

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université BADJI Mokhtar – Annaba
BADJI Mokhtar – Annaba University



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté des Sciences
Département de Chimie

MÉMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme **MAGISTÈRE**

Par M^{ME} BOUZI TOUNA AMEL

Option : Chimie de l'environnement

THÈME

UTILISATION DES METHODES HYBRIDES (Q M/ MM) DANS L'ETUDE DES COMPLEXES D'INCLUSION A BASE DE CYCLODEXTRINE

Devant le jury :

Président : M. Djelloul MESSADI Professeur U. B. M. Annaba

Rapporteur : M. Djameleddine KHATMI Professeur U.08mai1945 Guelma

Examineurs :

M^{ME}. Leila NOUAR

MC

U. 8 mai 1945 Guelma

M. SOUICI M.L (invité)

MC

U. B. M. Annaba

Année 2009

A mes très chers parents

A mes frères et à mes sœurs

A mes beaux-parents et à mon marie

A mes collègues de laboratoire

A tous ceux qui me sont chers

••• REMERCIEMENTS •••

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire de la Post-Graduation de Chimie de l'environnement (Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar d'Annaba) dirigé par Monsieur Djelloul MESSADI Professeur à l'Université Badji Mokhtar d'Annaba.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur Djameleddine KHATMI pour m'avoir guidé durant mon travail avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances.

J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur Djelloul MESSADI, Professeur à l'Université Badji Mokhtar d'Annaba, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce mémoire.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à M^{ME}. Leila NOUAR, maitre de conférence à l'université 8 mai 1945 Guelma, et à M. SOUICI M.L maitre de conférence à l'université Badji Mokhtar Annaba, pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'examiner notre travail.

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

Résumé

Le domaine d'investigation concerne des calculs via les méthodes standards de la mécanique quantique sur des supra molécules.

Le système choisi est de type hôte invitée, la molécule de CENS est la molécule invitée en revanche la β -cyclodextrine représente la molécule hôte. Ce système est expérimentalement connu mais malheureusement aucune géométrie précise n'a pu être donnée jusqu'à maintenant.

C'est dans le cadre d'une recherche d'ordre structurale que le sujet a été proposé afin de fournir une image à ce complexe d'inclusion en conformité avec les observations spectroscopiques.

Dans la première partie du mémoire, nous donnons les essentiel sur les différentes théories utilisé dans notre calcul, qui sont :

- Les méthodes ab initio
- Les méthodes semi empirique
- Les méthodes hybrides ONIOM

Dans la deuxième partie, partie expérimentale on trouve :

- une description générale sur les molécules β -CD et CENS
- résultats et analyses

summary

The area of investigation involves calculations using standard methods of quantum mechanics on the supra molecules.

The system chosen is a guest host, the molecule is the molecule CENS invited However the molecule of β -cyclodextrin is the host molecule. This system is known experimentally but unfortunately no precise geometry has can be given until now.

It is in the context of a search of a structural issue that has been proposed to provide an image of inclusion complex in accordance with the spectroscopic observations.

In the first part of memory, we give the essential on the different theories used in our calculation, which are:

- ab initio methods
- The semi-empirical methods
- The ONIOM hybrid methods

In the second part, experimental part are:

- A general description of the β -CD molecules and CENS
- Results and Analysis

ملخص

إن مجال البحث يتعلق بالحسابات الموجودة في الطرق المعروفة للميكانيك الكمي على الجزيئات الضخمة .

إن النظام الذي اخترناه هو من نوع مضيف-ضيف، إن جزيئه CENS

هي الضيف على عكس β -CD التي هي الجزيئة المضيفة.

هذا النظام معروف تجريبيا و لكن للأسف لم يتم تقديم أي شكل هندسي له لحد الآن.

و في إطار البحث على المستوى الهيكلي، قد تم اقتراح الموضوع لإعطاء صورة عن هذا المعقد بالإدخال بالتوافق مع المشاهدات السبكتروسكوبية .

و في الجزء الأول للبحث ، قدمنا النظريات المهمة المستعملة في حسابنا، وهي كالتالي :

- طرق *ba initio*

- الطرق نصف امبيرية.

- الطرق الهجينة ONIOM

و في الجزء الثاني، الجزء التجريبي نجد :

- وصف عام للجزيئات CENS و β -CD

- النتائج والتحليل

Sommaire

INTRODUCTION	1
Chapitre 1.....	3
Les méthodes ab initio.....	3
1.1. Définition de l'Hamiltonien.....	6
1.2. Choix de la fonction d'onde.....	7
1.3. écriture de l'expression de l'énergie.....	8
1.4. Détermination de l'énergie d'un système à couches fermées.....	10
1.5. les équations de Hartree Fock.....	11
1.6. Choix des fonctions d'essais.....	14
1.7. Les équations de Roothaan Hall pour un système à couches complètes.....	15
1.8. Résolution des équations de Roothaan –Hall.....	18
Chapitre 2.....	22
Les méthodes semi empirique.....	22
2.1. L'approximation ZDO.....	24
2.2. Méthode CNDO (complete Neglect of Differential Overlap).....	25
2.3. La méthode INDO.....	30
2.4. L'approximation NDDO.....	32
2.5. La méthode MINDO/3.....	33
2.6. La méthode MNDO.....	35
2.7. La méthode AM1.....	37
2.8. La méthode PM3.....	38
2.9. La méthode SAM1.....	38

2.10. La méthode PM6.....	39
Chapitre 3.....	40
Les méthodes hybrides : ONIOM (QM:MM) ou QM/MM.....	40
3.1. QM/MM.....	41
3.2. ONIOM.....	42
La couverture des liaisons coupées.....	44
PARTIE EXPERIMENTALE.....	47
Chapitre 1.....	47
Les cyclodextrines.....	47
1.1. Presentation Generale Des Cyclodextrine.....	47
1.1.1. Historique.....	47
1.1.2. Caractéristiques structurales et physico-chimiques.....	48
1.1.3. Complexes d'inclusion.....	51
1.1.4. Mis En Œuvre Des Complexes D'inclusion.....	52
1.2. Les chloroéthylnitrososulfamides.....	54
1.2.1. INTRODUCTION.....	54
1.2.2. Définition des agents alkylants.....	55
1.2.3. Mécanisme d'action du 2-chloronitrososulfamide.....	55
Chapitre 2.....	56
Résultats et Analyse.....	56
2.1. Les structures de départ.....	56
2.2. Recherche du minimum global.....	57
2.3. Analyse des résultats.....	58
2.3.1. Résultats de la mécanique moléculaire.....	58
2.3.2. Résultats de la mécanique quantique.....	61
2.4. Optimisation avec la méthode ONIOM.....	64

2.4.1. Première approche.....	64
2.4.2. Deuxième approche	66
CONCLUSION.....	70

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION

Il est connu que la description mathématique de presque la totalité des lois de la chimie sont complètement connues et la seule difficulté réside dans le fait que l'application de ces lois mène à des équations assez difficiles à résoudre, telle que les équations issues de la mécanique quantique. Avant l'arrivée des premiers ordinateurs, les quelques problèmes, tel que celui d'une particule dans une boîte de potentiel, l'oscillateur harmonique, l'atome d'hydrogène, les hydrogénoïdes et les systèmes de symétrie supérieure, ont pu être résolus d'une manière exacte.

L'implantation des programmes informatiques liés à la mécanique quantique sur les ordinateurs a rendu possible le traitement de problèmes plus compliqués notamment les systèmes réels d'intérêt pratique.

La chimie supramoléculaire est parmi les plus actives qui à l'aide des interactions non covalentes peuvent regrouper des molécules en systèmes stables jouant un rôle important dans les processus biologiques. Parmi les plus connus, les systèmes hôte-invité, formés par une molécule de cyclodextrine (molécule hôte) et une molécule invitée.

La limite des procédures expérimentales pour suivre et étudier ce type de système a permis à la chimie théorique d'investir ce domaine et de devenir un outil nécessaire à la compréhension des phénomènes de la chimie supramoléculaire.

Pour de tels systèmes formés de plus de 100 atomes les méthodes de la mécanique moléculaire (MM) et les méthodes semi empiriques (SE) sont largement les plus utilisées eu égard que les méthodes ab initio ou DFT sont très exigeantes en temps de calcul.

Méthode	Taille	Coût	Précision
Semi empirique	300	<u>1</u>	10
H-F ab initio	100	20	5
DFT	100	21	3
Post HF : MP2	50	50	2
CCSD	10	200	<u>1</u>

Toutefois, on sait que MM ne décrit pas exactement les géométries car les effets quantiques sont ignorés par l'approche MM. En plus, les interactions intermoléculaires d'un certain nombre de champs de forces sont réputées être non reproductibles. La technique semi empirique utilise des approximations pour accélérer la résolution des relations de Rothaan et Hall. Ainsi, elle est par nature une méthode quantique et constitue une amélioration par rapport à la méthode MM qui ne prend pas en compte les effets quantiques.

Dans les méthodes semi empiriques des paramètres sont utilisés pour un grand nombre d'intégrales multiélectroniques de façon à reproduire des observations expérimentales.

Par ailleurs ces approximations limitent la précision de la méthode et particulièrement les systèmes omis des procédures de paramétrisation.

Concernant les investigations des systèmes moléculaires larges elles sont limitées par l'effort computationnel fourni et la précision de la méthode.

Ces derniers temps un grand intérêt s'est porté sur les méthodes dites « hybrides » ou des approches différentes avec des précisions variables sont appliquées simultanément sur des parties différentes du système. Elles ont trouvé beaucoup de succès auprès des utilisateurs des systèmes supramoléculaires car le coût computationnel diminue considérablement et le système est considéré en entier sans recourir à des simplifications supplémentaires.

Parmi les méthodes hybrides, les méthodes ONIOM développées par Morokuma et al sont une application spéciale de QM/QM ou QM/MM.

Dans la chimie des systèmes hôte-invité la cyclodextrine joue essentiellement un rôle d'environnement. De ce fait, la méthode ONIOM devient un champ prometteur pour l'étude de ces systèmes.

Cependant, d'après la littérature, il n'y a que très peu de travaux qui ont été réalisés sur ce type de complexation via les méthodes ONIOM. Ceci justifie pleinement notre étude théorique sur la complexation des CENS par la cyclodextrine en utilisant différentes méthodes ONIOM.

Partie Théorique

Chapitre 1

LES MÉTHODES AB INITIO

L'équation de Schrödinger [eq.1] est l'équation fondamentale de la mécanique quantique. Sa forme dépendante du temps est :

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \Psi(r, t) + V(r) \Psi(r, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(r, t)}{\partial t} \quad (1.1)$$

Cette équation représente le déplacement d'une particule sous l'influence d'un potentiel électrostatique d'un noyau en fonction des coordonnées de l'espace et du temps.

Le mouvement de la particule est caractérisé par la fonction d'onde $\Psi(r, t)$ qui n'a pas de sens physique mais c'est plutôt son carré conjugué $|\Psi(r, t)|^2$ qui en possède un, la probabilité de présence de la particule dans un volume donné. Une fois la fonction d'onde déterminée beaucoup de propriétés de la particule peuvent être calculées.

On peut écrire la fonction d'onde dans le cas d'un potentiel électrostatique indépendant du temps, sous la forme :

$$\Psi(r, t) = \psi(r) e^{-iEt/\hbar} \quad (1.2)$$

La séparation de la variable des coordonnées de celle du temps permet de mettre l'équation de Schrödinger indépendante du temps comme suit :

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \psi(r) + V(r) \psi(r) = E \psi(r) \quad (1.3)$$

L'utilisation de l'opérateur de l'énergie du système, \mathcal{H} (Hamiltonien), permet de simplifier l'écriture de cette équation.

$$\mathcal{H} \psi(r) = E \psi(r) \quad (1.4)$$

Malheureusement cette équation ne peut être résolue que pour quelques cas simples et sous certaines conditions, appelées conditions aux limites.

- une particule dans une boîte de potentiel ;
- l'oscillateur harmonique ;
- une particule dans une sphère ;

- l'atome d'hydrogène et les hydrogénoïdes.

Nous allons décrire dans ce chapitre les différentes étapes théoriques qui ont permis de trouver des solutions acceptables à cette équation.

Nous commençons par le cas des hydrogénoïdes. Dans ce type de particules l'énergie potentielle dépend uniquement de la distance entre l'électron et le noyau et l'hamiltonien prendra, donc, la forme suivante :

$$\mathcal{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r} \quad (1.5)$$

Qu'on peut écrire à l'aide des unités atomiques, comme suit :

$$\mathcal{H} = -\frac{1}{2} \nabla^2 - \frac{Z}{r} \quad (1.6)$$

La résolution de cette équation peut être obtenue sans aucun problème (voir un manuel de base de chimie quantique) et les solutions obtenues (en coordonnées sphériques) sont dépendantes de trois nombres quantiques n , l et m . Elles sont généralement écrites sous forme de produit d'une fonction d'onde radiale $R(r)$ et une fonction angulaire (Y_{lm}) .

$$\psi_{nlm}(r, \theta, \phi) = R_{nl}(r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (1.7)$$

La fonction radiale totale est :

$$R_{nl}(r) = \frac{2}{a_0^n} \left(\frac{Z}{a_0} \right)^l \frac{(n-l)!}{(n+l)!} \left(\frac{2Zr}{a_0} \right)^l e^{-Zr/a_0} L_{n-l}^{2l} \left(\frac{2Zr}{a_0} \right) \quad (1.8)$$

$$= \frac{2}{a_0^n} \left(\frac{Z}{a_0} \right)^l \frac{(n-l)!}{(n+l)!} \left(\frac{2Zr}{a_0} \right)^l e^{-Zr/a_0} L_{n-l}^{2l} \left(\frac{2Zr}{a_0} \right) \quad (1.9)$$

Où a_0 est le rayon de Bohr. Le terme entre parenthèse est le facteur de normalisation. En posant $\rho = Zr/a_0$ et l'utilisation des unités atomiques nous obtenons une forme plus simple.

Une série de ces fonctions sont représentées sur le tableau 1.

Tableau (1) : série de fonction radiale totale.

n	l	$R_{nl}(r)$
1	0	$2^{-1/2} (2 - r) e^{-r/2}$
2	0	$2^{-3/2} (1 - r/2) e^{-r/2}$
2	1	$4^{-3/2} r e^{-r/2}$

Quant à la partie angulaire $Y_{lm}(\theta, \phi)$ de la fonction d'onde, elle se met sous forme d'un produit de deux fonctions $P_l^m(\cos \theta)$ et $e^{im\phi}$, qui sont dépendantes respectivement des nombres quantiques (l) et (m).

$$Y_{lm}(\theta, \phi) = P_l^m(\cos \theta) e^{im\phi} \quad (1.10)$$

Les fonctions P_l^m et $e^{im\phi}$ sont données par :

$$P_l^m(x) = \frac{(-1)^m (l-m)!}{(l+m)!} \sqrt{\frac{(2l)!}{2^l l!}} (1-x^2)^{m/2} \frac{d^{l-m}}{dx^{l-m}} P_l(x);$$

$$e^{im\phi} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{im\phi} \quad (1.11)$$

Le terme entre parenthèse est le facteur de normalisation, $P_l^m(x)$ est un membre de séries de fonctions nommée, polynôme de Legendre.

Comme nous l'avons déjà signalé la résolution de l'équation de Schrödinger, pour les atomes polyélectroniques et les molécules, nécessite l'utilisation de quelques approximations.

Tout d'abord nous devons incorporer les spins dans les équations car ils ont été omis dans l'expression générale de l'Hamiltonien.

Une première approximation est utilisée, celle de Born-Oppenheimer, qui consiste à séparer le mouvement des électrons de celui des noyaux et ceci se traduit par :

$$= \left(\frac{1}{2} \right) \left(\frac{1}{2} \right) \quad (1.12)$$

$$= \left(\frac{1}{2} \right) + \left(\frac{1}{2} \right) \quad (1.13)$$

Cette approximation repose sur le fait que la masse du proton est 1836 fois supérieure à celle de l'électron.

La stratégie générale adoptée pour résoudre l'équation de Schrödinger (méthodes ab initio) commence par la définition au préalable de l'Hamiltonien du système puis le choix d'une forme (avec des paramètres variables) de la fonction d'onde.

Enfin, la méthode variationnelle est appliquée pour obtenir la fonction d'onde capable de minimiser l'énergie du système.

L'équation de Schrödinger de départ (4) s'écrit :

$$\mathcal{H} \left(r, R \right) = \left(\frac{1}{2} \right) \left(r, R \right) \quad (1.14)$$

\mathcal{H} : L'hamiltonien électronique ;

$\left(r, R \right)$: La fonction dépend des coordonnées de l'électron et du noyau ;

$\left(\frac{1}{2} \right)$: L'énergie effective qui dépend des coordonnées du noyau.

1.9. Définition de l'Hamiltonien

Pour une molécule contenant n électrons et N noyaux l'Hamiltonien s'écrit :

$$= - \frac{1}{2} - \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \quad (1.15)$$

A vrai dire, c'est le dernier terme qui empêche la séparation de l'équation de Schrödinger en n équations monoélectroniques afin de la résoudre d'une manière exacte.

Tout d'abord l'introduction de la notion de spin transforme la fonction d'onde $\left(r \right)$ représentant l'orbitale en une fonction spin orbitale $\left(r, \sigma \right)$ dépendante des coordonnées r et du spin σ .

1.10. Choix de la fonction d'onde

Pour un système ayant n électrons la fonction d'onde la plus simple prendra une forme d'un produit de spin orbitales, connu sous le nom de produit d'Hartree.

$$= \psi^{(1)} \psi^{(2)} \psi^{(3)} \psi^{(4)} \dots \psi^{(n)}$$

Avec $\psi^{(i)} = \phi_i \alpha_i$, , , (1.16)

$\psi^{(i)}$: Représente la spin orbitale de l'électron i .

Cette forme n'est pas complète car elle ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons. De ce fait, la forme fonctionnelle la plus appropriée de la fonction d'onde, pour un système polyélectronique à couches fermées qui satisfait le principe d'antisymétrie, est la forme d'un déterminant de Slater.

$$= \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \psi^{(1)} & \psi^{(1)} & \dots & \psi^{(1)} \\ \psi^{(2)} & \psi^{(2)} & \dots & \psi^{(2)} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \psi^{(n)} & \psi^{(n)} & \dots & \psi^{(n)} \end{vmatrix} \quad (1.17)$$

La représentation de la fonction d'onde d'une géométrie spécifique comme une combinaison d'orbitales moléculaires constitue une voie courante pour déterminer son énergie.

Ainsi chaque orbitale moléculaire peut être écrite comme la sommation suivante :

$$= \sum_i c_i \psi_i \quad (1.18)$$

La forme de l'Hamiltonien pour un système à N électrons est la suivante :

$$\mathcal{H} = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_i \sum_A \frac{1}{r_{iA}} - \sum_{i < j} \sum_{A < B} \frac{1}{r_{AB}} + \dots \quad (1.19)$$

On utilise les lettres capitales pour représenter les noyaux et les chiffres pour les électrons.

Le déterminant de Slater prend la forme suivante :

$$\begin{pmatrix} (1) & (1) & \dots & (1) \\ (2) & (2) & \dots & (2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ () & () & \dots & () \end{pmatrix} \quad (1.20)$$

Chaque terme dans le déterminant peut être écrit sous la forme :

$$(1) (2) (3) \dots (- 1) () \quad (1.21)$$

Où i, j, k, \dots, u, v sont une série de nombre entier.

1.11. Écriture de l'expression de l'énergie :

Comme souvent est le cas, l'énergie peut être calculée à partir de :

$$= \frac{\int}{\int} \quad (1.22)$$

On peut écrire l'énergie (equ.22) sous forme d'une somme d'interactions qui contribuent à l'énergie électronique du système.

1. L'énergie associée à l'orbitale moléculaire qui est souvent écrite pour un noyau donné :

$$= (1) -\frac{1}{2}\nabla^2 - \frac{Z}{r} (1)dr \quad (1.23)$$

Pour les n électrons dans les n orbitales moléculaires, la contribution à l'énergie totale est :

$$= \sum \quad (1.24)$$

Cette contribution est négative(attraction).

