

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur  
et la recherche scientifique

Université Badji Mokhtar

– Annaba –

Badji Mokhtar University

– Annaba –



جامعة باجي مختار

– عنابة –

Année 2017

Faculté des Sciences  
Département de Chimie

## THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en science

**TECHNIQUES DE MODELISATION MOLECULAIRE  
APPLIQUEES A L'OPTIMISATION ET L'ANALYSE  
TOPOLOGIQUE DE L'INCLUSION DE  
2-CHLOROETHYLNITROSOSULFAMIDE PAR  
 $\beta$ -CYCLODEXTRINE**

**Option**

Chimie théorique

**Présentée par**

BOUZITOUNA Amel

**DIRECTEUR DE THESE :** ATTOUI YAHIA Ouassila

MCA U. ANNABA

**Devant le jury**

**PRESIDENT :** FERKOUS Fouad

Professeur U. ANNABA

**EXAMINATEUR :** LIACHA Messaoud

Professeur U. ANNABA

**EXAMINATEUR :** NEMAMCHA Abderrafik

Professeur U. GUELMA

**EXAMINATEUR :** MADI Fatiha

MCA U. GUELMA

**EXAMINATEUR :** KHORIEF NACEREDDINE Abdelmalek

MCA ENSET.SKIKDA

*A la Mémoire de Ma Chère Mère*

*A Mon Père*

*A mon cher mari*

*A mes deux Poussins*

*A toute Ma Famille*

*Je dédie Ce Modeste Travail*

---

# *Remerciements*

---

---

## Remerciements

---

*J'adresse, tout d'abord, mes plus vifs remerciements à madame **ATTOUI YAHYA Ouassila** maître de conférence A à l'université Badji Mokhtar de Annaba pour avoir assuré la responsabilité scientifique de cette thèse. Je tiens à lui exprimer ma gratitude pour son aide et son soutien tout au long de ce travail.*

*J'exprime ma très sincère reconnaissance à monsieur **KHATMI Djamaledine**, Professeur à l'université de Guelma qui a initié et dirigé ce travail. Ces conseils précieux et ses encouragements m'ont été d'une très grand aide.*

*Je présente mes sincères remerciements à monsieur le professeur **FERKOUS Fouad**, Professeur à l'université Badji Mokhtar de Annaba pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury.*

*Mes remerciements vont également à : Monsieur, **LIACHA Messaoud**, Professeur à l'université Badji Mokhtar de Annaba, Monsieur, **NEMAMCHA Abderrafik**, Professeur à l'université de Guelma, Madame, **MADI Fatiha**, maître de conférence A à l'université de Guelma, Monsieur, **KHORJEF NACEREDDINE Abdelmalek**, maître de conférence A à l'université Skikda, à qui je tiens à exprimer ma reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.*

## *Abstract*

The general context of this work is the development of new theoretical calculations strategies using hybrid quantum methods.

A collaborative approach involving both experimental research based on spectral data UV–Vis,  $^1\text{H}$  NMR and  $^{15}\text{N}$  NMR and our theoretical study of structural order led to the design of a precise image concerning Chloroethylnitrososulfamides / $\beta$ -Cyclodextrine system.

The main objective of this thesis has thus been to understand the main parameters (molecule, non-covalent bond) which govern the charge transfer between host surface and Chloroethylnitrososulfamides molecules and the electronic properties of such systems.

The first axis was dedicated to give the essential on the different theories used in our calculation, which are:

- Hartree-Fock Méthod
- Density Functional Theory
- The semi-empirical methods
- The ONIOM hybrid methods

A second part, of experimental order presents an analysis of the computational results obtained; The resulting data were then compared to the spectroscopic observations and discussed using the NBO and QAIM approaches.

### **Keywords**

inclusion complex ,  $\beta$ -cyclodextrine, MP2, ONIOM, NBO, QAIM.

## ***Résumé***

Ce travail a été réalisé dans le cadre générale du développement de nouvelles stratégies de calculs théoriques à l'aide des méthodes quantiques hybrides.

