (N134-H143) dont la longueur est de 2.1 Å. L'énergie de cette liaison H est évaluée à 2.43 kcal / mol.

### **Pour le complexe C2**

Dans le cas où CB[7] joue le rôle de donneuse ; il y a formation de trois liaisons hydrogènes :

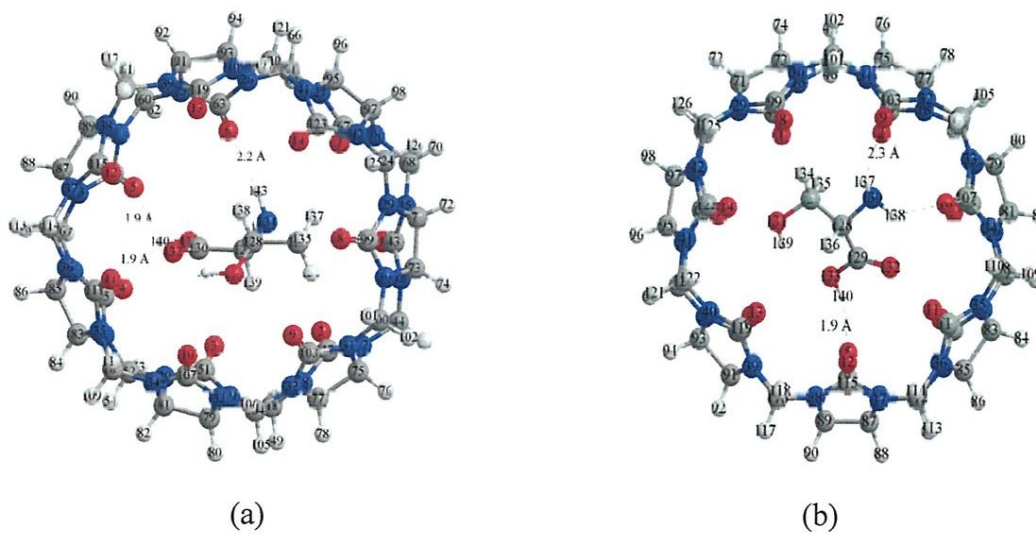
(i) La première entre l'atome d'oxygène (O9) de CB [7] de la liaison (O9 – C103) et l'atome d'hydrogène (H137) de la liaison (N130-H137) de longueur 2.3 Å. L'énergie de cette liaison H est estimée à 1.39 kcal / mol.

(ii) La deuxième entre l'atome d'oxygène (O10) de CB [7] de la liaison (O10 – C107) et l'atome d'hydrogène (H138) de la liaison (N130-H138) de longueur 2.36 Å. L'énergie de cette liaison H est estimée à 1.54 kcal / mol.

(iii) La troisième entre l'atome d'oxygène (O5) de CB [7] et l'atome d'hydrogène (H140) de la liaison (O133-H140) dont la longueur est de 1.93 Å. L'énergie de cette liaison H est évaluée à 4.43 kcal / mol.

D'après les résultats des calculs NBO on peut conclure que, les interactions hydrogène intermoléculaires dans les complexes d'inclusion C1 et C2 jouent un rôle essentiel en faveur de leur stabilité.

Un examen attentif des structures optimisées des complexes C1 et C2 présentées dans la Figure III.9 révèle la présence d'un certain nombre de liaisons hydrogène fortes.



**Figure.III.9** Les structures géométriques de modèle1 complexe C1(a) et modèle1' complexe C2(b) dans l'eau optimisés par la méthode NBO.

### III.3.4. 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(d) base prévue à l'utilisation correspondante au déplacement chimique de tetramethyl 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 ( $\epsilon = 78,35$ ) [9]. Les Calculs RMN des protons dans les complexes les plus favorables C1 et C2 sont présentés dans les Tableaux. III.6 et III.7. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont calculés en soustrayant les déplacements chimiques des molécules étudiées à ceux du tetramethyl silane, TMS, (comme une référence) en utilisant la méthode des orbitales atomiques invariantes de jauge .

**Tableau III .6.** Les déplacements chimiques (ppm) de Thr isolée et dans le complexe C1 (modèle 1) le plus favorable calculés par la méthode des orbitales atomiques invariantes (GIAO).

Déplacements chimiques (ppm)						
Modèle 1						
Proton	$\delta$ (Thr isolé) cal	Exp[1] (Thr isolé)	$\Delta \delta$	$\delta$ (Thr dans le complexe (C1) cal)	Exp[1] $\delta$ (Thr dans le complexe)	$\Delta \delta$
H-135	1.02	1.2	0.18	0.8	[1.08-1. 22]	0.28
H-136	0.76	1.2	0.44	1.03	[1.08-1. 22]	0.05
H-137	1.72	1.2	0.52	1.31	[1.08-1. 22]	0.23
H-138	4.16	4.33	0.17	3.53	4.1	0.57
H-139	3.54	4.06	0.52	3.24	4.2	0.96
H-140	6.44	-	-	9.55	-	-
H-141	3.40	-	-	3.56	-	-
H-142	1.14	-	-	0.92	-	-
H- 143	0.29	-	-	1.04	-	-



**Tableau III .7.** Les déplacements chimiques (ppm) de la Ser isolée et dans le complexe C2 (modèle1') le plus favorable calculés par la méthode des orbitales atomiques invariants (GIAO).

