

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY

جامعة باجي مختار – عنابة

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



Faculté des sciences

Année 2018

Département de chimie

THÈSE

Présentée pour obtenir le diplôme de DOCTORAT en sciences

THEME

**Contribution De La Modélisation Moléculaire A L'étude
Des Propriétés Structurales Et Electroniques Du
Complexe D'inclusion Benzocaine/ β -Cyclodextrine Par
Les Méthodes Quanto-Chimiques**

Option : Chimie théorique

Présentée par : ATTOUI YAHIA Hassina

Devant le jury

President:	FERKOUS Fouad	Professeur	U. Annaba
Rapporteur:	ATTOUI YAHIA Ouassila	MCA	U. Annaba
Examineur:	MADI Fatiha	Professeur	U. Guelma
Examineur:	BIDJOU-HAIOUR Chahra	Professeur	U. Annaba
Examineur:	BENDJEDDOU Amel	Professeur	U. Souk Ahras
Examineur:	KHORIEF NACEREDDINE Abdelmalek	MCA	ENSET Skikda

A mes parents

A mon mari

A mes enfants : Achref et Amel

A toute ma famille

*A tous ceux qui m'ont soutenu et encouragé pendant
mes études*

Je dédie ce modeste travail

Remerciements

*Tout d'abord, je tiens à remercier madame **Ouassila ATTOUI YAHIA**, directrice de thèse et maître de conférence, à l'université UBMA, pour toute l'attention portée à ce travail durant ces années de thèse.*

Je suis très reconnaissante pour votre grande contribution pour le bon déroulement de cette étude et la rédaction de la thèse. J'ai appris grâce à vos compétences et vos encouragements, les bases de la modélisation moléculaire qui était au début un domaine pas facile pour moi. Soyez assuré, de toute mon estime et de mon profond respect.

*Je voudrais aussi présenter mes sincères remerciements à monsieur **Fouad FERKOUS**, professeur à l'université d'Annaba, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury.*

*Mes vifs remerciements vont également aux **M^{me} Fatiha MADI**, professeur à l'université 8 Mai 1945 de Guelma, **M^{me} Chahra BIDJOU-HAIOUR** professeur à l'université UBMA et **M^{me} Amel BENDJEDDOU** professeur à l'université de Souk-Ahras, pour l'honneur qu'elles me faites en acceptant de juger ce travail de thèse.*

*Je souhaite exprimer ma profonde gratitude à monsieur **Abdel-Malek KHOREIF NACEREDDINE**, maître de conférence à ENSET de Skikda, qui m'a fait l'honneur de prendre connaissance de ce travail et d'en être examinateur. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.*

Cette thèse n'aurait pas été rendue possible sans le soutien moral de mes amies : Amel B., F. Zohra et Nadia K. que je remercie vivement.

Résumé

Dans ce travail, la structure et la stabilité du complexe d'inclusion formé par la Benzocaïne (BZC) et la β -cyclodextrine (β -CD) ont été étudiées théoriquement en mettant à profit les différentes méthodes de calculs computationnels.

La recherche conformationnelle basée sur la méthode PM6 a permis de localiser deux structures d'énergie minimale: le modèle A et le modèle B.

Ces conformères ont été exposés par la suite à une optimisation géométrique complète en utilisant quatre fonctionnelles de la DFT : B3LYP, CAM-B3LYP, M05-2X et M06-2X. Les résultats ont confirmé que le modèle B, dans lequel le groupement amine est situé du côté de la face primaire du β -CD, comme étant le complexe le plus stable avec une énergie de complexation supérieure à -40kcal / mol.

Ensuite, la grande stabilité du modèle B par rapport au modèle A, a été confirmée par des analyses QTAIM et NBO. Celles-ci ont permis d'identifier les principales interactions régissant la réactivité de la BZC dans la cavité hydrophobe du β -CD.

Enfin, les constantes de blindage magnétique nucléaire isotropes ^1H générées par le calcul GIAO ont été analysées puis comparées aux données expérimentales disponibles.

Mots clés:

Benzocaïne/ β -cyclodextrine; Liaison hydrogène; DFT; QTAIM; NBO; GIAO.

Abstract

In the current study, the structure and stability of the inclusion complex formed by Benzocaine (BZC) and β -Cyclodextrin (β -CD) were investigated theoretically by using different computational methods.

The conformational research based on PM6 method allowed reach two minimum-energy structures: model A and model B.

The lowest conformers have been exposed to fully geometry optimization employing four DFT functionals: B3LYP, CAM-B3LYP, M05-2X and M06-2X. The performed DFT calculations have identified the model B, in which the amino group is located at the primary face of β -CD, as the most stable complex by an amount up to -40kcal/mol.

Further, the greater stabilization of model B in respect to model A, has been ascertained through QTAIM and NBO analyses which clarified the main hydrogen bonds HBs interactions governing the reactivity of BZC inside the hydrophobic cavity of β -CD.

Finally, the estimated isotropic ^1H nuclear magnetic shielding constants generated from the gauge-including-atomic-orbital (GIAO) calculation have been analyzed and then compared with the available experimental data.

Keywords:

Benzocaine/ β -Cyclodextrin; Hydrogen bond; DFT; QTAIM; NBO; GIAO.

الملخص

تمت دراسة بنية واستقرار معقد الاحتواء الذي شكله جزيء Benzocaine مع β -cyclodextrine بطريقة نظرية بالاستعانة بمنهجيات ذات مستويات مختلفة.

سمحت البحوث المطابقة استنادا إلى طريقة PM6 بالوصول إلى هيكلين تميزا بالحد الأدنى من للطاقة: النموذج A و النموذج B .

خضع هذان النموذجان إلى دراسة ثانية بتطبيق نظرية DFT و ذلك بتوظيف أربع نماذج هي : B3LYP، Cam-B3LYP، M05-2X و M06-2X . وقد اثبتت النتائج المستخلصة من هذه الدراسة ان النموذج B، الذي تقع فيه الوظيفة الأمينية بمحاذاة الوجه الأولي للجزيء المضيف ((β -cyclodextrine)، انه الأكثر استقرارا مقارنة بالنموذج A حيث كان الفرق الطاقوي بينهما يفوق ال 40 kcal /mo.

علاوة على ذلك، قمنا بإجراء مجموعة من التحاليل النظرية باستخدام الطريقتين QTAM و NBO و ذلك من أجل تأكيد استقرار النموذج B ، حيث اوضحت النتائج ان الروابط الهيدروجينية هي المسؤولة عن استقرار هذا النوع من معقدات الاحتواء .

اخيرا و استنادا إلى المقارنة التي اجريت بين النتائج التجريبية و النظرية المستخلصة من دراسة الرنين المغناطيسي النووي ^1H RMN لمعقد الاحتواء في النموذج B اثبتنا توافق ايجابي بين الدراسات السابقة الذكر .

الكلمات الدالة

بنزوكايين – بيطاسكلودكسترين — رابطة هيدروجينية, *DFT-QTAIM-NBO-GIAO*

Préambule

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de Docteur de l'université d'Annaba en sciences, a donné lieu à la publication suivante (annexe):

Titre: *Quantum chemical investigations on hydrogen bonding interactions established in the inclusion complex β -cyclodextrin/Benzocaïne through the DFT, AIM and NBO approaches*

Ref: H. Attoui Yahia¹; O. Attoui Yahia; D.E. Khatmi; R. Belghiche ; A. Bouzitouna, [Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry](#), **2017**, Volume 89, Issue 3–4, pp 353–365

Sommaire

Remerciement	ii
Résumé	iii
Sommaire	vii
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xii
Abréviations et symboles	xiii
Introduction générale	1
Références bibliographiques	6
Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines	
I.1 Chimie supramoléculaire.....	8
I.1.1 Les interactions non-covalentes en chimie supramoléculaire	8
I.1.1.1 Les forces de van der Waals	9
I.1.1.2 Les liaisons hydrogène	10
I.1.1.3 L'effet hydrophobe	12
I.2 Les cyclodextrines	12
I.2.1 Structure	13
I.2.2 Propriétés physico-chimiques	16
I.2.3 Domaines d'applications des cyclodextrines	17
I.2.3.1 Domaine pharmaceutique	18
I.2.3.2 Domaine alimentaire	18
I.2.3.3 Analyse chimique.....	19
I.2.3.4 Cosmétologie	20
I.2.3.5 Environnement	20
I.3 La molécule invitée, 4-aminobenzoate d'éthyle(Benzocaïne :BZC)	20
I.3.1 Structure et propriétés physico-chimiques.....	20
I.3.2 Propriétés pharmacologiques	22
I.4 Les complexes d'inclusion des cyclodextrines	23
I.4.1 Définition d'un complexe d'inclusion	23

I.4.2 Phénomène d'inclusion en phase aqueuse	24
I.4.3 Les conséquences d'une inclusion	26
I.4.4 Techniques analytiques de caractérisation des complexes d'inclusion	26
I.4.5 Méthodes théoriques de caractérisation des complexes d'inclusion	26
Références bibliographiques	28

Chapitre II. Concepts et méthodes de la chimie quantique

II.1 Introduction	32
II.2 Rappel sur les Fondamentaux de la Chimie Quantique	32
II.2.1 Equation de Schrödinger pour un système à plusieurs corps	32
II.2.2 Approximation de Born-Oppenheimer (BO)	33
II.2.3 Approximation Spin-orbitales.....	34
II.2.4 Approximation Hartree-Fock.....	35
II.3 Notion de corrélation électronique	36
II.4 La théorie de la fonctionnelle de la densité	36
II.4.1 Théorèmes de Hohenberg-Kohn	37
II.5 Différents niveaux d'approximation en DFT	39
II.5.1 Approximation de la densité locale (LDA)	39
II.5.2 Approximation du gradient généralisée (GGA)	40
II.5.3 Approximation méta-GGA	40
I.6 Les différentes fonctionnelles utilisées	41
II.6.1 Les fonctionnelles hybrides	41
II.6.1.1 B3LYP	41
II.6.1.2 CAM-B3LYP (Coulomb-Attenuating Method B3LYP)	41
II.6.2 Les fonctionnelles du Minnesota	43
II.7 Différentes bases d'orbitales atomiques	44
II.7.1 Orbitales type Slater (STO)	44
II.7.2 Orbitales type Gaussienne (GTO)	45
II.7.2.1 Base minimale STO-nG	45
II.7.2.2 Bases de Pople N-MLG (split valence)	45
II.8 Méthodes semi empiriques	46

II.8.1 Méthode PM6	47
II.9 Grandeurs Thermodynamiques	48
II. 10 Modélisation des interactions intermoléculaires	49
II.10.1 Orbitales moléculaires frontières HOMO-LUMO	49
II.10.2 Analyse topologique QTAIM	50
II.10.2.1 Gradient de la densité et Bassin atomique	50
II.10.2.2 Points critiques.....	51
II.10.2.3 Nature de l'interaction interatomique	53
II.10.2.4 Notion de chemin de liaison (Bond Path)	55
II.10.2.5 Ellipticité de la densité électronique	55
II.10.3 Orbitale naturelle de liaison NBO (Natural Bond Orbital)	55
II.10.3.1 Evaluation de l'énergie des orbitales NBOs	57
II. 11 Conclusion partielle	57
Références bibliographiques	59

Chapitre III. Résultats et discussion

III.1 Introduction	63
Première partie	63
III.2 construction des molécules du départ	63
III.3 méthodologie d'insertion	64
III.4 Méthodologie de calcul d'énergie	65
III.5 Discussion des résultats	66
III.5.1 La minimisation de l'énergie	66
III.5.2 Analyse des grandeurs thermodynamiques	69
III.5.3 Analyse des orbitales frontières HOMO/LUMO	70
Deuxième partie	73
III.6 Etude avec la théorie DFT	73
III.6.1 Optimisation géométrique	74
III.6.2 Paramètres structuraux	78
Troisième partie	82

III.7 Investigation des interactions mutuelles	82
III.7.1 Analyse Topologique (AIM)	82
III.7.2 Analyse NBO	87
III.7.3 Analyse par résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H).....	90
Références bibliographiques	94
Conclusion et perspectives	95
Annexe	98

Liste des figures

I.1	Numérotation et conformation des unités glucopyranosiques en conformation α -1,4	13
	Structure tridimensionnelle montrant la forme en cône de l' α , la β et la γ -cyclodextrine	
	Forme en cône tronqué de la β -CD.	
	Structure elucidant les liaisons hydrogènes intramoléculaires.	
I.5	Effet d'encapsulation d'un site actif dans la cavité de CD.	18
	Structure de la Benzocaïne (2D, 3D).	
	Mécanisme réactionnel de synthèse de la Benzocaïne.	
	Complexe d'inclusion entre la Venlafaxine et une cyclodextrine.	
I.9	Représentation de la formation de complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée.	24
	Représentation schématique de quelques types de stœchiométries	
	Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières.	
	Exemple de deux bassins séparés par une séparatrice	
II.3	(a) Carte du contour de la densité électronique, (b) Carte stéréoscopique (topologique), (c) graphe moléculaire du Benzène.	53
	Structure des Benzocaïne et β -cyclodextrine	
	Processus d'inclusion du Benzocaïne dans la β -CD	
III.3	Evolution de l'énergie binding du complexe d'inclusion BZC/ β -CD en fonction des positions (Z) selon les deux modes d'insertion	67
III.4	Les orbitales frontières HOMO/LUMO des modèles (A, B) et BZC issues du calcul PM6.	72
III.5	Vue latérale et horizontale des complexes (A et B) optimisés avec le niveau théorique M06-2X/6-31G (d,p)	77
III.6	Les graphes moléculaires des principales interactions détectées dans les complexes (A, B) obtenus avec la méthode M06-2X/6-31G (d,p).	86
	Image des principaux protons dans les molécules (BZC, β -CD).	

Liste des tableaux

N ^o	Titre	Page
	Liaisons faibles et énergies de liaisons correspondantes	
I.2	Caractéristiques physico-chimiques des trois principales cyclodextrines	16
	Propriétés physico-chimiques du 4-aminobenzoate d'éthyle.	
III.1	Chaleur de formation E , énergie binding E_{Binding} et énergie de complexation E_{compl} du système avec les énergies de déformation de l'hôte et l'invitée (DEF_{BZC} $DEF_{\beta\text{-CD}}$) pour les deux complexes, obtenues avec le niveau PM6	68
III.2	Paramètres thermodynamiques pour la β -CD, BZC et les complexes (A et B) générés du calcul PM6.	69
III.3	les valeurs énergétiques des orbitales HOMO et LUMO pour la BZC, β -CD et les complexes (A, B) générées du calcul PM6.	70
III.4	Chaleur de formation E en (u.a), énergie de complexation E_{compl} du système avec les énergies de déformation de l'hôte et l'invitée (DEF_{BZC} $DEF_{\beta\text{-CD}}$) en (kcal/mol) pour les deux complexes, obtenues avec B3LYP, CAM-B3LYP, M05-2X et M06-2X.	75
III.5	Paramètres géométriques du BZC avant et après l'inclusion dans la β -CD.	79
III.6	Distances between selected glycosidic oxygen atoms in free β -CD and in both models (A, B) as obtained from M06-2X/6-31G (d, p) theory.	80
III.7	Paramètres topologiques (au) des interactions HBs détectés dans les modèles (A et B) calculés avec le niveau M06-2X/6-31G (d, p).	84
III.8	Energie de stabilisation $E^{(2)}$ en kcal/mol, des interactions donneur-accepteur obtenues avec le niveau de théorie M06-2X/6-31G (d, p), dans les modèles (A, B).	88
III.9	les valeurs des déplacements chimiques en (ppm) des entités (BZC, β -CD et modèle B) obtenus avec le calcul GIAO/M062X	92

Abréviations et Symboles

B3LYP : Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr

BZC: Benzocaine

β-CD: Béta-Cyclodextrine.

DFT : Density Functional Theory

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital

LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital

HF :Hartree – Fock

MM : Mécanique Moléculaire

OM : Orbitale Moléculaire

STO : Slater Type Orbital

GTO : Gaussian Type Orbital

LDA: Local Density Approximation.

GGA: General Gradient Approximation.

m-GGA: Meta-General Gradient Approximation.

SCF: Self-Consistent Field.

SCF-PCM: Self-Consistent Field-Periodic Continium Model

M05 -2X ,M06-2X : Minnesota Family of the hybride Functionals of Truhlar and Zhao

SE : Semi Empirique

PM6 : Parameterized Model number 6

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

TMS : TetraMethylSilane

NBO: Natural Bond Orbital.

QTAIM : Quantum Theory of Atoms In Molecules

Introduction Générale

Introduction générale

Introduction générale

La chimie supramoléculaire est la science qui étudie les interactions non covalentes entre atomes au sein d'une même molécule ou au sein d'un ensemble moléculaire [1].

Le développement de cette branche de chimie a induit un grand intérêt pour l'étude des molécules macrocycliques présentant des cavités intramoléculaires telles que les cyclodextrines [2]. Ces molécules cages sont devenues des modèles très répandus en raison de leur architecture moléculaire unique appropriée à la complexation d'une large gamme de composés.

L'exploitation des capacités d'inclusion et la biocompatibilité de ces molécules au cours des dernières années, ont ainsi entraîné un accroissement du nombre et de la diversité des applications scientifiques et industrielles [3, 4].

Les interactions hôte-invité qui sont à la base de la formation des complexes d'inclusion des CDs font partie des interactions gouvernant la chimie supramoléculaire. En effet, la stabilité de ces systèmes moléculaires repose sur l'établissement d'interactions non covalentes de faible énergie qui dépendent de la géométrie et de la nature des groupements chimiques portés par la molécule à inclure dans la cavité hydrophobe du CD [5, 6].

La littérature montre qu'il est possible de déterminer la structure géométrique des complexes d'inclusion à partir des propriétés chimiques et physiques obtenues sur la base d'une étude envisagée à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles [7-9]. La spectroscopie RMN, par exemple, permet de localiser les différents types d'atomes, identifier leurs environnements et en déduire la structure géométrique du complexe d'inclusion à l'étude [10]. En revanche, la connaissance des caractéristiques des différentes interactions mise en jeu en se basant uniquement sur les techniques expérimentales reste limitée et nécessite souvent une interprétation à l'aide de modèles afin d'extraire les informations complémentaires telles que les propriétés à la géométrie d'équilibre, la stabilité énergétique et la nature des liaisons établies entre l'hôte et l'invité.

Introduction générale

Récemment, la modélisation moléculaire en parallèle avec la chimie théorique sont devenues des outils indispensables pour la détermination structurale des systèmes chimiques puisqu'elles permettent d'expliquer l'aspect électronique qui gouverne les propriétés physico-chimiques mesurées [11, 12].

Dans ce contexte, une combinaison entre les approches, expérimentale et théorique, s'emble être très efficace afin d'aboutir à un concept plus précis des propriétés et des interactions responsables de l'assemblage des molécules dans une structure hôte-invité bien déterminée [13-15].

Ce travail de thèse portera spécifiquement sur l'étude théorique du processus d'inclusion de la Benzocaine (BZC) ; un anesthésique local appartenant à la famille des amino-esters, et la β -cyclodextrine (β -CD). L'association est assurée par l'implication de plusieurs interactions non-covalentes qui sont de faible amplitude comparées aux interactions covalentes.

Différentes approches théoriques ont été mises à profit, au cours de cette étude dont le principal objectif étant l'apport des explications concrètes de la structure géométrique proposée [16] avec une illustration des diverses forces motrices responsables de la stabilité du complexe formé.

Étant donné la taille importante (en nombres d'électrons) du complexe d'inclusion à l'étude, il est nécessaire d'envisager une méthodologie de calcul purement quantique afin de prendre en compte la corrélation entre tous les couples électroniques dans l'estimation de l'énergie de stabilité du système [17]. Les méthodes *ab initio* (post Hartee-Fock) permettant le traitement de ce terme substantiel, sont souvent difficiles à entreprendre, elles ne sont encore réservées qu'à la simulation de modèles de petites tailles, car leur utilisation entraîne une augmentation du temps de calcul et une énorme mobilisation de ressources informatiques.

A l'heure actuelle, le formalisme de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT), est devenu le meilleur procédé alternatif ; du fait qu'il permet de fournir une description plus précise des interactions mutuelles des systèmes poly-électroniques [18].

Le calcul quantique basé sur le modèle de la fonctionnelle de la densité est incontestablement celui qui donne le meilleur compromis (qualité/temps). Nous l'avons

Introduction générale

donc entrepris pour expliquer en mieux l'origine de la stabilité du complexe d'inclusion BZC/ β -CD et caractériser les différentes liaisons hydrogènes résultantes.

D'un autre côté, il est reconnu que la majorité des propriétés physico-chimiques d'un système sont définies par les électrons des atomes, et plus généralement par la densité électronique du système. C'est pourquoi il existe plusieurs outils permettant de naviguer dans cette densité pour extraire les différentes interactions présentes entre les atomes. Du découpage de la densité, nous pouvons retrouver les charges électroniques des atomes et déterminer les caractéristiques d'une interaction entre deux atomes.

Ainsi, afin d'approfondir nos connaissances sur la nature des liaisons non covalentes formées dans le complexe à l'étude, nous avons utilisé deux méthodes, fondamentalement différentes dans leurs constructions, mais qui étudient toutes deux la densité électronique.

Dans ce travail, la prédiction des propriétés de liaison s'est appuyée sur l'analyse topologique *QTAIM* ("Quantum Theory of Atoms in Molecules") développée par R. F. W. Bader [19] et celle faisant intervenir les interactions entre orbitales moléculaires (analyse orbitale NBO) [20].

Finalement, afin de maintenir et justifier l'utilité de la modélisation théorique envisagée dans cette thèse, nous avons choisi de confronter les différentes observations tirées de l'étude DFT avec les propriétés spectrales obtenues expérimentalement par le biais d'une analyse RMN ^1H [21].

Comme, les données expérimentales sur lesquelles cette étude comparative est basée, sont issues d'une réaction menée dans le solvant (eau), une modélisation en phase liquide est par conséquent indispensable pour réaliser cette partie comparative.

Parmi les différents paramètres structuraux générés d'une analyse spectroscopique, nous ne sommes préoccupés que de la variation des valeurs du déplacement chimique avant et après complexation.

Le manuscrit présent est divisé en trois chapitres principaux suivi d'une conclusion générale et perspective.

- **Le premier chapitre** rapporte une description des molécules qui ont servi dans la formation du complexe d'inclusion ; la Benzocaïne et les cyclodextrines, avec

Introduction générale

un aperçu général sur les complexes d'inclusion, leurs caractéristiques structurales, et leurs domaines d'applications.

- **Le deuxième chapitre** reprend brièvement les éléments théoriques en relation avec les méthodes de calculs mise à profit pendant la réalisation de cette étude.
- **Le troisième chapitre** présente une analyse des différents résultats computationnels obtenus au cours de ce travail.

Introduction générale

Références bibliographiques

- [1]. Lehn J. M., Sauvage J. P., Dietrich B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 2916.
- [2]. Szejtli J., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743.
- [3]. Irie, T., Uekama, K., *J. Pharm. Sci.*, **1997**, 86, 147.
- [4]. Duchêne, D., Wouessidjewe, D., Poelman, M. C., Marcel Dekker, New York, **1991**, 275.
- [5]. Kois, D., Brinker, U. H., *J. Am. Chem. Soc.* , **1998**, 45, 4314.
- [6]. Liu L, Guo QX., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2002**, 42, 1.
- [7]. Martre AM, Mousset G, Pouillen P., *J. Electroanal. Chem.* **1990**, 281, 279.
- [8]. Otero-Espinar F. J., Anguiano-Igea S., Garcia-Gonzalez N., Vila-Jato J. L., Blanco-Mendez, J., *Int. J. Pharm.* **1992**, 79, 149.
- [9]. Kriz Z., Koca J., Imberty A., Charlot A., Auzely-Velty R., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2590.
- [10]. Rekharsky M .V., Schwartz F. P., Tewari Y. B., Goldberg R. N., Tanaka M., Yamashoji Y., *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 8627.
- [11]. Estrada E., Lopez I. P., Torres-Labandeira J. J., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8510.
- [12]. Manivannan C., Vijay Solomon R., Venuvanalingam P., Renganathan R., *Spectrochim. Acta. Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2013**, A103, 18.
- [13]. Chili S., Majoub M., Jouini M., Aeiyaich S., Maurel F., Chane-Ching K. I., *J. Phys. Org. Chem.* **2007**, 20, 30.
- [14]. Yang , X., Zhao, Y., Chen, Y., Liao, X., , *J. Materi. Sci. Eng.*, **2013**, C 33, 2386.
- [15]. Pérez-Cruz, F. Aguilera-Venegas, B., Michel Lapier, M. *Spectrochim. Acta. Part A, Mol. Biomol. Spectrosc.* **2013**, 102, 226.
- [16]. Pinto, L.M.A., Fraceto, L.F., Santana, M.H.A., Pertinhez, T.A., Junior, S.O., De Paula, E. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2005**, 39, 956.
- [17]. Gordon, M. S., Truhlar, D. G. *Theor. Chim. Acta* **1987**, 71, 1.
- [18]. Kohn. W, Sham. L., *Phys. Rev.*, **1965**, 140, 1133.
- [19]. Bader R. F. W., Oxford University Press, Oxford, **1990**.
- [20]. Foster J.P., Weinhold F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7211.
- [21]. Bax A., Freeman R., *J. Magn. Reson.* **1981**, 44, 542.