2. Le second terme est relié aux répulsions électrostatiques des paires d'électrons (interaction de Coulomb). Cette interaction entre les spins orbitales est défavorable (positive). Le symbole est utilisé pour représenter cette interaction dont la forme intégrale est la suivante :

$$= \iint (1) (2) - (1) (2) \quad (1.25)$$

L'interaction électrostatique totale entre l'électron dans l'orbitale et les $N-1$ autres électrons correspond à la somme de toutes les intégrales de 1 jusqu'à N en excluant i .

$$\begin{aligned}
 &= \int \int \psi_i^{(1)}(\mathbf{r}_1) \psi_i^{(2)}(\mathbf{r}_2) \frac{1}{r_{12}} \psi_i^{(2)}(\mathbf{r}_2) \psi_i^{(1)}(\mathbf{r}_1) \\
 &\equiv \int \int \psi_i^{(1)}(\mathbf{r}_1) \psi_i^{(1)}(\mathbf{r}_2) \frac{1}{r_{12}} \psi_i^{(2)}(\mathbf{r}_2) \psi_i^{(2)}(\mathbf{r}_1) \quad (1.26)
 \end{aligned}$$

La contribution de Coulomb totale à l'énergie électronique du système est obtenue comme une double sommation sur tous les électrons en faisant attention de comptabiliser chaque interaction une fois :

$$\begin{aligned}
 &= \int \int \psi_i^{(1)}(\mathbf{r}_1) \psi_i^{(1)}(\mathbf{r}_2) \frac{1}{r_{12}} \psi_i^{(2)}(\mathbf{r}_2) \psi_i^{(2)}(\mathbf{r}_1) \\
 &= \quad \quad \quad (1.27)
 \end{aligned}$$

3. L'interaction d'échange : Cette interaction est due à la corrélation entre les mouvements des électrons à spins parallèles et n'a pas d'équivalent en mécanique classique. L'intégrale de l'interaction d'échange prend la forme suivante :

$$= \iint \psi_i^{(1)}(\mathbf{r}_1) \psi_i^{(2)}(\mathbf{r}_2) - \psi_i^{(2)}(\mathbf{r}_1) \psi_i^{(1)}(\mathbf{r}_2) \quad (1.28)$$

L'équation 29 permet de déterminer l'énergie totale d'échange :

$$\begin{aligned}
 &= \int \int \psi_i^{(1)}(\mathbf{r}_1) \psi_i^{(2)}(\mathbf{r}_2) \frac{1}{r_{12}} \psi_i^{(2)}(\mathbf{r}_2) \psi_i^{(1)}(\mathbf{r}_1) \\
 &= \quad \quad \quad (1.29)
 \end{aligned}$$

L'accent sur le compteur i indique que la sommation est seulement sur les électrons de même spin.

Pour le calcul de l'énergie totale du système nous devons prendre en compte l'interaction de Coulomb entre les noyaux qui est calculée à l'aide de la relation de Coulomb suivante :

$$\text{---} \quad (1.30)$$

1.4. Détermination de l'énergie d'un système à couches fermées

Un système à couches fermées représente en général un état fondamental. Les N électrons occupent les $N/2$ orbitales, deux spin orbitales et pour chaque orbitale .

Pour un électron dans l'orbitale moléculaire , il contribue avec une énergie . Pour les $N/2$ orbitales la contribution totale de l'énergie sera :

$$\frac{\quad}{2} \quad (1.31)$$

S'agissant des interactions électron-électron, les interactions entre les orbitales et impliquent quatre électrons. On aura donc quatre types d'interaction dans le sens de Coulomb, donnant ainsi $4J_{ij}$.

Comme l'interaction d'échange est liée uniquement aux dispositions de spins parallèles, donnant au total une contribution d'échange de $-2K_{ij}$.

Enfin il faut rajouter l'interaction entre chaque paire d'électrons dans une même orbitale J_{ij} .

L'énergie totale du système sera, donc, égale à :

$$= 2 \quad + \quad 4 \quad - 2 \quad + \quad (1.32)$$

En sachant que $\epsilon_i = \epsilon_j$ nous aurons :

$$= 2 \frac{\partial \epsilon_i}{\partial c_i} + \frac{\partial \epsilon_j}{\partial c_j} = 0 \quad (1.33)$$

1.5. Les équations de Hartree Fock :

Dans l'état fondamental l'énergie du système est à son minimum. De ce fait la fonction d'onde peut être déterminée à l'aide de la méthode des variations. Cette méthode stipule que l'énergie calculée à partir d'une fonction d'onde d'essai est toujours supérieure à l'énergie réelle et la meilleure fonction d'onde représentative est celle qui possède une énergie minimale. C'est à dire quand sa dérivée devient nulle.

Les équations de Hartree Fock sont obtenues en imposant cette condition à l'expression de l'énergie.

Ce type de problème de contrainte de minimisation peut être résolu en utilisant la méthode des multiplicateurs de Lagrange. Dans cette approche, la dérivée de la fonction à minimiser est ajoutée aux dérivées de la contrainte multipliée par une constante nommée, multiplicateur de Lagrange. La somme sera donc égale à zéro.

$$\frac{\partial \epsilon_i}{\partial c_i} + \lambda \frac{\partial S_{ij}}{\partial c_i} = 0 \quad (1.34)$$

Dans les équations de Hartree Fock, le multiple de Lagrange est égale à :

$$\lambda = -2 \quad (1.35)$$

On aura donc,

$$\frac{\partial \epsilon_i}{\partial c_i} - 2 \frac{\partial S_{ij}}{\partial c_i} = 0 \quad (1.36)$$

En sachant que :

$$\frac{\partial S_{ij}}{\partial c_i} = \int \psi_i \psi_j \quad (1.37)$$

C'est la condition d'ortho normalité qui est écrite en termes d'intégrale de recouvrement, S_{ij} , entre deux orbitales i et j .

A cause du couplage des mouvements électroniques notre intérêt se portera uniquement sur un seul électron dans la spin orbitale se trouvant simultanément dans les champs du noyau et des autres électrons (supposé fixe).

L'opérateur hamiltonien pour l'électron en est composé des termes de cœurs, de coulomb et d'échange.

Le résultat peut être écrit sous la forme d'équation intégral-différentielle.

$$\begin{aligned}
 & -\frac{1}{2}\nabla^2 - \frac{Z}{r} \quad (1) + \quad (2) \quad (2) \frac{1}{r_{12}} \quad (1) \\
 & - \quad (2) \quad (2) \quad (1) \\
 & = \quad (1) \quad (1.38)
 \end{aligned}$$

Cette expression peut être simplifiée avec l'utilisation des opérateurs, ainsi :

L'opérateur hamiltonien du cœur, $\mathcal{H} \quad (1)$:

$$\mathcal{H} \quad (1) = -\frac{1}{2}\nabla^2 - \frac{Z}{r} \quad (1.39)$$

L'opérateur de Coulomb, $\quad (1)$:

$$\quad (1) = \int \quad (2) \frac{1}{r_{12}} \quad (2) \quad (1) \quad (1.40)$$

Cet opérateur correspond au potentiel moyen causé par l'électron en .

L'opérateur d'échange $\quad (1)$

$$\quad (1) \quad (1) = \int \quad (2) \frac{1}{r_{12}} \quad (2) \quad (1) \quad (1) \quad (1.41)$$

L'équation en fonction des opérateurs :

$$\mathcal{H} \Psi^{(1)} = \sum_{\neq 1} \mathcal{H} \Psi^{(1)} - \mathcal{H} \Psi^{(1)} = \mathcal{H} \Psi^{(1)} \quad (1.42)$$

Du faite que

$$[\mathcal{H} - \epsilon] \Psi^{(1)} = 0 \quad (1.43)$$

L'équation 42 peut être écrite :

$$\mathcal{H} \Psi^{(1)} + \mathcal{H} \Psi^{(1)} - \mathcal{H} \Psi^{(1)} = \mathcal{H} \Psi^{(1)} \quad (1.44)$$

En posant :

$$\Psi^{(1)} = \mathcal{H} \Psi^{(1)} + \mathcal{H} \Psi^{(1)} - \mathcal{H} \Psi^{(1)} \quad (1.45)$$

$\Psi^{(1)}$: est l'opérateur de Fock, on aura $\Psi^{(1)} = \sum$

Pour un système à couches complètes l'opérateur de Fock aura la forme suivante :

$$\mathcal{H} \Psi^{(1)} = \mathcal{H} \Psi^{(1)} + \frac{1}{2} \mathcal{H} \Psi^{(1)} - \mathcal{H} \Psi^{(1)} \quad (1.46)$$

L'opérateur de Fock monoélectronique est l'hamiltonien effectif d'un électron pour un système polyélectronique.

Avec une série de manipulations mathématiques on obtient les équations de Hartree Fock sous la forme standard aux valeurs propres :

$$= \quad (1.47)$$

Une approche itérative nommée méthode de champs auto cohérent (SCF : self consistent field) est utilisée pour résoudre les équations de Hartree Fock.

En premier, un jeu de solutions d'essais à l'équation de Hartree Fock HF est obtenu par des méthodes spécifiques et qui sont utilisées pour calculer les intégrales de Coulomb et d'échange. Ensuite la résolution des équations de Hartree Fock nous donne un nouveau jeu d'orbitales qui seront utilisées dans l'itération suivante. Ainsi, la méthode SCF donne graduellement des solutions individuelles affinées, celles qui correspondent aux énergies les plus basses jusqu'au point où les valeurs obtenues restent inchangées pour tous les électrons. On dira alors que le système a convergé.

1.6. Choix des fonctions d'essais:

Les fonctions d'ondes de l'atome d'hydrogène et d'hydrogénoïdes ne sont pas convenables pour être utilisées pour les calculs des orbitales moléculaires à cause de leur forme fonctionnelle compliquée. Slater suggéra une forme analytique plus simple pour les fonctions radiales :

$$R(r) = (2Z)^{-l} [(2Zr)^l]^{-1} \quad (1.48)$$

Les fonctions sont connues universellement comme les orbitales de type Slater (STOs) (Slater Type Orbitals).

Pour résoudre les équations de Hartree Fock on adopte les méthodes alternatives telle que l'écriture de chaque spinorbitale comme une combinaison linéaire d'orbitales à seul électron.

$$\psi = \sum c_i \phi_i \quad (1.49)$$

Les orbitales à un seul électron ϕ_i , sont nommées les fonctions de base et souvent elles correspondent aux orbitales atomiques.

En accord avec la théorie des variations nous recherchons un jeu de coefficients c_i qui minimise l'énergie du système.

$$\frac{\delta E}{\delta c_i} = 0$$

1.7. Les équations de Roothaan Hall pour un système à couches complètes

Roothaan et Hall expriment l'équation sous une forme matricielle qui est résolu d'une manière standard.

L'énergie pour un système à couches fermées :

$$E = 2 \int \psi^2 + \frac{1}{2} \int \psi^2 - \dots \quad (1.50)$$

L'opérateur de Fock correspondante est :

$$F(1) = \mathcal{H}(1) + \frac{1}{2} \int \psi^2(1) - \dots \quad (1.51)$$

Nous introduisons l'expression des orbitales atomiques pour les orbitales ..

$$\psi(1) = \sum c_{1i} \phi_i(1)$$

$$F(1) \psi(1) = E \psi(1) \quad (1.52)$$

En multipliant par puis l'intégration donnera :

$$\int \psi(1) F(1) \psi(1) = E \int \psi^2(1) \quad (1.53)$$

$\int \psi(1) \psi(1) = S$ L'intégrale de recouvrement.

$\int \psi(1) F(1) \psi(1) = F$ L'intégrale de la matrice de Fock.

$$F - \frac{1}{2} \nabla^2 - \frac{1}{r} \psi(1) = E \psi(1) \quad (1.54)$$

Ainsi donc, les éléments de la matrice de Fock pour un système à couches fermées peuvent être exprimés comme suit :

$$\begin{aligned}
&= \int \int \psi_i^*(\mathbf{r}_1) \mathcal{H}(\mathbf{r}_1) \psi_i(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 \\
&+ \frac{1}{2} \sum_{i,j} \int \int \psi_i^*(\mathbf{r}_1) \psi_j(\mathbf{r}_1) \psi_j^*(\mathbf{r}_2) \psi_i(\mathbf{r}_2) \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 - \sum_{i,j} \int \int \psi_i^*(\mathbf{r}_1) \psi_j(\mathbf{r}_2) \psi_j^*(\mathbf{r}_1) \psi_i(\mathbf{r}_2) \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (1.55)
\end{aligned}$$

Les éléments de la matrice de Fock peuvent être écrits comme la somme des contributions de cœur et des interactions de coulomb et d'échange.

La contribution du cœur :

$$\begin{aligned}
\int \int \psi_i^*(\mathbf{r}_1) \mathcal{H}(\mathbf{r}_1) \psi_i(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 &= \int \int \psi_i^*(\mathbf{r}_1) \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 - \frac{Z}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{R}|} \right) \psi_i(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 \\
&= \mathcal{H}_{ii} \quad (1.56)
\end{aligned}$$

Les intégrales de la contribution de cœur implique un calcul sur des fonctions de bases di centriques (dépendant de \mathbf{R} et centrée sur le même atome ou non). De ce fait, chaque élément H_{ii} (cœur ii) peut être calculé comme la somme des intégrales des énergies cinétique et potentielle correspondantes dans l'hamiltonien mono électronique.

La contribution de Coulomb et d'échange dans les éléments de la matrice de Fock F_{pq} sont données par :

$$\begin{aligned}
&F_{pq} = \int \int \psi_p^*(\mathbf{r}_1) \psi_q(\mathbf{r}_1) \psi_q^*(\mathbf{r}_2) \psi_p(\mathbf{r}_2) \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 - \int \int \psi_p^*(\mathbf{r}_1) \psi_q(\mathbf{r}_2) \psi_q^*(\mathbf{r}_1) \psi_p(\mathbf{r}_2) \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (1.57)
\end{aligned}$$

En rappel que l'opérateur de Coulomb $\frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|}$ à cause de l'interaction avec la spin orbitale est donnée par :

$$\frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} = \int \frac{d\mathbf{r}_3}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_3| |\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_2|} \quad (1.58)$$

Nous avons besoin d'écrire chaque une des deux occurrences de la spin orbitale dans cette intégrale avec les termes des combinaisons linéaires appropriées de fonction de bases.

$$(1) = (2) \frac{1}{2} \quad (2) \quad (1.59)$$

(Nous avons utilisé les indices s et r pour les fonctions de bases). Pareillement, la contribution d'échange peut être écrite :

$$(1) (1) = (2) \frac{1}{2} \quad (2) \quad (1.60)$$

On aura,

$$= \frac{1}{2} \left[\begin{array}{cccc} 2 & (1) & (1) \frac{1}{2} & (2) & (2) \\ - & (1) & (1) \frac{1}{2} & (2) & (2) \end{array} \right] \equiv [2(\ / \) - (\ / \)] \quad (1.61)$$

Nous notons que les intégrales à deux électrons peuvent donner lieu à quatre fonctions de bases différentes (r, s, p, q) qui sont localisées sur quatre centres différents.

L'utilisation de la matrice de densité de charge simplifiée les équations, ces éléments sont définies:

$$= 2 \quad = 2 \quad (1.62)$$

On note que les sommations sont sur les $N/2$ orbitales occupées. D'autres propriétés peuvent être calculées à partir de la matrice de densité telle que l'énergie électronique par exemple :

$$= \frac{1}{2} \mathcal{H} + \quad (1.63)$$

La densité électronique au point r peut être aussi exprimée avec les termes de la matrice de densité:

$$(\) = (\) (\) \quad (1.64)$$

L'expression pour chaque élément F_{pq} de la matrice de Fock pour un système à couches fermées de N électrons devient donc :

$$= \mathcal{H} + \left(\ / \right) - \frac{1}{2} \left(\ / \right) \quad (1.64)$$

Ceci est la forme standard de la matrice de Fock dans les équations de Roothaan-Hall.

1.8. Résolution des équations de Roothaan-Hall

La matrice de Fock est une matrice carrée $K \times K$. Les équations de Roothaan-Hall par convention sont écrites sous la forme de :

$$= \quad (1.66)$$

C se sont les coefficients c_{qi}

$$= \begin{matrix} \dots \\ \dots \\ \vdots \\ \dots \end{matrix} \begin{matrix} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{matrix} \begin{matrix} \dots \\ \dots \\ \vdots \\ \dots \end{matrix} \quad (1.67)$$

E est une matrice diagonale ou ces éléments sont les énergies des orbitales. Il faut noter que les parties droite et gauche de l'équation précédente dépendent toutes les deux des coefficients C_{qi} . Ce qui nous amène à utiliser une méthode itérative pour sa solution. L'Hamiltonien monoélectronique H_{pq} qui ne dépend pas des coefficients reste constant pendant le calcul et par contre les contributions de Coulomb et d'échange du faite qu'elles dépendent des coefficients C_{qi} , varient pendant le calcul.

Les intégrales individuelles biélectronique $\langle rs/pq \rangle$ sont cependant constantes pendant le calcul. Elles sont calculées puis stockées pour des utilisations ultérieures. Quelques manipulations mathématiques sont nécessaires pour résoudre les équations de Roothaan et Hall.

Ainsi les deux parties sont multipliées par la matrice $S^{-1/2}$.

$$F' C' = F C \quad (1.68)$$

L'insertion de la matrice unité sous la forme $S^{-1/2} S^{1/2}$

$$F' C' S^{-1/2} S^{1/2} = F C S^{-1/2} S^{1/2} \quad (1.69)$$

En posant $F'' = F' C' S^{-1/2}$ et $C'' = C S^{1/2}$ (1.70)

On aura $F'' C'' = F C$ (1.71)

L'équation matricielle $F'' C'' = F C$ peut être résolue en utilisant les méthodes standards, seulement une solution existe si le déterminant $F'' - E$ égal à zéro. Dans les cas simples, ceci peut être réalisé en multipliant en dehors du déterminant pour avoir un polynôme (l'équation séculaire) ou les valeurs propres sont les valeurs propres $3i$, mais pour les grandes matrices des approches pratiques impliquant la diagonalisation de F'' . la matrice des coefficients, C'' sont les valeurs propres de F'' . Les coefficients de la fonction de base peuvent donc être obtenus à partir de C'' en utilisant $C = S^{-1/2} C''$.

Les étapes nécessaires pour résoudre les équations de Roothaan Hall sont résumées ci-dessous :

1. Le calcul des intégrales pour former la matrice de Fock, F
2. Le calcul de la matrice de recouvrement, S
3. Diagonalisation de S
4. Former $S^{-1/2}$
5. Calcul de matrice de densité initiale, P
6. Former la matrice de Fock en utilisant les intégrales et la matrice de densité, F

7. Former $F' = S^{-1/2} F S^{-1/2}$
8. Résoudre l'équation $(F' - EI) = 0$ pour avoir les valeurs propres E et les vecteurs propres C' .
9. Calculer les coefficients des orbitales moléculaires, C à partir de $C = S^{-1/2} C'$.
10. Calculer une nouvelle matrice de densité P à partir de l'étape 6 en utilisant une nouvelle matrice de densité, P .

Cette procédure exige un jeu de fonctions d'essais de la matrice de densité. L'approche la plus simple est l'utilisation d'une matrice nulle, qui correspond à négliger tous les termes électron-électron. Ce qui mène dès fois à des problèmes de convergence. Ceci peut être évité si un petit niveau de théorie (semi empirique ou Huckel étendue) est utilisé pour fournir les fonctions d'essais. D'ailleurs, un meilleur jeu de fonction peut permettre de réaliser le calcul un peu plus rapidement.

Le résultat de calcul Hartree Fock est un jeu de K orbitales moléculaires, où K est le nombre de fonctions de base. Les N électrons sont donc distribués dans des orbitales en respectant le principe Aufbau, 02 électrons par orbitale, à partir de l'orbitale de l'énergie minimale.

Le reste des orbitales ne contenant pas d'électrons, ces orbitales sont nommées les orbitales virtuelles. Les configurations électroniques alternatives peuvent être générées par l'excitation des électrons des orbitales occupées aux orbitales virtuelles.