Une collaboration combinant basée sur des données spectrales UV-visible, RMN N<sup>15</sup>, RMN H<sup>1</sup> d'une recherche expérimentale, et notre étude théorique d'ordre structural a conduit à la conception d'une image précise concernant le système Chloroethylnitrososulfamides / $\beta$ -Cyclodextrine.

L'objectif principal de cette thèse est de comprendre les paramètres (molécule, liaison non covalente), gouvernant les transferts de charge et les propriétés électronique de tel système.

Un premier volet a été consacré pour donner l'essentiel sur les différentes théories utilisées dans notre calcul, qui sont :

- Méthode Hartree-Fock-Roothaan
- Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
- Les méthodes semi empirique
- Les méthodes hybrides ONIOM

Un deuxième volet d'ordre expérimental présente une analyse des résultats computationnels obtenus, ces données ont été ensuite comparées aux observations spectroscopiques et discutées à l'aide des approches NBO et QAIM.

### **Mots clés**

complexe d'inclusion,  $\beta$ -cyclodextrine, MP2, *ONIOM*, NBO, QAIM.

## المخلص

يندرج عملنا هذا ضمن الإطار العام المتمثل في تطوير استراتيجيات حسابية نظرية جديدة بواسطة الطرق الكمية الهجينة. الجمع بين البيانات الطيفية: الأشعة فوق البنفسجية المرئية، <sup>1</sup> H NMR, <sup>15</sup> N NMR لبحث تجريبي، و دراستنا النظرية على المستوى الهيكلي، قادنا إلى تصميم صورة دقيقة للنظام C-β/sedimaflusortinlyhteorolhC.enirtxedolcy الهدف الأساسي لهذا البحث هو فهم المعايير ( الجزيء، الروابط الغير تكافئية) التي تحكم انتقال الشحنات و الخصائص الالكترونية لهذا النظام.

خصص الجزء الأول لإعطاء أهم المعلومات حول النظريات المختلفة المستخدمة في حساباتنا و هي التالية:

- طرق هارثري فوك
  - نظرية الدالة الوظيفية للكثافة
  - الطرق النصف أمبيرية
  - الطرق الهجينة MOINO
- و يعرض الجزء الثاني التجريبي تحليلاً للنتائج الحسابية التي تم الحصول عليها، ثم تمت مقارنة هذه النتائج مع البيانات الطيفية و مناقشتها باستخدام مقاربات MIAQ، OBN.

## الكلمات الدالة

- QAIM-NBO-ONIOM- بيپاسيكلودكسترين- معقد الإدخال

## Préambule

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

Titre: A hybrid MP2/DFT scheme for N-Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylprolinate/ $\beta$ -cyclodextrin supramolecular structure: AIM, NBO analysis

**Ref:** A. Bouzitouna et al., Computational and Theoretical Chemistry 1100 (2017) 18–27

## Liste des Figures

<b>Figure I.1</b>	a) schéma général de la dégradation enzymatique de l'amidon b) structure chimique et c) structure tridimensionnelle montrant la forme en cône de la cyclodextrine.	<b>8</b>
<b>Figure I.2</b>	La forme structurale des cyclodextrines natives	<b>9</b>
<b>Figure I.3</b>	Propriétés structurale et forme tridimensionnel des cyclodextrines natives.	<b>11</b>
<b>Figure I.4</b>	Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion	<b>12</b>
<b>Figure I.5</b>	Représentation schématique des différents types du complexe d'inclusion de cyclodextrine.	<b>13</b>
<b>Figure I.6</b>	Structure des molécules CENS et CENU	<b>16</b>
<b>Figure I.7</b>	Structure de la Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylproline	<b>17</b>
<b>Figure I.8</b>	Mécanisme d'action d'agent alkylant sur l'ADN	<b>17</b>
<b>Figure II.1</b>	Les zones à traiter dans la conception d'une base	<b>29</b>
<b>Figure II.2</b>	Représentation Schématique de la Décomposition d'un système Hôte/Invité en deux couches.	<b>34</b>
<b>Figure II.3</b>	Principe extrapolation d'énergie d'un calcul ONIOM2.	<b>34</b>
<b>Figure II.4</b>	Décomposition du terme de Coulombe dans l'interaction de 2 molécules	<b>36</b>
<b>Figure II.5</b>	Orbital frontières (en grise les orbitales et interaction négligées)	<b>37</b>
<b>Figure II.6</b>	Exemple de deux bassins séparés par une séparatrice	<b>41</b>
<b>Figure II.7</b>	Représentation des graphes moléculaire pour BH <sub>3</sub> , CH <sub>4</sub> et C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	<b>41</b>
<b>Figure III.1</b>	Structures moléculaire de la β-CD (a) et la Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylproline (b) optimisées par la méthode B3LYP 6-31G*	<b>50</b>
<b>Figure III.2</b>	Processus d'inclusion entre la β-CD et la Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylproline	<b>51</b>
<b>Figure III.3</b>	Évolution de l'énergie de complexation pour les deux orientations optimisées du complexe d'inclusion CENS-proline/β-CD à différentes positions Z (b), calculée par la méthode PM7	<b>54,55</b>
<b>Figure III.4</b>	Structures géométriques du minimum énergétique obtenu par le calcul PM7 pour l'Orientation 1 et 2 : (a) Vue latérale en (b) Vue de face.	<b>57</b>
<b>Figure III.6</b>	La distribution d'énergie électrostatique ESP pour : Orientation 1 (a), Orientation 2 (b) et β-CD (c) optimisée avec la méthode PM7	<b>60</b>