Chapitre I.

Chimie Supramoléculaire, Complexes d'inclusion des Cyclodextrines

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

I.1 Chimie supramoléculaire

La chimie supramoléculaire, définie comme étant « *la chimie au-delà de la molécule* » [1], est une branche de la chimie qui est basée sur la notion de reconnaissance moléculaire.

L'origine de la chimie supramoléculaire remonte à la fin du 19^{ème} siècle avec le modèle *clé-serrure* proposé par H.E. Fischer pour décrire les interactions enzyme-substrat mises en jeu; à travers le phénomène de reconnaissance moléculaire et en introduisant les notions d'*affinité* et de *sélectivité* [2].

L'un des premiers pionniers dans ce domaine fut le Pr. Jean-Marie Lehn qui a donné une définition bien adaptée à cette discipline en 1978, dans son ouvrage « La chimie supramoléculaire : concepts et perspectives ». Il désigne la chimie supramoléculaire comme étant la chimie des assemblages et de la liaison intermoléculaire.

En 1987, cette discipline a été reconnue avec le prix Nobel de chimie partagé par D. J. Cram [3], J.-M. Lehn [4], et C. Pedersen [5] pour leurs travaux sur l'élaboration et l'utilisation de molécules exerçant, du fait de leurs structures, des interactions hautement sélectives. Les trois chercheurs et leurs équipes travaillaient respectivement sur les cryptates, les sphérants, et les éthers couronnes.

Plus précisément, cette discipline a pour objet l'assemblage de molécules existantes et l'étude de ses propriétés. L'assemblage est effectué dans un ordre précis pour créer des systèmes montrant des propriétés nouvelles et particulières. Ces propriétés peuvent être à la base d'applications importantes, (comme dans le cas des complexes d'inclusion des CDs).

I.1.1 Les interactions non-covalentes en chimie supramoléculaire

L'objectif principal de la chimie supramoléculaire est de parvenir à acquérir la maîtrise sur la liaison intermoléculaire non-covalente. La cohésion des assemblages supramoléculaires constitués de différentes entités est assurée par des liaisons non covalentes telles que les liaisons de coordination métal-ligand, les liaisons hydrogène,

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

les interactions π - π , les interactions hydrophobes et les forces de van der Waals. Toutes ces interactions ont des énergies de rupture plus faibles que les liaisons covalentes [6].

Tableau I.1 : Liaisons faibles et énergies de liaisons correspondantes

Interaction	Energie de liaison (kJ/mole)
Interaction de Van der Waals	1-5
Interaction π - π	7-20
Liaison hydrogène	10-20
interaction hydrophobe	12-15
Liaison ionique	12-20
Liaison covalente de coordination	40-120
Liaison covalente	150-1000

Ces interactions intermoléculaires forment la base des processus hautement spécifiques et jouent un rôle fondamental dans des domaines variés, avec par exemple, la fixation d'un substrat à un récepteur protéique, les réactions enzymatiques, l'association immunologique antigène-anticorps et tous les autres aspects de la communication cellulaire.

Dans ce manuscrit, nous allons décrire en détail la liaison hydrogène, l'une des interactions non covalentes la plus rencontrée en chimie des complexes d'inclusion des cyclodextrines.

I.1.1.1 Les forces de van der Waals

Les interactions entre molécules neutres se forment à partir d'interactions électrostatiques entre dipôles permanents, instantanés ou induits. Ces forces sont responsables d'interactions multiples entre atomes voisins non liés et sont appelées communément force de Van der Waals.

On distingue trois types d'interactions: les forces de dispersion de London, les interactions de Debye et les effets de Keesom [7].

- **Les forces de dispersion de London** : elles sont générées lorsqu'il y a, dans un premier temps, une déformation soudaine du nuage électronique formant un dipôle instantané ; résultat du mouvement aléatoire des électrons. Il s'ensuit une induction dans une seconde molécule située à proximité et apparition alors d'un

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

dipôle induit, puis une interaction stabilisante entre ces deux molécules polarisées est établie.

Les forces de dispersion de London existent entre toutes les molécules non polaires et polaires [8]. En effet, dans le cas des molécules polaires, le mouvement aléatoire des électrons peut engendrer la formation d'un dipôle instantané qui s'ajoute au dipôle permanent. L'importance de ces forces de dispersion dépend en fait de la polarisabilité de la molécule qui augmente avec le nombre d'électrons.

- **Les interactions de Debye** : elles sont très similaires aux forces de dispersion de London. Par contre l'induction ne sera pas créée par un dipôle instantané, mais plutôt par un dipôle permanent d'une molécule polaire.
- **Les effets de Keesom** : ce type d'interaction s'établit lorsque deux dipôles permanents (deux molécules polaires) interagissent entre eux par des forces électrostatiques.

I.1.1.2 Les liaisons hydrogène

Les liaisons hydrogène sont en fait des interactions électrostatique de type Dipôle permanent/dipôle induit [9]. L'énergie totale d'une liaison hydrogène est en fait décomposée en plusieurs contributions de nature différente : électrostatique, polarisation, transfert de charge, dispersion, ... [10] mais est dominée par sa contribution électrostatique à longue distance.

Ainsi, un atome d'hydrogène porté par un atome fortement électronégatif va porter une fraction de charge positive qui polarisera fortement une autre molécule possédant un doublet non liant. L'interaction forte entre le dipôle permanent et le dipôle induit entraînera leur alignement et une grande proximité des atomes considérés par rapport aux interactions typiques de Van der Waals.

La liaison hydrogène est donc fortement dirigée et d'énergie supérieure aux liaisons de Van der Waals.

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

Néanmoins toutes les liaisons hydrogène ne présentent pas les mêmes caractéristiques. Nous distinguons en général trois types de liaisons hydrogène (faible, modérée et forte) [11] :

- Faibles avec des énergies de liaison inférieure à 15 kJ/mole :

Ces liaisons sont semblables aux forces de van der Waals, où la distance entre les atomes est supérieure à 2.2 Å et l'angle que forme ces liens se situe entre 90° et 150°.

Les meilleurs exemples de ponts hydrogène faibles sont les dimères en phase gazeuse contenant certains acides faibles et les systèmes dans lesquels on retrouve des liens C—H...O/N et O/N—H...π.

- Modérées avec des énergies entre 15-60 kJ/mole :

Ce type de liaisons se situe entre les deux extrêmes, elles sont caractérisées par une longueur de liens comprise entre 1.5 et 2.2 Å et des angles de 130° à 180°.

Tous les acides carboxyliques, les alcools, les phénols et les protéines comprennent des liaisons hydrogènes moyennes.

- Fortes avec des énergies entre 60 et 160 kJ/mole :

Semblables aux liens covalents, les ponts hydrogène forts constituent des interactions plus rapprochées, soit de 1.2 à 1.5 Å. Les angles que forment ces liens sont de 170°-180° donc plus grands que ceux des liaisons faibles.

Les dimères « acides forts/bases fortes » en phase gazeuse et des complexes avec HF en sont de bons exemples.

I.1.1.3 L'effet hydrophobe

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

La contribution des interactions hydrophobiques est significative dans le déroulement de divers phénomènes biologiques [12-13].

L'effet hydrophobe est considéré comme le résultat de l'augmentation du nombre de molécules d'eau à proximité du soluté non polaire.

L'association des molécules ou groupements possédants une moindre affinité pour le solvant est thermodynamiquement favorable. En effet, une réduction de la surface de contact entre ces molécules hydrophobes et le solvant provoquerait souvent une augmentation de l'entropie du système moléculaire durant l'hydratation [14].

Un exemple de structure supramoléculaire montrant ce type d'interaction est noté entre les radicaux hydrophobes (aliphatiques, aromatiques) d'acides aminés qui se repoussent les uns contre les autres afin d'obtenir la plus petite surface de contact possible avec l'eau. Ils forment dans la structure des protéines des zones hydrophobes où les molécules d'eau ne peuvent échanger aucune liaison avec ces radicaux d'acides aminés.

Dans ce domaine très vaste de la chimie supramoléculaire, notre travail consiste à déterminer théoriquement la contribution de certaines interactions non-covalente dans l'arrangement structural du complexe d'inclusion « hôte-invité ».

I.2 Les cyclodextrines

Bien qu'il existe une variété importante de molécules présentant les propriétés « pièges moléculaires » telles que les molécules minérales (zéolithes, kaolinites, ...) et organiques (éthers-couronnes, cryptophanes, cucurbiturils ...), les cyclodextrines semblent être les plus intéressantes pour plusieurs raisons.

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

Les propriétés d'auto-association des cyclodextrines ont été mises à profit pour solubiliser, stabiliser et augmenter la biodisponibilité de plusieurs molécules à visée thérapeutiques [15].

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

I.2.1 Structure

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques de forme torique contenant six à douze unités de glucose. Chaque unité de D-glucose en conformation chaise est liée par son carbone monomérique à l'autre unité par des liaisons glucosidiques α -(1-4).

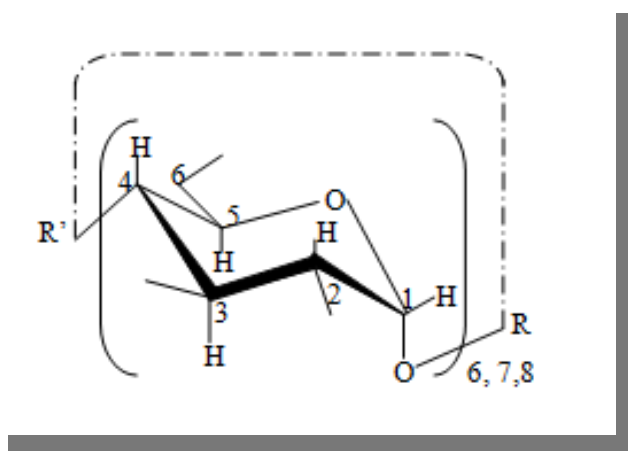
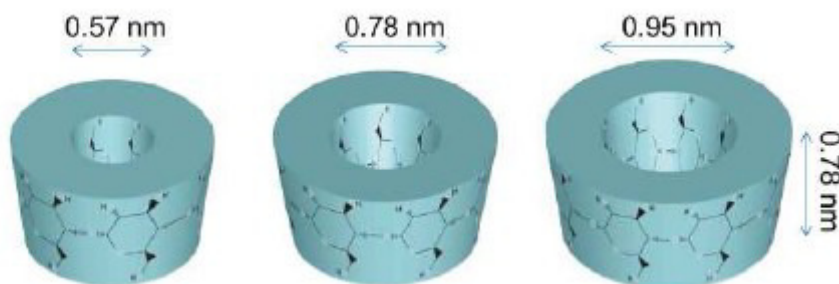


Figure I.1: Numérotation et conformation des unités glucopyranosiques en conformation α -1,4

Les CDs sont obtenus industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase) [16]. Les plus utilisées sont l' α , la β et la γ -CD qui sont constituées respectivement de 6, 7, et 8 unités de D- glucopyranose (fig. I.2) [17-18].



Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

Figure I.2 : Structure tridimensionnelle montrant la forme en cône de l' α , la β et la γ -cyclodextrine.

Les cyclodextrines ont une structure en tronc de cône, délimitant une cavité en leur centre. Cette cavité présente un environnement carboné apolaire donc hydrophobe avec un squelette carboné et oxygène en liaison éther, tandis que l'extérieur du tore est hydrophile ; il présente de nombreux groupements hydroxyles qui rendent la molécule plus soluble dans l'eau (Fig. I.3) [19].

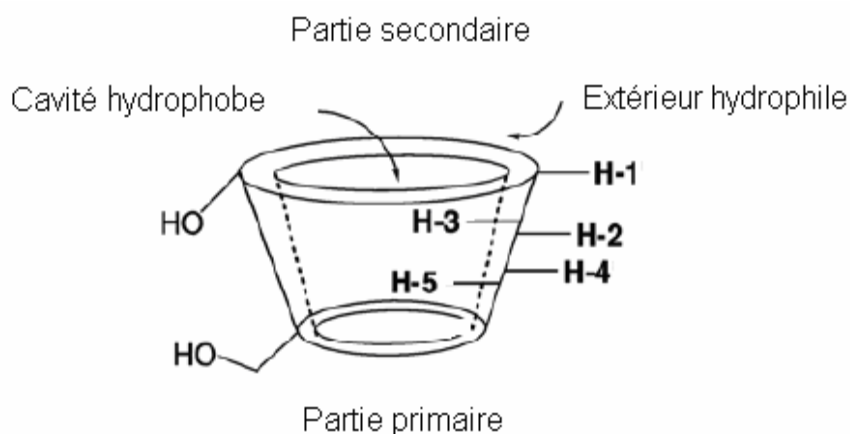


Figure I.3: Forme en cône tronqué de la β -CD.

Les groupes hydroxyles primaires (OH-6) de chaque unité de glucose sont localisés dans la face primaire (petite ouverture) de la cyclodextrine et sa face secondaire (grande ouverture) est tapissée par des deux groupes hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3).

La figure I.3 montre également que les protons **H-3** et **H-5** des différentes unités glucose pointent vers l'intérieur de la cavité des CDs, particularité importante pour l'étude par RMN des propriétés d'inclusion de ces molécules.

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

Notant aussi que la structure des CD est rigidifiée par les liaisons hydrogènes intramoléculaires établies entre les groupes hydroxyles en position (C-2-OH, C-3-OH) des unités glucose adjacentes.

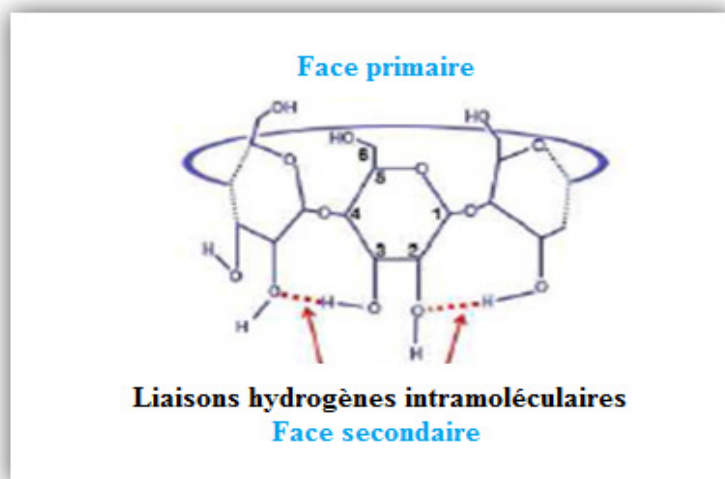


Figure I.4 : Structure elucidant les liaisons hydrogènes intramoléculaires.

Le caractère amphiphile des CD, à la fois hydrophile à l'extérieur et hydrophobe à l'intérieur, leur permet d'inclure dans leur cavité plusieurs types de molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau.

I.2.2 Propriétés physico-chimiques

Comme nous l'avons déjà mentionné, les cyclodextrines les plus utilisées dans le domaine industriel sont l' α -, la β - et la γ -CD. Ce sont des produits cristallins, homogènes et non hygroscopiques, leurs caractéristiques physico-chimiques les plus importantes sont décrites dans le tableau I.2.

Tableau I.2 : Caractéristiques physico-chimiques des trois principales cyclodextrines [20].

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

CD	Masse molaire (g/mole)	Solubilité dans l'eau à 25°C (g/L)	Diamètre interne (Å)	Diamètre externe (Å)	Hauteur de la cavité (Å)
α	972	145	5.1±0.6	14.2±0.4	7.9±0.1
β	1135	18.5	6.9±0.9	15.4±0.4	7.9±0.1
γ	1297	232	8.5±1.0	17.2±0.3	7.9±0.1

Les cyclodextrines sont solubles dans l'eau et leur solubilité augmente avec la température. La β -CD est la moins soluble des cyclodextrines natives, à cause de l'orientation et l'intensité des liaisons hydrogènes établies entre les groupes hydroxyles (C2-OH) et (C3- OH) des entités glucoses adjacentes, par conséquent ces groupes interagissent moins avec l'eau [21].

Pour l' α -CD, les liaisons hydrogènes sont incomplètes, car l'une de ces unités de glucopyranose est distordue, par conséquent il n'y a que 4 liaisons hydrogènes formées au lieu de 6.

La γ -CD est non coplanaire, a une structure plus flexible et se caractérise par un faible degré d'interaction entre les hydroxyles, sa solubilité dans l'eau est donc plus grande que celle de l' α -CD et la β -CD [22].

En ce qui concerne les solvants organiques, l' α - et la β -CD sont insolubles dans le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, le chloroforme et le tetrahydrofurane. En revanche le diméthylformamide est un bon solvant pour l' α -CD et la β -CD.

Un autre caractère important des cyclodextrines est la chiralité due à leurs unités D(+)-Glucopyranose, chaque unité de glucose contient 5 centres chiraux. La combinaison entre le pouvoir complexant des CDs et ces centres chiraux fournit l'énantiosélectivité.

La β -cyclodextrine est la cyclodextrine naturelle la plus utilisée pour la réalisation des complexes d'inclusion et ceci pour deux raisons. La β -cyclodextrine est moins chère

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

que les autres cyclodextrines due à la facilité d'obtenir sa forme pure. La seconde raison est la taille de sa cavité bien adaptée à la formation de complexes. La cavité de l' α -cyclodextrine est souvent trop petite pour inclure des principes actifs, l'inclusion est alors très limitée, quant à la cavité du γ -cyclodextrine, elle est trop grande et par conséquent les interactions sont plus faibles [23].

Les facteurs qui influencent les modifications sélectives d'une CD sont liés à sa nature structurale, les principaux étant la nucléophilie des groupements hydroxyles et la capacité de la cyclodextrine à former des complexes avec les réactifs et les solvants utilisés. En effet, les cyclodextrines possèdent deux types de groupes hydroxyles situés sur les positions 2, 3 et 6 des unités glucoses (fig. I.3). Les hydroxyles en position 6 sont les hydroxyles primaires, ce sont les plus nucléophiles donc les plus accessibles, ceux en position 2 sont les plus acides et ceux en position 3 sont les plus inaccessibles et donc les moins réactifs.

I.2.3 Domaines d'applications des cyclodextrines

Grace à leur propriété, les cyclodextrines sont impliquées dans différents domaines tels que les domaines pharmaceutiques, agrochimiques, analytiques, catalytiques, et alimentaires.

I.2.3.1 Domaine pharmaceutique

C'est en 1953, que l'on a pu découvrir le potentiel des CD dans le domaine pharmaceutique. Les méthodes classiques d'amélioration de la solubilité des médicaments faisaient appel à l'emploi de Co-solvants organiques (éthanol, propylène glycol) et de surfactants non ioniques (TWEEN80, chromophore). Malheureusement, lors de l'administration par voie intraveineuse, ces produits induisent des irritations locales et deviennent très toxiques. Les recherches se sont donc orientées vers les cyclodextrines et plus particulièrement vers leurs dérivés qui présentent des meilleures solubilités que les CD natives [24-26].

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

Les CD agissent en tant que système de transport de médicament en raison de leur capacité de changer les propriétés des molécules invitées par formation des complexes d'inclusion [27].

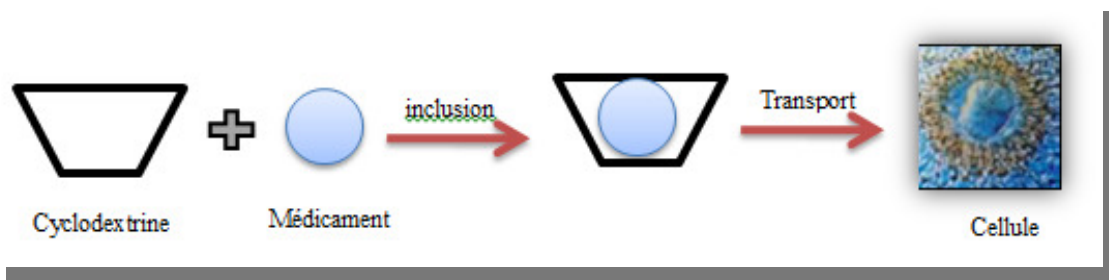


Figure I. 5: Effet d'encapsulation d'un site actif dans la cavité de CD.

Les cyclodextrines peuvent intervenir, encore dans le stockage ; la protection de dégradation et l'absorption du médicament. Elles peuvent encore éliminer ou diminuer l'odeur ou le goût désagréable [28].

I.2.3.2 Domaine alimentaire

Les cyclodextrines ont trouvé de nombreuses applications dans l'industrie alimentaire. Elles forment des complexes d'inclusion avec une variété de molécules comprenant des graisses, des arômes et des décolorants.

Elles sont utilisées pour supprimer ou masquer les composants indésirables et pour reléguer avec le temps les constituants désirés. Les cyclodextrines sont également utilisées pour protéger et faire reléguer les arômes [29]. Les arômes naturels et artificiels sont des huiles ou des liquides volatils, et leur complexation avec des cyclodextrines fournit une alternative prometteuse aux technologies conventionnelles d'encapsulation pour la protection des arômes.

Les flavonoïdes et les terpénoïdes sont bons pour la santé en raison de leurs propriétés antioxydantes et antimicrobiennes mais ils ne peuvent pas être utilisés comme des produits alimentaires à cause de leur faible solubilité et leur goût amer. Sumiyoshi [30] a discuté l'amélioration des propriétés des composés par la complexation avec la cyclodextrine.

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

I.2.3.3 Analyse chimique

Les CD_s sont utilisés intensivement dans la séparation, en raison de leur capacité de distinguer entre les isomères de position, les groupes fonctionnels, les homologues et les agents les plus utiles pour une large gamme de séparation. Elles sont encore utilisées en tant que ligands chimiquement collés ou absorbés dans la phase mobile.

Actuellement, les séparations chirales sont un des domaines les plus importants de l'application des CDs et leurs dérivés. La littérature rapporte davantage de travaux portant sur la séparation énantiomérique de dérivés imidazolés à l'aide des cyclodextrines en électrophorèse capillaire de zone (CZE).

Des travaux menés en HPLC à l'aide de phase stationnaire chirale constituée de cyclodextrine conquérant la séparation chirale des divers composés azotés, ont été rapportés. KIM [31] a réalisé l'énantio-séparation de composés tétrazoles à activité antifongique à l'aide d'une β -CD.

I.2.3.4 Cosmétologie

Les cyclodextrines sont encore employées dans les industries cosmétiques et parfumeries. Elles sont utilisées pour diminuer la volatilité des parfums et les reléguer instantanément en se reposant sur le phénomène de relargage contrôlé (controlled release). En cosmétique divers composés dans une crème à base d'eau (émulsion eau/huile) sont stabilisés grâce aux cyclodextrines [32-33].

En général, les principaux avantages des cyclodextrines dans ce secteur sont la stabilisation, le relargage, la protection et la livraison des arômes.

I.2.3.5 Environnement

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

Les CDs peuvent jouer un rôle important dans la science environnementale en termes de solubilisation des contaminants organiques, de l'enrichissement et du déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol; de l'eau et de l'atmosphère [34]. Les CD sont également utilisées dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminant [35].