Le calcul HF fournit le jeu des énergies des orbitales, ϵ_i . L'énergie d'un électron dans la spin orbitale est calculée en additionnant l'interaction du cœur H_{ii} aux interactions de Coulomb et d'échange avec les autres électrons dans le système.

$$= \mathcal{H} + \frac{1}{2} - \quad (1.72)$$

L'énergie électronique totale de l'état fondamental est donnée par :

$$= 2 \mathcal{H} + \frac{1}{2} - \quad (1.73)$$

Cependant l'énergie totale n'est pas égale à la somme des énergies individuelles des orbitales mais elle est calculées comme suit :

$$= \frac{1}{2} \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) \quad (1.74)$$

La raison de cette anomalie est que les énergies des orbitales individuelles incluant les contributions des interactions entre l'électron et tous les noyaux en plus des autres électrons du système.

Les interactions de Coulomb et d'échange entre paires d'électrons sont cependant comptées deux fois quand nous sommes les énergies des orbitales individuelles.

Chapitre 2

LES MÉTHODES SEMI EMPIRIQUE

C'est le calcul des intégrales qui prend beaucoup de temps dans les méthodes ab initio ce qui les rend très coûteuses en temps de calcul. Prenons le cas d'une molécule possédant 100 atomes lourds (C, N, O,...) le traitement ab initio exige une vingtaine de fonctions atomiques pour un atome, soit au moins 2000 fonctions pour construire la matrice de Fock (2000 X 2000) dont il faut trouver itérativement les vecteurs propres. Pis encore, ces 2000 fonctions atomiques conduisent au calcul de $(2000)^4$ intégrales bi-électroniques nécessaires à la construction de la matrice de Fock.

De ce fait la réduction du nombre de ces intégrales sera un moyen efficace de réduire ce temps. Ceci est réalisé dans les méthodes semi empiriques par le remplacement de beaucoup d'intégrales par des paramètres expérimentaux.

Intégrales	Ab initio	MNDO	INDO	CNDO
	Base minimale			
1 centre	368	173	26	11
2 centres	6652	568	55	55
3, 4 centres	31206	0	0	0

* Nombre d'intégrales calculées pour le propane

La première méthode semi empirique, est la méthode de Huckel qui existe en plusieurs versions. Elle repose sur une considération trop exagérée ou toutes les intégrales bi-électroniques sont négligées. Bien qu'elles soient toujours implantées dans les programmes de calculs, les méthodes de Huckel sont rarement utilisées.

Les méthodes semi empiriques sont fondées sur deux types d'approximations : La première, nommée, le recouvrement différentiel nul (Zero Differential Overlap) (ZDO), consiste à négliger tout les recouvrements entre les paires d'orbitales différentes. Par contre le recouvrement différentiel est négligé seulement lorsque la fonction de base est centrée sur

deux atomes différents dans la deuxième approximation, nommée NDDO (neglect diatomic differential overlap).

En plus des approximations citées ci-dessus toutes les méthodes semi empiriques possèdent également les approximations communes suivantes :

1. les électrons du cœur sont gelés et seuls les électrons de valence sont traités.

$$= + \quad (2.1)$$

1. les fonctions de bases sont des orbitales de type Slater ;
2. les intégrales de recouvrement sont négligées $S_{ij} = \delta_{ij}$;
3. les intégrales calculées (mono ou bi électronique) sont déterminées à partir des valeurs expérimentales (spectrales, des résultats expérimentaux). Par exemple, Pople a proposé que les éléments diagonaux de la partie monoélectronique de l'Hamiltonien du cœur soit la demi-somme du potentiel d'ionisation et de l'affinité électronique ;
4. les termes non diagonaux de la partie monoélectronique de l'hamiltonien (Hamiltonien de cœur) sont supposés proportionnels aux b_{ij} ;
5. toutes les intégrales biélectroniques, à 3 ou 4 centres sont négligées. D'ailleurs, beaucoup d'intégrales à 1 ou 2 centres sont également négligées.

Les équations nécessaires à un calcul semi empirique sont ceux obtenues par Hartree Fock : $FC = SCE$

$$= + \left(\frac{\partial}{\partial r} \right) - \frac{1}{2} \left(\frac{\partial}{\partial R} \right) \quad (2.2)$$

Avec,

$$\frac{\partial}{\partial r} = 2$$

$$= (1) - \frac{1}{2} \nabla - \frac{Z}{|r - R|} \quad (1)$$

Dans les méthodes semi empiriques on résout plutôt l'équation, $FC = CE$, car la matrice S est égale à la matrice identité.

Nous allons, au cours de ce chapitre, développer les lois basées sur les approximations ZDO et NDDO.

2.1. l'approximation ZDO:

Au départ c'est une méthode créée par les 3P (Pariser, Parr ET Pople) pour prédire les spectres électroniques complets des systèmes aromatiques ou la séparation entre singulet et triplet n'étant pas observé en calcul EHT. Puis elle a été généralisée pour tous les électrons de valence et pas uniquement les électrons π . Dans cette méthode on considère le recouvrement entre les paires d'orbitales différentes est égal zéro.

$$= 0 \quad (2.3)$$

$$= \frac{(1)}{(1)} \equiv \begin{matrix} 0 & \neq \\ 1 & \neq \end{matrix} \quad (2.4)$$

Si on applique l'approximation ZDO à l'intégrale de répulsion à deux électrons (pq/rs), on aura :

$$\langle \quad | \quad \rangle = 0 \quad \neq \quad / \quad \neq \quad (2.5)$$

Qu'on peut écrire à l'aide des deltas de Kronecker

$$\langle \quad | \quad \rangle = \langle \quad | \quad \rangle \quad (2.6)$$

On peut voir directement que toutes les intégrales à trois, quatre centres sont nulles dans l'approximation ZDO.

Si l'approximation ZDO est appliquée à toutes les paires d'orbitales pour une molécule à couches complètes, l'équation de Hartree Fock se simplifiée considérablement et les éléments de sa matrice seront égaux:

Pour $p = q$

$$= \quad + \quad \left(\quad / \quad \right) - \frac{1}{2} \quad \left(\quad / \quad \right) \quad (2.7)$$

La sommation est réalisée par rapport à r ($r=p$ inclus) et les termes avec (pp/pp) peuvent être séparés :

$$= \frac{1}{2} \left(\int \int \right) + \left(\int \int \right) \quad (2.8)$$

Pour $p \neq q$

$$= - - \left(\int \int \right) \quad (2.9)$$

2.2. Méthode CNDO (complete Neglect of Differential Overlap)

Elle est le premier prototype des méthodes basées sur l'approximation ZDO où la plupart des intégrales bi-électroniques sont négligées. Seules les intégrales bi-électroniques de type (pp / rr) sont conservées. Les intégrales bi-électroniques (pp/rr) dans le cas où p et r sont sur des atomes différents A et B , sont égales à un paramètre γ_{AB} qui dépend seulement de la nature des atomes A et B et de la distance internucléaire et non du type de l'orbitale. Le paramètre γ_{AB} peut être perçu comme une moyenne de la répulsion électrostatique entre un électron sur un atome A et un électron sur un atome B . Quand les deux orbitales atomiques sont sur un même atome A le paramètre est écrit γ_{AA} et représente la moyenne de répulsion électrostatique entre deux électrons sur un même atome A . Avec cette approximation nous pouvons diviser les éléments de la matrice de Fock en trois groupes :

F_{pp} (éléments diagonaux)

F_{pq} (p et q sont des atomes différents)

F_{pq} (u et v sont sur le même atome).

Pour obtenir F_{pp} , nous substituons γ_{AB} dans les intégrales bi-électroniques (pp/rr) quand p et r sont sur des atomes différents et par γ_{AA} quand p et r sont sur le même atome dans la matrice de Fock .

$$= + \left(\int \int \right) - \frac{1}{2} \left(\int \int \right) + \left(\int \int \right) \quad (2.10)$$

$$= - - \left(\int \int \right) \quad p \text{ et } q \text{ sur le même atome } A \text{ et } B \quad (2.11)$$

$$= - - \left(\int \int \right) \quad p \text{ et } q \text{ sur des atomes différente} \quad (2.12)$$

L'équation n'est pas homogène, impliquant des sommes sur A et d'autres sur B . Ceci est simplifié généralement avec l'utilisation de P_{AA} , la densité électronique totale sur l'atome A :

$$= \quad (2.13)$$

Une équation similaire est introduite pour l'atome B , nous aurons donc F_{pp} :

$$= + -\frac{1}{2} + \quad (2.14)$$

Les expressions de l'Hamiltonien du cœur, H_{pp} et H_{pq} , correspondent aux mouvements des électrons dans le champ du noyau père et des autres noyaux. Dans les méthodes semi empiriques les électrons du cœur sont englobés dans le noyau et entraînent par conséquence une modification des charges nucléaires.

Dans CNDO l'hamiltonien H_{pp} est séparé en deux, une intégrale comprenant l'atome sur lequel est localisé (A) et tous les autres. Ainsi,

$$= -\sum \quad (2.15)$$

Ou

$$= -\frac{1}{2}\nabla - \frac{Z}{|r - R|}$$

$$\text{et} \quad = \quad (2.16)$$

U_{pp} : est l'énergie de l'orbitale u dans le champ du noyau A et les électrons du cœur.

$-V_{AB}$: est l'énergie de l'électron dans le champ des autres noyaux (B). Pour rester cohérent avec la voie avec laquelle les intégrales bi-électroniques sont traitées, le terme

$$\quad (2.17)$$

Doit être le même pour tous les orbitales p sur l'atome A . (ie : V_{ab} représente l'énergie d'interaction entre n'importe quel électron dans une orbitale sur un atome A avec le cœur de l'atome B).

Quand r et R toutes les deux sont sur le même atome, A . dans ce cas H_{pq} est égale à :

$$= -\frac{1}{2}\nabla^2 - \frac{Z}{|r - R|} - \frac{Z}{|r - R|} \quad (2.18)$$

$$= -\frac{Z}{|r - R|} \quad (2.19)$$

Comme r et R sont sur le même atome, U_{pq} est égale à zéro cause de l'orthogonalité des orbitales atomiques.

Le terme : $\frac{1}{|r - R|}$ est égale à zéro en accord avec l'approximation ZDO.

Ainsi H_{pq} en CNDO est égale à zéro. Ainsi H_{pq} en CNDO est égale à zéro. Enfin, si r et R sont sur deux atomes différents (A et B), nous pouvons écrire que,

$$= -\frac{1}{2}\nabla^2 - \frac{Z}{|r - R|} - \frac{Z}{|r - R|} - \frac{Z}{|r - R|} \quad (2.20)$$

Le second terme correspond à l'interaction de distribution avec l'atome C ($\neq A, B$). Ces interactions sont ignorées. La 1^{ère} partie (les intégrales de résonance communément écrites β_{pq}) n'est pas l'objet d'approximation ZDO, car c'est la cause principale de la liaison. En CNDO, l'intégrale de résonance est proportionnelle à l'intégrale de recouvrement, S_{pq} :

$$= \quad (2.21)$$

Ou est un paramètre qui dépend de la nature des atomes A et B . Avec ces approximations les éléments de la matrice de Fock deviennent :

$$= + + -\frac{1}{2} + \quad (2.22)$$

$$= - - , p \text{ et } q \text{ sont sur la même atome } A \quad (2.23)$$

$$= 0 -\frac{1}{2} , p \text{ sur } A \text{ et } q \text{ sur } B \quad (2.24)$$

Pour réaliser un calcul CNDO, il faut :

$S_{pq}, U_{pp}, V_{AB},$, et le paramètre de liaison bab .

On utilise les orbitales de type de Slater pour la couche de valence avec un exposant choisi selon les règles de Slater (à l'exception de l'hydrogène ou l'exposant est 1.2). Ainsi l'ensemble de base comprend 1s pour l'hydrogène et 2s, 2px, 2py, 2pz pour la 1^{ère} ligne des éléments.

L'intégrale de recouvrement, S_{pq} , est calculée explicitement (le recouvrement entre deux fonctions de bases sur le même atome est bien sure, égale à zéro avec les bases s et p).

L'intégrale du paramètre de répulsion électronique est calculée en utilisant les fonctions de valence sur deux atomes A et B :

$$= \int \int , (1) , (1) - , (2) , (2) \quad (2.25)$$

Afin d'éviter les problèmes associés aux axes le choix s'est porté sur les orbitales s d'une symétrie sphérique.

L'Hamiltonien du cœur n'est pas calculé mais obtenus à partir des énergies d'ionisation expérimentales. Il est important de distinguer entre les orbitales s et p dans la

couche de valence (ie : les orbitales $2s$ et $2p$ pour la 1^{ère} ligne des éléments et sans expliciter les électrons du cœur qui est difficile à atteindre).

Les intégrales de résonance K_{AB} , sont obtenues à partir des valeurs empiriques des simples atomes :

$$K_{AB} = -(\alpha_A + \alpha_B) \quad (2.26)$$

Les valeurs α_A sont choisies par un ajustement de calculs ab initio sur des molécules diatomiques en utilisant des bases minimales

L'interaction des électrons du cœur, est calculé comme l'interaction entre un électron dans une orbitale de valence s sur un atome A avec le cœur nucléaire de l'atome B

$$K_{AB} = \int \psi_A^*(\mathbf{r}) \frac{1}{r_{AB}} \psi_B(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.27)$$

La CNDO est reconnu comme la 1^{ère} méthode semi empirique. Cependant quelques imperfections et limites surtout dans la 1^{ère} version originale introduite par Pople en 1965, on peut citer notamment.

1. deux atomes neutres montrent une certaine attraction s'ils sont séparés par plusieurs angströms, ce qui est totalement erroné.
2. les distances d'équilibres pour deux atomes prédites sont courtes.
3. les énergies de dissociations sont élevées

Les effets sont dus essentiellement à la pénétration des électrons d'un atome dans la couche de valence de l'autre atome ce qui entraîne une attraction nucléaire.

L'effet de la pénétration est quantifié explicitement comme suit :

La charge nette sur un atome B est égale à la différence entre la charge du noyau et la densité électronique totale(Q_B) :

$$Q_B = Z_B - N_B \quad (2.28)$$

Si maintenant nous substituons pour $P_{BB} = (Z_B - N_B)$ dans les élément diagonaux de la matrice de Fock, nous aurons l'équation suivante :

$$= + -\frac{1}{2} + [- + (-)] \quad (2.29)$$

La quantité $-$ est la constitution de la charge totale sur l'atome B, ceci sera égale à zéro si la charge atomique est remplacée exactement par la densité électronique. $-$ Est nommée l'intégrale de la pénétration.

C'est cette contribution qui cause les anomalies dans les résultats pour deux atomes neutre séparées d'une grande distance. Dans la CNDO/2, cet effet a diminué en posant :

$$= \quad (2.30)$$

L'Hamiltonien du cœur U_{pp} a été défini à l'aide de l'énergie d'ionisation et de l'affinité électronique.

2.3. La méthode INDO

Dans la méthode CNDO les interactions liées aux spins des électrons sont ignorées surtout si elles sont sur le même atome,

$$(|) = 0 \quad (2.31)$$

$$(|) \text{ et } (|) \text{ sont égale à } \quad (2.32)$$

Le modèle INDO inclus le recouvrement monoatomique différentiel pour les intégrales à un centre (ie. Les intégrales impliquant les fonctions de base sur un même atome). ceci permettrait d'avoir une interaction faible entre deux électrons avec des spins parallèles par rapport à l'interaction entre deux électrons avec des spins anti parallèle. C'est la raison pour laquelle les éléments de matrice de Fock sont souvent écrits explicitement avec le spin spécifié .

Les éléments F_{pp} et F_{pq} (quand p et q sont centrées sur l'atome A) change de valeur par rapport à ceux de CNDO/2 comme suit :

$$= + [(|) - (|)] / /$$

$$+ (+) \quad (2.33)$$

$$= + \left[\begin{array}{c} (|) \\ / / \\ - (|) \end{array} \right] , \quad (2.34)$$

Dans l'équation nous avons inclus l'approximation CNDO/2, $V_{AB}=Z_B$.

L'élément de la matrice F_{pq} , quand p et q sont sur des atomes différentes, est la même comme dans CNDO/2

$$= - \quad 0 + \quad 0 \quad - \quad (2.35)$$

Dans un système à couche complètes, $U_{pq} = 1/2$ les éléments de la matrice de Fock obtenus en utilisant cette substitution.

Si la base utilisée comprend les orbitales s et p plusieurs intégrales à un centre incluses dans INDO seront égales à zéro, comme sont les éléments du cœur U_{qp} .

Spécifiquement, seulement les intégrales suivants à un centre, deux électrons sont non nulles, (pp/pp) , (pp/qq) , (pq/pq) . Les éléments de la matrice de Fock qui sont affectés peuvent donc être obtenus avec:

$$= + \left(| \right) - \frac{1}{2} \left(| \right) + \left(- \right) \quad (2.36)$$

$$= - \left(| \right) - - \left(| \right) \quad p \text{ et } q \text{ sur } A \quad (2.37)$$

Quelques intégrales à un centre, deux électrons en INDO sont des paramètres semi empirique obtenus par ajustement de données de spectroscopie atomique

L'intégrale du cœur U_{pp} est obtenue d'une manière légèrement différente que celle de la CNDO/2, en tenant compte de nouvelles configurations électronique. La méthode

INDO exige un peu plus de temps computationnel et permet une distribution des états avec des multiplicités différentes.

2.4. L'approximation NDDO

Dans cette approximation on néglige seulement le recouvrement différentiel entre les orbitales atomiques sur les atomes différents. Ainsi, toutes les intégrales à deux électrons, deux centres de forme (pq/rs) , ou p et q sont sur le même atome sont traitées par le calcul.

Les éléments de la matrice deviennent :

$$\begin{aligned}
 &= \sum_{\mu, \nu} + \sum_{\mu, \nu} (\mu | \nu) - \frac{1}{2} (\mu | \nu) \\
 &\quad + \sum_{\mu, \nu} (\mu | \nu) \tag{2.38}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= \sum_{\mu, \nu} + \sum_{\mu, \nu} (\mu | \nu) - \frac{1}{2} (\mu | \nu) \\
 &\quad + \sum_{\mu, \nu} (\mu | \nu) \tag{2.39}
 \end{aligned}$$

$$= -\frac{1}{2} \sum_{\mu, \nu} (\mu | \nu) \tag{2.40}$$

L'utilisation d'un ensemble de bases s et p assure donne un meilleur aspect aux équations.

$$\begin{aligned}
 &= \sum_{\mu} + \sum_{\mu, \nu} (\mu | \nu) - \frac{1}{2} (\mu | \nu) \\
 &\quad + \sum_{\mu, \nu} (\mu | \nu) \tag{2.41}
 \end{aligned}$$

$$= +\frac{3}{2} \sum_{\mu} (\mu | \mu) - \frac{1}{2} \sum_{\mu, \nu} (\mu | \nu)$$

$$+ \frac{(\dots)}{\dots} \quad (2.42)$$

2.5. La méthode MINDO/3

Toutes les méthodes déjà décrites ne sont presque plus utilisées à cause essentiellement d'une faible paramétrisation basée sur les calculs *ab initio* de bas niveau et d'une faiblesse des algorithmes d'optimisation de géométrie.

Avec la MINDO/3 (INDO modifiée) les méthodes semi empiriques sont redevenues plus fiables. Elle diffère de l'INDO par la façon dont elle a été paramétrisée avec l'utilisation beaucoup de données expérimentales et des algorithmes d'optimisation plus sophistiqués.

MINDO/3 utilise un jeu de *s,p*. Les éléments de la matrice de Fock sont obtenus à l'aide :

$$= \frac{(\dots)}{\dots} + \frac{(\dots)}{\dots} - \frac{1}{2} (\dots) + (\dots) \quad (2.43)$$

$$= \dots (\dots), \quad \hat{e} \quad (2.44)$$

$$= \dots (\dots) = \dots \quad (2.45)$$

Les intégrales de répulsion à deux centres sont calculées en utilisant la fonction suivante :

$$= \frac{2}{2 + \frac{1}{4} \frac{2}{\dots} + \frac{2}{\dots} 2^{1/2}} \quad (2.46)$$

\bar{r} est la moyenne des intégrales deux électrons sur un centre \bar{r} sur l'atome A (ie : $\bar{r} = (pp/qq)$) et \bar{r} est la moyenne équivalente pour l'atome B. Cette fonction apparente complexe de \bar{r} est en effet simple, de telle manière qu'on peut dire que R_{ab} tend vers l'expression de Coulomb $1/\bar{r}$ et comme R_{ab} tend vers zéro autour de la moyenne des intégrales à un centre pour les deux atomes. Les intégrales du cœur H_{pq} monoélectronique à deux centres sont données en MINDO/3 par :

$$= + \quad (2.47)$$

S_{pq} : l'intégrale de recouvrement, I_p et I_q sont potentiels d'ionisations pour les orbitales appropriées et est le paramètre dépendant des atomes A et B .