Déplacements chimiques (ppm)						
modèle1'						
Proton	$\delta$ (Ser isolé) cal	Exp[1] (Ser isolé)	$\Delta \delta$	$\delta$ (Ser dans le complexe C1) cal	Exp[1] $\delta$ (Ser dans le complexe)	$\Delta \delta$
H-134	3.95	4.01	0.06	3.30	4-4.1	0.7
H-135	3.98	4.01	0.03	3.49	4-4.1	0.51
H-136	4.24	4.26	0.02	3.34	4.3	0.96
H-137	1.28	-	-	0.44		
H-138	0.85	-	-	1.18		
H-139	2.40	-	-	2.18		
H-140	6.47	-	-	7.29		

$$\Delta \delta = \delta (\text{Thr dans le complexe}) \text{ Exp} - \delta (\text{Thr dans le complexeC}) \text{ cal.}$$

Comme on peut le voir dans les Tableaux III.6 et III.7, les signaux des protons de la Thr (dans le modèle 1) et de la Ser (dans le modèle1') calculés avant et après complexation, présentent une légère modification dans les déplacements chimiques. Tandis que le déplacement du proton 140 à une forte modification de 6.44 à 9.55ppm. Le changement dans les déplacements chimique indique la formation des complexes d'inclusion.

La comparaison des valeurs des déplacements chimiques ( $\delta$ ) de la Thr et la Ser dans les complexes C1 (modèle1) et C2 (modèle1') calculées avec la méthode B3LYP/ 6- 31G (d) à celles obtenues à partir des données expérimentales sont proches et la différence ne dépasse pas 1 ppm pour les deux complexes C1 et C2. Ce résultat est en bon accord avec les résultats expérimentaux [10].



### III.3.5. Le spectre d'absorption

Dans notre étude, nous nous sommes limitées à l'étude de l'absorption électronique des complexes d'inclusion Thr / CB[7] et Ser / CB[7] pour les complexes les plus favorables dans le solvant .

La méthode TD-DFT est capable de détecter des longueurs d'onde d'absorption précises à un temps de calcul relativement court qui correspondent aux transitions électroniques verticales calculées sur la géométrie de l'état fondamental [11.12]. Pour étudier la nature des transitions électroniques, les spectres électroniques des complexes étudiés ont été calculées en utilisant l'approche DFT dépendante du temps ( TD-DFT) au niveau B3LYP / 6-31G (d). Les calculs sont effectués dans l'eau avec le modèle CPCM [13.14].

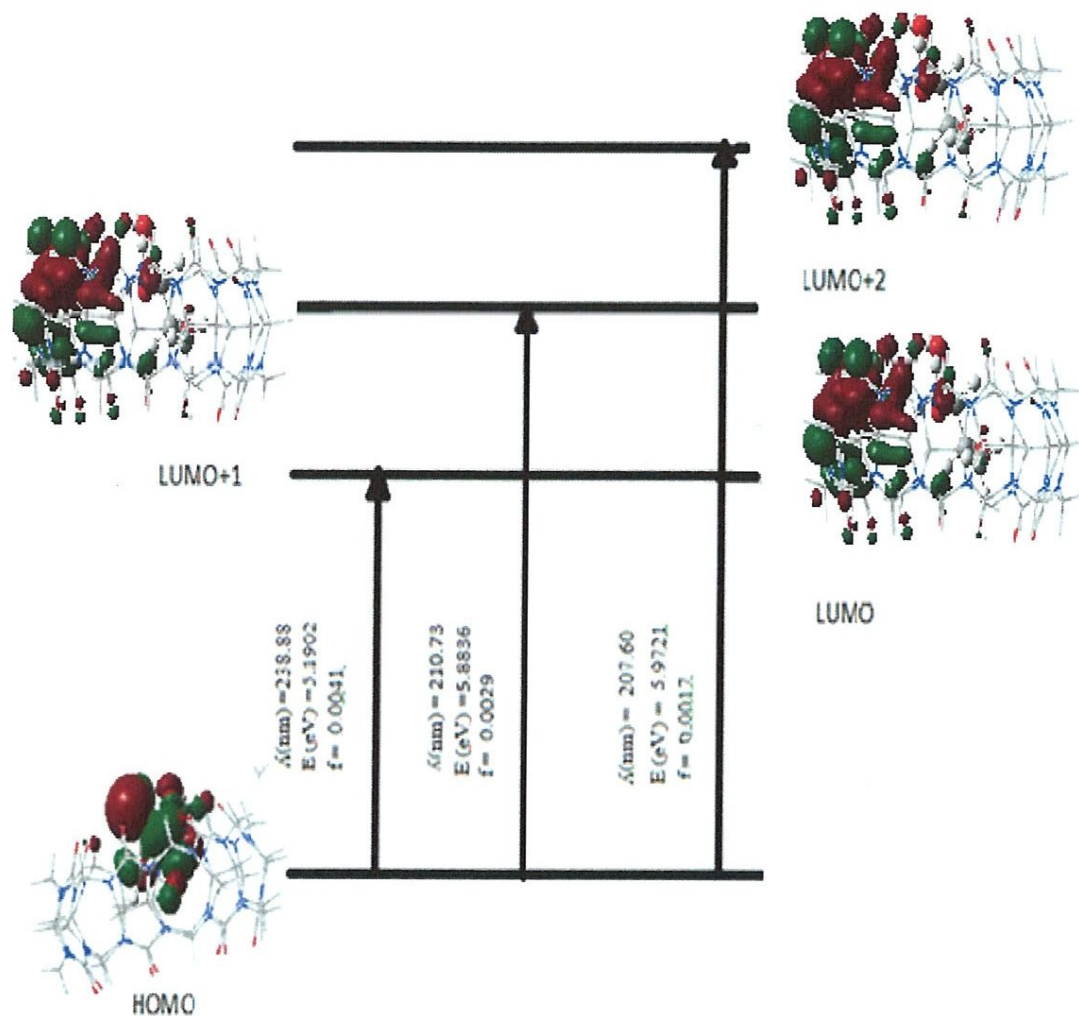
Les longueurs d'onde ( $\lambda_{max}$ ), forces d'oscillateur (f), les énergies d'excitation (Eex) ainsi que les orbitales frontières HOMO et LUMO pour les transitions électroniques sont données dans les Figure III.10 et III.11.

D'après les deux diagrammes nous voyons que HOMO est localisé sur les molécules invitées tandis que LUMO est localisé sur la CB[7].