Les eaux usagées contenant des composés aromatiques inacceptables tels que le phénol; le para-chlorophénol et le benzène; peuvent être éliminées par traitement avec la β -CD. Un rôle important des CDs dans la protection de l'environnement est son utilisation dans la formation d'insecticide [36].

I.3 La molécule invitée, 4-aminobenzoate d'éthyle (Benzocaïne :BZC)

I.3.1 Structure et propriétés physico-chimiques

La Benzocaïne fait partie du groupe des allergènes substitués par une amine primaire en position para de formule chimique $C_9H_{11}NO_2$.

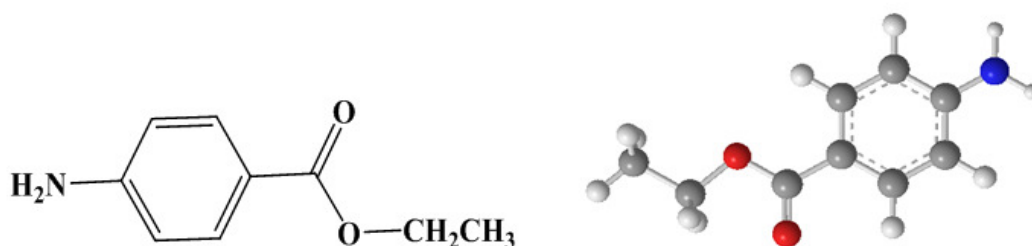


Figure I.6 : Structure de la Benzocaïne (2D, 3D).

Sa synthèse se réalise en trois étapes à partir du 4-nitrotoluène : oxydation du 4-nitrotoluène, estérification de l'acide 4-nitrobenzoïque puis réduction du 4-nitrobenzoate d'éthyle [37].

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

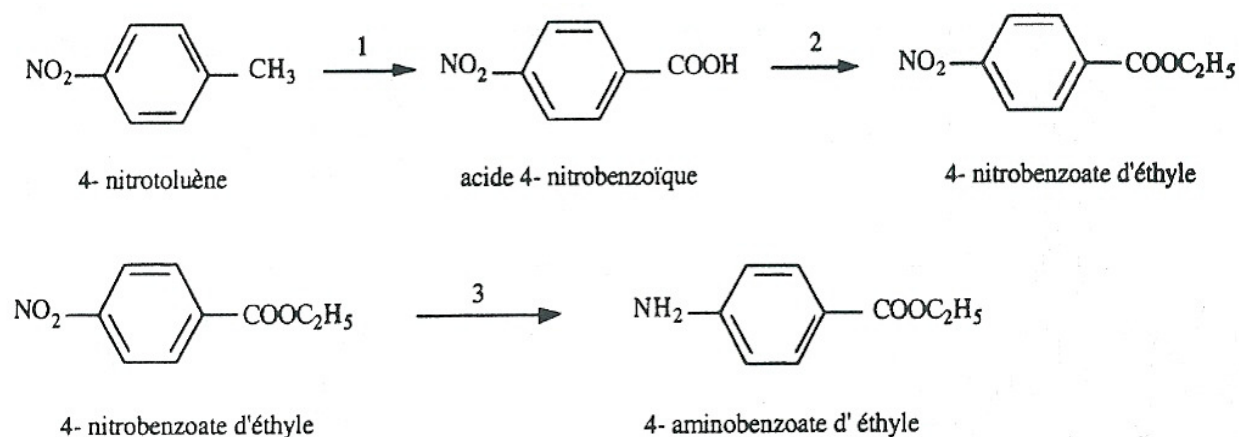


Figure I.7 : Mécanisme réactionnel de synthèse de la Benzocaine.

Bien qu'il existe d'autres procédés de synthèse du composé 4-aminobenzoate d'éthyle, mais la séquence représentée dans la figure I.7 est la moins dangereuse.

Le tableau I.3 représente quelques paramètres physico-chimiques du 4-aminobenzoate d'éthyle.

Tableau I.3 : Propriétés physico-chimiques du 4-aminobenzoate d'éthyle.

Propriétés physico-chimiques	
Formule brute	C ₉ H ₁₁ NO ₂
Masse molaire	165.19 g/mole
Température de fusion	89-92 °C
Température d'ébullition	172°C
Solubilité dans l'eau	0.04 g/l
Odeur	Inodore
Etat physique	Poudre cristalline
Couleur	Blanche

I.3.2 Propriétés pharmacologiques

La Benzocaine est utilisée comme anesthésique local dans plus de 600 préparations « grand public ». Elle permet de bloquer la conduction axonale en agissant, de façon transitoire et sélective sur les fibres nerveuses : sensibles, sensorielles, sympathiques, parasympathiques et motrices. Elle permet également de supprimer la sensibilité douloureuse sans altération de la conscience [38].

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

En médecine, ce composé est utilisé comme anesthésique local d'usage externe. Il constitue souvent l'agent actif de pommades employées pour le traitement de lésions cutanées: brûlures superficielles, ou érythèmes solaires. Il entre également dans la composition de nombreuses autres préparations telles que les pastilles contre les maux de gorge, et les produits gingivaux pour soulager les douleurs dentaires.

En effet, sa faible solubilité dans l'eau rend difficile l'administration par voie parentérale. Par contre son caractère lipophile marqué permet à la Benzocaïne d'être bien absorbée à travers la peau et les muqueuses. Cependant l'usage de la Benzocaïne « seule » s'est pourtant peu à peu raréfié du fait notamment de la courte durée de son activité anesthésique. La faible hydrosolubilité de ce médicament rend difficile l'utilisation de doses élevées qui pourraient en prolonger l'activité anesthésique.

Afin d'améliorer les performances des molécules Benzocaïne, de nombreuses méthodes chimiques ont déjà été utilisées [39-40]. Le choix concernant l'outil à utiliser ici c'est porté sur les cyclodextrines (CD). Celles-ci sont déjà largement utilisées dans le milieu pharmaceutique, principalement comme adjuvant de solubilisation pour améliorer la biodisponibilité de la molécule active.

I.4 Les complexes d'inclusion des cyclodextrines

I.4.1 Définition d'un complexe d'inclusion

Un complexe d'inclusion est une espèce chimique constituée par l'association de deux ou plusieurs molécules. La molécule hôte est capable d'inclure la molécule invitée dans sa cavité, ce qui résulte en une encapsulation stable sans formation de liaison covalente [41].

La figure (I.8) est un schéma représentant le complexe d'inclusion entre une cyclodextrine et la Venlafaxine [42].

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

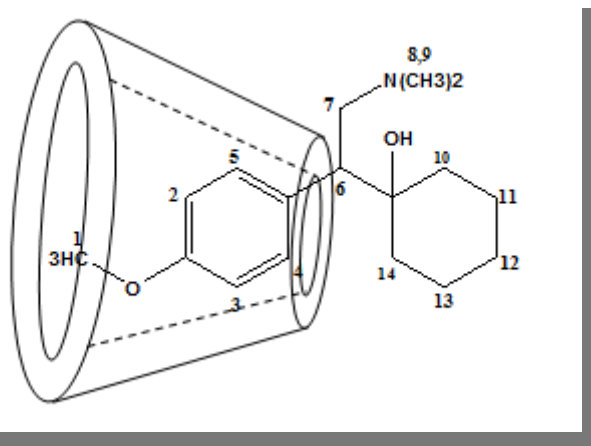


Figure I.8 : Complexe d'inclusion entre la Venlafaxine et une cyclodextrine.

La propriété complexante des cyclodextrines avec des molécules de dimensions inférieures à celles de leurs cavités, est attribuée au caractère amphiphile que présentent ces dernières. Le terme « complexe d'inclusion » a été présenté en 1950 [43].

I.4.2 Phénomène d'inclusion en phase aqueuse

En phase aqueuse, la cavité des cyclodextrines contient des molécules d'eau mais cette situation est énergétiquement peu favorable (interactions polaire-apolaire). Ainsi, un complexe d'inclusion peut être formé facilement en substituant les molécules d'eau par les molécules invitées [44]. Ces molécules pénètrent dans la cavité par la plus grande ouverture et le côté le plus accessible (Fig. I.9).

Du point de vue thermodynamique, cette inclusion impliquant l'expulsion des molécules d'eau de la cavité hydrophobe, est énergétiquement favorable ($\Delta H < 0$). Le système perd de l'énergie en raison de l'augmentation des interactions solvant/solvant : le contact entre le solvant et la cavité du CD, d'une part, et le contact entre le solvant et la molécule invitée hydrophobe, d'autre part, sont réduits [45].

Les molécules d'eau ainsi expulsées acquièrent plus de degré de liberté au sein de la solution que dans l'espace restreint de la cavité ; un gain entropique ($\Delta S > 0$) peut donc contribuer à la stabilité du complexe d'inclusion formé.

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

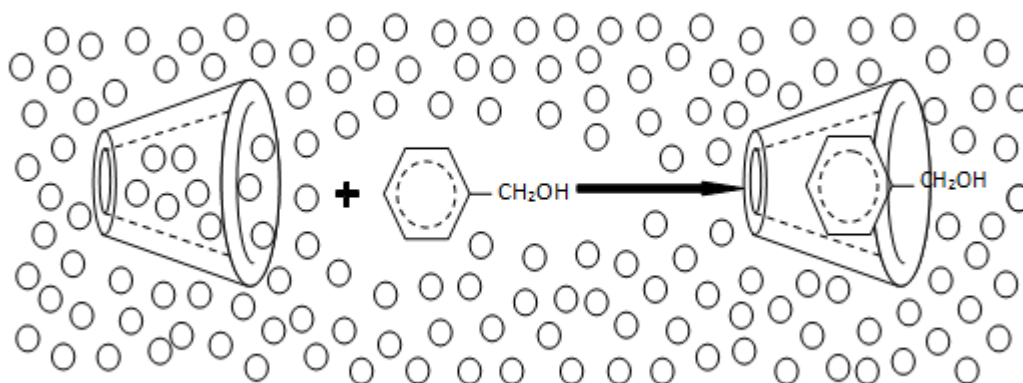


Figure I.9 : Représentation de la formation de complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée.

La molécule invitée est incluse d'une manière à approcher sa portion non polaire pour avoir un maximum de contact avec la cavité hydrophobe, et sa partie polaire interagit avec la surface hydrophile de la CD.

Ils existent dans la littérature de nombreux exemples de complexes d'inclusion avec divers arrangement structuraux. Souvent les complexes d'inclusion ont une stœchiométrie hôte/invitée 1 :1, mais suivant la taille du substrat, deux cyclodextrines sont parfois nécessaires pour l'encapsuler complètement (Fig. I.19).

Cependant on distingue les complexes d'inclusion [46-47] (Hôte/Invité) et les complexes d'association [48] dans lequel l'invité interagit avec l'hôte à l'extérieur de la cavité. La stœchiométrie des complexes est déterminée en utilisant la méthode de Job.

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

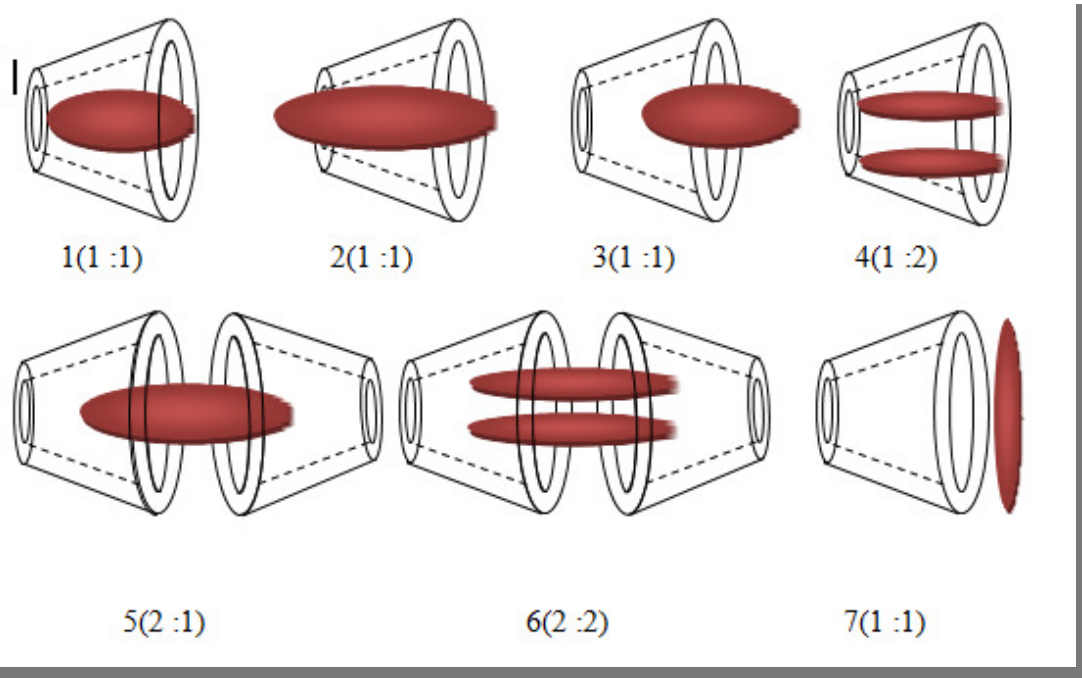


Figure I.10 : Représentation schématique de quelques types de stœchiométries.

I.4.3 Les conséquences d'une inclusion

L'inclusion des invités dans la cavité des CD, influence un grand nombre de propriétés de ceux-ci, ouvrant la voie à de nombreuses études tant théoriques qu'industrielles. Les propriétés physico-chimiques des invités se trouvent modifiées du fait de la formation de complexe d'inclusion [49]:

- Modification de la réactivité chimique lors de l'inclusion.
- Le déplacement chimique en RMN est modifié du fait de ce changement d'environnement anisotropique.
- Lorsque des composés achiraux sont inclus dans une CD, le complexe formé devient optiquement actif.
- Parfois le maximum en UV est déplacé de plusieurs nm.

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

- La fluorescence est aussi très influencée car la molécule fluorescente passe d'un milieu aqueux à un milieu apolaire.
- La diffusion et la volatilité des substances sont modifiées par addition de CDs.

I.4.4 Techniques analytiques de caractérisation des complexes d'inclusion

La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée peut être vérifiée à l'aide de différentes méthodes d'analyse. On trouve dans la littérature des caractérisations par fluorimétrie, diffraction de rayons X, spectroscopie UV-visible, spectroscopie Infrarouge (IR), Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), Analyse Calorimétrique Différentielle (ACD ou DSC), Thermogravimétrie (TG).

I.4.5 Méthodes théoriques de caractérisation des complexes d'inclusion

Récemment plusieurs études théoriques ont été menées sur les complexes d'inclusion des CD [50-53]. L'objectif principal étant la prédiction du processus d'encapsulation d'un nombre important de molécules et l'évaluation des forces motrices impliquées dans la stabilité des systèmes (hôte-invité) formés lors de la complexation.

Les méthodes de modélisation moléculaire dédiées à l'étude de ces complexes sont très nombreuses ; elles comprennent les méthodes basées sur la mécanique classique (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire), celles basées sur la mécanique quantique (Hartree-Fock, DFT) et les méthodes hybrides (ONIOM).

Généralement la précision des résultats computationnels est confrontée à celle obtenue expérimentalement, où une bonne accordance est confirmée dans presque la majorité des travaux publiés en littérature [54-57].

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

Références bibliographiques

- [1]. Lehn, J. M. **1995**, Weinheim VCH, New York.
- [2]. Fisher E., *Chem. Be*, **1894**, 27, 2985.
- [3]. Cram, D. J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 1039.
- [4]. Lehn J. M., Sauvage J. P., Dietrich B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 2916.
- [5]. Pedersen, C. J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1021.
- [6] Frièse, V. A., Kurth, D. G., *Current opinion in colloid and Interface Science*, 2009, 14, 81.
- [7]. Craine, L., Hart, D ; Hadad, C. *Chimie organique 1*, 12^{ème} édition, Dunod, Paris **2008**.
- [8]. Ohashi M., Kasatani, K., Shinohara, H., Sato, H., *Am, J. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5824.

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

- [9]. Steiner, T., *Ange. w. Chem.* **2002**, 114, 50.
- [10]. Holland, B.T., Abrams, L., Stein, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 4308.
- [11]. Jeffrey, G.A., **1997**, Oxford University Press, USA.
- [12]. Tanford, C., **1973**, *Wiley-Interscience*, New York (US).
- [13]. Fran, H. S., Evans, M. W. *J. Chem. Phys.* **1945** 13, 507.
- [14]. Steed, J. W., Atwood, J. L. **2000**, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England.
- [15]. Bekers O., Ujtendaal, E.V., BeijnenJ.H., Bult, A., Underberg,W.J., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **1991**, 14, 1503.
- [16]. Villiers, A.C.R., *Acad. Sci.*, **1891**, 112, 536.
- [17]. Jacob, J., Gebler, K., Hoffmann, D., Sanbe, H., Koizumi, K., Smith, S.M., Takaha ,T., Saenger ,W., *Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 606.
- [18]. Saenger, W., Jacob., J. Gebler, K., Steiner ,T., Hoffmann ,D., Sanbe ,H., Koizumi, K., Smith ,S. M., Takaha ,T., Saenger, W., *Angew. Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1787.
- [19]. Szetjli, J, **1986**, 38, 388.
- [20]. Szetjli,J, **1996**, 3, 765.
- [21]. Szetjli, J, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743.
- [22]. Lipkowitz,K.B., *Chemistry Review*, **1998**, 98, 1829.
- [23]. Martin del Valle, E., *Proc. Biochem*, **2004**, 39, 1033.
- [24]. Loftsson, T., Brewester, M., *J. Pharm. Sci*, **1996**, 85, 1017.
- [25]. Rajewski, R.A., Stella, V.J., *J. Pharm. Sci*, **1996**, 85, 1142.
- [26]. Pose-Vilarnovo, B., Perdomo-Lopez, I., Echezarreta-Lopez, M., Schroth-Pardo, P., Estrada, E., Torres-Labandeira, J.J. Eur., *J. Pharm. Sci.*,**2001**,13, 325.
- [27]. Uekama, K., Hirayama, F., Irie, T. *Chem. Rev*, **1998**, 98, 2045.
- [28]. Moine, L., Amiel, C., Brown, W., Guérin, P., *Polym. Int.* **2001**, 50, 663.
- [29]. Astray, G., Gonzalez-Barreiro,C., Mejuto,J.C., Simal-Ga.R., *J. Food Hydrocolloids*, **2009**, 23 1631.
- [30]. Kamiya, M., Nakamura, K., Sasaki, C., *Chemsphere.* 1994, 28, 1961-1966.
- [31]. Kim, D. H., Lee, S. S. *Bioorg. Med. Chem*, **2000**, 8, 647.
- [32]. Thèse de doctorat, Sandrine Weisse : Complexes cyclodextrines / ester de vitamine A : stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée. Université Paris XI **2002**.

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

- [33]. Duchêne, D., Wouessidjewe, D., Editions de Santé, Paris, **1991**, 449, 23.
- [34]. Le Thuaud, P, Martel, B., Crini, G., Maschke, U., Coqueret, X., Morcellet, M. *J. Appl. Polym. Sci.* **2000**, 77, 2118.
- [35]. Vu, C., Fan, J. INTER., *J. Adv. Research*, **1998**, 24, 67.
- [36]. Kamiya, M., Kameyama, K., Ishiwata, S. *Chemosphere*, **2001** 42, 251.
- [37]. John WILEY and Sons, *Organic Synthesis*, **1932**, 1, 385.
- [38]. Strichartz, G.R., Sanchez, V., Arthur, G.R., Chafetz, R., Martin, D. *Anesth. Analg.*, **1990**, 71, 158.
- [39]. Pinto, L.M.A., Fraceto, L.F., Santana, M.H.A., Pertinhez, T.A., Junior, S.O., De Paula, E., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2005**, 39, 956.
- [40]. Mic, M., Pîrnău, A., Bogdan, A., Turcu., *AIP Conf. Proc.*, **2013**, 1565, 63.
- [41]. Crini, G., Morcellet, M., Morin, N. : L'actualité chimique, **2001**, 247, 18.
- [42]. Attoui Yahia, O., Khatmi, D.E., *J. Mol. Struct.*, **2009**, 912, 38.
- [43]. Cramer, F., "Einflussverbindungen", *Springer*, Berlin, **1954**.
- [44]. Chacko, K.K., Saenger, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1708.
- [45]. Bergeron, R.J., Channing, M.A., Gibeily, G.J., Pillor, D.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3746.
- [46]. Kondo, H., Nakatani, H., Hironi, K. *J. Biochem.* **1976**, 79, 393.
- [47]. Ueno, A., Yoshimura, H., Saka, R., Osa, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2779.
- [48]. Atwood, J. L., Barbour, L. J., Raston, C.L., Sudria, I.B.N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 981.
- [49]. Kois, D., Brinker, U.H., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 45, 4314.
- [50]. Liu, L., Guo, Q. X., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2004**, 50, 95.
- [51]. Mehdi, D., Esrafil, V.A., *Chem.*, **2011**, 22, 1195.
- [52]. Yan, C.L., Xiu, Z.L., Li, X.H., Hao, C., *J. Mol. Graph. Model.*, **2007**, 26, 420.
- [53]. José, P., Carrasco, C., den-Haan, H., Pea-Garca, J., Contreras-Garcia, J., Pérez-Sunchez, H. *Chem.*, **2016**, 1077, 65.
- [54]. Siva, S., Nayaki, S.K., Rajendiran, N., *J. Mol. Struct.* **2014**, 1067, 252.
- [55]. Rajendiran, N., Jenita, M., *J. Spectrochim. Acta. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015 A** 136, 1349.

Chapitre I. Chimie supramoléculaire, Complexes d'inclusion des cyclodextrines

[56]. Car, Z., Kodrin, I., Pozar, J., Ribic, R., Kovacevi, D., Petrovi, V., *Tetrahedron*, **2013**, 69, 8051.

[57]. Di Marino, A., Mendicuti, F., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*, **2007**, 57, 97.

Chapitre II.

Concepts et Méthodes de la chimie Quantique

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

II.1 Introduction

Ce chapitre a pour but de donner un bref aperçu des fondements théoriques sur lesquels sont basés les résultats de ce travail de thèse.

Après avoir introduit l'équation de Schrödinger et les principales approximations qui l'entourent, nous aborderons la question du traitement de la corrélation électronique, en particulier par l'intermédiaire de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT). Puis, nous nous attacherons à décrire dans les grandes lignes les différents outils théoriques utilisés pour l'analyse de la fonction d'onde.

Enfin, nous présenterons l'outil théorique (AIM, NBO) mis à profit dans l'interprétation chimique des données calculées en termes de nature de la liaison chimique et de stabilité.

II.2 Rappel sur les Fondamentaux de la Chimie Quantique

II.2.1 Equation de Schrödinger pour un système à plusieurs corps

L'équation de Schrödinger indépendante du temps constitue un concept fondamental de la chimie quantique. La résolution de cette équation donne accès à l'énergie totale E ainsi qu'à la fonction d'onde Ψ associée à tout système moléculaire [1].

$$H\Psi = E\Psi \dots\dots\dots(II.1)$$

Ici, H représente l'Hamiltonien d'un système à plusieurs noyaux et électrons, il s'exprime sous la forme d'une somme d'opérateurs associés aux divers termes d'énergie cinétique et potentielle (électrostatique) :

$$H = T_e + T_N + V_{eN} + V_{ee} + V_{NN} \dots\dots\dots(II.2)$$

Où, en unités atomiques :

$$T_e = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 \quad : \text{Opérateur associé à l'énergie cinétique des } n \text{ électrons}$$

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

$$T_N = - \sum_{A=1}^N \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 : \text{Opérateur associé à l'énergie cinétique des } N \text{ noyaux}$$

$$V_{ee} = \sum_{i=1}^n \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} : \text{Opérateur associé à l'énergie de répulsion électrons- électrons}$$

$$V_{NN} = \sum_{A=1}^N \sum_{A < B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} : \text{Opérateur associé à l'énergie de répulsion noyaux- noyaux}$$

$$V_{eN} = - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} : \text{Opérateur associé à l'énergie d'attraction noyaux- électrons.}$$

Z_A désigne la charge nucléaire du noyau A, r_{iA} est la distance entre l'électron i et le noyau A.