L'interaction cœur-cœur entre un pair de noyau est souvent différente en MINDO/3 par rapport à CNDO/2

$$\text{De :} \quad = \text{---} \quad \text{à} \quad = \quad (2.48)$$

En effet cette correction assure le comportement correct à grand distances, en revanche quand les deux noyaux s'approchent l'un de l'autre l'effet d'écran n'est pas pris en compte malgré l'augmentation du nombre d'électrons du cœur.

Comme la distance tend vers zéro la répulsion cœur-cœur peut être décrite par la loi de coulomb. Ceci est réalisé en posant l'interaction cœur -cœur comme fonction des intégrales de répulsion :

$$= + \text{---} - \quad (- \quad) \quad (2.49)$$

: Un paramètre dépendant sur les atomes A et B . pour la détermination des liaisons OH et NH une équation plus performante est utilisée :

$$= + \text{---} - \quad (- \quad) \quad (2.50)$$

Les paramètres sont obtenus d'une manière différente par rapport aux autres méthodes déjà décrites. Quelques paramètres qui sont fixes dans CNDO, INDO et NDDO elles sont variables en MINDO/3. (Par exemple les exposants sur les orbitales atomiques de Slater peuvent variés).

U_{pp} et sont aussi considérées comme variables. Une autre différence importante dans la paramétrisation MINDO/3 est l'utilisation des données expérimentales comme les géométries moléculaire, les chaleurs de formation qui ont été préférées aux calculs ab initio ou les données spectrales.

La paramétrisation a été réalisée d'une manière très appliquée, ainsi l'acceptation d'un modèle ne se fera qu'après le 4^{ème} test (« 3 » dans le nom).

Par exemple pour paramétriser uniquement deux atomes C et H on a utilisé un ensemble de 20 molécules et il a fallu entre 30000 et 50000 calculs SCF pour chaque paramétrisation.

2.6. La méthode MNDO

MNDO/3 a trouvé un grand succès quand elle fut introduite mais par la suite quelques limitations sont apparues. Par exemples il a été trouvé que les chaleurs de formation des molécules insaturées étaient positives, les angles de liaisons étaient larges et les chaleurs de formation de molécules contenant des atomes adjacents à des paires d'ions étaient négatives. La cause est due à l'approximation INDO elle-même qui prédit mal les paires d'ions. Dewar et Thiel introduisaient cependant la méthode « modified Neglect of diatomic Overlap » qui est basée sur la NDDO (1977). Les éléments de la matrice de Fock sont comme suit :

$$\begin{aligned}
 &= \frac{1}{2} \left(H_{AA} + H_{BB} \right) - \frac{1}{2} \left(H_{AB} + H_{BA} \right) \\
 &+ \frac{1}{2} \left(H_{AA} - H_{BB} \right) \left(P_{AA} - P_{BB} \right) \quad (2.51)
 \end{aligned}$$

Ou :

$$\begin{aligned}
 &= \frac{1}{2} \left(H_{AA} + H_{BB} \right) - \frac{1}{2} \left(H_{AB} + H_{BA} \right) \\
 &+ \frac{1}{2} \left(H_{AA} - H_{BB} \right) \left(P_{AA} - P_{BB} \right); \quad (2.52)
 \end{aligned}$$

Ou :

$$\begin{aligned}
 &= \frac{1}{2} \left(H_{AA} + H_{BB} \right) - \frac{1}{2} \left(H_{AB} + H_{BA} \right) \\
 &+ \frac{1}{2} \left(H_{AA} - H_{BB} \right) \left(P_{AA} - P_{BB} \right); \quad (2.53)
 \end{aligned}$$

Et

$$= \frac{1}{2} +$$

Elle présente les mêmes expressions que la NDDO, les nouvelles caractéristiques sont l'apparence des termes V_{ppB} et V_{pqB} et une nouvelle forme pour les intégrales de recouvrement S_{pq} et les paramètres α et β . La distribution respectivement sur l'atome A et le cœur de l'atome B , elles sont exprimées comme suit :

$$= - \quad (2.54)$$

$$= - \quad (2.55)$$

Les termes de répulsion du cœur sont aussi exprimés différemment en MNDO par rapport à MINDO/3 pour les liaisons OH et NH qui sont traités séparément :

$$= (\quad | \quad) [1 + \exp(- \quad) + \exp(- \quad)] \quad (2.56)$$

$$= (\quad | \quad) 1 + \frac{\quad}{\quad} + \exp(- \quad) \quad (2.57)$$

Peut être l'avantage le plus important de la MNDO sur la MINDO/3 est l'utilisation partout des paramètres atomiques en revanche c'est un paramètre diatomique qui est utilisé en MINDO/3 dans les intégrales de résonance α_{AB} et la répulsion cœur-cœur α_{AB} . Il est possible d'étendre MNDO pour couvrir un peu plus d'éléments tels que : Al, Si, Ge, Sn, Br et Pb.

Cependant l'utilisation de la base s et p dans la méthode originale MNDO signifie que celle-ci ne peut pas être utilisée pour les éléments de transition, qui exigent des bases contenant des orbitales d . En plus les composés hypervalents tels que le soufre et le phosphore ils ne sont pas bien modélisés.

Dans les versions récentes, les orbitales d ont été incorporées pour les éléments lourds. Un autre handicap sérieux est l'incapacité de modéliser exactement les systèmes intermoléculaires impliquant l'établissement de liaisons d'hydrogène. Ceci est dû à la surestimation des répulsions entre les atomes séparés d'une distance égale approximativement à la somme de leurs rayons de Van der Waals.

2.7. La méthode AM1

La méthode Austin model-1 est la seconde théorie semi empirique présentée par le groupe Dewar (1985). Elle a été conçue dans le but d'éliminer les problèmes liés à la surestimation des interactions des répulsions entre les électrons lors des calculs MNDO. La stratégie adoptée à cet effet, était la modification des termes cœur-cœur en utilisant les fonctions gaussiennes pour la répulsion et l'attraction.

Les gaussiennes attractives sont conçues pour estimer la répulsion directe et qui est centrée dans la région où les répulsions sont centrées sur les petites séparations internucléaire. Avec cette modification l'expression du terme cœur-cœur ont été reliées à l'expression MNDO avec,

$$= \frac{1}{r_{ij}} + \frac{1}{r_{ij}^2} \left[- \left(\frac{1}{r_{ij}} - \frac{1}{r_{ij}^2} \right) \right] + \frac{1}{r_{ij}^3} \left[- \frac{1}{r_{ij}} - \frac{1}{r_{ij}^2} \right] \quad (2.58)$$

$$= \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{k=1}^n \frac{1}{r_{ij}^k} \left[- \frac{1}{r_{ij}} - \frac{1}{r_{ij}^2} \right] + \frac{1}{r_{ij}^3} \left[- \frac{1}{r_{ij}} - \frac{1}{r_{ij}^2} \right] \quad (2.59)$$

Les termes additionnels sont les fonctions gaussiennes sphériques avec une largeur représentée par le paramètre L. Les paramètres *M* et *K* sont optimisés pour chaque atome, ensemble avec les paramètres *a* dans le terme exponentiel. Dans la paramétrisation originale de AM1 il y a quatre termes gaussien pour exprimer le carbone, trois pour l'hydrogène, deux pour l'oxygène (les gaussiennes répulsives et attractives ont été utilisés pour le C, H et N mais uniquement les gaussiennes répulsives pour l'oxygène).

L'inclusion de ces gaussiennes augmenteraient considérablement le nombre de paramètre par atome. Ceci va engendrer un processus de paramétrisation plus difficile. Globalement on peut dire que AM1 est une amélioration significative par rapport à MNDO et plusieurs déficiences liées aux répulsions du cœur ont été corrigées.

2.8. La méthode PM3

Elle est basée sur la méthode MNDO (3, signifie, c'est la paramétrisation N°3 après MNDO et AM1)(Stewart 1989). L'Hamiltonien PM3 est constitué essentiellement des mêmes éléments que ceux de AM1 et la différence réside dans le fait que dans PM3 est réalisée d'une manière automatique.

En revanche plusieurs paramètres AM1 sont obtenus à travers des connaissances de chimie appliquée et intuition. Ceci a pour conséquence de trouver des valeurs différents entre les calculs AM1 et PM3 malgré l'utilisation d'une même forme de fonction. Le degré d'exactitude des prédictions des propriétés thermodynamiques et structurales et presque le même pour les deux méthodes. Certains problèmes demeurent avec PM3.

L'un des plus importants est la barrière de rotation de la liaison amide qui est très faibles et carrément inexistent dans quelques cas. Ce problème est corrigé avec l'utilisation de potentiel de torsion empirique.

2.9. La méthode SAM1 :

Elle constitue la dernière méthode du groupe Dewar (1981). Le nom donné à la méthode ne reflète que Dewar supposé qu'AM1 offre une meilleure refecton (modèle 1 semi ab initio).

En SAM1, un ensemble de bases gaussiennes standard sont utilisés pour évaluer les intégrales de répulsion électronique ; une inspection minutieuse des résultats à partir de AM1, MNDO suggèrent que les effets stériques sont surestimés à cause du chemin dans lequel l'intégrale de répulsion électronique a été calculée. L'intégrale résultent est donc mesurée, permettant en partie d'inclure les effets de corrélation électronique et de compenser l'utilisation de base minimale.

Les termes gaussiens sont conservés dans la répulsion cœur-cœur pour affiner le modèle.

Le nombre de paramètre en SAM1 est pas moins que PM3. Le calcul dure un peu plus longtemps mais avec l'amélioration de l'outil informatique ceci est raisonnable.

2.10. La méthode PM6

Est la cinquième méthode du groupe James J P Stewart après, MNDO, AM1, PM3 et SAM1.

Les méthodes PM4 et PM5 n'ont pas été publiées. Elle a permis de paramétriser plus de 70 éléments pour donner une méthode plus complète. Malgré la difficulté apparente des méthodes semi empiriques il y a seulement trois sources d'erreurs possibles. Les données de référence peuvent être inexactes ou inadéquates, le set d'approximation peut inclure des prétentions peu réalistes ou inflexibles et le processus de paramétrisation peut être incomplet.

On va examiner avec soin l'approche pm6 par rapport à ces sources d'erreurs :

1. les données de références : les données de thermochimie sont extraites de webBook et pour les géométries moléculaires sont tirées du Cambridge structural data base (csd).
2. utilisation des résultats ab initio : les calculs ab initio sont une source commode de données. Les niveaux de calculs sont HF et DFT (b3lyp) avec une base de 6-31g*. également pour les systèmes impliquant des atomes lourds sont utilisées la fonctionnelle B88-PW91 avec les sets de base DZVP. Avec pm3 800 espèces discrètes ont été utilisées en revanche avec pm6 se sont plus de 9500 espèces dont 7500 espèces stables.

Jusqu'ici quatre références de données ont été utilisées dans les précédentes méthodes : moment dipolaire, la géométrie moléculaire et le potentiel d'ionisation. Avec pm6 il a été nécessaire d'utiliser d'autres références de données.

Partie Expérimentale

Chapitre 3

LES MÉTHODES HYBRIDES : ONIOM (QM:MM) OU QM/MM

Le compromis entre l'exactitude des résultats et le coût computationnel est un des principaux thèmes de la chimie computationnelle. La dimension du système influe défavorablement sur ce coût. Ainsi, la mécanique moléculaire, les méthodes semi empirique, les méthodes ab initio *HF* et la *DFT* varient linéairement avec la dimension du système mais les méthodes MP2, MP3, MP4 et MP5 varient en N^5 , N^6 , N^7 et N^8 respectivement. Il est clair que le problème de l'ajustement devient plus sévère lorsque le nombre d'atome N augmente ce qui rend dès fois impossible l'augmentation de l'exactitude des calculs pour les gros systèmes.

Malgré des ajustements linaires qui sont disponibles pour les méthodes semi empiriques, les résultats seront tributaires des approximations et des paramètres de ces méthodes. En conséquence des méthodes plus exactes sont nécessaires.

Les méthodes dites hybrides offrent une solution au problème de l'ajustement. L'idée de base repose sur la division du système en différentes régions selon l'activité à étudier. Les exemples les plus populaires sont les réactions enzymatiques, ou la formation et la rupture de liaisons aient lieu uniquement dans le site actif et l'effet de la protéine environnante est seulement stérique ou électrostatique. Autre exemples sont les processus en solution, ou le rôle du soluté est clairement très différent que celui du solvant.

Avec les méthodes hybrides, chaque région est traitée avec une méthode computationnelle différente. Souvent les méthodes très couteuses en temps de calcul sont utilisées sur la partie où l'activité ait lieu en revanche les méthodes moins exigeantes en temps de calculs sont appliquées au reste du système.

Au cours des années précédentes, une variété de méthodes hybrides a été présentée, qui sont tout à fait semblables et qui diffèrent simplement par quelques détails. La plupart des méthodes peuvent seulement combiner la méthode mécanique quantique (*QM*) avec la mécanique moléculaire, qui est nommée *QM/MM*. D'autres méthodes hybrides peuvent combinée *QM* avec *QM*, ou plus de deux méthodes computationnelles différentes.

La description de l'interaction entre les régions, ou comment les régions sont connectées, constitue aussi une différence supplémentaire entre les méthodes.

Dans ce chapitre nous allons présenter brièvement les méthodes hybrides, mentionner les différences entre les approches et d'indiquer comment elles sont exploitées pour l'exploration de la surface de potentiel et la détermination des propriétés.

3.1. QM/MM

Trois articles présentés par Warshel et Levitt, Sing et Kollman, et Field, Bash et Karplus, qui sont crédités d'être les pionniers des méthodes *QM/MM*.

Dans leurs articles le potentiel *QM/MM* a été présenté comme :

$$E_{QM/MM} = E_{QM} + E_{MM} + E_{QM-MM} \quad (3.1)$$

E_{QM} est l'énergie *QM* de la région *QM* dans le champ généré par les charges de la région *MM*, et E_{MM} est l'énergie *MM* de la région *MM* (contenant tout les termes liants et non liants qui impliquent exclusivement les centre de la région *MM*).

E_{QM-MM} décrit l'interaction entre les deux régions et possède deux composantes. En premier une liaison covalente entre les régions *QM* et *MM*, contient 'border crossing' termes liantes *MM* qui implique les centre *MM* et *QM*. Deuxièmement, E_{QM-MM} contient tous les termes van der Waals *MM* qui implique un centre *QM* et un centre *MM*.

E_{MM} ne contient pas d'interaction électrostatique entre les régions *QM* et *MM* car elle a été déjà incluse dans E_{QM} .

Kollman suggéra par la suite une forme plus simplifiée du potentiel, qui a été exploré par Thiel.

$$E_{QM/MM} = E_{QM} + E_{MM} + E_{Q, QM-MM} \quad (3.2)$$

L'énergie *QM*, E_{QM} , n'implique pas le potentiel de la région *MM*. Par contre en assignions des charges partielles aux atomes *QM*, et en utilisant les expressions régulières pour les interactions de charges ponctuelles du champ de force de la *MM* l'interaction électrostatique entre les régions est calculée dans $E_{Q, QM-MM}$.

s'est référé au potentiel QM/MM via l'équation 1, --- , comme terme d'enfoncement électronique QM/MM , et le potentiel via l'équation 2, --- , comme enfoncement mécanique QM/MM .

Les avantages de l'enfoncement électroniques sont que la fonction d'onde peut être polarisée par la distribution de charge de la région MM et fournit plus de description exactes aux interactions électroniques entre les deux régions. Par contre, il apparaît que dans plusieurs cas l'exactitude de la version de l'enfoncement mécanique est suffisante et la simplification des expressions facilite les implémentations des méthodes pour l'exploration de la surface de potentiel.

Quand les interactions covalentes existent entre les régions QM et MM , les liaisons coupées doivent être prise en compte dans les calculs QM . Par analogie aux calculs des modèles de système conventionnels, la solution la plus simple est d'utiliser des atomes d'hydrogène, qui sont reconnu comme des atomes de links (LA). D'autres complications de l'interaction covalente est la possibilité d'avoir des charges partielles de la mécanique moléculaires tout près de la région QM . Cependant le champ de force en MM les interactions entre les charges sont ignorée quand elles sont distants de trois liaisons, une inclusion totale des charges partielles dans la région frontière dans $E^{v,QM}$ peut mener à une surestimation de l'interaction électrostatique, tandis qu'aussi la polarisation de la fonction d'onde peut être non physique. Kollman mis à zéro les charges qui sont inférieure à trois liaisons plus loin de la région QM . Bien que ce fait évite une surpolarisation, il est plutôt arbitraire et peut mener aussi à une sous estimation de l'interaction électrostatique entre les régions. Alternativement, la mise à zéro des charges revient à l'utilisation des charges délocalisées (gaussian) au lieu des charges ponctuelles, ou de redistribuer les charge près de la frontière.

3.2. ONIOM

Morokuma et collaborateurs écrivent l'expression QM/MM comme une extrapolation, au lieu des équations 1 et 2 :

$$= \text{---} + \text{---} - \text{---} \quad (3.3)$$

Real et model se réfèrent au système total de la région QM respectivement. *ONIOM* utilise des atomes de links pour saturer les liaisons coupées, qui forme avec la région QM le système modèle. Sur la figure (1) sont illustrées la variété des composantes du schéma *ONIOM*. En outre quelques détails concernant les termes liants de MM qui impliquent les atomes QM et MM , l'expression *ONIOM* (3) est essentiellement la même que l'expression (2). $E_{real} = E_{model} + E_{link}$ est équivalente à E^{QM} , et $E_{link} = E_{MM} - E_{link}$ dans l'équation (3) décrivant la région MM ainsi que les interactions entre les deux régions, de la même manière que ($E_{link} + E_{link}$) dans l'équation (2).

Nous pouvons constater que les équations différentes (1) et (2), ainsi que les trois termes de l'équation (3) impliquent un système chimiquement réel. Ce fait nous permet de substituer la méthode MM dans l'équation (3) par n'importe quelle autre méthode computationnelle.

$$E_{real} = E_{model} + E_{link} - E_{link} \quad (3.4)$$

Dans ce modèle, high signifie un niveau élevé de la méthode computationnelle (la méthode QM dans QM/MM), et low représente la méthode de faible niveau (la méthode MM dans QM/MM). High et lower ne se limitent plus à aux seules méthodes respectives QM et MM . La méthode QM peut être donc combinée avec d'autres méthodes QM , pour former QM/QM . De l'équation (3) il est clair que l'interaction entre les couches (layers) est incluse au niveau le plus bas de la méthode et qui transforme la méthode à enfoncement mécanique pour les combinaisons QM/MM . La method est nommée *ONIOM*, **O**ur own **N**-layered **I**ntegrated molecular **O**rbital molecular **M**echanics. Comme le nom l'indique, *ONIOM* peut être utilisée pour plus de deux couches, par exemple :

$$E_{real} = E_{model} - E_{link} + E_{link} = E_{model} + E_{link} \quad (3.5)$$

Int- model indique un modèle intermédiaire du système modèle (défini par la couche moyenne), qui est traitée avec un niveau intermédiaire de calcul.

Récemment, Tschumper a étendu *ONIOM* pour inclure des régions distinctes de haut niveau. Chacune de ces régions est calculée à un haut niveau de calcul computationnel, mais les interactions entre eux sont incluses dans le niveau de calcul la plus bas.