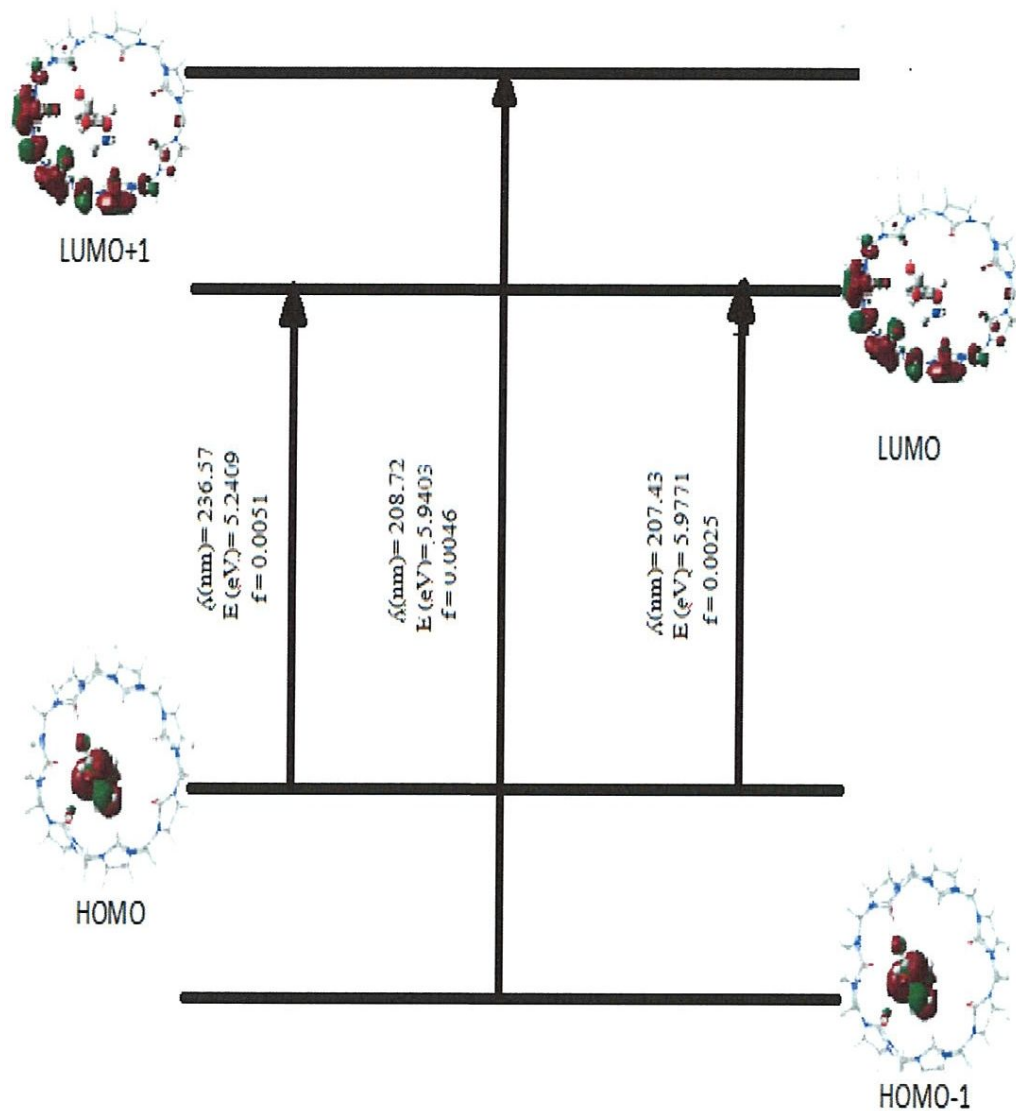
**Pour le complexe C1** on observe trois bandes d'absorption à 238,88. 210,73 et 207,60 nm. Une forte bande à 238.88 nm (f = 0,0041) provient de la transition HOMO  $\rightarrow$  LUMO avec une énergie d'excitation égale à 5.1902eV. La bande d'absorption à 210,73 nm à une force d'oscillateur de 0,0029 et une énergie d'excitation verticale égale à 5.88 eV provient de la transition HOMO $\rightarrow$  LUMO+1. La bande à 207,60 nm à une force d'oscillateur de 0,0017 et une énergie d'excitation verticale égale à 5.9721 eV provient de la transition HOMO  $\rightarrow$  LUMO+2.

**Pour le complexe C2** le calcul de TD-DFT prédit trois bandes distinctes apparaissant à 236,57. 208,72 et 207,43 nm. La bande d'absorption à 236,57nm ayant une force d'oscillateur de 0,0051 et une énergie d'excitation égale à 5.2409 eV. Dans cette excitation, la transition HOMO  $\rightarrow$  LUMO est responsable de cette absorption. La bande à 208,72 nm à force d'oscillateur de 0,0046 et une énergie d'excitation égale à 5.94 eV. L'excitation provient de HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO+1. Pour la bande à 207,43 nm l'énergie égale à 5,97 eV. Dans cette excitation, HOMO  $\rightarrow$  LUMO est responsable de cette absorption.

Malheureusement il n'y'a pas de résultats expérimentaux pour les comparer avec nos résultats théoriques.