∇_i^2 représente l'opérateur Laplacien,

L'équation (II.1) est la clef de voûte de la chimie quantique. Malheureusement, elle n'est soluble exactement que pour des systèmes atomiques ou moléculaires ne comprenant qu'un seul électron. Pour des systèmes poly-électroniques, on doit se contenter d'une solution approchée en introduisant des approximations portant soit sur l'Hamiltonien soit sur la forme de la fonction d'onde elle-même.

L'objectif de la chimie quantique est d'obtenir de l'équation de Schrödinger une solution qui soit la plus proche possible de la solution du système physique réel.

II.2.2 Approximation de Born-Oppenheimer (BO)

C'est la première et la plus fondamentale des approximations utilisées dans toutes les méthodes de mécanique quantique (MQ). Elle consiste à considérer que les électrons évoluent dans un champ de noyaux fixes, dont les coordonnées $\{R_j\}$ sont des paramètres et non plus des variables du système [2].

Cette approximation se justifie par la grande différence de masse entre noyaux et électrons (un noyau est en effet 1836 fois plus lourd qu'un électron), qui fait tendre vers zéro le terme d'énergie cinétique qui leur est associé, et rend l'énergie potentielle répulsive (noyaux-noyaux) comme constante pour une géométrie donnée [3].

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

Dans le cadre de cette approximation, l'Hamiltonien du système est réécrit comme la somme d'un opérateur électronique et d'une constante correspondant directement à l'énergie des noyaux.

$$H = H_{ele} + E_{nucl} \quad \dots \dots \quad (\text{II. 3})$$

Avec :

$$H_{ele} = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{ZA}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^n \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \dots \dots (\text{II. 4})$$

L'approximation de Born-Oppenheimer a ainsi permis de simplifier le problème en le réduisant à la résolution de l'équation de Schrödinger électronique suivante :

$$H_{ele} \Psi_{ele} = E_{ele} \Psi_{ele} \dots \dots (\text{II. 5})$$

Où E_{ele} est l'énergie électronique, valeur propre de l'hamiltonien électronique H_{ele} associé à la fonction d'onde électronique Ψ_{ele} . L'énergie totale du système est calculée en fonction de l'ensemble des coordonnées des noyaux $\{R_j\}$ et est appelée surface d'énergie potentielle.

II.2.3 Approximation Spin-orbitales

L'évaluation de l'énergie associée aux répulsions électrons-électrons dans un système poly-électronique, demeure la principale problématique de la chimie quantique. Pour surmonter cette difficulté, il a été proposé dans un premier temps d'écrire la fonction d'onde multiélectronique comme un produit de n orbitales spatiales à un électron (Φ) (produit Hartree) [4].

$$\Psi_{ele} = \Phi_1(r_1) \cdot \Phi_2(r_2) \dots \dots \dots \Phi_n(r_n) \dots \dots \dots (\text{II. 6})$$

Néanmoins, cette description des électrons ne serait pas complète qu'avec l'ajout d'une composante de spin. Cette quantité peut avoir deux valeurs : spin $(\frac{+1}{2})$ ou spin

$(\frac{-1}{2})$ auxquelles on associe respectivement les fonctions de spin $\alpha(s)$ et $\beta(s)$.

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

La fonction d'onde dans l'équation (II. 6) doit tenir compte de cette coordonnée de spin. Elle est donc réécrite comme produit d'une fonction d'onde spatiale $\chi(r)$ et d'une fonction d'onde de spin $\sigma(s)$:

$$\Phi(r,s)=\chi(r)\alpha(s)\dots\dots\dots(II.7) \quad \text{ou} \quad \Phi(r,s)=\chi(r)\beta(s)\dots\dots\dots(II.8)$$

$\Phi(r,s)$: appelée fonction spin-orbitale.

II.2.4 Approximation Hartree-Fock

Le principe d'indiscernabilité des électrons ainsi que l'antisymétrie de la fonction d'onde vis-à-vis de la permutation de deux particules ne sont pas respectés dans l'expression du produit Hartree.

En effet, cette propriété d'indiscernabilité est mise au point en remplaçant les fonctions d'onde de Hartree par un déterminant de Slater [5]:

$$\Psi_{\text{Determinant}} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \dots & \phi_n(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \dots & \phi_n(2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \phi_1(n) & \phi_2(n) & \dots & \phi_n(n) \end{vmatrix} \dots\dots\dots(II.9)$$

Le facteur de normalisation pour la fonction est $\frac{1}{\sqrt{n!}}$, avec n le nombre d'électrons.

Le déterminant de Slater satisfait bien le principe d'antisymétrie, puisqu'il change de signe lorsque l'on permute deux lignes ou deux colonnes.

La meilleure fonction d'onde multiélectronique construite sur la base d'un déterminant de Slater est recherchée en minimisant l'énergie électronique à l'aide de la méthode variationnelle.

Les méthodes basées sur la fonction d'onde Hartree-Fock sont désormais incapables d'évaluer l'énergie de corrélation électronique du fait que les électrons sont supposés des particules indépendantes [6-7]. Afin de remédier à cet obstacle, plusieurs travaux ont été envisagés telles que les méthodes post-Hartree-Fock et la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT.

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

Dans le cadre de ce manuscrit, seule la théorie DFT basée sur la densité électronique comme entité de base sera détaillée, puisqu'il est à l'origine de tous les résultats présentés au cours de cette étude.

II.3 Notion de corrélation électronique

Le terme de corrélation électronique fait référence à la dépendance des mouvements et des positions entre les électrons d'un même système moléculaire [8]. Cette notion est à l'origine de divers phénomènes chimiques comme par exemple la formation de liaisons. Elle est estimée à 20 kcal/mol par paire d'électrons, sa prise en compte devient donc essentielle pour la description de tout système moléculaire [9].

Dans l'approximation Hartree-Fock, l'interaction répulsive coulombienne produite entre deux électrons voisins de spins opposés (up et down) ou spins parallèles, est décrite de la même manière. L'énergie du système issue d'un calcul HF est généralement supérieure à la valeur exacte. Par conséquent, l'énergie de corrélation E_{corr} , correspondant à la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie exacte non-relativiste du système est une quantité négative [10].

$$E_{corr} = E_{HF} - E_{exa} \dots \dots \dots (II.10)$$

Généralement, la corrélation électronique peut être séparée en deux types : la corrélation courte-portée (dynamique) et la corrélation longue-portée (non dynamique).

II.4 La théorie de la fonctionnelle de la densité

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité DFT « Density Functional Theory », est une méthode de la chimie quantique.

Le point clef de cette méthode étant l'utilisation judicieuse de la fonctionnelle de la densité électronique $\rho(r)$ du système comme variable fondamentale définissant l'énergie. La densité électronique sur laquelle repose cette théorie est seulement fonction de 3 variables (x, y, z); ce qui réduit considérablement les temps de calculs et permet d'étudier des systèmes de grandes tailles hors de portée des autres méthodes ab

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

initio basées sur la fonction d'onde à $3N$ variables (où N est le nombre de particules du système).

Le principe de cette approche est d'évaluer l'énergie de l'état fondamental d'un système à n électrons soumis à un potentiel externe $v(\mathbf{r})$ via une formulation variationnelle impliquant la densité électronique $\rho(r)$.

En se basant sur la notion de la densité électronique, plusieurs tentatives de mise en place d'un formalisme quantique ont été proposées [11-12].

Les premiers concepts de la DFT ont été donnés en 1964 par Hohenberg et Kohn [13], qui ont démontré qu'à une densité électronique donnée est associée un unique Hamiltonien et réciproquement. Ensuite, Kohn et Sham [14] ont fait intervenir une fonctionnelle dite d'échange-corrélation qui modélise la corrélation électronique dans les calculs de chimie quantique.

Le but des méthodes DFT est de trouver une fonctionnelle (Une fonctionnelle associe un scalaire à une fonction : c'est une fonction de fonction) permettant de connecter la densité avec l'énergie.

II.4.1 Théorèmes de Hohenberg-Kohn

- **Premier théorème de Hohenberg-Kohn**

Le formalisme de la DFT est basé sur le théorème de Hohenberg et Kohn [13]. L'hamiltonien d'un système de n électrons en interaction se déplaçant dans un potentiel extérieur fixe V_{ext} est donné par :

$$H_{ele} = T + V_{ee} + V_{ext} \dots \dots \dots (II.11)$$

Où T et V_{ee} sont respectivement les termes d'énergie cinétique et d'interaction électrons-électrons.

Le premier théorème de Hohenberg et Kohn lie de manière univoque le potentiel $V_{ext}(r)$ à la densité électronique. C'est à dire, à une densité électronique donnée correspond un potentiel extérieur unique $V_{ext}(r)$. On connaissant la densité, le terme $V_{ext}(r)$ est donc connu, ce qui permet de déterminer l'expression de l'Hamiltonien

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

H_{ele} utilisé dans le calcul des différentes propriétés d'un système quelconque (exemple : énergie).

L'énergie totale du système $E[\rho(r)]$ sera donc une fonctionnelle de la densité électronique qui s'exprime par :

$$E[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + V_{ext}[\rho(r)] \dots \dots (II.12)$$

avec $T[\rho(r)]$ la fonctionnelle d'énergie cinétique, $V_{ee}[\rho(r)]$ le potentiel d'interaction électronique et $V_{ext}[\rho(r)]$ le potentiel externe.

Les deux premières quantités sont rassemblées en une fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn (F_{HK}), indépendante du potentiel extérieur :

$$E[\rho(r)] = \int \rho(r) v(r) dr + F_{HK}[\rho(r)] \dots \dots (II.13)$$

- **Second théorème de Hohenberg-Kohn**

Le second théorème de Hohenberg et Kohn établit un lien entre l'énergie et la densité électronique de l'état fondamental.

« La densité électronique exacte de l'état fondamental d'un système dans un potentiel externe donné peut être obtenue par la minimisation de la fonctionnelle énergie ».

Pour chaque $V_{ext}(r)$ particulier, l'énergie de l'état fondamental du système est la valeur qui minimise la fonctionnelle $E[\rho(r)]$, la densité qui lui est associée correspond à la densité exacte ρ_0 de l'état fondamental.

Ainsi, pour obtenir l'énergie de l'état fondamental, on va chercher à minimiser la fonctionnelle énergie :

$$\delta E \frac{[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} = 0 \dots \dots (II.14)$$

La minimisation de l'énergie passe par l'intermédiaire de l'utilisation de multiplicateurs de Lagrange.

Les travaux de Hohenberg-Kohn ont bien démontré l'existence de cette fonctionnelle d'énergie mais n'en donnent pas une forme analytique qui puisse être

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

utilisée dans un calcul numérique. Il va falloir donc trouver une méthode adéquate pour traiter ce problème.

En effet, il faut noter que le formalisme de la DFT ainsi décrit n'a pu être applicable qu'avec l'arrivée des raisonnements de Kohn et Sham [14].

Une résolution d'un calcul DFT très similaire à la méthode HF a été proposée par Kohn et Sham, dont laquelle l'énergie du système électronique est répartie en quatre termes:

$$E_{DFT}(\rho) = T_S(\rho) + E_{Ne}(\rho) + J(\rho) + E_{xc}(\rho) \dots \dots \dots (II.15)$$

Où $T_S(\rho)$ représente la contribution en énergie cinétique, $E_{Ne}(\rho)$ est l'énergie potentielle due aux interactions électron-noyau, la répulsion interélectronique est évaluée par le terme $J(\rho)$. La somme de ces trois termes décrit l'énergie classique d'une distribution électronique, alors que le terme $E_{xc}(\rho)$ rassemble les corrections au modèle ainsi que l'ensemble des termes qui nécessitent l'utilisation des approximations.

Le terme $E_{xc}(\rho)$ comprend à la fois, l'énergie d'échange due au spin électronique et l'énergie de corrélation dynamique induite par le mouvement des électrons individuels.

$$E_{xc}(\rho) = E_x(\rho) + E_c(\rho) \dots \dots (II.16)$$

II.5 Différents niveaux d'approximation en DFT

Le problème majeur de l'approche DFT étant la recherche d'une fonctionnelle d'échange-corrélation la mieux adaptée au système moléculaire.

Dans ce contexte, plusieurs fonctionnelles calibrées sur un type de molécule et avec des niveaux d'approximations différents ont été développées au cours de ces dernières années. Les principales approximations utilisées pour mieux estimer l'énergie $E_{xc}(\rho)$ sont :

II.5.1 Approximation de la densité locale (LDA)

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

Elle consiste à considérer la densité électronique comme étant équivalente à celle d'un gaz uniforme d'électrons.

Dans le cadre de cette approximation, l'expression analytique de la partie d'énergie d'échange a été proposée par Dirac en s'inspirant des travaux antérieurs de Slater. Alors que la partie de corrélation a été déterminée par ajustement de paramètres issus de calculs quantiques type Monte-Carlo réalisés par Vosko, Wilk et Nusair (VWN) [15] puis par Perdew et Wang (PW) [16].

Les fonctionnelles LDA ont montré une efficacité comparable à la méthode Hartree-Fock pour le calcul de certaines propriétés moléculaires (géométrie d'équilibre, fréquences ou encore moments multipolaires). En revanche, elles se sont avérées inadaptées pour le calcul des données énergétiques (énergies de liaisons, énergie d'ionisation).

De façon générale, les méthodes basées sur l'approximation LDA fournissent des résultats acceptables pour des systèmes proches du gaz homogène d'électrons, mais elles deviennent inadaptées lorsqu'il s'agit d'un système présentant une densité électronique fortement inhomogène.

II.5.2 Approximation du gradient généralisée (GGA)

Les approximations de type GGA, ou méthodes non-locales, sont basées sur l'ajout du gradient (première dérivée) comme une variable sur la fonctionnelle d'échange-corrélation afin de tenir compte de l'inhomogénéité de la densité électronique au voisinage des atomes [17].

Le changement de la LDA vers la GGA a permis une grande amélioration des fonctionnelles, mais la précision de ces méthodes GGA reste insuffisante pour décrire correctement les différents aspects de systèmes moléculaires. Par exemple, les interactions de van der Waals sont mal estimées [18]. De plus, les différences obtenues en utilisant différentes GGA sont parfois aussi larges que celles entre des fonctionnelles LDA.

II.5.3 Approximation méta-GGA

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

Pour un meilleur traitement de l'énergie d'échange-corrélation ; une approche plus récente, nommée méta-GGA (M-GGA), va plus loin en appliquant également le Laplacien de la densité (deuxième dérivée) ainsi que la densité d'énergie cinétique.

La précision des fonctionnelles appartenant à cette hypothèse est le plus souvent du même ordre de celles dérivées de l'approximation GGA.

Une fonctionnelle performante de cette famille est celle de Tao, Perdew, Staroverov et Scuseria (TPSS) [19].

II.6 Les différentes fonctionnelles utilisées

Plusieurs fonctionnelles d'échange-corrélation ont été développées sur la base des approximations DFT citées précédemment (LDA, GGA et M-GGA).

Afin d'améliorer les performances des fonctionnelles qui en découlent, une nouvelle génération a été développée pour laquelle un certain pourcentage d'échange Hartree-Fock est introduit dans la fonctionnelle d'échange.

II.6.1 Les fonctionnelles hybrides

L'introduction d'un certain pourcentage Hartree-Fock dans la fonctionnelle d'échange constitue un des plus grands succès dans le développement des fonctionnelles d'échange-corrélation [20].

Le terme hybride fait référence à l'utilisation combinée de l'énergie d'échange exacte du modèle Hartree-Fock et de l'énergie d'échange-corrélation au niveau DFT.

Les fonctionnelles hybrides peuvent être construites à partir de fonctionnelles GGA et méta-GGA. On parle alors de fonctionnelle hybride GGA comme B3LYP, de fonctionnelle hybride méta-GGA comme M06-2X.

Dans cette section, nous allons citer les fonctionnelles hybrides utilisées dans cette étude.

II.6.1.1 B3LYP

Une combinaison entre la fonctionnelle d'échange B88 proposée par Becke en 1988 [21] et la fonctionnelle de corrélation LYP développée par Lee, Yang et Parr [22] a donné naissance à la fonctionnelle DFT : BLYP.

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

Quelques années plus tard, en s'appuyant sur le principe de la fonctionnelle hybride, Stephens et coll. [23] ont proposé la fonctionnelle B3LYP qui inclut 20% d'échange Hartree-Fock dans la fonctionnelle d'échange.

L'expression de la fonctionnelle hybride B3LYP intégrée dans le logiciel Gaussian 09 est de la forme suivante :

$$E_{B3LYP}^{xc} = E_{B3LYP}^x + E_{B3LYP}^c \\ = 0.2 E_{HF}^x + (1-0.2) E_{LSDA}^x + 0.72 \Delta E_{B88}^x + 0.81 E_{LYP}^c + (1-0.81) E_{VWN}^c \dots \dots (II.17)$$

Les trois paramètres (0.2, 0.72 et 0.81) sont des coefficients semi empirique (d'où le numéro 3 dans B3LYP) optimisés par Becke pour adhérer à des données expérimentales de systèmes standards servant de tests.

De l'équation (II.17), il s'avère que B3LYP est une fonction hybride avec 20% d'échange Hartree-Fock ($0.2 E_{HF}^x$).

B3LYP est la fonctionnelle hybride la plus connue et abondamment la plus utilisée des fonctionnelles citées en littérature, si bien qu'aujourd'hui, le terme DFT est presque synonyme de réaliser un calcul B3LYP. Néanmoins, cette méthode présente quelques limitations telles que :

- La sous-estimation des hauteurs de barrière énergétique.
- La sous-estimation des énergies correspondantes aux interactions à long terme telles que les interactions van der Waals

II.6.1.2 CAM- B3LYP (Coulomb-Attenuating Method B3LYP)

En général, les fonctionnelles standards de DFT sous-estiment l'interaction à longue portée dont lesquelles la distance inter-électronique est supposée supérieure ou égale à 5 Å (≥ 5 Å).

Ainsi, dans le but d'une meilleure évaluation des interactions à longue portée; plusieurs fonctionnelles hybrides ont été construites sur la base du principe de « *séparation de portée (Range-Separated – RS)* » ou de « *correction à longue portée (Long-range Correction – LC)* ».

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

L'idée consiste à faire varier le pourcentage entre l'échange HF et DFT en fonction de la distance inter-électronique, en raison du fait qu'à longue distance les phénomènes dus à l'échange deviennent prépondérants.

Dans les fonctionnels hybrides **LC**, le terme d'échange est donc découpé en deux termes : un à courte portée et un à longue portée. Chacun de ses deux termes présente un pourcentage d'échange Hartree-Fock différent.

La fonctionnelle CAM-B3LYP [24] en est un exemple des fonctionnelles « **LC** » où la proportion d'échange exacte HF est de 65% pour les interactions à grande distance alors qu'elle est seulement de 19% pour celles à courte distance.

II.6.2 Les fonctionnelles du Minnesota

Le groupe de Truhlar a développé une série de fonctionnelles du Minnesota (M06, M06-2X, M06-L, M06-HF, M05, M05-2X). Ces fonctionnelles ont été paramétrisées sur un grand nombre d'espèce chimiques, et chacune d'entre elles possèdent une valeur différente d'échange Hartree-Fock : 28% pour M05 [25], 56% pour M05-2X [26] (2X signifie le double d'échange HF), 27% pour M06 [27], 54% pour M06-2X [28] et 100% pour M06-HF [29].

Notant qu'à l'exception de M06-HF, qui est une fonctionnelle d'échange pur HF, on peut considérer M06-L comme fonctionnelle entièrement locale (absence d'échange HF).

Cette famille de fonctionnelles type méta-GGA a été développée à l'université du **M**innesota (d'où le M), respectivement en **2005** et **2006** (d'où leurs noms).

Contrairement aux fonctionnelles citées précédemment, les fonctionnelles du Minnesota peuvent décrire une partie des interactions à courte et moyenne distance [30-31]. Celles-ci, quand regroupées avec les interactions à longue distance, sont appelées forces de *dispersion*. La *dispersion* joue un rôle très important dans les systèmes chimiques et biologiques, et de façon plus générale dans tout système pouvant donner lieu à des interactions non-covalentes.

Les fonctionnelles (M05-2X, M06-2X) ont montré de très bonne performances dans de nombreux domaines de chimie en particulier la chimie supramoléculaire où dominent les interactions non covalentes [32-35].

II.7 Différentes bases d'orbitales atomiques

La méthode Hartree-Fock fait appel à l'utilisation d'orbitales moléculaires (OM), développées sur une base d'orbitales atomiques selon l'approximation de LCAO. Le nombre et la configuration des fonctions d'orbitales atomiques est l'ensemble des fonctions de base (**basis set**).

Le choix de la base a une forte influence sur le temps de calcul et la précision des résultats obtenus. Plus la base sera étendue, plus elle ressemblera aux orbitales atomiques réelles et meilleurs seront les résultats numériques. Toutefois, les calculs seront également plus longs, sans parfois que le gain en précision soit remarquable.

Ainsi, comme bien souvent en chimie numérique, tout l'art réside dans le choix d'un modèle théorique alliant précision des résultats et rapidité de calcul.

Il existe deux types de fonctions de base principalement utilisées dans les calculs de structures électroniques : les Orbitales de Type Slater (STO) [36] et celles de Type Gaussiennes (GTO).

II.7.1 Orbitales type Slater (STO)

Les fonctions de Slater sont directement inspirées des solutions exactes de l'équation de Schrödinger pour les atomes hydrogénoïdes. Elles ont comme expression générale :

$$\Phi_{n,l,m}^s = N r^{n-1} e^{-\alpha r} Y_{l,m}(\theta, \varphi) \dots \dots \dots (II.18)$$

Où r, θ, φ : coordonnées sphériques qui repèrent la position de l'électron par rapport au noyau.

n, l, m : nombres quantiques principal, azimutal et magnétique.

α : constante déterminée à l'aide des règles empiriques.

$Y_{l,m}(\theta, \varphi)$: harmonique sphérique de la partie angulaire des solutions de l'équation de Schrödinger pour les atomes hydrogénoïdes.

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

Comme l'expression des fonctions de base STO renferme un terme $e^{-\alpha r}$, leurs intégration n'est pas toujours aisée du point de vue numérique. Il est préférable donc d'utiliser une autre base qui permet le mieux possible la description de ces OM.

II.7.2 Orbitales type Gaussienne (GTO)

Une solution proposée par Boys [37], consiste à développer ce terme sur une base de fonctions gaussiennes, ces fonctions sont des puissances de X, Y, Z multiplié par le terme $e^{-\zeta r^2}$:

$$\Phi_{i,j,k}^G(x,y,z) = N X^i Y^j Z^k e^{-\zeta r^2} \dots\dots\dots (II.19)$$

Où i, j, k sont des nombres entiers simulant les nombres quantiques n, l, m.

N est le facteur de normalisation et ζ est l'exposant de la gaussienne.

En effet, le produit de deux orbitales de type gaussien (GTO) centrées sur deux atomes différents A et B, est équivalent à une gaussienne unique, centrée sur un point du segment [AB]. Le calcul des intégrales multicentriques se ramène donc à une intégrale monocentrique facilement calculable. La précision des résultats dépend évidemment du nombre de gaussiennes utilisées dans le développement d'une orbitale atomique.

Il existe un bon nombre de bases gaussiennes possibles. Les plus communément utilisées sont celles qui ont été développées par Pople et collaborateurs [38].

II.7.2.1 Base minimale STO-nG

En pratique, les orbitales atomiques type Slater STO sont rapprochées par une combinaison de plusieurs OA gaussiennes GTO, base STO-nG [39] dites minimales. Dans la base STO-3G, chaque orbitale atomique est décrite par une combinaison linéaire de trois fonctions gaussiennes dont l'exposant et le coefficient sont optimisés afin de reproduire au mieux l'orbitale de Slater correspondante.

II.7.2.2 Bases de Pople N-MLG (split valence)

Pople *et coll.* ont proposé une famille de bases d'orbitales notées N-MLG [40], particulièrement utilisées pour les molécules organiques. Dans ces familles, les orbitales de cœurs sont décrites par une combinaison linéaire de N gaussiennes alors que les orbitales de valences sont représentées par deux fonctions composées du nombre de

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

gaussienne indiquée dans la seconde partie de la dénomination de la base (M gaussiennes pour les orbitales proches du noyau et L gaussiennes pour ceux plus loin du noyau). Les deux exemples de base très connus de cette famille sont :

- Split valence double zêta (3-**2**1G) : les orbitales de valence sont décrites par **deux** jeux de fonctions [41].
- Split valence triple zêta (6-**3**1G) : les orbitales de valence sont décrites par **trois** jeux de fonctions [42].