Les méthodes hybrides QM/MM et QM/QM apparaissent comme similaires, mais les combinaisons QM/QM peut être bien plus puissante surtout pour les effets électroniques au bord de la région frontière qui seront bien sur incluses seulement dans la méthode de bas niveau. Par ailleurs on doit s'assurer que tous les trois calculs secondaires décrivent la structure électronique correcte de l'état. En poussant les limites, nous montrons que même le noyau phénylique peut être positionné dans deux régions différentes (dans la prédiction de l'énergie de dissociation de l'hexaphénylethane) et que la délocalisation d'un état excité d'un polyène conjugué peut se situer au bord de la région frontière.

Malgré que $ONIOM$ est une formulation originale suivant le schéma d'enfoncement mécanique, nous prolongeons le formalisme d' $ONIOM (QM: MM)$ pour inclure l'enfoncement électronique. Nous incluons les charges d'environnements dans les deux calculs QM et MM , et nous ne changeons pas le calcul du système réel à cause du système modèle qui devrait être identique dans les deux.

$$\left(\begin{array}{c} \vdots \\ \end{array} \right) = \begin{array}{c} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{array} + \begin{array}{c} - \\ \vdots \\ \vdots \end{array}, \quad (3.5)$$

Pour éviter les surpolarisations de la fonction d'onde, nous devons ajuster les charges de contacts à la région QM . L'équilibre ne change pas par ce que ces charges seraient donc ajusté dans les deux termes $E^{v,model,QM}$ et $E^{v,model,MM}$. Les interactions de charges qui sont surcomptées ou non comptées au niveau QM dans $E^{v,model,QM}$ seront équilibrées au niveau MM dans le terme $E^{v,model,MM}$.

$ONIOM$ est implémenté dans le logiciel gaussian pour les calculs de structures électroniques. Beaucoup de méthodes sont disponibles dans le logiciel et peuvent être utilisés dans $ONIOM$ pour deux et trois couches de calculs. Aussi beaucoup de méthodes pour des investigations du potentiel de surface peuvent être utilisées. Cependant, ce n'est pas tout le développement de la méthode qui a été présenté dans ce chapitre.

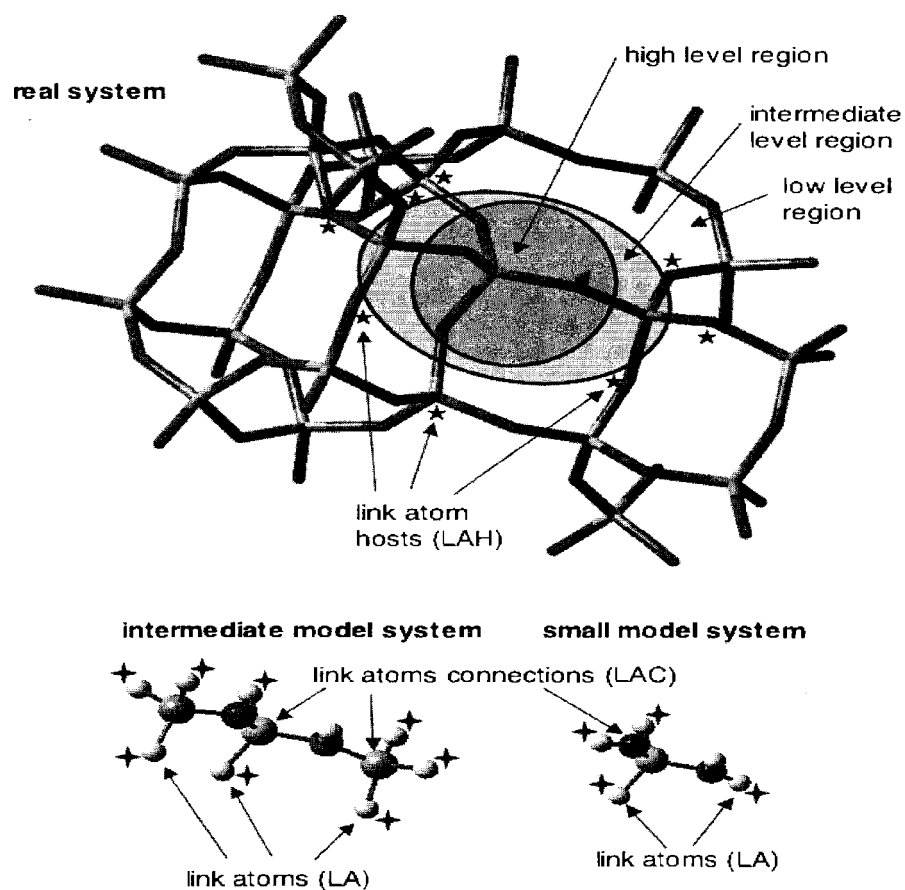
La couverture des liaisons coupées

$ONIOM$ utilise des atomes de lien (link) pour couvrir les liaisons coupées qui découlent des interactions entre les régions. Plusieurs autres QM/MM implémentations utilisent des orbitales localisées au lieu des atomes de lien, qui sont localisées sur l'atome MM ou au long de la liaison de la frontière. Les orbitales localisées peuvent représenter le

fragment substitué *MM* plus exactement que l'atome de lien, et comme la charge est délocalisée, la surpolarisation est également légèrement allégée. Pour cette exactitude, les orbitales localisées sont souvent préférées aux atomes de liens, bien que le nombre des études comparative entre les deux méthodes sont limitées. L'implémentation est, cependant, plus compliquée que celle utilisant les atomes de liens en raison des paramétrisations exigées, qui sont beaucoup moins générale.

Dans le but de mieux définir la surface de potentielle, l'atome de lien devrait introduire des degrés de libertés additionnels. La solution la plus simple est toujours de minimiser par rapport aux coordonnées de l'atome de lien, mais ceci n'est pas faisable dans les calculs dynamiques, et l'atome du lien peut terminer dans une orientation très différente par rapport à l'atome qu'il l'a remplacé. Dans *ONIOM*, nous plaçons l'atome du lien sur la ligne entre l'atome auquel il est relié (la connexion de l'atome du lien LAC) et l'atome qu'il remplace (l'atome du lien hôte, LAH). Nous obtenons la distance LAC-LA par ajustement de la distance LAC-LAH. Sans compter le nombre correct des degrés de libertés, ce schéma possède l'avantage que les effets de compression/élongation de la partie MM sur la liaison LAC-LAH sont transférés aux calculs QM, à travers de la compression/élongation de la liaison LAC-LA.

Bien qu'un grand nombre de schéma utilisent plutôt les orbitales localisées que les atomes de liens, quelques implémentations utilisent d'autres techniques telle que les pseudopotentiels, ou l'ajustement des atomes de liens dans le cas des méthodes semi empiriques. Pour les méthodes *ab initio*, l'opérateur de déplacement pourrait fournir une voie pour ajuster l'atome de lien. Finalement, un problème particulier de frontière apparaît dans l'état solide, telle que les zéolites et les surfaces, ou une simple LAH peut avoir une liaison qu'un atome QM. Les oligovalents utilisaient comme atomes de liens semblent être une solution très intéressante qui saturent les liaisons multiples simultanément par ce que les deux atomes de liens ou plus se fermeraient ensemble pour le même LAH.



Figure(1) : Schéma descriptif des liaisons LAC et LAH

Chapitre 1

LES CYCLODEXTRINES

1.1. Présentation générale des cyclodextrine

1.1.1. Historique

L'histoire des cyclodextrines (CDs) commence il y a un peu plus de 100 ans, en 1891. Villiers[63] isole 3g d'une substance cristalline à partir de la digestion bactériologique de 1000g d'amidon. Il détermine la composition de cette substance comme étant $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$ et la nomme "cellulosine" car ses propriétés se rapprochent de celles de la cellulose (résistance à l'hydrolyse acide, propriétés non réductrices). Il observe également l'existence de deux formes cristallines distinctes correspondant probablement à l' α -CD et à la β -CD.

Ce n'est que 20 ans plus tard que Sharding isole la souche microbienne *Bacillus Macerans* [64,65], responsable de la formation de ces dextrines cristallisées (les dextrines désignent l'ensemble des produits de dégradation). Il distingue deux produits cristallins différents, la "dextrine cristallisée" et la "dextrine cristallisée", par leurs capacités à former avec les molécules de diiode des adduits particuliers, de couleurs respectives différentes [66].

Au début des années 30, l'équipe de Pringsheim, bien que se basant sur des études pouvant être discutées, découvre la capacité de ces dextrines à former des complexes avec divers composés organiques [67,68].

Ce n'est qu'en 1936, que *Freudenberg et coll.* arrivent à la conclusion que les "dextrines de Sharding" sont des **oligosaccharides** constitués d'un enchaînement d'unités maltoses liées par des liaisons $(1 \rightarrow 4)$ glycosidiques, et postulent que ces produits sont cycliques[69]. La structure et la masse moléculaire de l' α -CD et de la β -CD sont déterminées par French et Rundle en 1942 alors que la γ -CD est découverte et sa structure élucidée à la fin des années 40[70].

Au début des années 50, les propriétés d'inclusion des CDs sont étudiées de manière intensive par *Cramer et coll* [71]. En 1953, un premier brevet sur l'application des CDs dans la formulation de composés à visée biologique est déposé par *Freudenberg, Cramer et Plieninger*[72].

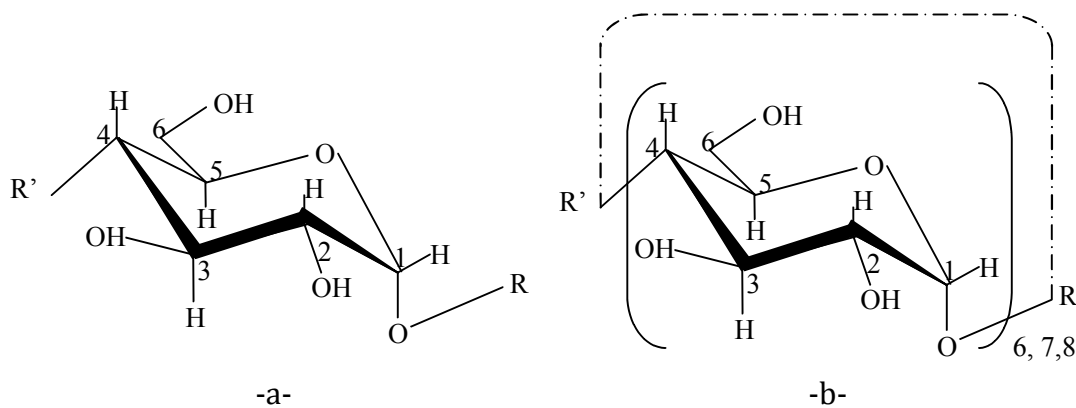
A partir des années 70, et après plusieurs études prouvant qu'il n'y a pas de toxicité inhérente à la CD empêchant son utilisation, les CDs sont produits et utilisées dans l'industrie.

Aujourd'hui, la production de β -CD est supérieure à 1000 T/an et son prix continue de baisser (quelques \$ par kilogramme). D'autres CDs naturelles ou modifiées sont produites industriellement. Enfin, le nombre de publications n'a cessé d'augmenter de façon exponentielle au cours du XXème siècle. CD-NEWS a recensé plus de 20000 publications parues entre 1985 et fin 2002[73].

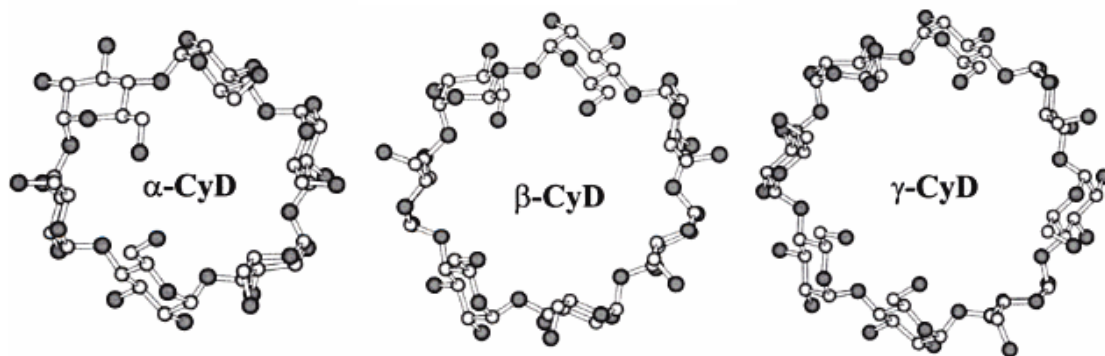
1.1.2. Caractéristiques structurales et physico-chimiques : [74]

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs, obtenues industriellement par la dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase), d'origine bactérienne (*Bacillus macerans*, *Alkalophylic bacillus*,...).

Les cyclodextrine se sont des produits de polycondensation de α -D-glycopyranose, rependant à la formule générale (figure (2) -a-).



Figure(2) : caractéristique structurale des cyclodextrines



Figure(3) : les différents types des cyclodextrines

On y trouve des polysaccharides linéaires ($R=H$, $R'=OH$) mais nous commencerons par des oligosaccharides cycliques, les *cyclodextrine*. Se sont des oligomères cycliques bâtis à partir d'unité α -D-glycopyranose reliées en $1 \rightarrow 4'$ (figure (2) -b-).

Les trois plus importantes, les α, β, γ -cyclodextrine sont constituées de 6,7 et 8 unités α -D-glycopyranose en conformation habituelle D^4C_1 (Figure(3)). Les dimensions de la cavité sont de l'ordre de 470-520 pm pour α -cyclodextrine. 600-640 pm pour β -cyclodextrine et 750-830 pm pour la γ -cyclodextrine (figure (4) -c-). Les anneaux ont la forme d'un tronc de cône, avec les fonctions alcool primaire sur la *petite* base et les fonctions alcool secondaire sur la *grande* base (figure (4) -d-).

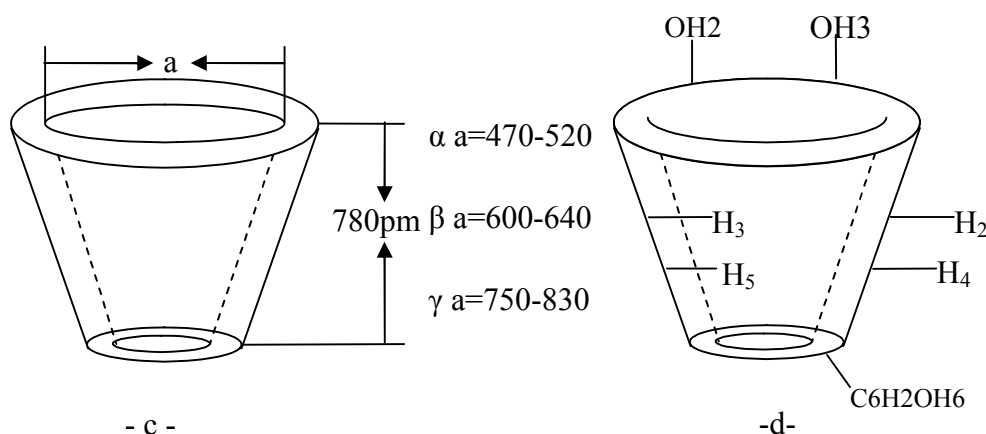
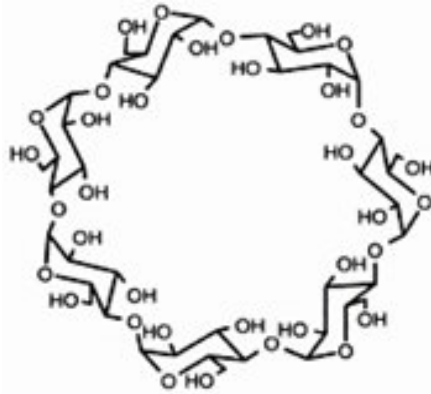


Figure (4) : structure tridimensionnelle des cyclodextrine



Figure(5) : la structure de la β -cyclodextrine

La structure (figure (5)) est celle de β -cyclodextrine, présentement la plus utilisé. La cavité intérieure est tapissée par les hydrogènes liés aux carbone 3 et 5 et les oxygène glycosidique. Elle apparaît essentiellement *hydrophobe* (surface en contact avec la molécule invitée). La présence de ces groupements hydroxyles sur les deux bords de la couronne confère à la partie extérieure de la CD un caractère *hydrophile* (surface en contact avec le solvant), De plus, les paires d'électrons non liantes des oxygènes inter-glycosidiques sont dirigées vers l'intérieur de la cavité, y produisant une densité électronique élevée et conférant à la cavité un caractère de *Base de Lewis*.

La conformation est stabilisée par des liaisons hydrogène entre deux hydroxyles voisins de deux unités α -D-glycopyranose adjacentes. Il est remarquable que la β -cyclodextrine soit relativement peu soluble dans l'eau (18.5g/L), tandis que α -, et la γ -cyclodextrine sont respectivement huit et douze fois plus soluble.

Différentes nomenclatures sont utilisées dans la littérature pour l'appellation des CDs (la β -cyclodextrine se trouve par exemple sous le nom de β -dextrin de Sharding, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucan, cycloheptaamylose, β -CD, BCD ou C7A). Nous utiliserons le terme de β -CD.

Les principales caractéristiques structurales et physico-chimiques de l' α -, la β - et la γ -CD sont regrouper dans le tableau ci-dessous (tableau (2)) :

Tableau (2) : propriété physico-chimique des cyclodextrines

	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités glucoses	6	7	8
Formule brute	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀
MM (g.mol ⁻¹)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	145	18,5	232
[α] _D 25 °C (H ₂ O, c 1)	+ 150° ±0,5	+ 162,5° ± 0,5	+ 177,4° ±0,5
Ø cavité (Å) (petit côté – grand côté)	4,3 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Hauteur du tore (Å)	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1
Volume approx. cavité (Å ³)	174	262	427
Nombre moyen de molécules d'eau	6 - 8	12	13
pKa,25°C	12.332	12.202	12.081

1.1.3. Complexes d'inclusion :

La propriété la plus caractéristique des cyclodextrine est leur aptitude à former des *complexes d'inclusion* en solution aqueuse avec des molécules de dimension inférieure à celle de leur cavité [75]. Le terme « complexe d'inclusion » a été présenté en 1950 [76].

La cavité apolaire de la CD est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorables (interactions polaire / apolaire). Ces molécules d'eau pourront donc être facilement substituées par une "molécule invitée" appropriée, moins polaire que l'eau (figure (6)).

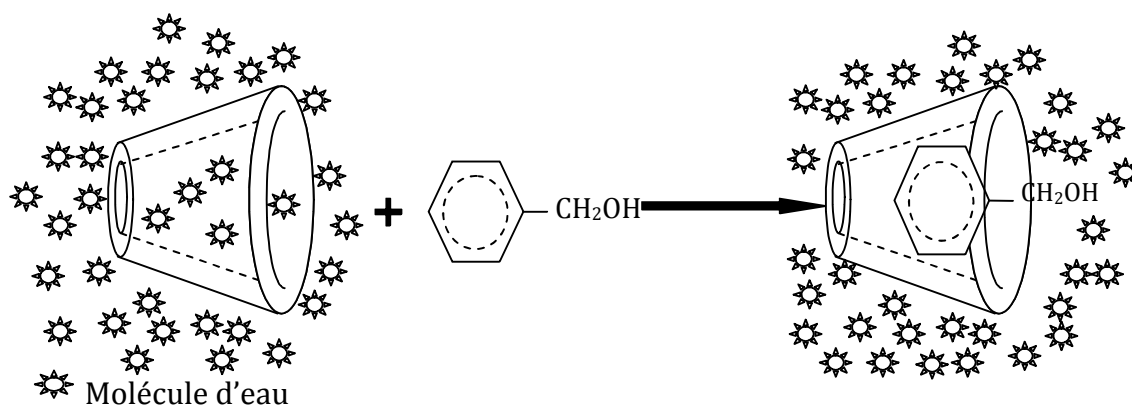


Figure (6) : mécanisme d'inclusion

Les complexes formés entre la (les) cyclodextrine(s) “hôte(s)” et la (les) molécule(s) “invitée(s)” peuvent être de plusieurs types [77] (figure (7)) : on distingue les complexes d’inclusion (1-6) (hôte : invité) et les complexes d’association (7).