**Figure III.10** Diagramme expliquant les spectres électroniques de complexe Thréonine/CB[7]



**Figure III.11** Diagramme expliquant les spectres électroniques de complexe Serine /CB[7]



*Références  
bibliographiques*

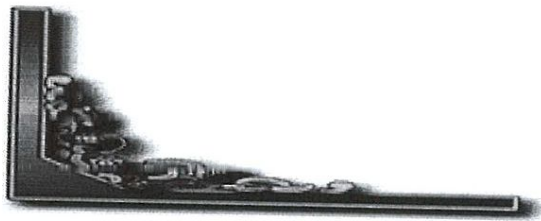




- [1] Hyperchem Release 7.51 for Windows 2002 Hypercube. Inc .2002.
- [2] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E.
- [3]. Mohamed Rahim, FatihaMadi , Leila Nouar , Abdelazize Bouhadiba , Sakina Haiahem, Djamel Eddine Khatmi, Youghourta Belhocine. Journal of Molecular Liquids 199 (2014) 501–510 .
- [4] Subashchandrabose, S., Krishnan, A.R., Saleem, H., Parameswari, R., Sundaraganesan, N., Thanikachalam, V., Manikandan, G. Spectrochim. Acta A. 77 (2010) 877–884.
- [5] Haizhen Zhang, Tyler A. Ferrell, Matthew C. Asplund, David V. International Journal of Mass Spectrometry 265 (2007) 187–196.
- [6] M. Karelson, V.S. Lobanov, R. Katrizky. Chem. Rev.96 (1996) 1027-1043.
- [7] Sakina Haiahem .Thèses de Doctorat soutenue 2013 à l'**Université 8 Mai 45** Guelma.
- [8] Samah Hadjar, Djameleddine Khatmi. J. Comput. Theor. Nanosci. 9 (2012) 1–6.
- [9]. Djilani Imene, Madi Fatiha, Nouar Leila , Haiahem Sakina, Rahim Mohamed, Khatmi Djamel Eddine, Bouhadiba Abdelaziz. C. R. Chimie 18 (2015)170–177.
- [10] E. A . Kovalenko , D.A. Mainichev. Applied Magnetic Resonance .46 (2015) 281-293
- [11] M. Shukla, N. Srivastava, S. Saha. J. Mol. Struct. 1021 (2012) 153–157.
- [12] O.R. Shehab, A.M. Mansour.J. Mol. Struct. 1047 (2013) 121–135.
- [13] Maneesha N. Shewale, Dipali N. Lande, Shridhar P. Gejji .216(2016) 309-317
- [14] Soniya S. Rao, Dipali N. Lande, Shridhar P. Gejji.216 (2016) 298-308.



*conclusion générale*



Dans ce travail nous avons envisagé une étude théorique sur le processus d'inclusion de deux acides aminés, la Thréonine et la Serine dans la CB [7].

La structure des complexes a été établit expérimentalement au moyen de la méthode spectroscopique usuelle RMN du proton. L'étude confirme la formation des complexes de stœchiométrie 1 :1

Notre objectif était de reproduire ces résultats expérimentaux et prédire les différentes forces motrices impliquées lors de la formation de ces complexes d'inclusion.

Dans ce contexte, un ensemble de méthodes de calculs théoriques a été mis à profit.

Tout d'abord, nous avons réalisé une recherche conformationnelle avec la méthode semi empirique PM6 pour localiser la structure de plus basse énergie.

Un calcul de haut niveau avec la méthode hybride QM/QM' qui présente un excellent compromis précision/temps de calcul a été réalisé sur les complexes les plus stables.

Les résultats obtenus confirment que l'énergie de complexation pour modèle1 du complexe C1 dans l'eau est plus favorable que les autres modèles des complexes C1 et C2, mettant en évidence ainsi l'effet du solvant.

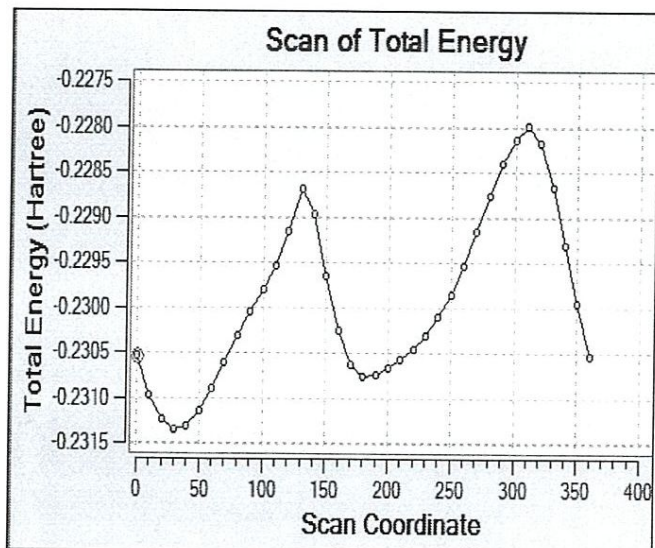
L'analyse des géométries des invité (Thr et Ser) dans les complexes ; montre que des modifications ont été remarquées .Ces dernières aident la Thréonine et la Serine d'adopter des conformations spécifiques à l'intérieur de la cavité de l'hôte ; ce qui leur permettent de former des complexes d'inclusion stables.

L'analyse NBO montre que les interactions réciproques entre les orbitales donneuses des molécules (Thr ;Ser ) et CB[7] joue un rôle important dans la stabilisation de ces complexes.

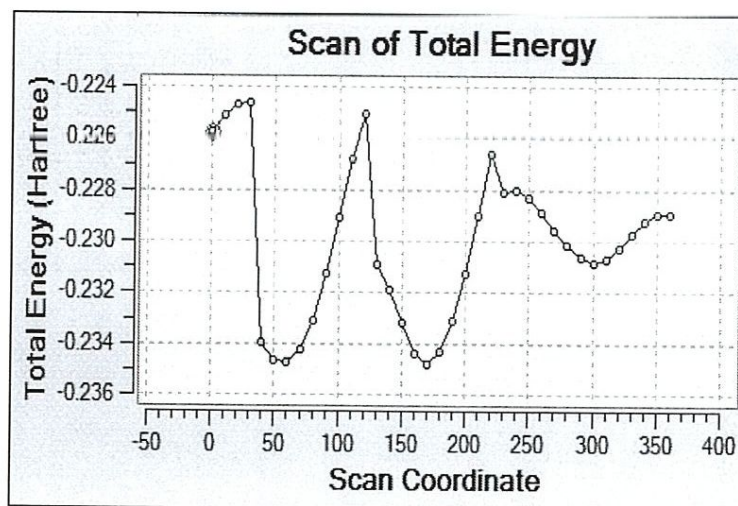
En fin, La comparaison des valeurs des déplacements chimiques ( $\delta$ ) de la Thréonine et la Serine dans les complexes C1 (modèle1) et C2 (modèle1') obtenus avec la méthode des orbitales atomiques invariantes de Gauge (GIAO) et les données expérimentales de RMN de proton montre un bon accord la différence ne dépasse pas les 2 ppm pour le complexe C1 et 1 ppm pour le complexe C2.