En effet, l'idée de décomposition des orbitales de valence vise à donner une description plus flexible de ces orbitales de valence par rapport aux orbitales de cœur puisque ce sont elles qui interviennent dans la réactivité chimique de l'atome.

Afin d'améliorer la performance des fonctions de base gaussiennes une autre alternative consiste à considérer la déformation des orbitales de valence lors de la déformation du nuage électronique. Ceci est rendu possible en introduisant des *orbitales de polarisation* à la base utilisée [43]: ce sont des orbitales de nombre quantique secondaire supérieur (l) de type p , d pour l'hydrogène; d , f et g pour les éléments de la 2^{ème} et 3^{ème} ligne du tableau périodique, ..., etc.

Par exemple, la base 6-31G (p , d) signifie qu'un jeu de fonctions p a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions d ont été ajoutées aux autres atomes (non hydrogènes).

Egalement, l'ajout des *orbitales diffuses* permet d'améliorer la description du nuage électronique en particulier dans le cas des anions et des composés chimiques présentant plusieurs doublets électroniques libres. Dans Gaussian, l'utilisation du symbole + avant la lettre G permet d'indiquer l'ajout de ce type de fonction à la base d'orbitales, comme par exemple dans la base (6-31+G).

II.8 Méthodes semi empiriques

Dans un calcul *ab initio* la plus grande proportion du temps de calcul est invariablement pour l'évaluation des intégrales. Le nombre d'intégrales à évaluer augmente rapidement d'environ N^4 , où N est le nombre de fonctions de base des orbitales atomiques. Certains de ces intégrales sont faciles à calculer, telle que les intégrales monoélectroniques, tandis que d'autres sont beaucoup plus difficiles, en

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

particulier les intégrales biélectroniques à trois et quatre centres qui apparaissent au cours du processus de résolution.

La voie la plus évidente pour réduire ce temps de calcul est de négliger un certain nombre de ces intégrales à évaluer ou encore de les approximer d'une manière efficace, c'est la principale motivation des méthodes semi-empiriques.

Les particularités des méthodes semi-empiriques sont :

- Les fonctions de base sont des orbitales atomiques types Slater (STO).
- 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 (données expérimentales, spectrales, thermodynamiques, calculs *ab initio*).

Plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées dont les plus connues sont *Austin Model 1 AM1* [44] et *Parametrization Model 3 PM3* [45] et *Model 6 PM6* [46] qui offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier (les biomolécules).

II.8.1 Méthode PM6

Stewart *et al.* [46] ont développé, en 2007, une nouvelle méthode s'appuyant sur PM3 nommée PM6 dans laquelle a été incorporé un nouveau paramétrage cœur-cœur avec un accent sur les composés d'intérêt biologique.

Pour cela, ils ont modifié l'interaction cœur-cœur par une fonction de Voityuk [47] qui permet de prendre en compte la répulsion de deux atomes non chargés grâce à l'incorporation d'un terme diatomique (exemple l'interaction dipôle-dipôle).

De plus, des paramètres pour le traitement des orbitales *d* ont été ajoutés aux éléments hypervalents du groupe principal de la classification périodique, en utilisant

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

l'approximation de Thiel [48]. Ce qui a rendu possible le traitement des molécules métalloprotéines.

II.9 Grandeurs Thermodynamiques

L'un des principaux objectifs de la chimie computationnelle est de reproduire certaines données expérimentales d'un système macroscopique telles que les constantes d'équilibre, les constantes de vitesse, etc...

Mais, l'exécution d'un calcul théorique s'effectue généralement sur un système microscopique (une seule molécule par exemple) souvent inaccessible expérimentalement.

Le lien entre l'échelle atomique et l'échelle macroscopique s'établit à travers la thermodynamique statistique.

La quantité fondamentale en thermodynamique statistique est la fonction de partition Q , elle est décrite par l'équation suivante :

$$Q = \sum \exp(-E_i / k_B T) \dots \dots \text{(II.20)}$$

Dans cette équation, l'indice i désigne les états d'énergie microscopique possibles du système moléculaire, K_B est la constante de Boltzmann ($1.3806 \times 10^{-23} \text{ JK}^{-1}$) et T est la température absolue.

Toute information correspondante à un système macroscopique est calculée à partir de cette fonction de partition Q .

Ainsi l'enthalpie H est calculée de l'équation suivante :

$$H = K_B T^2 \frac{d \ln Q}{dT} + PV \dots \dots \text{(II.21)}$$

Quant à l'entropie S , elle peut être extraite selon l'expression ci-dessous:

$$S = K_B T \ln Q + K_B T \frac{d \ln Q}{dT} \dots \dots \text{(II.22)}$$

L'énergie de Gibbs ΔG pour un système thermodynamique est donnée par la relation :

$$\Delta G = \Delta H + T\Delta S \dots \dots \text{(II.23)}$$

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

Plusieurs informations peuvent être prédites sur la base de ces paramètres thermodynamiques. Ainsi, une valeur positive (négative) de la variation d'enthalpie ΔH serait significative d'un processus endothermique (exothermique).

D'un autre côté, la contribution de l'entropie ΔS est exprimée par le désordre lié aux différents mouvements des atomes constitutifs du système moléculaire (translation, rotation, vibration). L'enthalpie de Gibbs ΔG , nous renseigne sur la spontanéité d'une réaction chimique.

II. 10 Modélisation des interactions intermoléculaires

II.10.1 Orbitales moléculaires frontières HOMO-LUMO

Une combinaison linéaire des orbitales atomiques donnent naissance aux orbitales moléculaires différentes (OM).

En 1952, K. Fukui [49] a montré l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique des hydrocarbures aromatiques. Ce résultat conduit un groupe de théoriciens à formuler une théorie de la réactivité, l'étendant progressivement à des composés très variés et développant ainsi le concept d'orbitale frontière.

A partir de 1970, Fukui s'intéressait au déroulement des réactions chimiques, il visualise le rôle des orbitales frontières en décrivant les diagrammes de leur transformation.

D'après Fukui, les premières orbitales concernées dans une interaction chimique sont la dernière orbitale occupée HOMO (Highest Occupied Molecular Orbitals) et la première orbitale inoccupée LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbitals). Ces deux orbitales qualifiées de « frontières » sont séparées par une énergie appelée bande interdite (« gap » en anglais).

Ces orbitales présentent un réel intérêt puisqu'elles contribuent dans le transport de charge lors d'une réaction chimique à contrôle frontalier.

Le caractère donneur et accepteur d'électron peut être déduit à partir des valeurs de l'énergie des orbitales moléculaires (HOMO, LUMO).

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

- **HOMO** : traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons.
- **LUMO** : traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons.

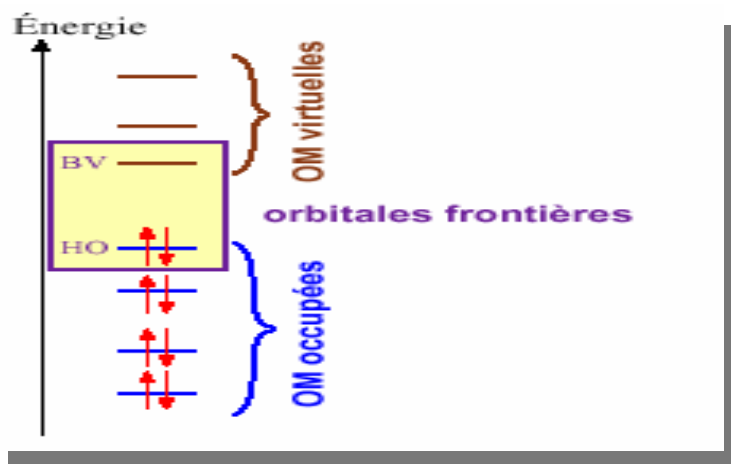


Figure II.1 Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières.

La théorie des OMF affirme que la réactivité entre deux composants est déterminée par la plus petite différence en énergie entre la HOMO d'un des réactifs et la LUMO de l'autre. Plus petite est la différence d'énergie, plus les interactions frontières seront stabilisantes et une réactivité chimique plus élevée (la réaction rapide et facilitée).

II.10.2 Analyse topologique QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules)

II.10.2.1 Gradient de la densité et Bassin atomique

L'outil d'étude étant la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$, assimilée à un espace renfermant des maximums, des minimums et des points selles.

Pour déterminer la trajectoire du gradient de la densité électronique ($\nabla\rho$), on procède de la manière suivante. On part d'un point quelconque de l'espace; en ce point le gradient est calculé et un "pas" selon la trajectoire vers la densité croissante est suivi. Ce processus ainsi répété avec différents points de l'espace, nous permet de tracer les trajectoires du gradient vers tous les points critiques. Or les maxima de la densité électronique se trouvent au niveau des noyaux ; tout point de l'espace est donc relié à un

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

des noyaux par le biais d'une trajectoire. Les noyaux sont alors appelés les *attracteurs* du gradient et l'ensemble des points dont la trajectoire finit sur un noyau forme le *bassin atomique* associé [50].

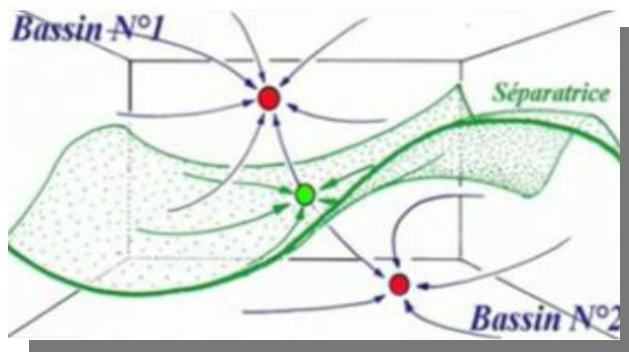


Figure II.2 : Exemple de deux bassins séparés par une séparatrice.

Comme toutes les trajectoires du gradient convergent vers les noyaux, des *bassins atomiques* apparaissent dans le dessin du gradient (Fig. II. 2). Ces bassins sont délimités par des surfaces interatomiques appelés séparatrices, qui satisfont l'équation :

$$\nabla \rho(r) \cdot n(r) = 0 \dots \dots (II.24)$$

Où $n(r)$ représente un vecteur normal à la surface.

Cette procédure permet ainsi de réaliser un découpage de l'espace moléculaire en atomes. Ces derniers sont reliés par des liaisons caractérisées au moyen de leur point critique de liaison BCP.

II.10.2.2 Points critiques

Le découpage de l'espace moléculaire en régions disjointes repère plusieurs points stationnaires importants (maximum, minimum, point selle) dénommé Point Critique (CP pour critical point).

Quel que soit le type de points critiques, ce sont toujours des points pour lesquels le gradient de la densité électronique est nul ($\nabla \rho(rc) = 0$).

Pour classer les différents types de points critiques, il faut trouver un critère de différenciation. Ce critère est obtenu via le Laplacien de la densité électronique : si la dérivée seconde de la densité électronique en ce point est négative, alors il s'agit d'un maximum local; si au contraire elle est positive, alors c'est un minimum local. Le calcul des dérivées secondes de $\rho(rc)$ serait donc nécessaire.

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

En effet, considérant les dimensions (x, y, z), nous avons neuf dérivées secondes possibles qui sont représentées sous forme d'une matrice symétrique nommée, matrice Hessienne de $\rho(rc)$. Les points critiques sont alors distingués par **un couple** de valeurs (**r, s**) où r représente le **rang** de la matrice Hessienne (nombre de valeurs propres non nulles) et s la **signature** (somme algébrique des signes des valeurs propres). Ces valeurs propres sont notées comme suit ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) avec comme convention $\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3$.)

Pour les structures moléculaires stables, tous les points critiques sont de rang 3. Dans ce cas, on trouve quatre différentes possibilités :

- (3, +1) : trois valeurs propres positives => un minimum local de $\rho(r)$, il correspond à un point critique de cycle (RCP : Ring Critical Point)
- (3, -3) : trois valeurs propres négatives => un maximum local de $\rho(r)$, il désigne la position du noyau atomique (NCP : Nuclear Critical Point)
- (3, +3) : deux valeurs propres positives et une négative => il est un minimum selon deux coordonnées et un maximum selon une autre => un point selle, il correspond à un point critique de cage (CCP : Cage Critical Point)
- (3, -1) : deux valeurs propres négatives et une positive => il est un minimum selon une coordonnée et un maximum selon les deux autres => un point selle, il correspond à un point critique de liaison (BCP : Bond Critical Point)

La figure (II.3) illustre bien les différents types de points critiques CP cités précédemment.

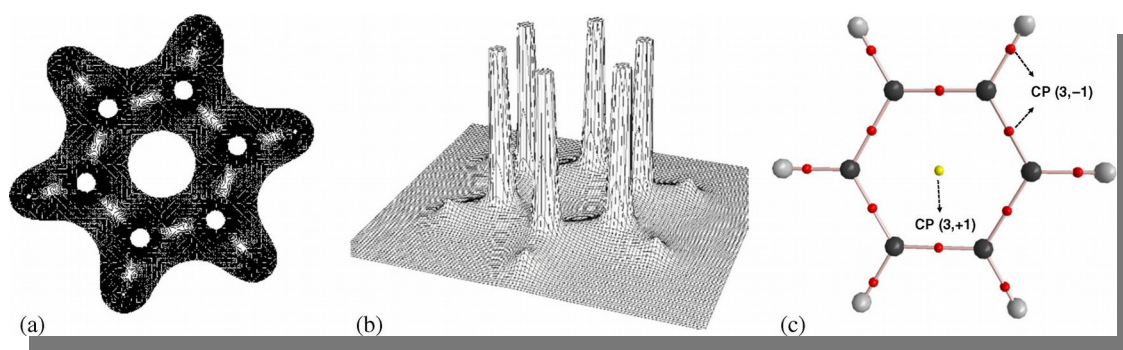


Figure II.3 : (a) Carte du contour de la densité électronique, (b) Carte stéréoscopique (topologique), (c) graphe moléculaire du Benzène.

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

Pour une distribution électronique, le nombre de points critiques présent dans un système moléculaire doit vérifier la relation de Poincaré-Hopf suivante :

$$n(3, -3) - n(3, -1) + n(3, +1) - n(3, +3) = 1 \dots \dots \text{(II. 25)}$$

II.10.2.3 Nature de l'interaction interatomique

Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'analyse de la densité et de son gradient ne permet pas de donner des informations sur les appariements d'électrons. Un tel manque a été résolu en considérant le Laplacien de la densité électronique $\nabla^2 \rho(r_c)$ qui représente la somme des trois valeurs propres de la matrice Hessienne [51-52].

$$\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_c) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \dots \dots \text{(II. 26)}$$

La valeur du Laplacien en un point critique indique si la densité est localement concentrée ($\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_c) < 0$), ou même diluée ($\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_c) > 0$), toujours par rapport au voisinage de ce point.

En général, les liaisons chimiques sont classées en deux catégories :

- *Interaction à partage d'électron (Shared Interaction)* : le Laplacien de la densité est négatif au point BCP : $\nabla^2 \rho(r_c) < 0$. Ce type d'interaction se produit souvent entre les atomes liés par une "liaison covalente".
- *Interaction à couche fermée (Closed Shell Interaction)* : le Laplacien de la densité est positive au point BCP : $\nabla^2 \rho(r_c) > 0$. Ce type d'interaction correspond aux interactions "ioniques" et "van der Waals".

De nombreuses applications de la théorie AIM, ont contribué dans le développement d'autres relations importantes entre le Laplacien de la densité électronique aux PC et les paramètres topologiques énergétiques. L'une des relations principales est la forme locale du théorème du viriel [53-54]:

$$\frac{1}{4} \nabla^2 \rho(r_c) = 2 \mathbf{G}(\mathbf{r}_c) + \mathbf{V}(\mathbf{r}_c) \dots \dots \text{(II. 27)}$$

où $G(\mathbf{r}_c)$ et $V(\mathbf{r}_c)$ représentent respectivement la densité d'énergie cinétique, potentielle. $G(\mathbf{r}_c)$ est une quantité positive alors que $V(\mathbf{r}_c)$ est négative ; le balancement entre la

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

densité d'énergie cinétique $G(\mathbf{r}_c)$ et la densité d'énergie potentielle $V(\mathbf{r}_c)$ révèle la nature de l'interaction interatomique établie entre les deux atomes impliqués.

Le théorème de Viriel, appliqué à un point critique de liaison BCP, implique que les interactions ayant un Laplacien $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_c) < 0$ sont dominées par une réduction locale de l'énergie potentielle. Inversement, celles possédant une valeur positive du Laplacien ($\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_c) > 0$), sont dominées par un excès local de l'énergie cinétique [56].

Cet équilibre entre $G(\mathbf{r}_c)$ et $V(\mathbf{r}_c)$ fournira des informations sur la déplétion ou la concentration de la densité électronique, et donc sur le type de liaison.

Un autre critère a été également utilisé pour caractériser l'interaction interatomique. Il s'agit du rapport "énergie cinétique/énergie potentielle" ($V(\mathbf{r}_c)/G(\mathbf{r}_c)$) [57]. Lorsque ce rapport est supérieur à 1, la nature de l'interaction est purement non covalente.

Une autre alternative a été proposée par Roza et al [58] pour évaluer la rigidité d'une interaction au point critique de liaison BCP (3, -1). Elle consiste à combiner le Laplacien de la densité électronique $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ avec l'énergie électronique totale $H(\mathbf{r})$.

Les interactions type HBs pourraient être classées selon les critères suivants:

- Les liaisons HBs fortes sont caractérisées par $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) < 0$ et $H(\mathbf{r}) < 0$
- Les liaisons HBs de force moyenne sont caractérisées par $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) > 0$ et $H(\mathbf{r}) < 0$
- Les liaisons HBs faibles sont définies par $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) > 0$ et $H(\mathbf{r}) > 0$

II.10.2.4 Notion de chemin de liaison (Bond Path)

Bader définit des chemins de liaison, correspondant aux trajectoires reliant deux attracteurs et passant par un point critique appelé point critique de liaison BCP. Ce point correspond à un minimum local de la densité électronique suivant le chemin de liaison et à un maximum suivant le plan perpendiculaire.

La présence d'un "bond path" ou un BCP entre deux atomes est la condition nécessaire et suffisante pour l'existence de liaison chimique entre deux atomes en question [59].

II.10.2.5 Ellipticité de la densité électronique

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

L'ellipticité de liaison, représentée par ε , est un autre paramètre intéressant qui fournit une mesure quantitative de l'anisotropie de la densité électronique au BCP.

L'équation de l'ellipticité s'écrit comme suit :

$$\varepsilon = (\lambda_1 / \lambda_2) - 1 \dots \dots (II. 28)$$

Où λ_1 et λ_2 présente les courbatures dans le plan perpendiculaire à la direction de la liaison, ils déterminent la symétrie de la densité électronique au niveau du point BCP.

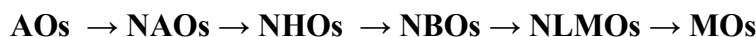
- Si $\lambda_1 = \lambda_2$, donc $\varepsilon = 0 \Rightarrow$ la liaison présente une symétrie cylindrique, c'est le cas des liaisons simples (C-C) dans l'éthane et triples (C \equiv C) dans l'acétylène.
- Si $\lambda_1 > \lambda_2$, donc ε est élevée \Rightarrow la liaison présente une symétrie elliptique, cas des liaisons doubles (C=C).

Par conséquent, ε peut être utilisée comme un outil de mesure de la délocalisation.

II.10.3 Orbitale naturelle de liaison NBO (Natural Bond Orbital)

L'idée originale de la méthode NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis [60].

Les orbitales NBO sont l'une d'une séquence d'ensembles d'orbitales naturelles localisées qui comprend l'orbitale atomique naturelle NAO (Natural Atomic Orbitals), l'orbitale hybride naturelle NHO (Natural Hybride Orbitals) et l'orbitale moléculaire semi-localisée NLMO (Natural Localized Molecular Orbitals).



En accord avec le concept NBO développé par Weinhold [61], une liaison Ω_{AB} est une combinaison linéaire de deux orbitales hybrides NHOs, h_A et h_B centrées sur les atomes A et B.

$$\Omega_{AB} = a_A h_A + b_B h_B \dots \dots (II. 29)$$

Avec a_A et b_B correspondent aux coefficients de polarisation qui vérifient la règle :

$$a_A + b_B = 1 \dots \dots (II. 30)$$

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

Cette liaison varie légèrement de la forme covalente ($a_A = b_B$) vers la forme ionique ($a_A \gg b_B$).

Pour compléter l'espace de valence, chaque orbitale liante Ω_{AB} doit être couplée avec une orbitale anti-liante orthogonale Ω_{AB}^i de la forme :

$$\Omega_{AB}^i = b_B h_A - a_A h_B \dots \dots \dots (II.31)$$

De cette manière, l'orbitale NBOs de type donneur de Lewis (liante) est complétée par une NBOs de type accepteur non-Lewis (anti-liante) qui est formellement vide selon la structure idéale de Lewis.

L'ensemble des NBO type Lewis contient également l'orbitale n_A , qui désigne le doublet libre (LP) monocentrique, il est composée d'une seule orbitale NBOs normalisée :

$$n_A = h_A \dots \dots \dots (II.32)$$

Et pour ne pas confondre l'orbitale polaire Ω_{AB} où ($a_A \gg b_B$) avec l'orbitale n_A où ($a_A = 1, b_B = 0$), l'analyse NBO identifie la liaison Ω_{AB} comme un doublet libre n_A lorsque plus de 95% de la densité électronique sont localisées sur l'atome A ($a_A^2 \geq 0.95$).

Les orbitales anti-liantes Ω_{AB}^i sont jugées les plus importantes du fait qu'elles contribuent à la stabilisation de résonance, les liaisons hydrogènes intermoléculaires et plusieurs autres formes d'interactions de type donneur-accepteur dans les systèmes supramoléculaires. C'est grâce aux valeurs d'énergies associées à ces types d'orbitales qu'il est devenu possible de comprendre et d'expliquer des phénomènes importants tels que la non-covalence et la délocalisation.

II.10.3.1 Evaluation de l'énergie des orbitales NBOs

Une analyse perturbatrice des interactions « donneur-accepteur », appelée analyse perturbatrice au second-ordre est effectuée entre les NBO occupées (donneuses) type de Lewis et les NBO inoccupées (accepteurs), non-Lewis.

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

Elle mesure le transfert d'énergie engendré par la combinaison d'une NBO (i) occupée (donneur) et une NBO (j) vacante (accepteur).

L'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ liée à la délocalisation de i vers j, est explicitement estimée par l'équation suivante [62]:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i F(i,j)^2 / \epsilon_j - \epsilon_i \quad \dots \dots \text{(II. 33)}$$

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

Comparé à l'orbitale liante NBO, la contribution à l'énergie de stabilisation de l'orbitale anti-liante est généralement inférieure à 1%, ce qui prouve la dominance des composantes de types Lewis dans la formation de la liaison.

Les orbitales associées à un effet de délocalisation sont décrites comme « donneur-accepteur », « transfert de charge » ou « base de Lewis-acide de Lewis ».

II. 11 Conclusion partielle

Les développements théoriques ont permis de faire de la physique quantique appliquée à la chimie un outil indispensable associé à la chimie expérimentale.

Nous avons eu ainsi moyen, dans ce chapitre, de constater qu'au cours des années de développement de la chimie quantique deux voies se sont dégagées ; l'une aborde les problèmes en décrivant les systèmes par une fonction d'onde, l'autre le fait par le biais de sa densité électronique.

Les méthodes DFT souffrent cependant d'un manque de procédures systématiques qui permettent d'améliorer les fonctionnelles et les propriétés moléculaires calculées, ce qui n'est pas le cas avec les calculs ab initio pour lesquels il est à priori possible d'augmenter la qualité des résultats en augmentant le niveau de calculs ou la qualité de la base de fonctions. La seule limitation dans le cas ab initio étant naturellement liée au temps requis pour effectuer de tels calculs.