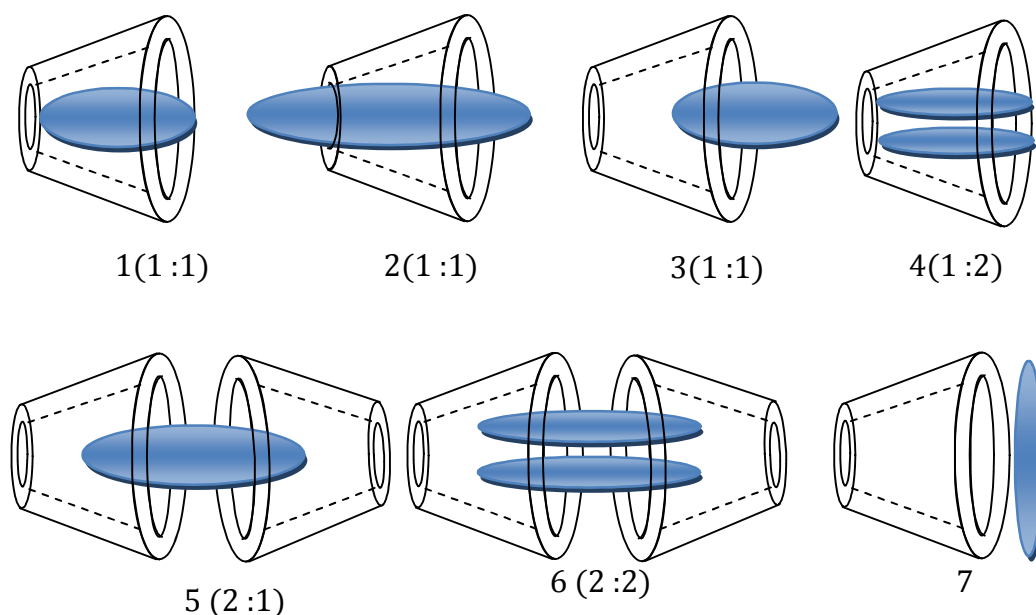


Figure (7) : les différents type de complexe formé a base CD

Les interactions mises en œuvre entre l’hôte et l’invité peuvent être de différentes natures. Comme des interactions coulombiennes, dipolaires de Van der Waals ou de liaison hydrogène [78]

De nombreuses techniques d’analyses physico-chimiques, telles que la spectroscopie UV-visible, la spectroscopie de fluorescence, l’analyse cristallographique, la spectroscopie RMN, la spectrométrie de masse ou bien encore des méthodes d’analyses électrochimiques, permettent de mettre en évidence, de caractériser et de déterminer les constantes d’association de ces complexes[79].

1.1.4. Mis En Œuvre Des Complexes D’inclusion

Depuis les années 50, on assiste à une progression exponentielle du développement de la technique de microcapsulation et de ces application industrielles, des dizaines de procédés différents sont utilisé pour des domaines aussi divers que la chimie, la pharmacie, l’agro-alimentaire, la médecine ou le phytosanitaire... [80].

Les techniques de microcapsulation permettent d’isoler une substance active du milieu extérieure par inclusion au sein d’un matériau support macromoléculaire [81].

Ces systèmes ont pour objectif :

- De protéger les molécules encapsulées des interactions potentielles avec le milieu extérieur ;
- De se comporter comme des réservoirs de substance actives ;
- De protéger les molécules fragiles d'une dégradation trop rapide ;
- De libérer progressivement le produit encapsulé sous l'effet d'une action mécanique, de la chaleur, de radiation ou de simple diffusion à travers la paroi microporeuse.
- Leur objectif est la mise au point de tissus multifonctionnels agissant directement sur le corps humain ou son environnement, en intégrant dans le tissu des microcapsules invisibles à l'œil nu [82],
- Permet aussi l'utilisation de doses de matières actives moindres, une persistance plus longue du produit dans le milieu à traiter et une efficacité optimale.

Grace à leur toxicité nulle ; et leur aptitude à complexer leur hôtes dans l'eau, le champ d'utilisation des CDs est très large. La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée confère à ce complexe des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la CD et de la molécule incluse prises séparément :

- Vecteur en industrie pharmaceutique (solubilisation, stabilisation, masquage d'effets secondaires, augmentation de la biodisponibilité de principes actifs) ;
- Modification de la réactivité chimique due à la molécule hôte (protection à l'oxydation, réduction chirale, Diels-Alder,...) et à la molécule invitée (orientation de la régiosélectivité) ;
- Diminution de la diffusion et de la volatilité (dans le cas de substances volatiles) ; stabilisateur des substances volatiles.
- Modification des propriétés chirales, Les cyclodextrine étant des molécules chirales ;
- Modification des propriétés biologiques (par exemple, le caractère hémolytique).

1.2. Les chloroéthylnitrososulfamides

1.2.1. INTRODUCTION :

Les progrès considérables de la chimiothérapie antitumorale durant ces dernières décennies reposent en grande partie sur les protocoles d'association de médicaments aux effets pharmacologiques complémentaires (polythérapies). Dans les combinaisons utilisées, les agents *alkylants* [83], dont la cible est le matériel *génétique* même de la *cellule transformée*, comptent parmi les plus efficaces mais sont aussi ceux dont les limites d'utilisation sont les plus sévères en raison de leurs effets secondaires (mutagénicité, myélotoxicité). Les effets cytotoxiques essentiels des agents alkylants utilisés dans la chimiothérapie de l'antitumoral sont dus à la liaison de la molécule d'ADN par un électrophile bifonctionnelle (par exemple ion chloronium).

2-Chloroéthylnitrosoureas (CENU) figure est une famille importante d'agent alkylant avec un spectre large d'activité [84,85]. Cependant, leur contribution à la chimiothérapie est limitée par leurs effets secondaires toxiques qui sont en rapport avec la formation d'espèces carbamoylante (isocyanate $\rightarrow R-N=C=O$) pendant leur décomposition [86,87].

Les chloroéthylnitrososulfamides (CENS). Ces composés sont apparentés aux nitrosourees (CENU) [88] mais ne présentent pas, par nature, l'activité carbamoylante de ces dernières, tenue en partie pour responsable de leur importante toxicité. L'évaluation des propriétés pharmacologiques des CENS s'est avérée encourageante, puisque certains des dérivés testés ont présenté une activité égale ou supérieure à celle de CENU de référence [89] (plus actif et moins toxique).

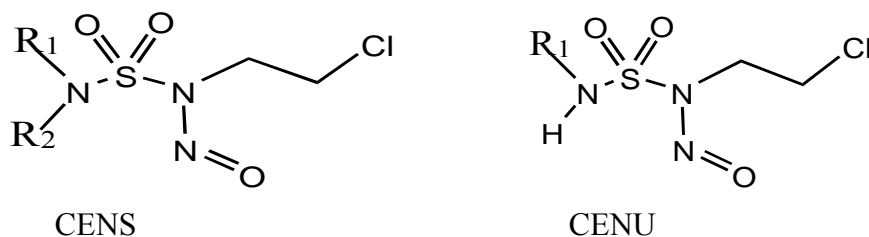


Figure (8) : structure générale des agents alkylants

La molécule de CENS utilisé pour notre recherche est représentée dans la figure (9).

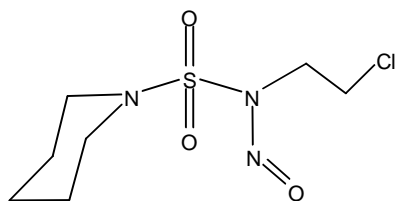


Figure (9) : N-Nitroso, N-(2-Chloroethyl), N'-sulfamoylpiperidine

D'où les radicaux sont remplacés par $[(R_1, R_2) = \text{piperidyl}]$ c'est le *N-Nitroso, N-(2-Chloroethyl), N'-sulfamoylpiperidine*.

1.2.2. Définition des agents alkylants :

Les agents alkylants sont des médicaments largement utilisés dans la chimiothérapie anticancéreuse. Les agents alkylants forment des liaisons covalentes au niveau de l'ADN et lorsqu'ils sont administrés à forte dose conduisent à la mort cellulaire. À dose plus faible il peut y avoir réparation de l'ADN [90]. Ils modifient la structure de l'ADN en brouillant la lecture du code, entraînent des cassures dans la molécule d'ADN et en causant des liaisons croisées entre les brins d'ADN empêchant leur déroulement [91].

1.2.3. Mécanisme d'action du 2-chloronitrososulfamide:

Les agents alkylants réagissent avec les molécules riches en électrons c-à-d. des molécules nucléophiles ; d'une base d'ADN le produit chloro-éthylé réagit avec un deuxième site avec le départ d'un ion chlorure donnant naissance d'un pont éthylénique entre les deux brins de l'ADN comme le montre le schéma suivant (figure (10)).

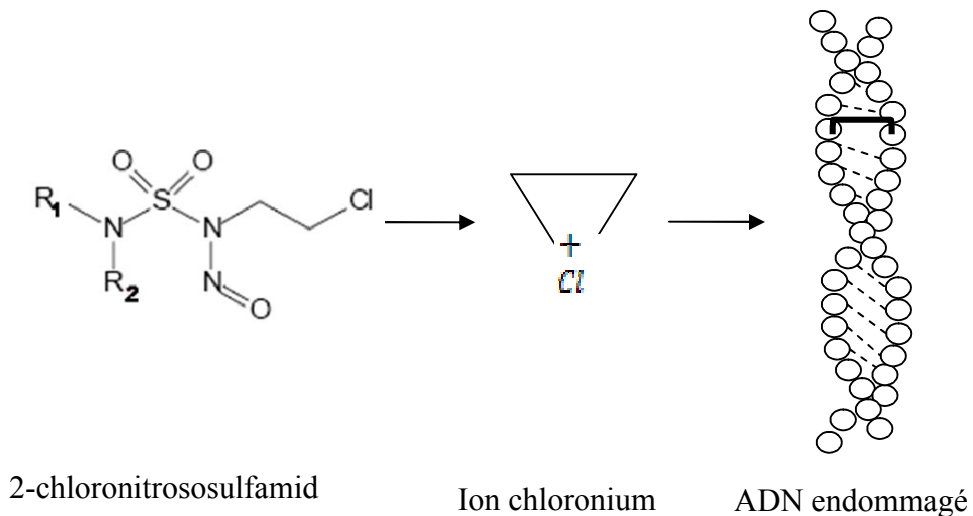


Figure (10) : Mécanisme d'action du 2-chloronitrososulfamide

Chapitre 2

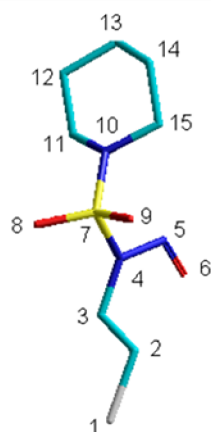
RÉSULTATS ET ANALYSE

2.1. Les structures de départ

La structure initiale de la β -CD a été extraite de la base de données implantée dans le logiciel Chem Office 3D ultra (Version6, Cambridge Software). Cette structure est obtenue à l'aide des données cristallographique de la β -CD donnée par (les auteurs).

Quand à la structure du CENS elle a été dessinée en utilisant l'interface graphique du même logiciel puis elle a été optimisée avec la fonctionnelle hybride B3LYP/6-31G*. Un niveau de calcul jugé suffisant après la comparaison de la structure théorique obtenue avec celle caractérisée avec les RX.

CENS_pipéridync



Longueur de Liaison	Données cristallographique	PM3	B3LYP (6-31g*)
$^2\text{C}-\text{Cl}^1$	1.73	1.77	1.81
$^2\text{C}-^3\text{C}$	1.50	1.51	1.53
$^3\text{C}-^4\text{N}$	1.47	1.50	1.47
$^4\text{N}-^5\text{N}$	1.37	1.38	1.35
$^5\text{N}-^6\text{N}$	1.20	1.17	1.22
$^4\text{N}-^7\text{S}$	1.68	1.79	1.76
$^7\text{S}-^8\text{O}$	1.44	1.43	1.45
$^7\text{S}-^9\text{O}$	1.40	1.43	1.45
$^7\text{S}-^{10}\text{N}$	1.57	1.74	1.63

Angle de liaison	Données cristallographiques	PM3	B3LYP (6-31g*)
$^4\text{N}-^5\text{N}-^6\text{O}$	113.5	117.37	114.66
$^4\text{N}-^7\text{S}-^{10}\text{N}$	105.1	101.99	105.58
$^4\text{N}-^7\text{S}-^8\text{O}$	103.0	106.38	102.6
$^7\text{S}-^8\text{O}-^9\text{O}$	121.7	120.43	121.64
$^7\text{S}-^9\text{O}-^{10}\text{N}$	109.7	108.88	108.88

Données cristallographiques (Dhaoui N, Magister 2003)

Figure 11 : les valeurs des longueurs (Å) et angles (°) de liaison du CENS

Nous constatons le bon accord entre les résultats calculés et les données cristallographiques, bien que les résultats sur les longueurs de liaisons impliquant les atomes de soufre et l'azote présentent quelques écarts. Ceci était prévisible car il est connu que l'atome de soufre se modélise difficilement.

2.2. Recherche du minimum global

Nous avons suivi la méthode décrite par Liu et collaborateurs pour localiser le minimum énergétique du complexe d'inclusion β -CD /CENS. Le processus consiste à placer en premier les oxygènes glycosidiques sur le plan YZ et de définir le centre de la molécule de la β -CD comme le centre de système de coordonnées.

On fait coïncider la liaison 1-2 entre les atomes de soufre et l'azote avec l'axe Ox. Les positions relatives entre la molécule du CENS et la β -CD sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de soufre et l'origine des coordonnées.

Durant le processus de complexation la molécule de la β -CD est maintenu fixe en revanche le CENS est déplacé le long de l'axe Ox vers l'ouverture la plus large de la cavité de la CD. Lors de la complexation deux orientations des molécules de CENS ont été envisagées. Quand le cycle pipéridine est introduit le premier c'est l'orientation cycle par contre quand la chaîne est introduite la première, c'est l'orientation chaîne.

Cette nomenclature est utilisée uniquement pour simplifier l'interprétation des résultats.

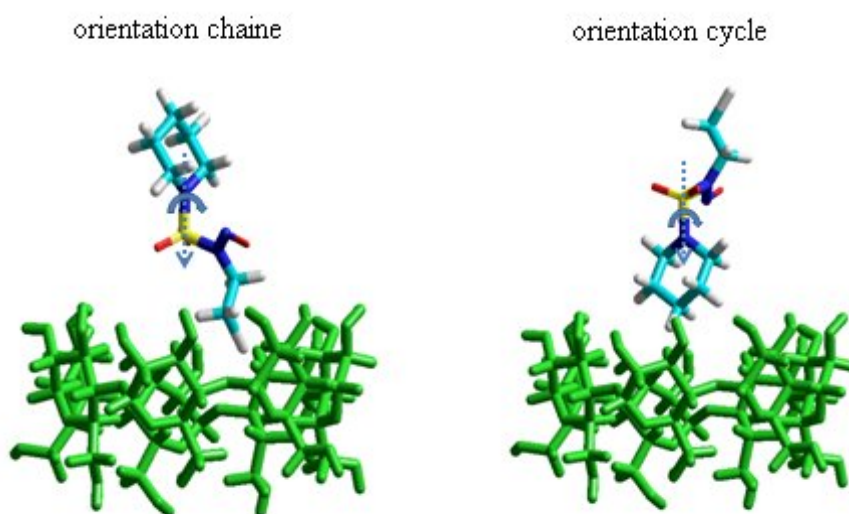


Figure (12): les orientations chaîne et cycle

NB : l'atome 1 c'est l'atome de soufre coloré jaune et l'atome 2 et l'azote en bleu, les deux atomes sont positionnés sur la flèche pointillée.

Tout d'abord la molécule du CENS est positionnée à une distance de 7 Å de l'origine puis elle est avancée le long de l'axe Ox vers la cavité de la β -CD jusqu'à la position -6 Å,

par pas de 1 Å. A chaque pas on génère une structure qu'on optimise en maintenant l'atome de soufre et la β -CD totalement fixe (restriction totale). Pour explorer le maximum de point dans l'espace conformationnelle on fait tourner la molécule à chaque pas selon les axes x, y et z avec des angles de rotation de 10° jusqu'à 360°.

On détermine à chaque point le minimum énergétique et la structure est ré optimisée une deuxième fois sans aucune restriction.

2.3. Analyse des résultats

Le traitement des données du processus de complexation permettront donc de localiser un minimum énergétique sur l'axe Ox pour les 02 orientations envisagées.

2.3.1. Résultats de la mécanique moléculaire :

La représentation graphique de l'énergie de complexation (après avoir enlevé toutes les restrictions) donne des courbes différentes pour les deux orientations. Le minimum énergétique dans l'orientation chaine est localisé autour de 3Å mais dans l'orientation cycle on détecte plutôt un intervalle de basse énergie entre -2 Å et 3 Å et un minimum vers 0 Å.

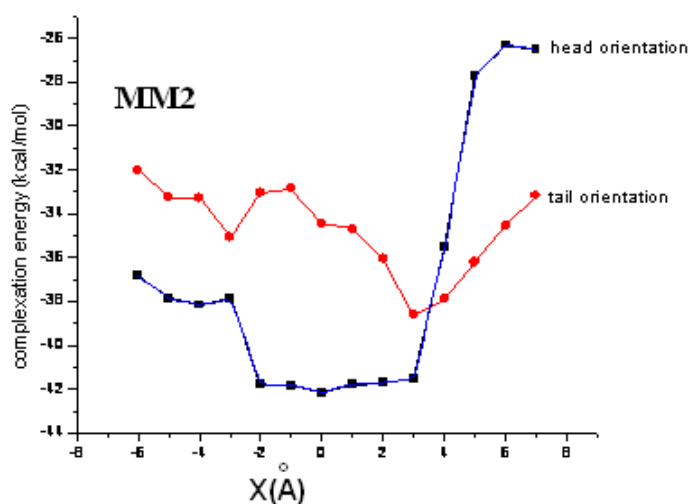


Figure (13) : la courbe de l'énergie de complexation des deux orientations cycle et chaine (MM2)

Les énergies de complexation et d'interaction dans les deux orientations sont assemblées dans le tableau. On peut distinguer que l'orientation cycle est plus favorable par rapport à l'orientation chaine de 3.5 kcal/mol.

Tableau 3 : Énergies de complexation et d'interaction (kcal/mol) des complexes d'inclusion CENS - β -CD des orientations cycle et chaîne.

Énergie / Orientation	cycle	chaîne	différence
Complexation	-42.18	-38.63	3.55
Interaction	-46.13	-42.60	3.52

Sur la figure (14) sont exhibées les structures les plus favorables du complexe d'inclusion dans les deux orientations correspondants aux minimums énergétiques calculées avec MM2. Les géométries des complexes d'inclusion montrent quelques similitudes. Ainsi le cycle pipéridine est totalement inclus dans la cavité de la cyclodextrine et le groupe $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ est localisé carrément à l'extérieure de la cavité. Cependant, les groupes SO_2 et NO sont situés à la périphérie de la cyclodextrine.

L'analyse géométrique détaillée montre que dans l'orientation chaîne les groupes NO et SO_2 établissent des liaisons H avec le même H-6-O qui sont distants, de 2.0 Å avec un angle 6-O-H...O de 112.7°, et de 1.9 Å et un angle de 145.1°. Tandis que dans l'orientation cycle les deux liaisons d'hydrogène sont établies avec deux différents H-3-O qui sont à 1.9 Å (126.9°) et 1.9 Å (133.8°) respectivement des groupes NO et SO_2 .