# **Annexes**

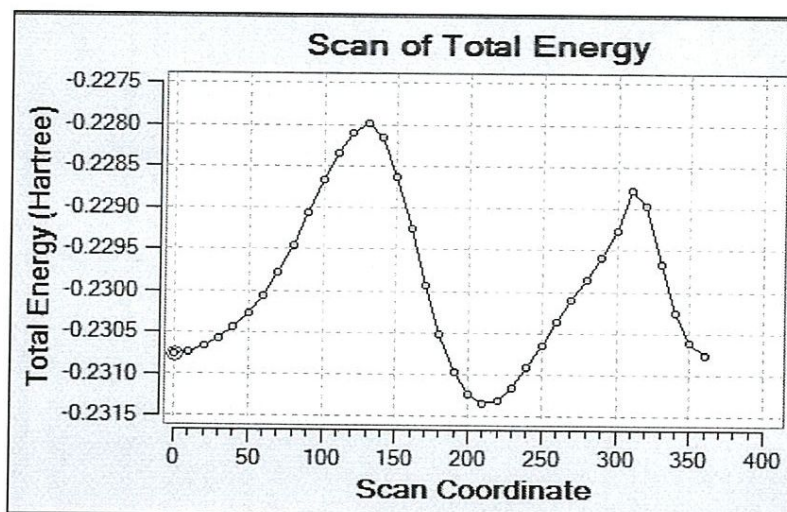




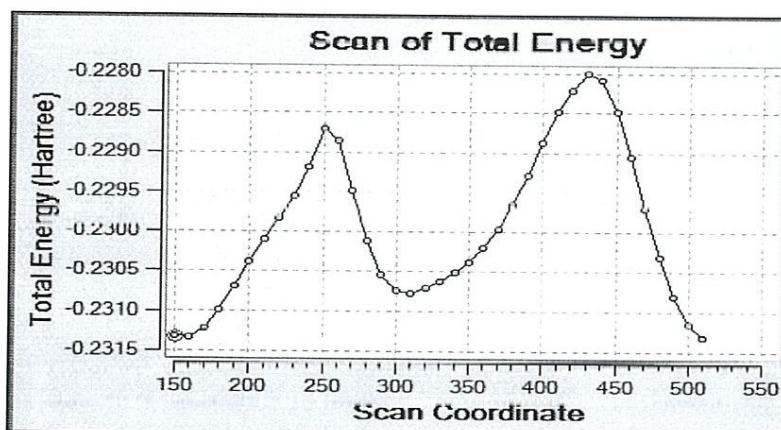
$\Theta_1(N_8.C_3.C_4.O_5)$



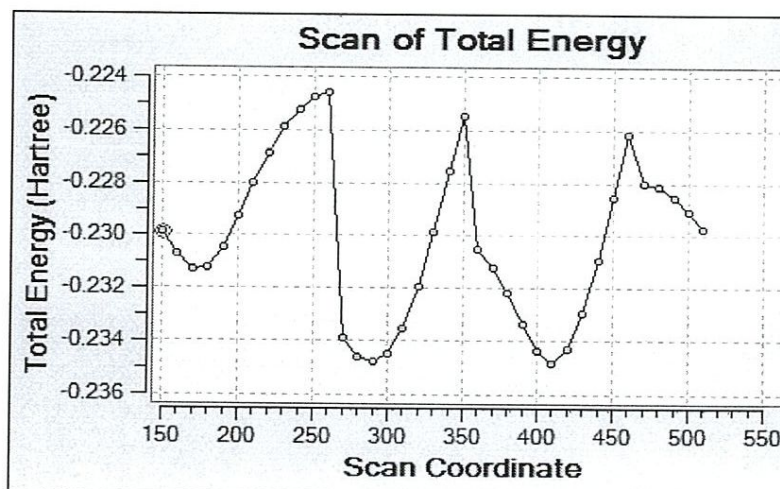
$O_3(C1.C2.C3.N0)$



$\theta_4(N8.C3.C4.O6)$



$\theta_5(C2.C3.C4.O5)$



$\theta_6(C1.C2.C3.C4)$