Références bibliographiques

- [1]. Schrödinger, *Ann. Phys.*, **1926**, 79, 489.
- [2] Born, M., Oppenheimer, R., *Annalen der Physik*,, **1927**, 84, 457.
- [3] I. N. Levine, I.N, *Quantum Chemistry*, 5th edition. **1999**, 455.
- [4]. Hartree, D.R. *John Wiley and Sons*, **1957**.
- [5]. Slater J.C., *Phys. Rev.*, **1929**, 34, 1293.
- [6]. Hartree, D.R., *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, **1928**, 24, 89.
- [7]. Fock V., *Zeitschrift für Physik* , **1930**, 61, 126.

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

- [8]. Hurley, A. C. New York, **1976**.
- [9]. Gordon, M. S.; Truhlar, D. G. *Theor. Chim. Acta*, **1987**, 71, 1.
- [10]. Rivail, J.L. « *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes* », 2^{ème} édition **1998**.
- [11]. Thomas, L. H. *Math. Proc. Camb. Phil. Soc*, **1927**, 23, 542.
- [12]. Fermi, E. *Z. Physik A*, **1928**, 48, 73.
- [13]. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev*, **1964**, B 136, 864.
- [14]. Kohn, W., Sham, L., *Phys. Rev. A*, **1965**, 140, 1133.
- [15]. Vosko, S. H. ; Wilk, L. ; Nusair, M. *Can. J. Phys*, **1980**, 58, 1200.
- [16]. Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Re.*, **1992**, B 45, 13244.
- [17]. Perdew, J.P., K. Burke, K., Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **7**, **1996**, 3865.
- [18]. Patton, D. C.; Pederson, M. R., *Phys. Rev*, **1997**, A 56, 2495.
- [19]. Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Tao, J.; Perdew, J. P., *J. Chem. Phys.* **2003**, 119, 12129.
- [20]. Harris J. Jones R. O. *J. Phys. F. Met. Phys.* **1974**, 4, 1170.
- [21]. Becke, A.D. *Phys. Rev.* **1988**, A **38**, 3098.
- [22]. Lee, C., Yang, W., Parr, R.G. *Phys. Rev. B*, **1988**, B **37**, 785.
- [23]. Stephens, P. J., Frank, J., Cary, F., Frisch, M. J., *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 11623.
- [24]. Yanai, T., Tew, D.P., Handy, N. C., *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, 393, 51.
- [25]. Zhao, Y., Schultz, N. E., Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.*, **2005**, 123, 161103.
- [26]. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G., *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, 2, 364.
- [27]. Zhao, Y.; Truhlar, D. G., *Acc. Chem. Res*, **2008**, 41, 157-167.
- [28]. Zhao, Y., Truhlar, D.G. *Chem. Acc*, **2008**, 120, 215.
- [29]. Zhao, Y., D. G. Truhlar, D.G. , *J. Phys. Chem*, **2006**, A110, 13126.
- [30]. Hohenstein, E. G.; Chill, S. T.; Sherrill, C. D., *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, 4, 1996.
- [31]. Zhao, Y., Truhlar, D. G., *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, 3, 289.
- [32]. Bouzitoun, A., Khatmi, D., Attoui-Yahia, O., *J. Comput.Theory. Chem*, **2016**, 1100, 18.
- [33]. Rahim, M., Madi, F., Nouar, L , Khatmi, D., *J. Mol. Liq.*, **2014**, 199, 501.
- [34]. Sert, Y., Asim, A., Ozturk, N., Uzun, F., El-Hiti, G., *Mol.Biomol. Spectrosc.*, **2014**, 131, 502.

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

- [35]. Shukla, V.K., Al-Alshaikh , M.A. , El-Emam ,A.A. , *J. Mol. Struct.*, **2016**,1108 112.
- [36]. Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1930**, 36, 57.
- [37]. Boys, S. F., *Proc. Roy. Soc.*, **1950**, A 200, 542.
- [38]. Frisch, M. J., Pople, J. A., Binkley, J. S., *J. Chem. Phys.*, **1984**, 80, 3265–3269.
- [39]. Hehre, W. J., Robert, F., Stewart, R. F., Pople, J.A, *J. Chem. Phys.*, **1969**, 51, 2657.
- [40]. Collins, J. B., Schleyer, Binkley, J. S., *J. Chem. Phys.*, **1976**, 64, 5142.
- [41]. Binkley, J. S., Pople, J.A, Hehre, W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 939.
- [42]. Ditchfield, R., Hehre, W.J., Pople, J.A., *J. Chem. Phys.* **1971**, 54, 724.
- [43]. Gordon, M. S., Binkley, J. S., Pople, J.A. , Pietro, W. J., Hehre, W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 2797.
- [44]. Dewar, M. J., Zoebisch, S., Healy, E. G., Stewart, J. J. P., *J. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902.
- [45]. Stewart, J. J. P., *J. Comput. Chem.*, **1989**, 10, 209.
- [46]. Stewart, J. J. P., *J. Mol. Model.* **2007**, 13, 1173.
- [47]. Voityuk, A. A., Rösch, N., *J. Phys. Chem.* **2000**, 104, 4089.
- [48]. Thiel, W.; Voityuk, A. A., *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 616.
- [49]. Fukui, K., *J. Chem. Phys.*, **1952**,20 722.
- [50]. Thèse de doctorat. Chéron, N. : Approche théorique de la réactivité des iso-nitriles en chimie organique, Ecole Doctorale de Chimie de Lyon - ED206, **2011**.
- [51]. Bader, R. F. W., Essen, H. W., *J. Chem. Phys.*, **1984**, 80, 1943.
- [52]. Bader, R.F.W., Gillespie, R. J., Mac Dougall, J. P. , *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**,110, 7329.
- [53]. Bader R. F. W., **1990** Oxford.
- [54]. Bader R. F.W., *Acc. Chem. Res*, **1985**, 18, 9.
- [55]. Bader R. F.W., *Chem. Rev.***1991**, 91, 893.
- [56]. KUMAR, P. S. V., VENDRA, V. R. SUBRAMANIAN, V., *J. Chem. Sci*, **2016**. 128, 1527.
- [57]. Ziolkowski M, Grabowski, S. J., Leszczynski, J., *J Phys. Chem.* **2006**, 110, 6514.
- [58]. Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11154.
- [59]. Bader,R.F.W ; *J. Phys. Chem.* **2009**,113, 10391.
- [60]. Lewis, G.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1916**, 38, 762.

Chapitre II. Concepts et Méthodes de la Chimie Quantique

[61]. Foster J.P., Weinhold F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7211.

[62]. Reed, A.E., Curtiss, L.A., Weinhold, F., *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 899.

Chapitre III.

Résultats et discussion

III.1 Introduction

Le complexe à l'étude a été synthétisé expérimentalement par Luciana M.A. Pinto et ses collaborateurs [1] où l'identification de la structure géométrique proposée a été mise en évidence en s'inspirant des données spectrales issues des méthodes spectroscopiques usuelles (spectroscopie de fluorescence, la RMN du proton).

Le complexe d'inclusion ainsi déterminé montre une insertion partielle du groupement ester au voisinage du bord le plus étroit de la β -cyclodextrine avec une stœchiométrie 1:1.

En effet, ces résultats expérimentaux ne peuvent pas expliquer l'origine de cet arrangement structural obtenu, en particulier ils ne permettent pas d'identifier la nature des différentes interactions mutuelles mise en jeu dans la formation du complexe BZC/ β -CD.

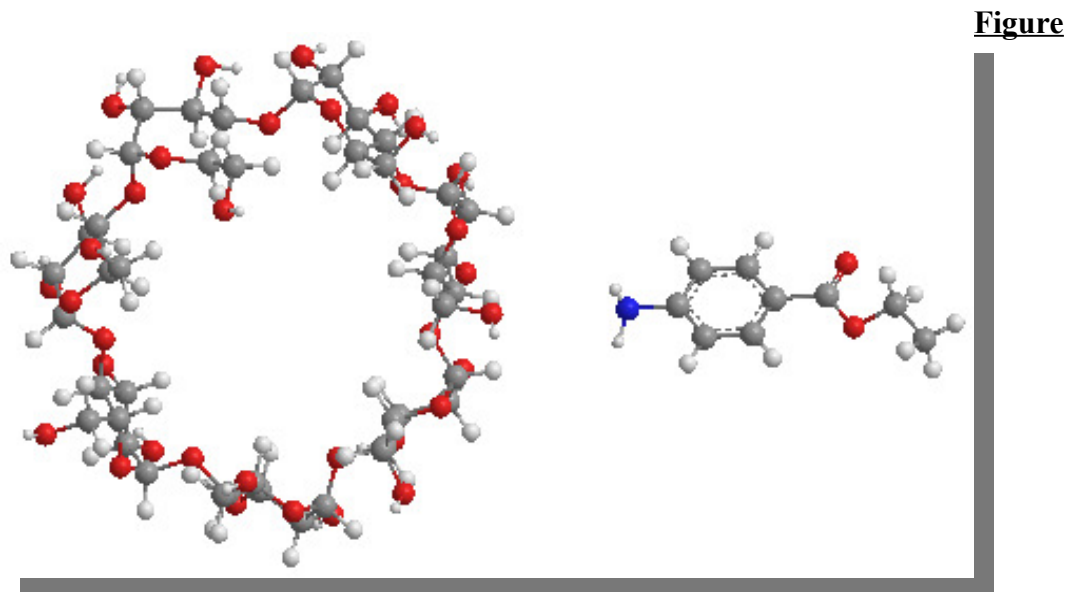
Nous nous sommes proposé donc, d'envisager une étude théorique de ce complexe BZC/ β -CD en utilisant principalement des approches basées sur les méthodes usuelles de la chimie quantique (PM6) ainsi que la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

L'objectif général de cette étude est d'apporter des informations théoriques nécessaires à la prédiction et à la caractérisation des interactions formées lors de la complexation.

Première partie**III.2 construction des molécules du départ**

La structure initiale du Benzocaine a été obtenue en utilisant le programme ChemDraw, la minimisation d'énergie est développée avec la fonctionnelle hybride B3LYP/6-31G(d).

Quant à la structure du β -Cyclodextrine, elle a été extraite du logiciel ChemBio3D Ultra (version 13.0, Cambridge software) [2] en se basant sur les différentes données cristallographiques fournis par les auteurs. Cette structure a ensuite subi une optimisation géométrique en utilisant la même fonctionnelle hybride DFT (B3LYP/6-31G(d)).



III.1 : Structure des Benzocaine et β -cyclodextrine.

III.3 méthodologie d'insertion

Le processus d'inclusion adopté dans ce travail a été décrit par Liu et collaborateurs [3] dont lequel les oxygènes glycosidiques de la molécule hôte (β -CD) sont placés dans le plan XY, leur centre est défini comme le centre d'origine des coordonnées du système total. Les groupements hydroxyles 2-OH et 3-OH des unités glycosidiques sont placés dans l'espace Z.

Le procédé d'inclusion est exécuté en maintenant fixe les coordonnées du β -CD et en déplaçant la molécule invitée, placée sur l'axe OZ, par translation. Les différentes positions relatives entre la Benzocaine et la β -CD sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de référence (C157) dans la molécule invitée et l'origine des coordonnées du plan équatorial du β -CD.

Ils existent diverses orientations pour s'introduire dans la cavité du β -CD, nous envisageons une inclusion à travers la face secondaire selon les deux modes suivants :

- La fonction **Ester** est orientée vers le centre de masse du β -CD, nommée Modèle A.
- La fonction **Amine** est orientée vers le centre de masse du β -CD, nommée Modèle B.

La Benzocaine située à une distance de 8 Å de l'origine des coordonnées cartésiennes, est rapprochée manuellement de la cavité de la β -CD tout au long de l'axe OZ, par pas de 0.5 Å jusqu'à le point (-8) Å.

Pour couvrir tout l'espace conformationnel et obtenir une première idée de l'orientation la plus stable dans chaque cas, on fait tourner la Benzocaine autour du même axe OZ par angle de 20° partant de 0° jusqu'au 360°.

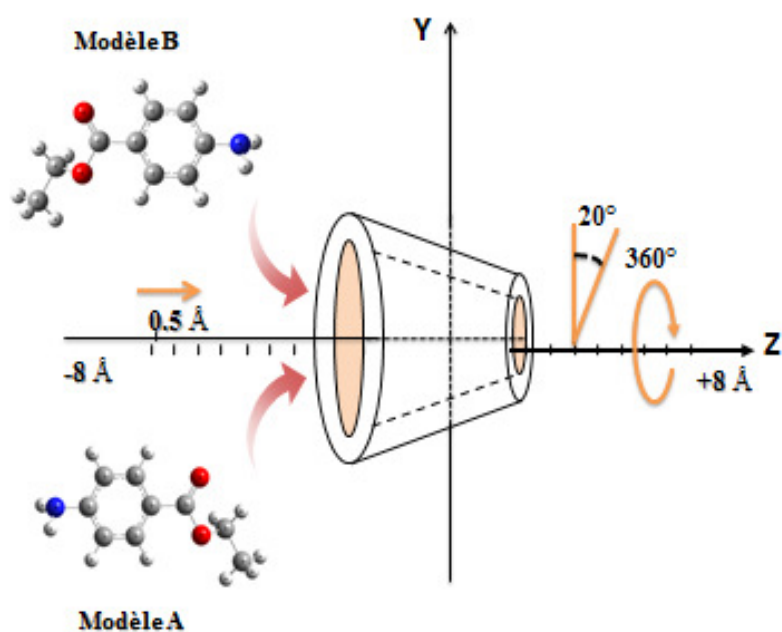


Figure III.2 : Processus d'inclusion de la Benzocaine dans la β -CD

Toutes les possibilités structurales générées des deux modes d'inclusion subissent une optimisation géométrique totale en appliquant la méthode semi empirique PM6.

III.4 Méthodologie de calcul d'énergie

Les énergies de complexation déterminent tous les minimums locaux (à chaque point), ainsi il sera donc possible de localiser le minimum global.

Dans notre étude, pour quantifier l'interaction entre l'hôte et l'invité dans les géométries optimisées, nous avons évalué l'énergie d'interaction (E_{binding}) et de complexation (E_{compl}) en utilisant les équations suivantes [4]:

$$E_{\text{binding}} = E_{\text{Benz}\beta\text{CD}} - (E_{\text{Benz isolée}} + E_{\beta\text{-CD isolée}}) \dots \dots \dots (III.1)$$

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{Opt}\beta\text{-CD}} + E_{\text{Opt Benz}}) \dots \dots \dots (III.2)$$

Où, $E_{\text{Benz}\beta\text{CD}}$ désigne l'énergie potentielle du complexe après optimisation géométrique et les termes ($E_{\text{Benz isolée}}$, $E_{\beta\text{-CD isolée}}$) correspondent respectivement aux énergies potentielles des composés Benzocaine et β -CD dans le système.

D'après la relation (III.2), l'énergie de complexation est définie comme la différence d'énergie entre le complexe optimisé et les énergies de l'hôte et l'invitée isolées, sur leurs conformations optimisées du complexe.

L'énergie de déformation pour chaque composant, hôte et invité lors de formation du complexe a été définie comme la différence entre l'énergie de la composante totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe (eq. III.3) [5].

$$\Delta E(\text{Composant}) = E(\text{composant})_{\text{sp}}^{\text{opt}} - E(\text{composant})^{\text{opt}} \dots \dots \dots (III.3)$$

L'évaluation du terme de déformation permet de savoir si la molécule invitée garde sa conformation, et si la molécule hôte s'adopte afin de recevoir cette dernière.

III.5 Discussion des résultats

III.5.1 La minimisation de l'énergie

Dans la première partie du travail, tous les complexes d'inclusion obtenus en explorant l'espace conformationnel, sont exposés à une optimisation géométrique non contrainte en utilisant la méthode semi-empirique PM6.

Le calcul semi-empirique PM6, est un outil puissant dans la recherche conformationnelle des complexes d'inclusion des cyclodextrines. Cette méthode a montré une grande efficacité dans la modélisation des grands systèmes moléculaires comme il est indiqué dans de nombreuses études décrites dans la littérature [6-8].

Les profils énergétiques des deux modes d'inclusion sont obtenus à partir du suivi de la distance d'insertion Z en fonction de la variation de l'énergie binding correspondante.

Les calculs théoriques génèrent des structures avec des énergies minimales différentes qui sont représentées graphiquement dans la figure (III.3).

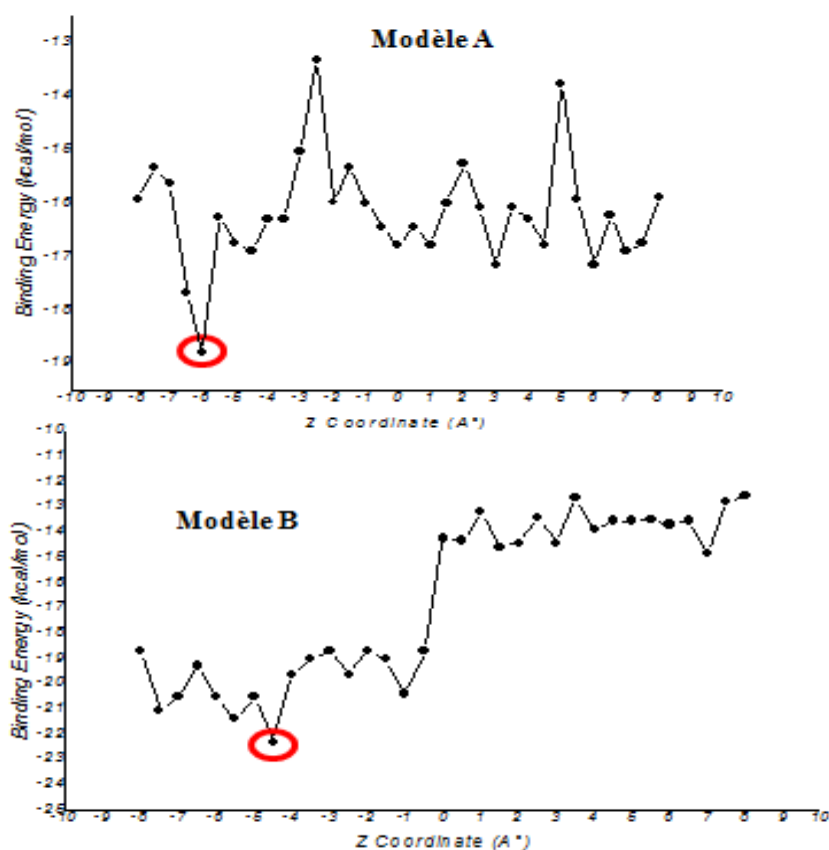


Figure III.3: Evolution de l'énergie binding du complexe d'inclusion BZC/β-CD en fonction des positions (Z) selon les deux modes d'insertion.

L'analyse conformationnelle réalisée au moyen de la méthode de mécanique quantique PM6, fournit deux structures géométriques, identifiées comme les conformères les plus stables énergétiquement.

La majorité des structures optimisées présentent des valeurs énergétiques négatives comprises dans l'intervalle $[-21, -12]$ kcal/mole. Ce qui démontre la disponibilité de la molécule hôte à former des complexes stables thermodynamiquement.

Egalement nous constatons, d'après les profils énergétiques obtenus, que les deux modes de pénétrations envisagées dans cette étude génèrent, chacune un minimum énergétique localisé au point (-6) Å 200° et (-4.5) Å 40° respectivement pour le modèle A et B. les positions (-6 et -4.5) Å montre bien que l'inclusion du BZC à l'intérieure de la cavité hydrophobe du β -CD est presque totale.

Les différentes valeurs énergétiques correspondantes aux deux minimums obtenus sont données dans le tableau suivant.

Tableau III.1: Chaleur de formation E , énergie binding E_{Binding} et énergie de complexation E_{compl} du système avec les énergies de déformation de l'hôte et l'invitée (DEF_{BZC} $DEF_{\beta\text{-CD}}$) pour les deux complexes, obtenues avec le niveau PM6.

Energies (kcal/mol)	BZC isolée	β -CD isolée	Modèle A	Modèle B
E	-72.79	-1563.69	-1655.21	-1658.85
E_{Binding}	/	/	-18.7812	-22.3708
E_{compl}	/	/	-21.4200	-22.8789
DEF_{BZC}	/	/	0.013	0.07
$DEF_{\beta\text{-CD}}$	/	/	2.62	0.44

L'analyse des résultats du tableau **III.1** montre que la stabilité du complexe BZC/ β -CD est en faveur du modèle B avec une différence d'énergie de **3.59** kcal/mole. Ce résultat est confirmé également par le calcul de l'énergie de complexation, où l'écart énergétique décroît jusqu'à 1.45 kcal/mole.

D'une manière générale, la molécule invitée adopte une conformation bien précise après inclusion dans la cavité de la molécule hôte. Ceci est traduit par la valeur DEF_{Benz} du complexe B (**0.070** kcal/mole) qui est supérieur à celle calculée pour le complexe correspondant au modèle A (**0.013** kcal/mole).

La β -CD présente également, des valeurs d'énergie de déformation assez importantes (2.62 kcal/mole) ceci explique sa disponibilité d'adopter une conformation plus flexible pour inclure la molécule invitée en exerçant des interactions mutuelles.

III.5.2 Analyse des grandeurs thermodynamiques

L'étude des paramètres thermodynamiques est importante pour la compréhension et la conception des processus chimiques.

Quelques grandeurs thermodynamiques des deux modèles étudiés, telles que la variation d'enthalpie ΔH° , la variation d'enthalpie libre ΔG° et la variation de l'entropie ΔS° fournis du calcul PM6 sont récapitulées dans le tableau III.2.

Tableau III.2: Paramètres thermodynamiques pour la β -CD, BZC et les complexes (A et B) générés du calcul PM6.

Energies	BZC isolée	β -CD isolée	Modèle A	Modèle B
H^0 (kcal/mol)	43.0465	-839.53	-813.67	-840.85
ΔH^0 (kcal/mol)	/	/	-17.1865	-44.3665
G^0 (kcal/mol)	11.044	-966.97	-956.059	-967.542
ΔG^0 (kcal/mol)	/	/	0.1330	-11.6160
ΔS^0 (kcal/mol.K)	/	/	-0.0572	-0.1099

$$\Delta S^0/T = (\Delta H^0 - \Delta G^0).$$

Le tableau III.2 montre que les valeurs négatives de l'enthalpie ($\Delta H^\circ = -44.3665$ kcal/mole) et de l'énergie de Gibbs ($\Delta G^\circ = -11.6160$ kcal/mole) accompagnant la complexation du Benzocaine dans la cavité du β -Cyclodextrine, reflètent respectivement un processus exothermique et spontané du phénomène d'inclusion du modèle le plus stable (B).

Quant à la structure du modèle A, elle a présenté une valeur positive de ΔG° (1.3139 kcal/mole) indiquant une interaction non-spontanée et défavorable énergétiquement.

La variation d'entropie standard ΔS° est également négative dans les deux complexes

(-0.1099 kcal/mole.K, - 0.0572 kcal/mole.K), ce comportement est probablement dû à une diminution des degrés de liberté de rotation et de translation lors de la formation du complexe d'inclusion hôte-invité et par le fait qu'un système plus ordonné est créé.

En résumé, les changements favorables des énergies (ΔH° , ΔG°) indiquent un ajustement adéquat du Benzocaine dans la cavité du β -CD dans le cas du modèle B.

III.5.3 Analyse des orbitales frontières HOMO/LUMO

L'effet d'encapsulation de la molécule invitée à l'intérieur de la cavité du β -CD sur les orbitales moléculaires frontières occupées et inoccupées (HOMO-LUMO) peut être un indice d'information pour inspecter le processus de complexation favorisé [9].

Tableau III.3 : les valeurs énergétiques des orbitales HOMO et LUMO pour la BZC, β -CD et les complexes (A, B) générées du calcul PM6.

Energies (Electronvolt)	BNZ isolée	β -CD isolée	Modèle A	Modèle B
E_{HOMO}	-11.367	-10.754	-10.689	-10.679
E_{LUMO}	-2.843	16.586	-2.861	-2.604
$E_{\text{HOMO-LUMO}}$	-8.524	-26.340	-7.83	-8.08

La diminution de l'écart énergétique $E_{\text{HOMO-LUMO}}$ dans chaque modèle explique qu'un transfert de charge intermoléculaire a été effectué au sein du système moléculaire étudié.