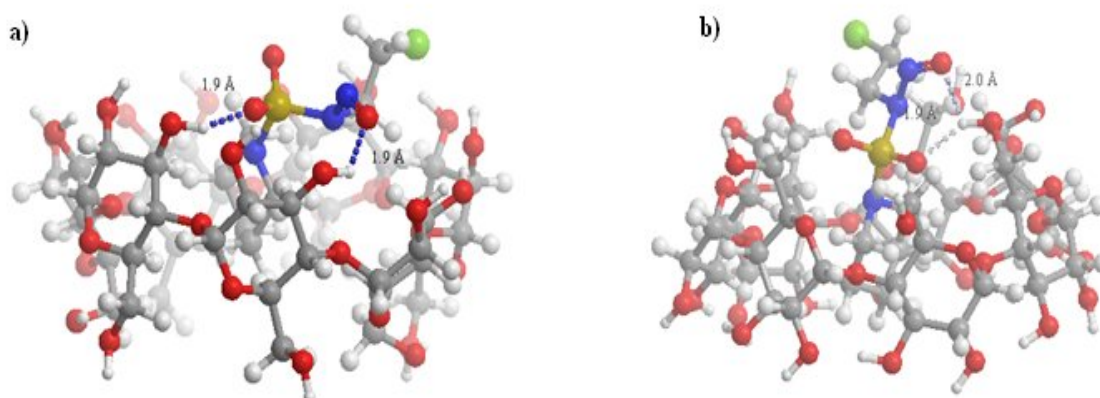


Figure (14) : Structure des configurations de plus basse énergie (MM2) dans

a) l'orientation cycle. b) l'orientation chaîne.

Le détail énergétique des minimums des deux orientations obtenues avec MM2 sont exposés dans le tableau suivant. Selon ces résultats on voit clairement que l'interaction électrostatique dipôle/dipôle est plutôt en faveur de l'orientation chaîne avec 1.93 kcal/mol par contre les interactions de Van der Waals ne jouent aucun rôle dans la stabilité des complexes.

Tableau (4) : Le détail énergétique du complexe d'inclusion CENS-~~BCD~~ dans les orientations chaîne et cycle (kcal/mol).

Type d'énergie /Orientation	chaîne	cycle	Différence
Terme de valence	8.28	5.72	2.56
1.4 VDW	102.43	102.40	0.03
Dipole/dipole	-23.94	-22.01	1.93

Il est important de noter que MM2 donne une structure favorable (orientation cycle) avec une position adéquate pour le groupe NO sur la périphérie de la cyclodextrine stabilisée par l'établissement de deux liaisons d'hydrogène entre les groupes NO et SO₂ avec différents groupes H-3-O. Malheureusement malgré ce fait géométrique positif, nous ne pouvons pas adopter cette structure comme modèle car les liaisons H ont été détectées avec le champ de force MM2 qui ignore totalement les électrons et qu'il ne comprend pas de termes permettant d'évaluer les énergies des liaisons hydrogène.

Afin de mieux évaluer la formation de ces liaisons hydrogène qui sont à priori les « driving forces » les plus important dans ce processus, une approche basée sur la mécanique quantique est nécessaire.

2.3.2. Résultats de la mécanique quantique :

Des calculs quantiques semi empiriques avec la méthode PM3 ont été réalisés dans le but de reproduire l'énergie potentielle le long de l'axe Ox dans le processus d'inclusion. Comme il est indiqué sur la figure (15) le processus produit des courbes légèrement différentes pour les énergies de complexation avec ceux obtenues à l'aide de MM2. Ainsi le

minimum énergétique de l'orientation chaîne est localisée autour de 2 Å mais dans l'orientation cycle nous obtenons plutôt un intervalle entre -2 Å et +2 Å où les complexes d'inclusion possèdent presque les mêmes valeurs énergétiques.

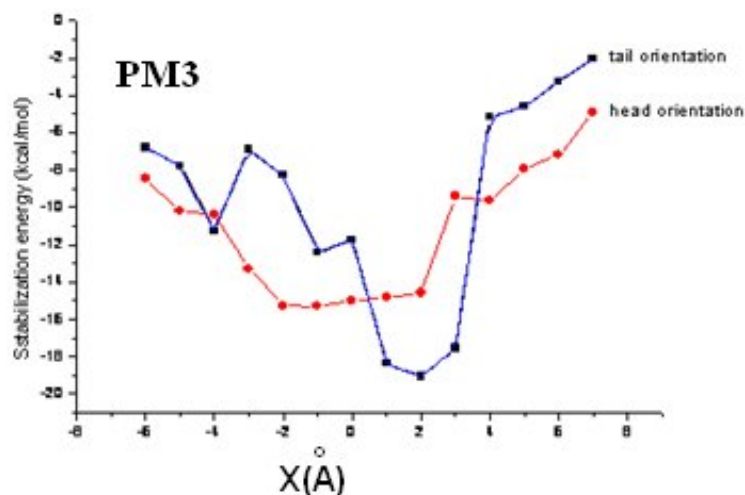


Figure (15) : Énergie de stabilisation des complexes d'inclusion (CENS- β CD) dans les orientations chaîne et cycle.

L'examen des résultats du tableau (5) montre que l'orientation chaîne est plus favorable avec une différence d'énergie égale à 3.78 kcal/mol. Ce résultat est confirmé par le calcul de l'énergie d'interaction qui donne la même orientation favorable avec 4.20 kcal/mol. Mais ce résultat est contraire à ceux obtenues avec la mécanique moléculaire. Nous pouvons noter aussi que la différence des énergies de déformation entre les deux orientations varie légèrement autour de 0.44 kcal/mol et 0.36 kcal/mol respectivement pour le CENS et CD. Ce qui laisse présager que celle ci ne contribue pas dans la différenciation entre les deux orientations.

Le tableau (5) résume les résultats computationnels de la complexation et les énergies d'interaction et de déformation obtenues avec PM3.

Table (5): Énergie de stabilisation, déformation et d'interaction des complexes d'inclusion (CENS- β CD) dans les orientations chaîne et cycle.

Orientation	Cycle	Chaîne	Différence
$E_{\text{complexation}}$	-15.29	-19.07	3.78
$E_{\text{interaction}}$	-18.75	-22.95	4.20
$E_{\text{déformation [CENS]}}$	-1.35	-0.91	-0.44
$E_{\text{déformation } [\beta CD]}$	-2.11	-2.47	0.36

Les structures optimisées des complexes CENS- βCD obtenues avec les calculs PM3 dans les orientations chaîne et cycle sont représentées sur la figure (16).

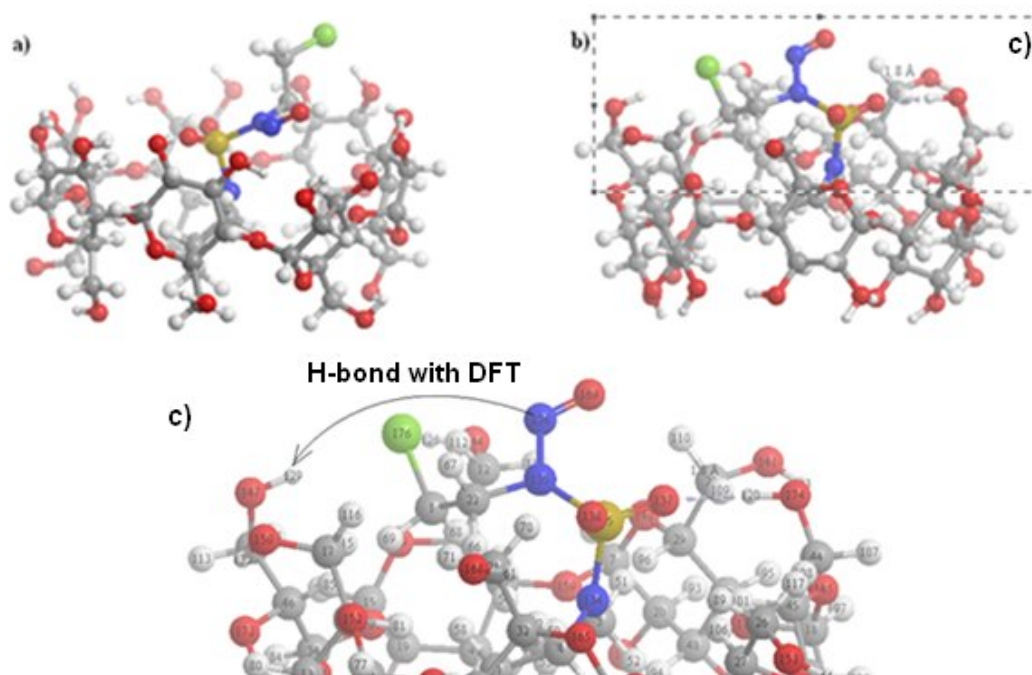


Figure (16) : les structures des énergies minimum obtenues avec PM3 pour le CENS – β -CD dans a) orientation cycle b) orientation chaîne c) Zoom

Comme il est exhibé sur la figure le cycle pipéridine des deux orientations est totalement incluse dans la cavité en revanche les groupements NO et $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ sont à l'extérieure de la cavité de la cyclodextrine. Une liaison d'hydrogène intermoléculaire est établie entre le SO_2 et H-6-O qui est à une distance de 1.8 Å (177.1°).

Ainsi la méthode PM3 donnerai l'orientation cycle plus favorable par contre le champ de force MM2 donnerait l'orientation chaîne la plus favorable. Ces résultats contradictoires obtenus avec les méthodes MM2 et PM3 ainsi que la structure supposé favorable obtenue avec la méthode PM3 qui n'est pas en concordance avec les observations en spectroscopie de masse des CENS et de leurs complexe d'inclusion. Car il a été révélé que les pics moléculaires des spectres de masse des CENS invités, apparaissent avec une perte d'une molécule de NO. En revanche, le spectre de masse de leurs complexes d'inclusion correspondants fait apparaître le pic moléculaire de la molécule comprenant le groupement NO. Ceci a été expliqué par le fait que le groupement NO s'élimine facilement dans le CENS isolé mais son complexe d'inclusion lui assure une meilleure protection.

On savait depuis le début que l'observation spectroscopique suggérait que soit le groupement NO est à l'intérieure de la cavité de la CD ou la stœchiométrie de la complexation est 2 :1 ou 2 molécules de CD qui envelopperait totalement la molécule du CENS.

Nous pouvons prendre uniquement en considération la première hypothèse car la deuxième ne peut être examinée car il a été prouvé lors d'une étude expérimentale que seulement la formation des complexes d'inclusion de type 1 :1.

2.4. Optimisation avec la méthode ONIOM

Dans cette partie, nous allons essayer de proposer un modèle structural à ce complexe d'inclusion par le biais des techniques QM/QM et plus particulièrement la méthode hybride ONIOM. Pour cela nous avons choisi deux approches :

2.4.1. Première approche : La première étude sera consacrée à l'utilisation de la méthode ONIOM2. La cyclodextrine sera l'objet d'un calcul QM de bas niveau, car vu d'une part son nombre d'atomes élevés (nombre exacte) et d'une autre part son rôle qui est essentiellement un rôle d'environnement, on peut donc se permettre d'utiliser des niveaux des calculs de type semi empirique. Notre choix s'est porté sur la méthode PM3 qui a montré son efficacité dans ce type d'étude et qui donnerai vraisemblablement une meilleure estimation des liaisons d'hydrogène, interactions de haute importance dans les complexes d'inclusion, par rapport aux autres méthodes AM1 et MNDO.

En revanche, la molécule invitée, le CENS, sera l'objet des calculs de haut niveau de type HF et DFT au moyen de bases élevées en double et triple zêta avec l'utilisation, en plus, des orbitales de diffusions et de polarisations.

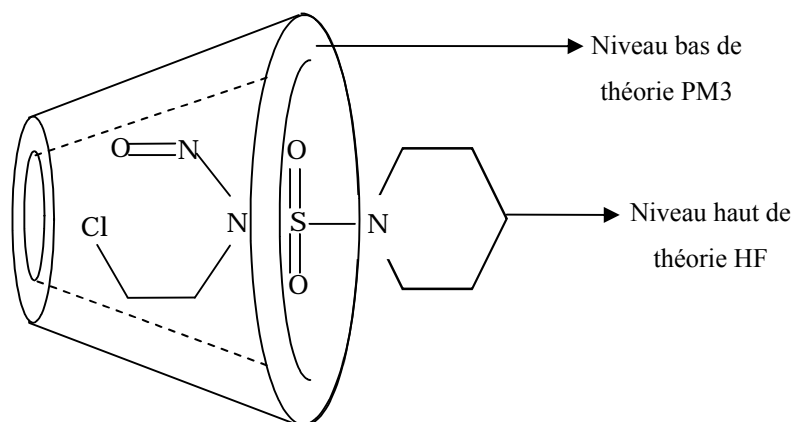


Figure (17) : le partage des niveaux de calcul sur le complexe d'inclusion

Les résultats obtenus sont mentionnés sur les tableaux suivants :

Tableau 6 : Les énergies ONIOM, HF (kcal/mol) et le moment dipolaire (D)

méthode	base	E_{oniom} (kcal/mol)		E_{HF} (kcal/mol)		Moment dipolaire (D)	
		chaîne	cycle	chaîne	cycle	chaîne	cycle
HF	3-21G*	-949272.3	-949277.4	-35.9	-37.7	4.1	3.9
	6-31G*	-954018.1	-954023,2	-41.5	-44.2	4.4	3.6
B3LYP	3-21G*	-952637.4	-952642,1	-41.2	-42.2	3.9	3.3
	6-31G*	-957380.4	-957384,0	-53.9	-56.2	4.4	3.4
	6-31G+*	-957395.7	-957399,3	-54.0	-56.7	4.7	3.6
	6-311G+*	-957523.8	-957527,1	-54.1	-56.7	4.72	3.70

D'après les résultats des tableaux précédents nous remarquons que les valeurs des énergies de complexation obtenues avec toutes les méthodes sont toutes favorables à une orientation cycle par rapport à l'orientation chaîne de quelques kcal/mol.

Sur la figure suivante est montrée les structures obtenues avec le niveau de calcul le plus élevé 6-311Gd+.

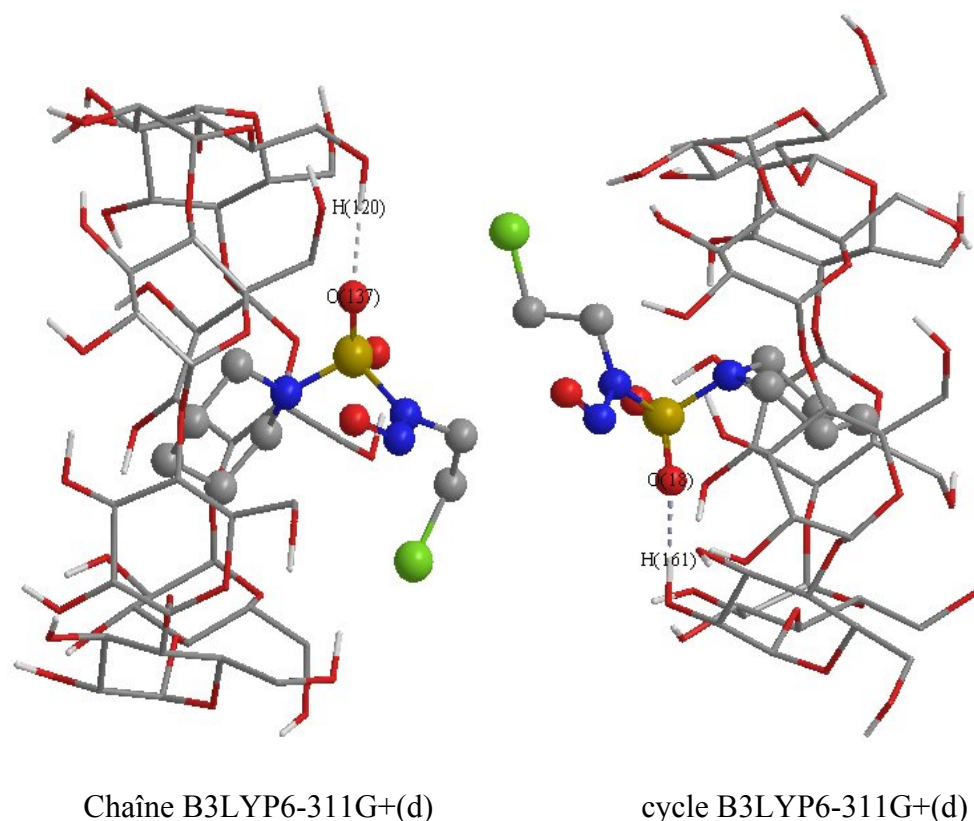


Figure (18) : Les structures obtenues avec B3LYP : 6-311g+(d) dans les deux orientations

Nous observons que le groupement NO est à l'extérieur de la cavité de la cyclodextrine. Ceci ne permettait pas d'expliquer les observations spectroscopiques (une configuration adéquate qui assure une protection du groupement NO) malgré l'utilisation des grandes bases.

Ce qui confirme que l'utilisation de la méthode PM3 pour optimiser les cyclodextrines n'est pas suffisant et un niveau supérieur doit être envisagé.

2.4.2. Deuxième approche : La deuxième approche sera consacrée à l'utilisation d'un calcul HF avec une base 3-21G pour la cyclodextrine et une méthode de DFT avec la fonctionnelle B3LYP et les bases 3-21G* et 6-31G(d) pour la molécule du CENS. Les résultats obtenus sont mentionnés sur le tableau (7).

Tableau (7) : Les énergies ONIOM, HF (kcal/mol) et le moment dipolaire (D)

	E _{ONIOM}	E _{HF}	Moment dipolaire
B3LYP 3-21g(d)/HF-3-21g*	-3285085.1	-863875.5	2.21
B3LYP 6-31g/HF3-21g*	-3289407.2	-863874.0	2.73

Analyse des structures : les géométries obtenues sont schématisées sur les figures suivantes. Les deux géométries sont presque identiques.

D'après les résultats obtenus, nous constatons que c'est l'orientation chaîne qui devient la plus stable avec 14.0 kcal/mol par rapport à l'orientation cycle et d'une différence de 1.80 D pour les moments dipolaires.

L'analyse de la structure de l'orientation la plus favorable (chaîne) montre cette fois-ci que le groupement NO se trouve effectivement à l'intérieur de la cavité où il établit par l'intermédiaire de son atome d'azote N136 une liaison d'hydrogène avec l'atome H129. Elle est assistée par une deuxième liaison H stabilisante entre l'atome d'oxygène O137 du groupement SO₂ et l'atome d'hydrogène H120.

Nous pouvons aussi prédire l'établissement d'une troisième liaison hydrogène de faible énergie entre l'oxygène O169 du groupement NO et l'atome d'hydrogène H91 de la CD.

Les distances des atomes liées par la liaison hydrogène et les angles sont indiquées sur le schéma des complexes d'inclusion.

Les valeurs des moments dipolaires 2.21 et 2.73 D sont très correctes en sachant que les moments dipolaires de ce complexe d'inclusion est de 3.32 D avec la fonctionnelle B3LYP et 3.19 D avec la fonctionnelle MPWPW91.