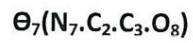
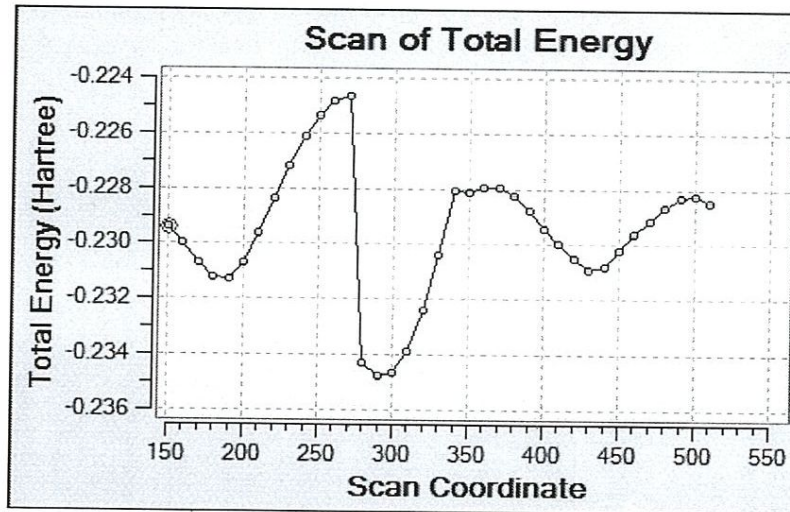
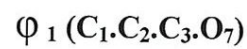
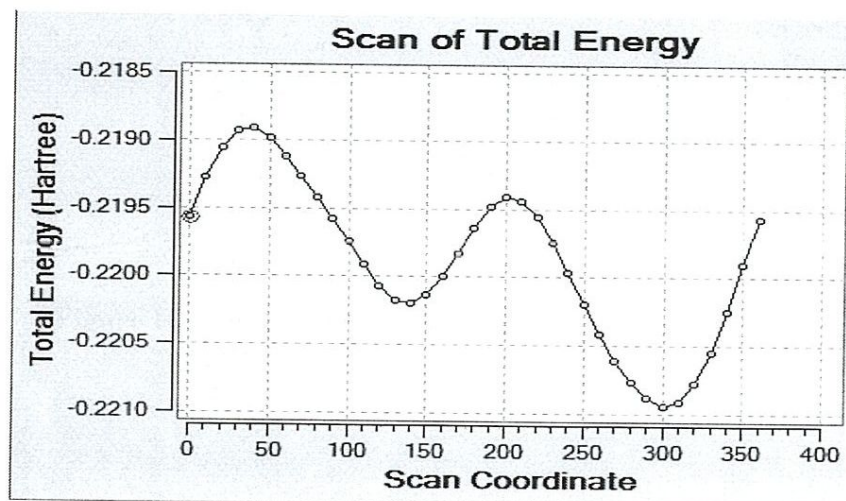
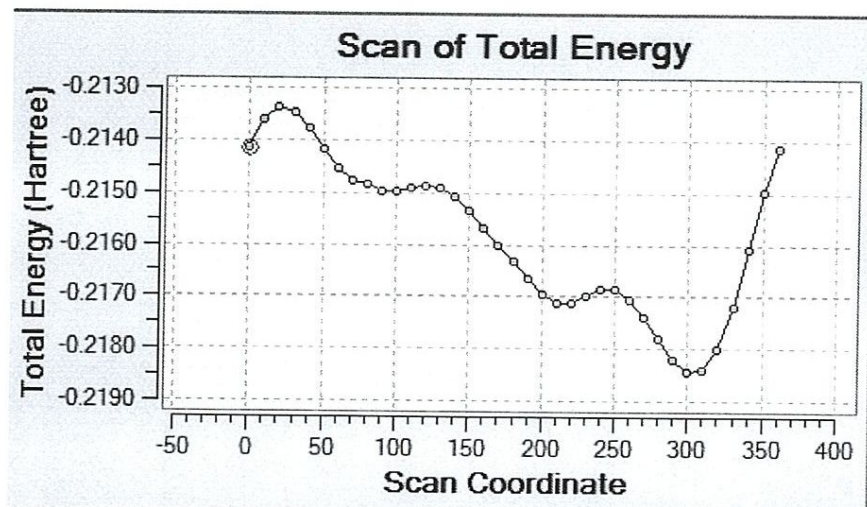


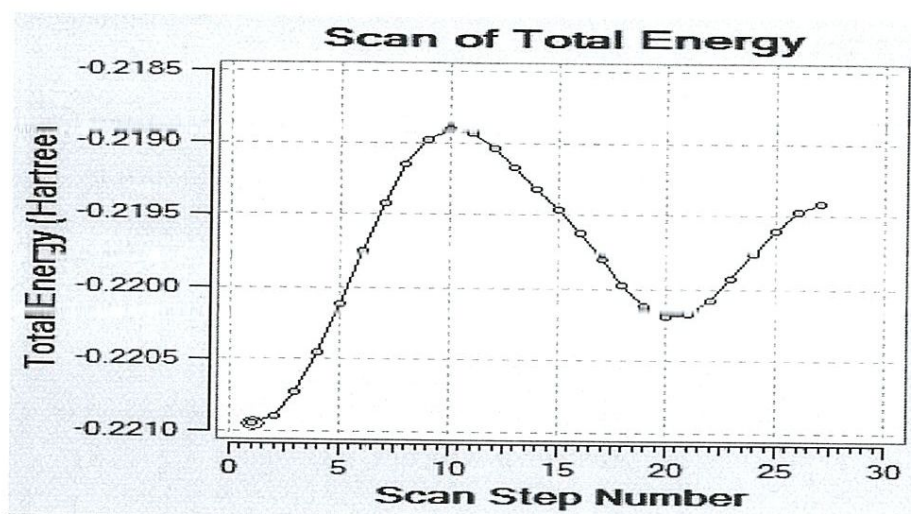
Figure III.2. a les énergies scans de la Thréonine.