Pour le modèle A, les orbitales frontières HOMO/LUMO se situent respectivement vers (-10.68/-2.86) eV avec une différence d'énergie $E_{\text{HOMO-LUMO}}$ de l'ordre de -7.82 eV. Tandis que les résultats issus du modèle B, en phase gazeuse, fournit une différence d'énergie entre les deux orbitales frontières ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) égale à - 8.08 eV.

Il est notable que les interactions frontières seront d'autant stabilisantes que l'écart énergétique $E_{\text{HOMO-LUMO}}$ est plus petit. A cet effet, ces résultats permettent de prédire que le modèle B est le plus stable et donc le moins réactif.

D'un autre côté, nous avons constaté que l'effet de complexation confère à l'orbitale frontière (LUMO) de la molécule hôte (β -CD) une meilleure stabilité comparée à celle de l'orbitale HOMO. Ce qui confirme encore plus sa disponibilité à former un complexe d'inclusion plus stable avec la Benzocaine.

Afin de visualiser la contribution des orbitales HOMO et LUMO, ces dernières ont été représentées sous forme de surfaces pour la molécule invitée et les deux complexes A et B (fig. III.4).

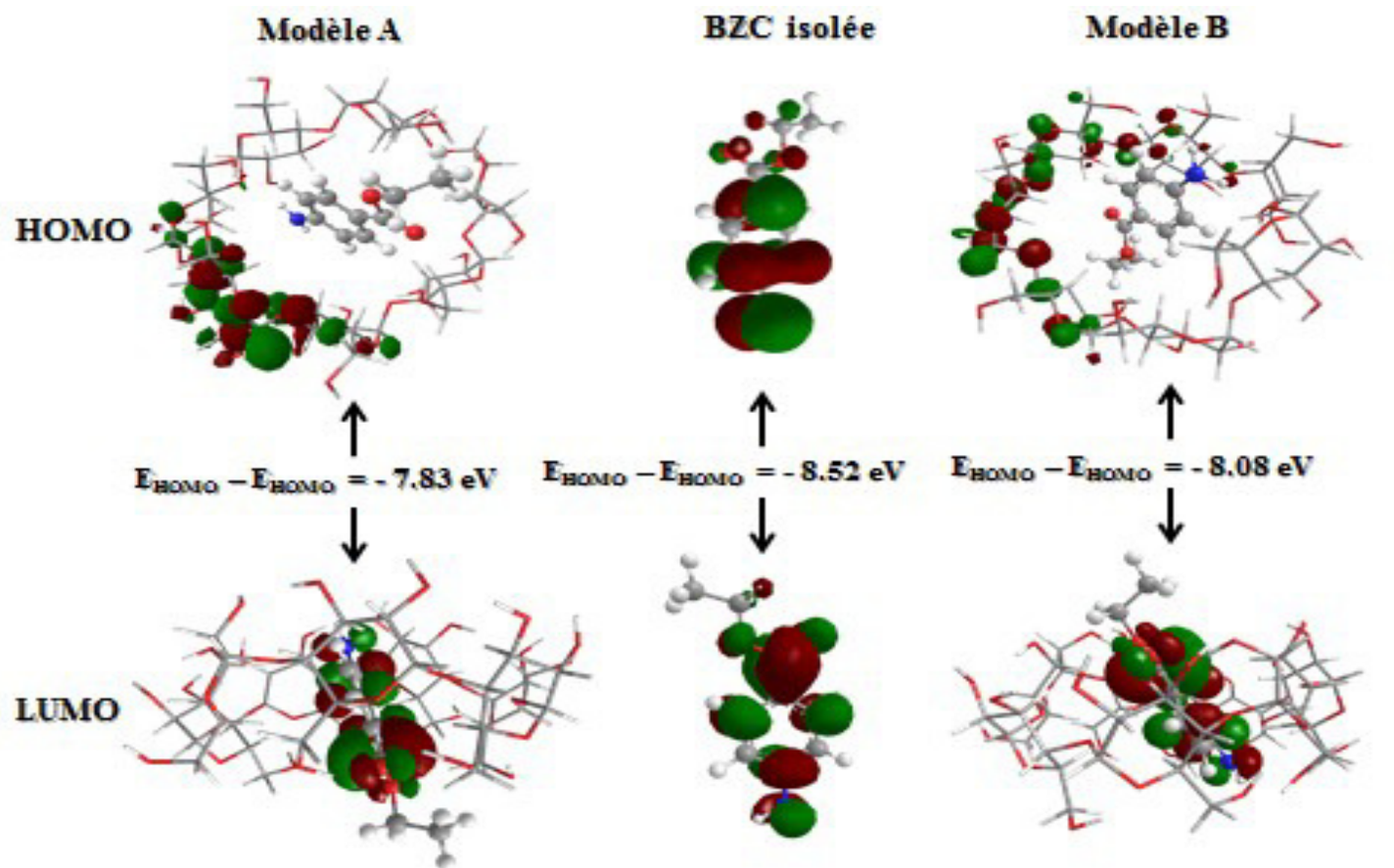


Figure III.4 Les orbitales frontières HOMO/LUMO des modèles (A, B) et BZC issues du calcul PM6.

De la figure III.4, nous pouvons constater que les orbitales HOMO (électron donneur) sont principalement localisés sur une partie de la β -CD, la plus proche de la molécule invitée, ce qui lui confère un caractère nucléophile. Alors que la contribution des orbitales LUMO (électron accepteur) a été observée uniquement au niveau des groupements fonctionnels du Benzocaine.

En résumé, les résultats de FMOs indiquent que la stabilité des complexes étudiés correspond bien à un transfert de charge temporaire produit entre l'entité électrophile (BZC) et le nucléophile (β -CD) dans les deux complexes.

Les calculs semi-empiriques PM6 ainsi exécutés ont abouti à des informations utiles sur les propriétés électroniques et thermodynamiques des complexes BZC / β -CD ; néanmoins la méthode adoptée demeure insuffisante pour déterminer les principaux paramètres gouvernant la stabilité d'une conformation par rapport à l'autre. En effet, les structures obtenues doivent être affinées avec des approches plus précises, capables d'évaluer qualitativement la contribution des interactions non covalentes.

Deuxième partie

III.6 Etude avec la théorie DFT

La formation d'un complexe d'inclusion stable est généralement basée sur l'établissement d'un nombre d'interactions non covalentes entre l'hôte et l'invité qui nécessitent une description détaillée et plus précise par utilisation de méthodes de calculs convenables.

Cet objectif peut être acquis en utilisant des méthodes quantiques ab initio de haut niveau théorique. Malheureusement ces méthodes ne sont réservées qu'à l'étude de modèles de petites tailles à cause de leur coût en ressources de calculs.

Nous avons donc adapté les méthodes issues de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) comme une alternative pratique.

L'approche de la théorie fonctionnelle de la densité a prouvé son opportunité de prédire les propriétés chimiques des systèmes stabilisés par formation des liaisons

hydrogène puisqu'elle prend en compte les effets de corrélation électronique dans les calculs quantiques [10-11].

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude comparative entre la fonctionnelle B3LYP hybride GGA largement utilisée et trois autres types de fonctionnelles GGA méta-hybrides LC (long-range corrected) : CAM-B3LYP, M05-2X et M06-2X.

La fonctionnelle CAM-(méthode d'atténuation de Coulomb) B3LYP a été choisie afin de mieux décrire les interactions non covalentes à longue portée.

Concernant les deux autres fonctionnelles paramétrées (M05-2X et M06-2X), développées par Zhao et Truhlar ; elles ont montré de très bonne performances pour l'estimation des interactions entre particules non liées. L'objectif de la paramétrisation de ces fonctionnelles étant la simulation des effets de dispersion à court et à moyen terme [12].

Notant que les interactions de van der Waals (dispersion) résultent principalement des effets de corrélation entre électrons à longue terme qui ne sont pas évaluées en utilisant des fonctionnelles basées sur les approximations LDA et LSDA.

III.6.1 Optimisation géométrique

Dans cette partie, la comparaison a été menée en évaluant différents termes énergétiques, calculés avec les fonctionnelles B3LYP, CAM-B3LYP, M05-2X et M06-2X pour les deux modèles (A, B).

Les résultats computationnels sont regroupés dans le tableau III.4 qui rapporte les valeurs énergétiques suivantes : E_{compl} , DEF_{BZC} , $\text{DEF}_{\beta\text{-CD}}$.

D'après le tableau III.4, nous pouvons constater que les valeurs d'énergie de complexation dépendent de la méthode; les tendances sont similaires dans les deux modèles (B3LYP > CAM-B3LYP > M05-2X > M06-2X).

Nous pouvons également noter que le modèle B donne une valeur énergétique minimale pour toutes les fonctionnelles adaptées dans cette étude.

Tableau III.4 : Chaleur de formation E en (u.a), énergie de complexation E_{compl} du système avec les énergies de déformation de l'hôte et l'invitée (DEF_{BZC} $\text{DEF}_{\beta\text{-CD}}$) en (kcal/mol) pour les deux complexes, obtenues avec B3LYP, CAM-B3LYP, M05-2X et M06-2X.

	<i>Energies</i> (kcal/mole)	<i>Méthodes</i>			
		B3LYP	CAM-B3LYP	M05-2X	M06-2X
<i>Modèle A</i>	E (u.a)	-4830.228	-4828.312	-4829.830	-4828.473
	E_{compl}	-17.19	-21.72	-29.61	-32.62
	DEF_{BZC}	0.84	0.86	0.83	0.69
	$\text{DEF}_{\beta\text{-CD}}$	7.04	6.88	7.77	7.67
<i>Modèle B</i>	E (u.a)	-4830.219	-4828.307	-4829.829	-4828.463
	E_{compl}	-22.15	-29.58	-37.37	-40.98
	DEF_{BZC}	2.55	2.70	2.11	1.95
	$\text{DEF}_{\beta\text{-CD}}$	15.58	16.09	14.94	14.65

On remarque également que la différence d'énergie de complexation (ΔE_{compl}) dans le cas de la fonctionnelle hybride B3LYP dépasse 5 kcal/mol; en faveur du modèle B. Cette différence devient 7.90 kcal / mol avec la méthode CAM-B3LYP.

En outre, la même remarque a été observée avec les fonctionnelles du Minnesota, où les valeurs de ΔE_{compl} ont été estimées à 7.76 kcal / mol et 8.40 kcal / mol respectivement pour M05-2X et M06-2X confirmant ainsi la stabilité du modèle B.

D'un autre côté, comparé à la fonctionnelle d'échange-corrélation classique B3LYP, la fonctionnelle CAM-B3LYP attribue une énergie inférieure au modèle B avec un écart énergétique dépassant 7.42 kcal/mol. En effet, cette différence d'énergie est attendue puisque la fonctionnelle CAM-B3LYP considère les corrections à longue portée pour décrire les interactions mutuelles impliquées dans le système moléculaire.

Aussi, nous avons constaté que la prise en compte de l'effet de dispersion, en utilisant les fonctionnelles du Minnesota, a considérablement amélioré la différence d'énergie jusqu'à 15,16 kcal / mol et 18,79 kcal / mol respectivement pour les niveaux M05-2X et M06-2X toujours en faveur du modèle B.

Cette analyse détaillée, permet de conclure que la qualité des résultats dépend du type de fonctionnelles choisies; les fonctionnelles (CAM-B3LYP, M05-2X et M06-2X) génèrent des structures géométrique plus stables que la méthode conventionnelle B3LYP.

En résumé, parmi les fonctionnelles testées, la M06-2X prédit une énergie de complexation la plus négative (-40,98 kcal / mol) en faveur du complexe le plus stable B.

Les structures du minimum énergétique des deux complexes (A, B) obtenues à partir des calculs M06-2X sont illustrées dans la figure **III.5**.

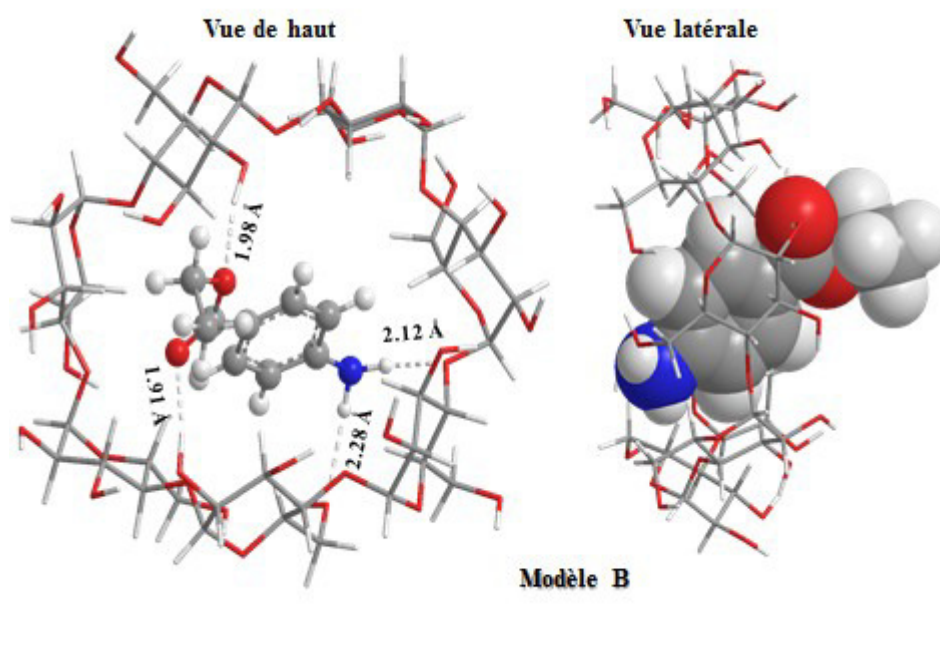
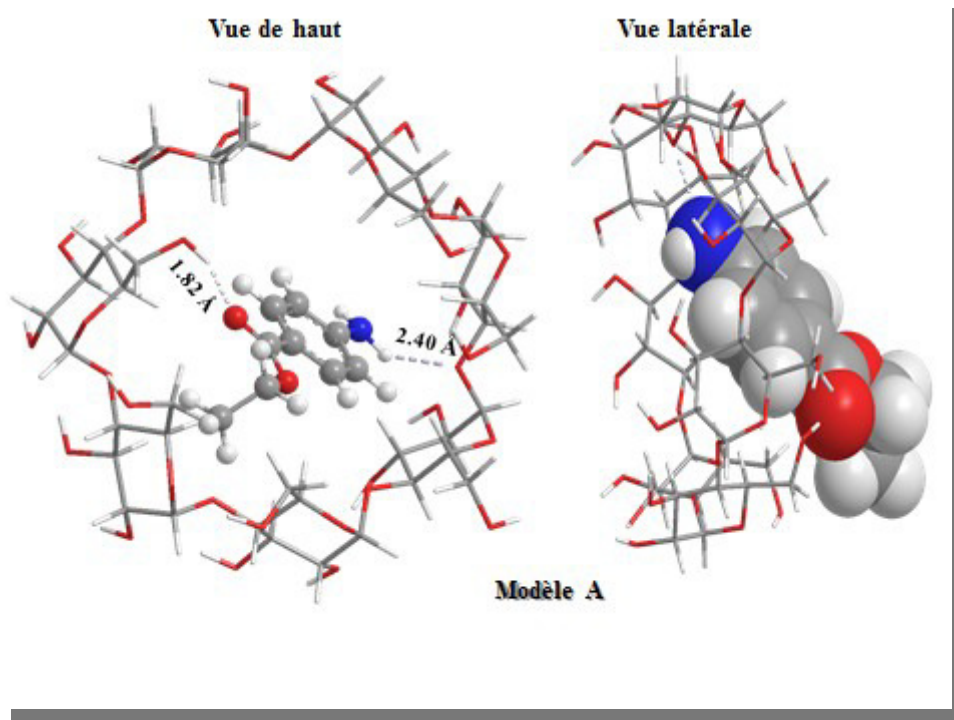


Figure III.5: Vue latérale et horizontale des complexes (A et B) optimisés avec le niveau théorique M06-2X/6-31G (d,p)

Selon les structures illustrées dans la figure III.5, on remarque que le cycle aromatique de l'invité est partiellement inclus dans la cavité hydrophobe du β -CD montrant la formation de plusieurs interactions non covalentes entre l'hôte et l'invitée.

L'inspection visuelle des deux complexes a montré la présence de différentes liaisons hydrogène. L'atome d'oxygène du groupe carbonyle (O149) présente une liaison HB plus forte avec le proton du groupement hydroxyle primaire (pour A) ou secondaire (pour B) du β -CD, les distances interatomiques (O149 ... H138, O149 ... H136) étant respectivement égales à 1,82 Å et 1,91 Å.

Par ailleurs, l'atome d'hydrogène H160 du groupement amine a établi une interaction avec l'atome d'oxygène glycosidique adjacent O45 (pour A) et avec l'atome O55 (pour B), les distances interatomiques varient entre 2,40 Å et 2,12 Å (voir figure III.5).

Alors que le second proton H161 dans la conformation la plus stable présente une interaction HB avec l'atome d'oxygène O62 du groupement hydroxyle primaire ($d_{\text{H161} \dots \text{O62}} = 2,28 \text{ \AA}$).

Comparé au modèle A, la fonction ester du modèle B est profondément incluse dans la cavité du β -CD, favorisant ainsi la formation d'une autre interaction entre l'oxygène carboxylique (O148) et le proton H145 de la face secondaire ($d_{\text{H145} \dots \text{O148}} = 1,98 \text{ \AA}$). Ces liaisons ont contribué positivement dans la diminution d'énergie du complexe B ; ils ont par conséquent augmenté sa stabilité par rapport au modèle A.

III.6.2 Paramètres structuraux

En conséquence des liaisons hydrogène formées lors du processus d'inclusion, certains paramètres structuraux des molécules hôte (β -CD) et invitée (BZC) ont subi des modifications en termes de longueur de liaison et d'angle dièdre.

Dans le tableau III.5, nous avons récapitulé les paramètres modifiés les plus significatifs pour la molécule BZC isolée et encapsulée, tels qu'estimés par la méthode M06-2X pour les structures A et B.

Tableau III.5 : Paramètres géométriques du BZC avant et après l'inclusion dans la β -CD.

Parameters	Benzocaine isolée	Modèle A	Modèle B
<u>Liaisons(Å)</u>			
C157-O148	1.36	1.33	1.34
N150-H160	<u>1.39</u>	<u>1.01</u>	<u>1.02</u>
N150-H161	1.01	1.01	1.02
<u>Angles de valence (°)</u>			
O149-C157-O148	122.70	122.20	122.20
O149-C157-C151	124.70	127.90	124.00
H160-N150-C154	116.10	119.70	115.20
H161-N150-C154	116.10	118.50	114.20
<u>Angles dièdres (°)</u>			
O149-C157-O148-C158	27.30	-3.00	0.90
O149-C157-C151-C153	0.10	-5.00	10.60
H160-N150-C154-C155	23.60	12.80	21.10
H160-N150-C154-C156	-159.00	-169.30	-160.30
H161-N150-C154-C155	159.30	163.90	153.30
H161-N150-C154-C156	-23.30	-18.30	-28.10

D'après le tableau **III.5**, nous pouvons constater que la longueur de liaison (C157-O148) subi une légère diminution, après inclusion, de 1,36 Å à (1,33 / 1,34) Å. En revanche la diminution de la longueur de liaison dans l'interaction (N150-H160) du conformère le plus stable (B), s'est révélée plus importante (0.37 Å).

Egalement, nous avons remarqué que la majorité des angles dièdres ont subi une modification lors de la formation du complexe d'inclusion dans les deux orientations envisagées. Cette observation renforce le rôle important du facteur de flexibilité de ce paramètre structural dans le processus d'inclusion.

D'un autre côté, des changements conformationnels significatifs dans la molécule du β -CD ont été observés après complexation avec la molécule invitée. La β -CD adopte une forme ovale afin de faciliter l'établissement des interactions mutuelles.

La forme non-symétrique (ovale) est vérifiée en mesurant la distance entre les atomes d'oxygène glycosidiques Og [13].

Tableau III.6: Distances interatomiques entre les oxygènes glycosidique de la β -CD isolée et complexée (modèle A, modèle B) estimées du calcul M06-2X/6-31G (d, p).

Distances(Å)	β -CD isolée	Modèle A	Modèle B
Og adjacentes			
75...70	4.461	4.36	4.084
70...65	4.471	4.40	4.128
65...60	4.382	4.29	4.57
60...55	4.345	4.31	4.203
55...50	4.502	4.33	4.086
50...45	4.426	4.28	4.242
45...75	4.334	4.28	4.435
Og non-adjacentes			
75...60	10.25	9.59	9.076
75...65	8.123	7.81	6.820
65...45	9.990	9.87	8.521

Le tableau III.6 présente une comparaison entre les paramètres structuraux de la β -CD isolée et leurs paramètres correspondants estimés à partir du calcul M06-2X dans les deux modèles.

En analysant les distances rapportées, on peut conclure que l'entité macrocycle était fortement déformée principalement dans le modèle B. Les distances Og adjacentes (d75 ... 70, d70 ... 65, d60 ... 55, d55 ... 50, d50 ... 45) ont diminué de (0,37, 0,34, 0,14, 0,41, 0,18) Å, pour le modèle B.

De même, la distance entre O75 et O65 est de 6,82 Å ; cette valeur est nettement inférieure à celle présentée dans la β -CD isolée (8,12 Å). Nous avons également mesuré

les distances O65 ... O45 et O75 ... O60 qui étaient respectivement inférieures de 1,47 Å et 1,17 Å à leurs distances dans le modèle B.

Quant au modèle A, nous avons constaté que la variation des paramètres structuraux précédemment discutés, n'était pas assez significative.

En résumé, ces résultats ont clairement confirmé que le processus d'inclusion perturbe fortement la structure géométrique de la molécule réceptrice (β -CD) et en particulier dans le cas du modèle B.

De tels changements structuraux pourraient être attribués au transfert de charge qui a eu lieu dans les complexes d'inclusion formés (A, B) comme il est illustré sur la figure **III.4**.

De plus, les changements géométriques étudiés précédemment ont été exprimés énergétiquement en évaluant le terme d'énergie de déformation (E_{DEF}).

Une analyse des résultats E_{DEF} obtenus a montré des valeurs énergétiques différentes pour les deux composants hôte et invitée (Tableau **III.4**).

Selon les quatre fonctionnelles DFT utilisées, les valeurs énergétiques (E_{DEF}) les plus significatives, correspondent au macrocycle β -CD. Les énergies de déformation ainsi calculées sont de l'ordre de 7,34 kcal / mol pour le modèle A et 15,32 kcal / mol pour le modèle B; avec une différence qui dépasse la valeur de 7,8 kcal / mol (M06-2X).

Ces valeurs énergétiques sont en parfaite concordance avec les paramètres structuraux précédemment analysés.

A ce stade, les résultats fournis des méthodes computationnels confirment que la stabilité du complexe étudié a été parfaitement élucidée grâce aux termes de corrections à longue distance/dispersion incorporés dans les calculs théoriques. La qualité des résultats a été significativement améliorée en utilisant le niveau de théorie M06-2X qui prédisait le modèle B comme étant le complexe d'inclusion le plus favorable.

Troisième partie

III.7 Investigation des interactions mutuelles

Dans la deuxième partie du travail, nous avons localisé différentes interactions HBs intermoléculaires établies dans les deux conformations (A, B). L'analyse des liaisons hydrogène formées a été basée sur la longueur de liaisons qui semble insuffisante et non valide compte tenu de la disparité des valeurs des énergies rapportée dans le tableau III.4. Ce qui laisse supposer que d'autres types d'interactions pourraient influencer la stabilité du système.

Dans cette partie, l'étude de la nature des interactions potentielles présentes dans de tels systèmes intermoléculaires pourrait être intéressante et prometteuse, en adoptant d'autres approches théoriques appropriées.

III.7.1 Analyse Topologique (AIM)

La théorie des atomes dans les molécules de Bader fournit des informations significatives sur le concept de la liaison hydrogène en exploitant les propriétés topologiques de la densité électronique et ses dérivés associés aux points critiques CP et aux chemins de liaison présents dans les agrégats moléculaires [14-16].

Grâce à cette théorie, il est possible de relier les paramètres géométriques des liaisons hydrogène, en particulier la distance interatomique d_{HB} , avec leurs propriétés topologiques correspondantes afin de caractériser la force des interactions HBs précédemment discutés.