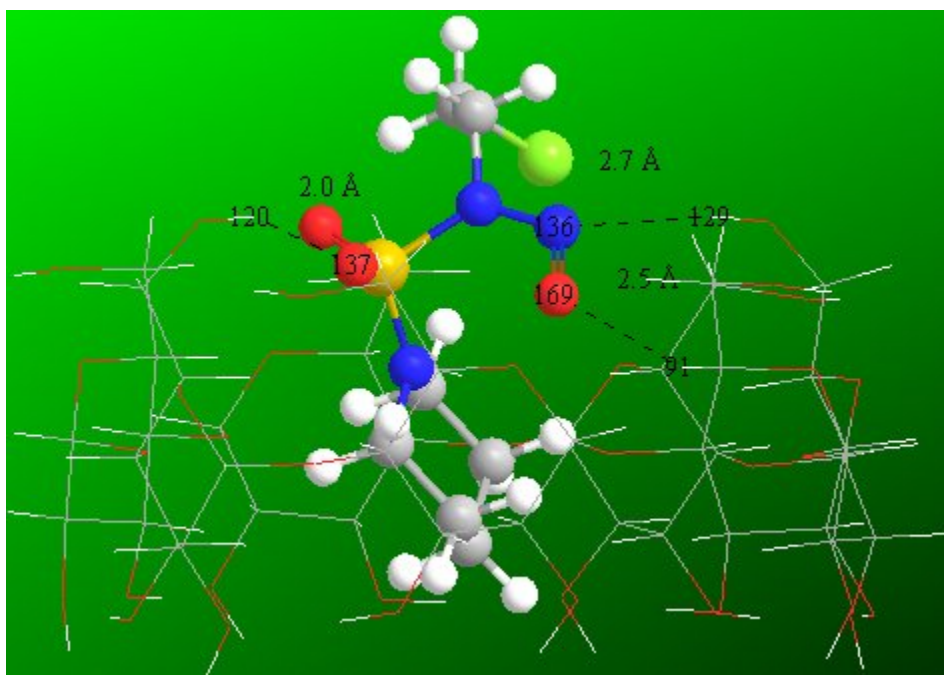


Figure (19) : la structure du complexe d'inclusion obtenue avec B3lyp321g(d)/hf321g*

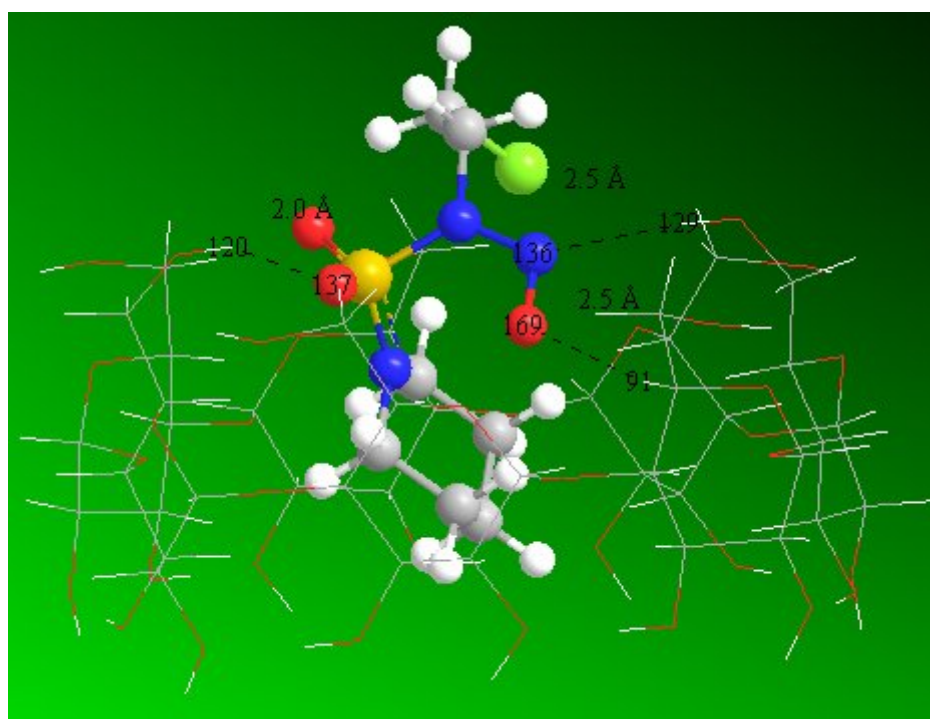


Figure (20) : La structure du complexe d'inclusion obtenue avec B3LYP 6-31g* /HF 3-21g*

Le positionnement du groupement NO à l'intérieur de la cavité de la CD lié aux atomes H91 et H129 lui assure une meilleure stabilité aux perturbations du milieu malgré que la cavité de la cyclodextrine constitue pour le NO un milieu non polaire défavorable.

Dans ce manuscrit nous n'avons pas analysé la structure du complexe cycle car c'est une orientation défavorable.

Il ressort de cette étude que nous pouvons adopter cette orientation comme favorable pour des considérations énergétiques, structurales et de compatibilité avec les observations spectroscopiques.

Nous signalons enfin qu'une géométrie similaire a été obtenue pour l'orientation chaîne via un calcul DFT total à l'aide de la base 6-31 G(d). Le temps de calcul de cette optimisation dépassait les 30 jours sur un « quadro » processeurs. En revanche pour notre computation à l'aide de la deuxième méthode ONIOM2 le temps ne dépassait guère les 05 jours avec des moyens computationnels moins sophistiqués, des bi processeurs.

CONCLUSION

Lors de ce travail nous nous sommes intéressées à l'étude de la complexation des CENS avec la β -CD. Au cours de notre étude nous avons exploité plusieurs résultats que nous avons obtenus antérieurement.

La technique de DFT (B3LYP/6-31Gd) permet de proposer un modèle structural très correct et qui est en conformité avec les données expérimentales, mais malheureusement le coût en temps de calcul pour un tel système constitué de 176 atomes est important. Pour son optimisation il a fallu plus d'un mois de calcul avec un ensemble de 16 microprocesseurs. Ce qui n'est pas envisageable avec des PC ordinaires.

Dans le but d'atteindre ce résultat avec des méthodes moins exigeantes en temps de calcul nous nous sommes proposé d'utiliser différentes méthodes ONIOM/2 pour l'optimisation de tels systèmes.

En premier nous avons constaté que l'utilisation d'un niveau de calcul moyen sur la CD ne permet pas d'atteindre un modèle acceptable conforme aux résultats expérimentaux. Par ailleurs la qualité de ces résultats n'est pas améliorée avec l'utilisation de la méthode ONIOM/3, où la partie sensible de la CD, formée de groupements hydroxyles, est soumise à un niveau de calcul élevé. En revanche dans le cas où la CD est traitée avec un niveau de calcul HF ou DFT et le CENS avec la méthode PM3, les résultats obtenus sont proches de ceux de la DFT pure et les résultats expérimentaux.

En bref, nous pouvons affirmer que le niveau 3-21G* est le niveau minimum requis pour l'optimisation de la CD par contre pour la molécule invitée, le CENS, même un niveau de PM3 donne des résultats acceptables.

Ce résultat constitue une avancée importante dans les études des complexes d'inclusion via les méthodes quantiques surtout qu'il est obtenu en un temps de calculs de 60 heures avec un biprocesseur.

REFERENCES

- [1]: N.L. Bender, M.Komiyama, Cyclodextrin chemistry, Springer, New York (1978).
- [2]: J.Szejtli, Cyclodextrin and their inclusion complex, académiiai Kiadó, Budapest (1988).
- [3]: F.Djedaini-Pilard, B.Perly, New trends in cyclodextrins derivatives, Editions de santé, Paris, (1990)
- [4]: L.Liu, Q-X Guo, J. Incl. Phen., 42 (2002) 1.
- [5]: C.Morari, D.Bogdan, M.Bogdan, Molecular Physics, Rom. Journ. Phys., 50 (2005) 995.
- [6]: M. Fermeglia, M. Ferrone, A. Lodi, S. Priel, Carbohydrate Polymers, 53 (2003) 15.
- [7]: Philipp Weininger, Pedro Weiss-Greiler, Walter Snor, Helmut Vierstein, Peter Wolschann, J. Incl. Phen., 57 (2007) 29.
- [8]: E. Estrada, I. Pedrmo-Lopez and J.J. Torres-Lebandeira, J. Org. Chem., 65 (2000) 8510.
- [9]: G. Ucello-Barretta, F. Balzan, G. Sicoli, D. Paolino and S. Guccione, Bioorg. Med. Chem., 12 (2004) 447.
- [10]: B. Pose-Vilarnovo, I. Pedrmo-Lopez, M. Echezarreta-Lopez, P. Schrith-Pardo, E.Estrada, J. J. Toerres-Lebandeira, Eur. J. Pharm. Sci., 13(2001) 325.
- [11]: E. Cervello, C. Jaime, J. Mol. Struct. (theochem), 428 (1998) 195.
- [12]: J. M. Madrid, J. Pozuelo, F. Mendiuti, W. L. Mattice, J.Colloid Interface Sci. 193 (1997) 112.
- [13]: A. C.S Lino, Y. Takahata, C. Jaime, J. Mol. Struct. (theochem), 594 (2002) 207.
- [14]: J.R. Grigera, E. R. Caffarena, S. de Rosa, Carbohydrate Research. 310 (1990) 253.
- [15]: B. Manunza, S. Delana, M. Pintore, C. Gessa, J. Mol. Struct. (theochem), 19 5 (1997) 133.

- [16]: P. Jiang, H-W. Sun, R-X. Shen, J. Shi, C-M Lai, J. Mol. Struct. (theochem), 528 (2000) 211.
- [17]: B. S. Jursik, Z. Zdravkovski, A.D. French, J. Mol. Struct. (theochem), 366 (1996) 113.
- [18]: D. J. Barberic, E. A. Castro, R.H. de Rossi, J. Mol. Struct. (theochem), 532 (2000) 171.
- [19]: K. A Al sou'od, J. Inc. Phen., 54 (2006) 123.
- [20]: P.M. Ivanov, C. Jaime, J. Mol. Struct. (theochem), 377 (1996) 137.
- [21]: M-J. Huang, M. Yi, Int .J. Quantum Chem. , 100 (2004) 771.
- [22]: H. Aki, T. Niiya, Y. Iwase, Y. Kawasaki, K. Kumai, T. Kimura. Thermochemica Acta, 416 (2004) 87.
- [23]: V. Barillaro, G. Dive, E. Ziémons, P. Bertholet, B. Evrared, L. Delattre, G. Priel, Int. J. Pharm. 342,(2007) 152.
- [24]: M. T. Faucci, F. Melani, P. Mura, Chem.Phys. Lett. 358 (2002) 383.
- [25] : C. Yan, X. Li, Z. Xiu, C. Hao, J. Mol. Struct. (theochem), 764 (2006) 95.
- [26] : C. Yan, X. Li, Z. Xiu, C Hao, J. Mol .Graph. Mod., 26 (2007) 420.
- [27]: L. Briquet, N. Staelens, L. Leherte, D.P.Vercautern, J. Mol. Graph. Mod., 26 (2007) 104.
- [28]: G. Piel, G. Dive, B. Evrard, T. Van Hees, S. H. de Hassonville, L. Delattre, Eur. J. Pharm. Sci. 13 (2001) 271.
- [29]: D. Bodgan, C.Morari, Phys. Lett., 366 (2007) 454.
- [16]: E-C. Yang, X-J. Zhao, F. Hua, J-K. Hao, J. Mol. Struct. (theochem), 712 (2004) 75.
- [30]: C. Yan, X. Li, Z. Xiu, H. Tong, C. Hao, J. Incl. Phen., 8 (2007) 337.
- [31]: L. Liu, X.S.Li, T.W. Mu, Q.X. Guo, Y.C. Liu, J. Inc. Phen., 38 (2000) 199.
- [32]: L. Liu, Q.X Guo, J. Inc. Phen., 42 (2002) 1.
- [33]: L.Liu, Q-X. Guo, J. Inc . Phen., 50 (2004) 95.

- [34]: X-S. Li, L. Liu, Q-X. Guo, S-D. Chu, Y-C. Liu, Chem .Phys. Lett., 307 (1999) 117.
- [35]: S. Chelli, M. Madjoub, M.Jjouini, S. Aeiyaichi, F. Maurel, K.I. Chane-Chine and P.-C. Lacaze, J. Phys. Org .Chem., 20 (2007) 30.
- [36]: A.A.Rafati, S.M, Hashemianzadeeh, Z.B Nojni, M.A.Safarpour, J. Molecular.Liquids, 135 (2007) 153.
- [37]:N.B. Boukamel, A. Krallafa, D. Bormann, L. Caron, M. Canipelle, S. Tilloy, E. Monflier, J. Inc. Phen., 42 (2002) 269.
- [38]: M. Pumera, L. Rulisek, J. Mol. Graph. Mod., 12 (2006) 799.
- [39]: L. Liu, X-S. Li, Q-X. Guo, J. Mol. Struct. (theochem), 530 (2000) 31.
- [40]: A.M. Granados, R.H. de Rossi, D.A.Barbiric, E.A Castro, J. Mol. Struct. (theochem), 619 (2000) 91.
- [41]: A. Da Costa, E. Monfelier, D. Landy, S. Fourmentin, G .Surpateanu, Surf. Sci., 470 (2001) 275.
- [42]: N. Chekirou, A. Kharalafa, D. Bormann, J. Inc. Phen., 53 (2005) 98.
- [43]: M-J. Huang, J.D. Watts, N. Bodor, Int. J. Quantum. Chem., 64 (1997) 711.
- [44]: A. D. Sayede, A. Ponchel, G. Filardo, A. Galia, E. Monflier, J. Mol. Struct. (theochem), 777 (2006) 99.
- [45]: M. Abdaoui, G. Dewynter, G.L. Montero, Tetrahedron. lett., 37 (1996) 5695.
- [46] : M. Abdaoui, G. Dewynter, N. Aouf, G. Favres, A. Morière, G.L. Montero, Bioorg. Med. Chem., 4 (1996) 1927.
- [47]: C.T. Gnewuch, G. Sosnovsky, Chem. Rev., 97 (1997) 819.
- [48]: R.R. Rajaski, M.W Williams, Chem. Rev., 98 (1998) 2723.
- [49]: R.N Leoppky, L.J. Michejda, Eds. Nitrosamines and N-Nitroso C Symposium Series, Vol 553; American Chemical Society, Washington, D.C, 1994.
- [50]: M. Abdaoui, G. Dewynter, N. Aouf, G.L Montero, Phosphorus Sulfur Silicon RelaElem. 118 (1996) 39.

- [51] : M. Abdaoui, G.Dewynter, L. Tropet, G.L. Montero, *Tetrahedron*, 56 (2000) 2427.
- [52] : D.E. Khatmi, S. Séridi, F. Madi, *Molecules*, 9 (2004) 883.
- [53]: M. Kadri, N. Dhaoui, M. Abdaoui, J.Y. Winum, J.L. Montero, *Eur. J. Med. Chem.*, 39 (2004) 79.
- [54]: A. Séridi, M. Kadri, M. Abdaoui, J. Y. Vinum, J. L. Montéro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16 (2006) 1021.
- [55]: M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, *Gaussian, Inc.*, Pittsburgh PA, 2003.
- [56]: S. Scheiner, *Theory and application of computational chemistry*. Chapter 29, 831-857, Elsevier.
- [57]: Steiner, Th.; Koellner, G. *J. Am.Chem.Soc*, 1994, 116, 5122-5128.
- [58]: Stewart, J J P.; *J.Comp.Chem*, 1989, 10, 209
- [59]: Becke, A.D.; *Phys. Rev. A*, 38 (1988) 3098.
- [60]: Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B*, 37 (1988) 785.
- [61]: Stephens, P.J.; Devlin, F.J.; Chabalowski, C.F.; Frisch M.J. *J. Phys. Chem.* 98 (1994) 11623.
- [62]: Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* 1997, 108, 664 .
- [63]: Villiers A , *C. R. Acad. Sci.* (1891), 112, 536

- [64]: Schardinger F., Wien. Klin. Wochschr. (1904), 17, 207
- [65]: Schardinger F., Zentralbl. Bakteriол. Parasitenkd. (1905), 14, 772
- [66]: Schardinger F., Zentralbl. Bakteriол. Parasitenkd. (1911), 29, 188
- [67]: Prigsheim H., Chemistry of the saccharides, McGraw-Hill : New-York, (1932), p 280
- [68]: Prigsheim H., A Comprehensive Survey of Starch Chemistry, Walton R. P., Ed.,
Chemical
Catalogue Co., Inc. : New York, NY, (1928), p 35
- [69]: Freudenberg K., Blomquist G., Ewald L., Soff K., Ber. Dtsch. Chem. Ges. (1936), 69,
1258
- [70]: Freudenberg K., Cramer F., Z. Naturforsch. (1948), 3b, 464
- [71]: Cramer F., Einschlussverbindungen (Inclusion compounds), Springer-Verlag : Berlin,
(1954)
- [72]: Freudenberg K., Cramer F., Plieninger H., German Patent 895769, (1953) 12
Cyclodextrin
- [73]: Cyclodextrin News (2003), 17(4)
- [74]: R. J. Clarke, J. H. Coates et S. F. Lincoln, Adv, Carbohydr. Chem, Biochem, 46 (1988)
205-249.
- [75]: CHIMIE MOLECULAIRE ET SUPRAMOLECULAIRE DES SUCRES.Par Serge
David Publié par EDP Sciences Editions, (1995). Pge 185
- [76]: Cramer. F. « Eishlussverbindungen », Springer, Berlin, (1954).
- [77]: Wenz G., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1994), 33, 803-822
- [78]: Cramer. F , et Henglein.F.M, Chern. Ber.,98,2561-2575,(1957).
- [79]: Schneider H.-J., Hacket F., Rüdiger V., Ikeda H., Chem. Rev. (1998), 98(5), 1755-
1786

[80]: COUVERT D ; la technologie appliquée au textile : avantages et inconvénients. Rencontres Science-industrie Institut Textile de France/ Usine nouvelle, décembre (1997).

[81]: ORECCHIONI A.M, Nano et micro-encapsulation en cosmétologie. Rencontres Science-industrie Institut Textile de France/ Usine nouvelle, décembre (1997).

[82]: COUVERT D ; la technologie appliquée au textile : avantages et inconvénients. Rencontres Science-industrie Institut Textile de France/ Usine nouvelle, décembre (1997).

[83]: Rajski, R. R.; Williams, M. W. Chem. Rev.(1998), 98, 2723.

[84]: C.T. Gnewuch, G. Sosnovsky, Chem. Rev. 97 (1997) 829–1014 and references cited therein.

[85]: D.B. Ludlum, in: B.A. Teicher (Ed.), Cancer Therapeutics Experimental and Clinical Agents, Humana Press, Totowa, New Jersey, (1997), pp. 81–92.

[86]: T.P. Johnston, J.A.Montgomery, Cancer Treat. Rep. 70 (1986) 13–30.

[87]: D.B. Ludlum, Mutation Res. 233 (1990) 117–126.

[88]: Rajski, R. R.; Williams, M. W. Chem. Rev.(1998), 98, 2723.

[89]: C.T. Gnewuch, G. Sosnovsky, Chem. Rev. 97 (1997) 829–1014 and references cited therein.

[90]: D.B. Ludlum, in: B.A. Teicher (Ed.), Cancer Therapeutics Experimental and Clinical Agents, Humana Press, Totowa, New Jersey,(1997), pp. 81–92.

Liste des figures

N°	Liste des figures	page
1	Schéma descriptif des liaisons LAC et LAH	46
2	caractéristique structurale des cyclodextrines	48
3	les différents types des cyclodextrines	49
4	structure tridimensionnelle des cyclodextrine	49
5	la structure de la β -cyclodextrine	50
6	mécanisme d'inclusion	51
7	les différents type de complexe formé a base CD	52
8	structure générale des agents alkylants	54
9	N-Nitroso,N-(2-Chloroethyl),N'-sulfamolyperidyne	54
10	Mécanisme d'action du 2-chloronitrososulfamide	55
11	les valeurs des longueurs (Å) et angles (°) de liaison du CENS	56
12	les orientations chaine et cycle	57
13	la courbe de l'énergie de complexation des deux	58

	orientations cycle et chaine (MM2)	
14	Structure des configurations de plus basse énergie (MM2) dans a) l'orientation cycle. b) l'orientation chaine.	60
15	Énergie de stabilisation des complexes d'inclusion (CENS- β CD) dans les orientations chaine et cycle.	61
16	les structures des énergies minimum obtenues avec PM3 pour le CENS - β -CD dans a) orientation cycle b) orientation chaine c) Zoom	63
17	le partage des niveaux de calcul sur le complexe d'inclusion	65
18	Les structures obtenues avec B3LYP : 6-311g+(d) dans les deux orientations	66
19	la structure du complexe d'inclusion obtenue avec B3lyp321g(d)/hf321g*	68
20	La structure du complexe d'inclusion obtenue avec B3LYP 6-31g* /HF 3-21g*	68

Liste des tableaux

N°	Liste des tableaux	page
1	Serie de fonction radiale	5
2	propriété physicochimique des cyclodextrines	51
3	Énergies de complexation et d'interaction (kcal/mol) des complexes d'inclusion CENS - β -CD des orientations cycle et chaîne	59
4	Le détail énergétique du complexe d'inclusion CENS- β CD dans les orientations chaîne et cycle (kcal/mol).	60
5	Énergie de stabilisation, déformation et d'interaction des complexes d'inclusion (CENS- β CD) dans les orientations chaîne et cycle.	62
6	Les énergies ONIOM, HF (kcal/mol) et le moment dipolaire (D)	65
7	Les énergies ONIOM, HF (kcal/mol) et le moment dipolaire (D)	67