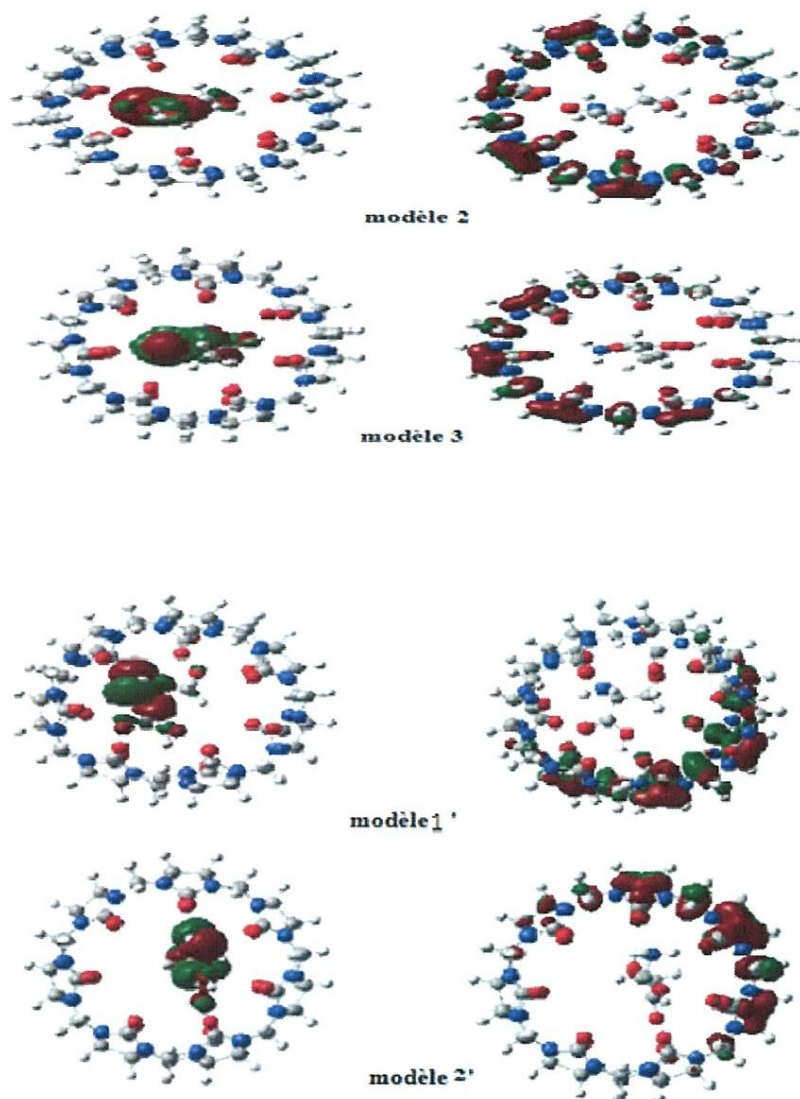
$\phi_2(O_5.C_1.C_2.N_4)$



$\phi_4(N_4.C_2.C_3.O_6)$

Figure III.2. b les énergies scans de la Sérine.





**Figure.III.6** Orbitales frontières HOMO et LUMO respectivement pour les complexes C1(modèle2 et modèle3 ) (a) et C2 (modèle1' et modèle2') (b) par la méthode PM6

**Tableau III.5.** Orbitales donneuses et accéptrices d'électrons et énergies correspondantes  $E^{(2)}$  pour le complexe le plus stable Complexe 1(modèle2etmodèle3) et Complexe2(modèle2' et modèle3')

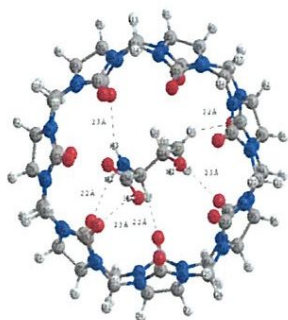
modèle 2			
CB[7] donneur	THR accépteur	$E^{(2)}$	$d$ (Å)
$\sigma$ (O1-C43)	$\sigma^*$ (C129-H139)	2.19	2.2211
$\sigma$ (O4-C55)	$\sigma^*$ (N134-H143)	1.16	2.2940
$\sigma$ (O6-C63)	$\sigma^*$ (C127-H135)	1.79	2.1833
$\sigma$ (O9-C103)	$\sigma^*$ (O131-H140)	1.67	2.2507
LP(O7)	$\sigma^*$ (C127-H136)	1.99	2.3094
LP(O2)	$\sigma^*$ (N134-H142)	2.47	2.1503

modèle 3			
CB[7] donneur	THR accépteur	$E^{(2)}$	$d$ (Å)
$\sigma$ (O2-C47)	$\sigma^*$ (C128-H138)	0.85	2.5037
LP(O14)	$\sigma^*$ (O131-H140)	1.55	2.1100

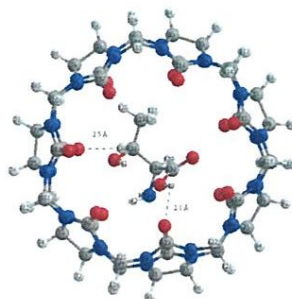
modèle 2'			
CB[7] donneur	THR accépteur	$E^{(2)}$	$d$ (Å)
$\sigma$ (O7-C67)	$\sigma^*$ (O131-H139)	2.28	2.2111
$\sigma$ (O13-C119)	$\sigma^*$ (N130-H137)	2.04	2.2940
LP(O7)	$\sigma^*$ (O131-H139)	2.00	2.1833
LP(O13)	$\sigma^*$ (N130-H137)	1.05	2.2507
LP(O36)	$\sigma^*$ (O133-H140)	1.60	2.3094
			2.1503

modèle 3'			
CB[7] donneur	THR accépteur	$E^{(2)}$	$d$ (Å)
$\sigma$ (O1-C43)	$\sigma^*$ (O127-H134)	2.00	1.9398
$\sigma$ (O7-C67)	$\sigma^*$ (O131-H139)	1.66	2.1837
$\sigma$ (O9-C130)	$\sigma^*$ (O133-H140)	4.14	1.9398
LP(O1)	$\sigma^*$ (C127-H134)	1.48	1.9225
LP(O7)	$\sigma^*$ (O131-H139)	1.61	2.1837
LP(O9)	$\sigma^*$ (O133-H140)	3.88	

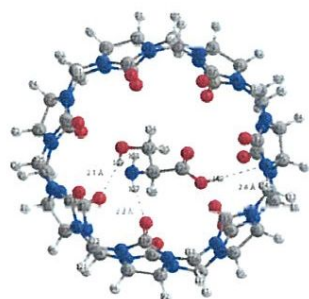
modèle 2



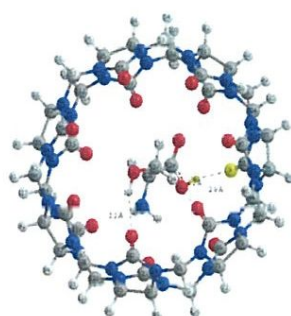
modèle 3



modèle 2'



modèle 3'



**Figure.III.9** Les structures géométriques de modèle2 et modèle3 de complexe C1et modèle2' et modèle3' de complexe C2 dans l'eau optimisés par la méthode NBO.