Selon la théorie de Bader, la localisation des liaisons HBs est généralement associée à l'apparition d'un point critique de liaison (BCP) établi entre le proton donneur (X-H) et le proton accepteur (Y).

Les valeurs de la densité électronique $\rho(r)$, des points critiques correspondants aux liaisons HBs sont relativement faibles et varient dans l'intervalle [0.002 – 0.04] au. Alors que pour le Laplacien $\nabla^2\rho(r)$, les valeurs correspondantes sont inclus dans l'intervalle 0.024-0.139 au.

Le tableau ci-dessous regroupe les principaux paramètres topologiques des interactions HBs que présentent les deux complexes (A, B), générés du calcul M06-2X / 6-31G (d, p).

Une première analyse montre que toutes les interactions H ... O examinées se situent dans l'intervalle relatif proposé. Le conformère le plus stable (B) présente deux densités électroniques maximales $\rho(r)$ (0,024au, 0,022au) correspondant respectivement aux liaisons hydrogène H136 ... O149 et H145 ... O148. Ces interactions présentent une distance interatomique inférieure ($< 2\text{\AA}$) par rapport aux liaisons hydrogène H160 ... O55 et H161 ... O62 qui subissent une diminution de la charge de densité électronique (0,018au, 0,013au)

Tableau III.7: Paramètres topologiques (au) des interactions HBs détectés dans les modèles (A et B) calculés avec le niveau M06-2X/6-31G (d, p).

Interactions	$d_{\text{HB}} (\text{Å})$	$\rho(\mathbf{r})$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	G(r)	V(r)	H(r) (kcal/mol)	E_{HB} (kcal/mol)
Modèle A							
O149...H138	1.82	0.0314	0.0106	0.0260	-0.0253	0.3492	-7.93
O149...H111	2.61	0.0088	0.0307	0.0069	-0.0056	0.8157	-1.75
O45...H160	2.40	0.0101	0.0354	0.0083	-0.0079	0.2510	-2.47
O47...H164	2.39	0.0117	0.0429	0.0096	-0.0080	1.0040	-2.51
O62...H163	2.36	0.0129	0.0401	0.0097	-0.0095	0.1255	-2.98
O67...H168	2.50	0.0097	0.0325	0.0076	-0.0070	0.3765	-2.19
N150...H82	2.40	0.0137	0.0383	0.0092	-0.0090	0.1255	-2.82
Modèle B							
O149...H136	1.91	0.0242	0.0784	0.0194	-0.0192	0.1255	-6.02
O148...H145	1.98	0.0221	0.0667	0.0170	-0.0178	-0.5020	-5.58
O55...H160	2.12	0.0187	0.0541	0.0145	-0.0155	-0.6275	-4.86
O62...H161	2.28	0.0134	0.0419	0.0105	-0.0106	-0.0627	-3.32
O65...H163	2.44	0.0110	0.0402	0.0090	-0.0079	0.6902	-2.47
O67...H165	2.70	0.0065	0.0230	0.0049	-0.0041	0.5020	-1.28
N150...H96	2.54	0.0108	0.0335	0.0075	-0.0066	0.5647	-2.07

$$H(r) = G(r) + V(r)$$

Des observations similaires ont été notées pour la structure moléculaire du modèle A. La quantité maximale de densité électronique (0,031 au) attribuée à l'interaction O149 ... H138 est liée à la plus petite distance interatomique (1,82 Å). L'interaction dont laquelle le proton du groupement amine est impliqué (O45 ... H160), montre une densité électronique plus faible (0.010 au) comparée à la liaison (O149 ... H138).

Notant que plus la distance est courte, plus l'accumulation de la densité électronique est importante.

D'un autre côté, et dans le but d'évaluer la rigidité des interactions citées dans le tableau III.7, nous avons fait appel aux critères de Roza [17], qui combinent le Laplacien de la densité électronique $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ avec l'énergie électronique totale $H(\mathbf{r})$

Les trois interactions (O148 ... H145, O62 ... H161, O55 ... H160) observées dans le conformère le plus stable (B) sont considérées comme des liaisons hydrogènes de force moyenne, comme indiqué par leurs valeurs $H(\mathbf{r})$ négatives correspondantes. Cependant, dans le modèle A, toutes les liaisons hydrogène établies présentent des valeurs positives de la densité d'énergie électronique totale, ce qui confirme une interaction HB faible.

De plus, la force de ces liaisons HBs peut être analysée en se basant sur la valeur de l'énergie de liaison E_{HB} estimée de la formule d'Espinosa-Molins-Lecomte [18]:

$$E_{HB} = \frac{1}{2} V(\mathbf{r}) \dots \dots \dots (4)$$

Ici $V(\mathbf{r})$ désigne la valeur de l'énergie potentielle locale au BCP (3, -1).

Sur la base de l' E_{HB} estimée, nous pouvons confirmer que les interactions H ... O détectées dans le modèle B contribuent davantage à la stabilisation du système que celles formées dans le modèle A.

Plus particulièrement, on constate que les interactions O149 ... H138 (modèle A) et O149 ... H136 (modèle B) ont présenté des valeurs énergétiques E_{HB} faibles (-7,95 et -6,036) kcal / mol.

Figure III.6 : Les graphes moléculaires des principales interactions détectées dans les complexes (A, B) obtenus avec la méthode M06-2X/6-31G (d, p).

Dans la plupart des cas, les résultats issus du calcul QTAIM montrent de bonnes corrélations entre les longueurs de liaison $d_{O...H}$ et leurs énergies correspondantes E_{HB} . Plus la longueur de la liaison est courte, plus l'énergie de la liaison hydrogène est faible et, par conséquent, une interaction HB plus forte est établie.

En résumé, les propriétés QTAIM notamment altérées dans le complexe étudié concordent bien avec les paramètres géométriques précédemment décrits.

III.7.2 Analyse NBO

La théorie QTAIM est souvent opposée à la théorie NBO. Dans ce contexte nous avons poursuivie l'étude avec une analyse des orbitales atomiques NBO.

L'analyse des populations NBO réalisées dans cette étude devrait confirmer la contribution des liaisons hydrogènes dans la stabilité du complexe et justifier l'avantage de la méthode M06-2X.

La quantification de l'énergie d'interaction intermoléculaire (Y...H-X) produite entre le doublet libre LP (Y) et l'orbitale anti-liante σ^* (X-H), par analyse NBO est déterminée via l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$.

Les paramètres NBO des principales interactions donneur-accepteur, détectées dans les modèles (A, B) sont illustrés dans le tableau **III.8**. Les interactions de plus courte distance interatomique présentent des valeurs énergétiques $E^{(2)}$ plus grande.

Tableau III.8: Energie de stabilisation $E^{(2)}$ en kcal/mol, des interactions donneur-accepteur obtenues avec le niveau de théorie M06-2X/6-31G (d, p), dans les modèles (A, B).

<i>Orbitale donneuse d'électron</i>	<i>Orbitale acceptrice</i>	$E^{(2)}$	<i>Orbitale donneuse</i>	<i>Orbitale acceptrice</i>	$E^{(2)}$
Modèle A			Modèle B		
LP(1) O149	σ^* O62---H138	9.41	LP(1) O149	σ^* O58---H136	7.03
LP(2) O149	σ^* O62---H138	9.68	LP(2) O149	σ^* O58---H136	2.21
LP(1) O45	σ^* N150-H160	1.88	LP(1) O148	σ^* O73---H145	5.99
LP(2) O45	σ^* N150-H160	0.45	LP(2) O148	σ^* O73---H145	3.86
LP(1) O47	σ^* C155-H164	0.94	LP(1) O55	σ^* N150-H160	2.60
LP(2) O47	σ^* C155-H164	0.46	LP(2) O55	σ^* N150-H160	4.42
LP(2) O62	σ^* C153-H163	2.41	LP(1) O62	σ^* N150-H161	2.32
LP(1) O67	σ^* C159-H168	0.32	LP(2) O62	σ^* N150-H161	1.99
LP(2) O67	σ^* C159-H168	1.36	LP(1) O65	σ^* C153-H163	0.78
LP(1) N150	σ^* C5----H82	3.41	LP(1) O67	σ^* C156-H165	0.35
			LP(2) O67	σ^* C156-H165	0.55
			LP(1) O74	σ^* O149-C157	1.72
			LP(2) O74	σ^* O149-C157	0.20

Similairement aux résultats fournis par l'approche QTAIM, l'orbitale (O149 ... H138) du modèle A pour laquelle une densité de charge électronique importante a été observée, subi un transfert de charge avec l'orbitale anti-liante σ^* (O62-H138) du groupement hydroxyle primaire de la β -CD. Les énergies de stabilisation correspondantes $E^{(2)}$ ont été estimées vers 9,41 et 9,68 kcal / mol.

En outre, dans le cas du modèle B, les orbitales des doublets non liants de l'atome O149 réagissent avec l'orbitale anti-liante σ^* (O58-H136), et montrent une énergie plus petites (7.03 et 2.21) kcal / mol.

De la même manière, le deuxième atome d'oxygène (O148) du groupe ester a montré par le biais de ses deux paires électroniques non liants des interactions avec l'orbitale anti-liante σ^* (O73-H145) du groupe hydroxyle secondaire où l'énergie de stabilisation est supérieur à 5.9 et 3.8 kcal / mol.

En plus de la liaison intermoléculaire ci-dessus, l'orbitale donneur LP N150 du modèle A, interagit avec l'orbitale anti-liante σ^* (C5-H82) avec une valeur d'énergie de stabilisation de 3.41 kcal / mol.

Nous avons constaté également que les deux atomes d'hydrogène du groupement amine H160 et H161, dans le modèle B, jouent le rôle des orbitale anti-liantes σ^* (N150-H160) et σ^* (N150-H161), en réagissant avec respectivement les orbitales LP O55 et LP O62. Les énergies correspondantes ont contribué positivement dans la stabilité du complexe.

D'un autre côté, Il convient à mentionner que toutes les interactions particulières analysées avec la théorie NBO, présentent des énergies de stabilisation qui sont en bon accord avec les distances interatomiques correspondantes. L'exemple évident étant l'interaction LP O149 ... σ^* (O62-H138) qui a montré une plus grande énergie de stabilisation (9.61 kcal / mol) en accord avec la distance interatomique la plus courte (1.82 Å).

Enfin, on remarque que la stabilité du modèle B est principalement due au transfert de charge total plus élevé qui s'est produit entre les paires électroniques non

liantes des différentes orbitales donneuses de l'invitée et les orbitales anti-liantes de la molécule réceptrice.

III.7.3 Analyse par résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H)

La spectroscopie RMN ^1H est l'une des techniques les plus utiles pour étudier les systèmes hôte-invité, parce qu'elle fournit des informations microscopiques très intéressantes sur la structure du complexe formé [19-21].

Il est reconnu que l'inclusion d'un invité à l'intérieur de la cavité du Cyclodextrine, produit un changement de l'environnement électronique d'un certains nombres de noyaux, les mesures des déplacements chimiques sont couramment employées pour l'étude de tels systèmes.

Le déplacement chimique est l'origine du succès de la RMN et de tous ses développements qui en ont fait un outil de choix non seulement pour l'analyse de routine mais également pour l'élucidation de structures complexes comme celles des macromolécules biologiques.

Si on veut connaître la profondeur d'insertion des molécules invitées à l'intérieure de la cavité d'une molécule hôte ; on procède donc à un calcul des déplacements chimiques δ .

En effet, l'un des plus grands changements de déplacement chimique du proton lors de l'inclusion est dû aux interactions des liaisons hydrogène qui ont eu lieu dans le système moléculaire hôte-invité.

Le but de cette étude est d'élucider l'effet de ces liaisons non covalentes (HBs) sur les valeurs de déplacement chimique des protons ^1H impliqués dans de telles interactions.

Dans ce travail, l'effet de la variation des déplacements chimiques sur la liaison hydrogène, a été étudiée en utilisant l'approche GIAO (Gauge-Including-Atomic Orbital) [22]. Les constantes de blindage magnétique isotrope utilisées pour calculer les déplacements chimiques δ par rapport au blindage TMS (31,85 ppm) sont évaluées théoriquement avec le même niveau de calcul M06-2X / 6-31G (d, p).

Egalement, l'effet de solvant (eau) sur les paramètres théoriques issus de la méthode RMN ^1H , a été inclus en utilisant le modèle SCRF-PCM [23] disponible dans le logiciel GAUSSIAN 09 par défaut.

La figure suivante (III.7), a été réalisée afin de faciliter la visualisation des différents protons appartenant aux deux molécules (BZC, β -CD) et qui peuvent être altérés au cours du processus d'inclusion.

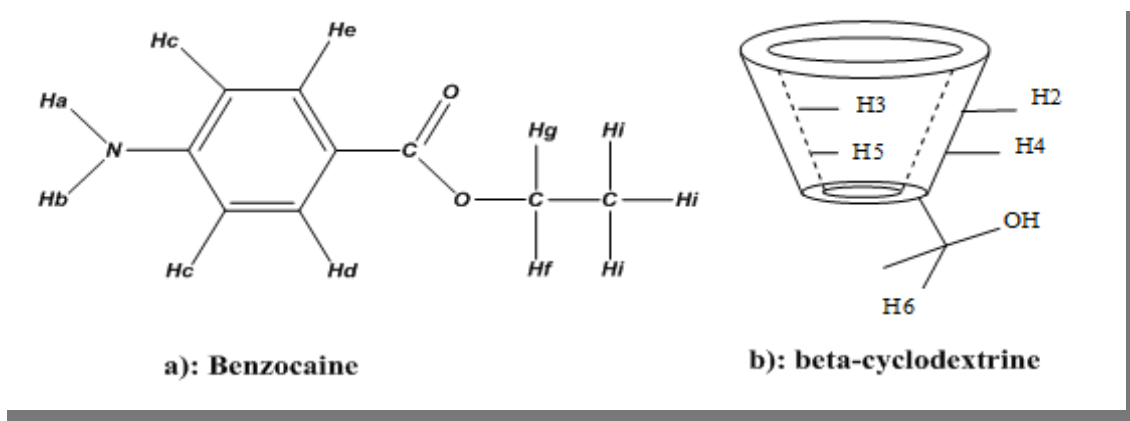


Figure III.7 : Image des principaux protons dans les molécules (BZC, β -CD).

Le tableau III.9 récapitule les déplacements chimiques RMN ^1H estimés pour les molécules isolées (BZC, β -CD) et le complexe d'inclusion (modèle B) accompagnées des valeurs δ expérimentales disponibles (en ppm) ainsi que les différences (\neq) entre eux.

Tableau III.9 : les valeurs des déplacements chimiques en (ppm) des entités (BZC, β -CD et modèle B) obtenus avec le calcul GIAO/M06-2X.

Proton		<u>Déplacement chimique δ</u>				
		<u>BZC/β-CD</u>				
		BZC isolée	β -CD isolée	M062X	Exp [1]	$\Delta\delta$ (ppm)
N-H160:	Ha	8.69	/	5.46	nd	/
N-H161:	Hb	7.22	/	5.05	nd	/
Aromatic:	Hc	3.84/3.87	/	8.25/7.97	6.87	1.38/1.1
Aromatic:	Hd	7.42	/	9.09	7.97	1.12
Aromatic:	He	8.69	/	9.73	7.97	1.76
CH2	: Hf	4.12	/	4.16	4.28	-0.12
CH2	: Hg	4.12	/	5.14	4.28	0.86
CH3	: Hi	1.45/1.23/1.45	/	1.93/0.19/0.01	1.13	0.80
H1		/	4.93	5.21	5.04	0.17
H2		/	3.48	3.19	nd	nd
H3		/	3.75	2.55	3.78	-1.23
H4		/	3.59	4.04	nd	nd
H5		/	4.03	4.92	3.75	1.17
H6		/	4.40	3.62	3.75	0.13
H136		/	2.56	4.27	nd	nd
H138		/	2.27	3.61	nd	nd
H145		/	2.57	4.93	nd	nd

nd: non déterminé.

Les résultats obtenus ont montré que la formation de la liaison hydrogène N150-H160 ... O55 a induit une variation du déplacement chimique importante vers les

champs forts de l'ordre de 3.23 ppm pour le proton Ha dans le complexe d'inclusion (modèle B).

De même, en raison de l'interaction N150-H161 ... O62 établie entre l'invitée et l'hôte, le signal du proton H161 à savoir Hb est décalé de 2.17 ppm.

Notant aussi que les valeurs moyennes des déplacements chimiques des protons aromatiques (Hd, He) n'ont pas été suffisamment altérées, alors qu'un déplacement important du signal vers les champs faibles (4,40 ppm) a été exercé sur les protons Hc.

Nous avons également remarqué que les protons Hi du Benzocaine, localisés au voisinage de la face secondaire du β -CD, sont légèrement affectés par complexation. Leurs valeurs de déplacement chimique ne sont modifiées que de 0.48 ppm, comparés aux protons Hf et Hg qui ont subi une variation de δ supérieure à 1 ppm.

D'un autre côté, la valeur δ du proton H145 du groupement hydroxyle secondaire O73-H145, a subi un décalage significatif vers les champs faibles, après interaction avec la molécule invitée d'environ 2.36 ppm. Parallèlement et suite à l'interaction C157-O149 ... H136 formée, le proton H136 a aussi été décalé de 1.71 ppm.

Les valeurs $\Delta\delta$ représentent la différence entre les déplacements chimiques théoriques estimés et les données expérimentales. D'après le tableau **III.9**, la plus grande valeur est observée avec le proton intérieur H3, ce qui justifie fortement que la molécule invitée est moins immergée dans la cavité hydrophobe du β -CD (voir figure **III.5**).

Enfin, sur la base de cette analyse, il a été clairement justifié que la plupart des déplacements chimiques des protons analysés ont été judicieusement estimés par la méthode GIAO/M06-2X.

Références bibliographiques

- [1]. Pinto, L.M.A., Fraceto, L.F., Santana, M.H.A., Pertinhez, T.A., Junior, S.O., De Paula, E., *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2005**, 39, 956.
- [2]. ChemBio3D Ultra (version 13.0, Cambridge software)
- [3]. Liu, L. Guo, Q.X. , *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2004**, 50, 50.
- [4]. Barbiric, D.J., Castro, E.A, de Rossi. , *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2000**, 532, 171.
- [5]. Attoui Yahia, O., Khatmi, D.E., *J. Mol. Struct.* **2009**, 912, 38.
- [6]. Lachi, N., Khatmi, D.E., Djemil, R., *Comptes Rend. Chim*, **2014**, 17,1169.
- [7]. Paczkowska, M., Mizera, M., Powalowska, D.S., Lewandowska, K., Błaszczak, W., Gościańska, J., Pietrzak, R., Cielecka-Piontek, J. , *J. Pharm. Biopharm*, **2016**, 99,24.
- [8]. Suliman, F.E.O., Elbashir, A.A., *J. Mol. Struct.*, **2012**, 1019,43.
- [9]. Rajendiran, N., Jenita, M. , *J. Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc*, **2015**, A136, 1349.
- [10]. Parr, R.G., Wang, W., Oxford University Press, Oxford .**1989**.
- [11]. Debnath, T., Saha, J.K., Banu, T., Ash, T., Das, A.K.: St., *Theor. Chem*,**2016**, Acc,135, 1.
- [12]. Hohenstein, E.G., Chill, S.T., Sherrill, C.D. , *J. Chem. Theory Comput*, **2008**, 4, 1996.
- [13]. Car, Z., Kodrin, I., Pozar, J., Ribi, R., Kovacevi, D., Petrovi, V., *Tetrahedron* , **2013**, 69, 8051.
- [14]. Bader, R.F.W., Oxford University Press, Oxford .**1990**.
- [15]. Matta, C.F., Boyd, R.J. ,Wiley, Weinheim, **2007**.
- [16]. Kumar, P.S.V., Vendra, V.R., Subramanian, V., *J. Chem. Sci.*, **2016**, 10,1527.
- [17]. Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J., *J. Am. Chem.Soc.*, **2000**, 122, 11154.
- [18]. Espinosa, E., Molins, E., Lecomte, C.,*Chem. Phys. Lett*, **1998**, 285, 170.
- [19].Fielding.L. , Cameon. S.K. , Fletcher. D., *Chem.*, **2002**, 40, 251.
- [20]. Polyakov. N.E., Leshina, T. V. , Hand .E. O. , *J. Photochem. Photobiol, A: Chem.*, **2004**, 161, 261.
- [21]. Wacker.P., Kleinpeter. E., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*, **2007**, 59, 331.
- [22]. Lodewyk, M.W., Siebert. M. R., Tantillo, D. J. C., *Chem. Rev*, **2012**, 112, 1839.
- [23].Tomasi, J., Mennucci, B., Cammi, R., *Chem. Rev*, **2005**, 105, 2999.

Conclusion générale
et
Perspectives

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale

Au cours de ce travail de thèse, nous avons envisagé une étude computationnelle du complexe d'inclusion BZC / β -CD. La méthodologie adoptée à travers les approches PM6, DFT et les analyses (QTAIM, NBO et RMN 1H) nous a permis d'identifier la structure électronique et la géométrie du complexe le plus probable, pour lequel nous avons constaté que les changements substantiels structuraux de la molécule invitée sont à l'origine des interactions mutuelles formées entre l'hôte et l'invitée.

La recherche conformationnelle menée avec la méthode semi empirique PM6, a fournie deux structures géométriques, identifiées comme les conformères les plus stables énergétiquement.

Les valeurs négatives calculées des enthalpies ΔH° , ΔG° et ΔS° accompagnant la complexation du Benzocaine dans la cavité du β -Cyclodextrine, reflètent un processus exothermique et spontané du phénomène d'inclusion pour le modèle B.

D'un autre côté, l'écart énergétique $E_{\text{HOMO-LUMO}}$ dans chaque modèle a confirmé qu'un transfert de charge intermoléculaire a été effectué au sein du système moléculaire étudié.

En effet, le changement des propriétés thermodynamiques et électroniques a induit une modification structurale de la géométrie du complexe d'inclusion formé avec particulièrement une déformation de certains angles dièdres.

Dans la 2^{ème} partie du travail, nous avons mise à profit quatre niveaux de théorie DFT à savoir les fonctionnelles B3LYP, CAMB3LYP, M05-2X et M06-2X.

La qualité des résultats DFT a été significativement améliorée en utilisant le niveau de théorie M06-2X qui prédisait le modèle B comme étant le complexe d'inclusion le plus favorable.

L'inspection visuelle du modèle B obtenu avec le niveau de théorie DFT (M06-2X), a montré une pénétration totale du groupement amine du BZC à l'intérieure de la cavité hydrophobe du β -CD, en revanche la fonction ester a été localisée au voisinage de la face secondaire du cône.

Conclusion générale et perspectives

La stabilité du complexe a été gouvernée par l'implication de plusieurs liaisons non covalentes où l'investigation de ces interactions a été développée dans la 3^{ème} partie du travail.

La prédiction des propriétés de liaison s'est appuyée sur deux approches : l'analyse topologique QTAIM et l'analyse orbitale NBO, celles-ci nous ont permis d'expliquer la nature et la rigidité des liaisons hydrogènes notamment altérées dans les structures des deux conformations étudiées.

Enfin, une comparaison entre les propriétés spectrales fournies théoriquement (GIAO/M06-2X) et expérimentalement par le biais d'une analyse RMN ¹H a parfaitement justifié l'opportunité du procédé théorique entrepris dans la modélisation de ce complexe d'inclusion où une bonne accordance a été vérifiée.

Perspectives

Ce travail prospectif a pu mettre en lumière une nouvelle stratégie de modélisation prédictive des propriétés structurales et énergétiques des complexes d'inclusion des cyclodextrines. Il pourrait servir comme outil puissant pour déterminer les différentes interactions responsables de la reconnaissance moléculaire dans des assemblages analogues à l'agrégat étudié.

Comme perspectives, il est intéressant d'élargir cette étude en faisant intervenir l'effet de solvant sur le processus d'inclusion en utilisant une méthode de type « continuum » diélectrique.

D'un autre côté, l'approche ONIOM peut être prometteuse pour l'étude de tels systèmes, et cela en combinant les méthodes les plus efficaces testées dans ce travail avec d'autres qui sont moins coûteuses en temps de calculs.

ANNEXE