**Tableau III .6.** Les déplacements chimiques (ppm) de Thr isolée et dans le complexe C1 (modèle 2 et modèle 3) le plus favorable calculés par la méthode des orbitales atomiques invariante (GIAO).

<b>Déplacements chimiques (ppm)</b>				
<b>modèle 2</b>				
<b>Proton</b>	$\delta$ (Thr isolé) <i>cal</i>	$\delta$ (Thr dans le complexe C1) <i>cal</i>	<b>Exp[1] <math>\delta</math></b>	<b><math>\Delta</math></b>
135-H	6.72	2.24	1.25	0.03
136-H	4.39	1.19		
137-H	3.82	1.17		
138-H	3.68	3.18	4.33	0.69
139-H	2	3.24	4.17	1.36
140-H	1.42	6.29		
141-H	1.3	1.37		
142-H	1.04	1.26		
143-H	0.57	1.19		

<b>Déplacements chimiques (ppm)</b>				
<b>modèle 3</b>				
<b>Proton</b>	$\delta$ (Thr isolé) <i>cal</i>	$\delta$ (Thr dans le complexe C1) <i>cal</i>	<b>Exp[1] <math>\delta</math></b>	<b><math>\Delta</math></b>
135-H	6.72	1.09	1.25	0.03
136-H	4.39	0.42		
137-H	3.82	0.9		
138-H	3.68	3.6		
139-H	2	2.75	4.33	0.69
140-H	1.42	6.58	4.17	1.36
141-H	1.3	0.89		
142-H	1.04	1.32		
143-H	0.57	0.8		



**Tableau III .7.** Les déplacements chimiques (ppm) de la Ser isolée et dans le complexe C2 (modèle2' et modèle3') le plus favorable calculés par la méthode des orbitales atomiques invariantes (GIAO).

<i>Déplacements chimiques (ppm)</i>				
modèle 2'				
<i>Proton</i>	$\delta$ (Ser isolé) cal	$\delta$ (Ser dans le complexe C1) cal	<i>Exp</i> [1]	$\Delta\delta$
134-H	2.87	3.95	4.01	0.06
135-H	3.55	3.98	0.06	3.92
136-H	2.96	4.24	4.01	-0.23
137-H	1.43	1.28	0.06	1.22
138-H	0.37	0.85	4.26	3.41
139-H	1.31	2.40	0.02	2.38
140-H	6.47	6.47	-	-

<i>Déplacements chimiques (ppm)</i>				
modèle 3'				
<i>Proton</i>	$\delta$ (Ser isolé) cal	$\delta$ (Ser dans le complexe C1) cal	<i>Exp</i> [1] $\delta$	$\Delta$
134-H	3.77	3.95	4.01	0.06
135-H	3.23	3.98	0.06	3.92
136-H	2.88	4.24	4.01	0.23
137-H	0.85	1.28	0.06	1.22
138-H	0.31	0.85	4.26	3.41
139-H	2.57	2.40	0.02	0.17
140-H	7.26	6.47		

tableaux III .8 Les transitions calculées pour complexe d'inclusion C1(B3LYP / 6-31G (d)).

modele2				
	E (eV)	$\lambda$ (nm)	f	configuration
Band 1	5.1753	239.57	0.0048	H $\rightarrow$ L (46.30%)
Band 2	5.8027	213.66	0.0009	H $\rightarrow$ L (1.58%)
Band 3	5.8657	211.37	0.0014	H $\rightarrow$ L+1 (45.96%) H-32 $\rightarrow$ L (1.66%)

modele 3				
	E (eV)	$\lambda$ (nm)	f	configuration
Band 1	5.2346	236.86	0.0051	H $\rightarrow$ L (45.67%)
Band 2	5.9919	206.92	0.0011	H $\rightarrow$ L+1 (36.99%)
Band 3	6.0153	206.12	0.0002	H $\rightarrow$ L+1 (4.55%)

tableaux III .8 Les transitions calculées pour complexe d'inclusion C2(B3LYP / 6-31G (d)).

modele 2'				
	E (eV)	$\lambda$ (nm)	f	configuration
Band 1	5.4396	227.93	0.0054	H-1 $\rightarrow$ L (41.80%)
Band 2	5.9920	206.92	0.0008	H-8 $\rightarrow$ L+2 (1.77%) H-4 $\rightarrow$ L+1 (1.79%) H-4 $\rightarrow$ L+2 (1.20%)
Band 3	6.0268	205.72	0.0079	H-3 $\rightarrow$ L+1 (6.94%) H $\rightarrow$ L +1 (14.83%) H-32 $\rightarrow$ L (43.52%) H-31 $\rightarrow$ L (2.00%) H $\rightarrow$ L+1 (2.48%)

modele 3'				
	E (eV)	$\lambda$ (nm)	f	configuration
Band 1	5.3571	231.44	0.0008	H-37 $\rightarrow$ L (1.53%)
Band 2	5.9335	208.96	0.0062	H-37 $\rightarrow$ L+2 (1.22%)
				H-11 $\rightarrow$ L (1.19%)
Band 3	6.1093	202.94	0.0004	H10 $\rightarrow$ L+2 (1.07%)
				H-5 $\rightarrow$ L+2 (4.88%)
				H-3 $\rightarrow$ L+2 (4.26%)
				H $\rightarrow$ L (9.99%)
				H-5 $\rightarrow$ L+3 (43.56%)