<b>Figure III.7</b>	Structures géométriques des complexes d'inclusions a)orientation1 b)Orientation2 calculées par la méthode ONIOM2 (MP2/6-31G*: B3LYP /3-21G*).	<b>65</b>
<b>Figure III.8</b>	La délocalisation des orbitales frontières HOMO-LUMO dans le complexe optimisé par ONIOM2 (MP2/6-31G*: B3LYP /3- 21G*).	<b>66</b>
<b>Figure III.9</b>	La représentation des points critiques aux différentes liaisons hydrogène	<b>70,71</b>

## Lise des tableaux

<b>Tableau I.1</b>	Quelques étapes primordiales dans l'histoire des cyclodextrines	<b>6</b>
<b>Tableau I.2</b>	Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines natives.	<b>10</b>
<b>Tableau III.1</b>	Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables du complexe CENS-proline/ $\beta$ -CD calculées par la méthode PM7	<b>55</b>
<b>Tableau III.2</b>	Le potentiel chimique ( $\mu$ ), l'électronégativité ( $\chi$ ), la dureté chimique ( $\eta$ ) et l'indice global d'électrophilie ( $\omega$ ) pour la $\beta$ -CD, CENS-proline, l'orientation (1 et 2)	<b>57</b>
<b>Tableau III.3</b>	Energies HOMO-LUMO pour la $\beta$ -CD, CENS-proline, le complexe calculés par la méthode PM7.	<b>59</b>
<b>Tableau III.4</b>	Energies relatives calculées selon la méthode ONIOM2 pour les Orientation	<b>63</b>
<b>Tableau III.5</b>	Les orbitales donneuses et acceptrices d'électrons, énergies correspondantes $E^{(2)}$ , distances et angles obtenus par le calcul NBO (MP2/6-31G(d)2:B3LYP/3-21G(d)) pour le complexe le plus stable	<b>68</b>
<b>Tableau III.6</b>	Les Paramètres topologiques (ua) des interactions HB détectés dans l'orientation 2	<b>70</b>

## Abreviations

AIM: atoms-in-molecules.

AM1: Austin Model 1.

$\beta$ -CD :  $\beta$ -Cyclodextrine.

B3LYP: Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr.

BCP : Bond critical point.

CENS: Chloroethylnitrososulfamides.

CPU: Central Processing Unit.

DFT: Density Functional Theory.

FMO: Orbitales moléculaire frontières

GTO: Gaussian Type Orbital.

HF: Hartree-Fock .

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital.

IR : Infra-Rouge .

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

MM : mécanique moléculaire.

MP2: Moller Plesset d'ordre 2.

M05-2X: Minnesota Family of the hybrid functionals of Truhlar and Zhao.

PM6-DH :Modèle paramétrisés 6–correction sur la dispersion et les liaisons hydrogènes.

PM6-DH2 :Modèle paramétrisés 6 – deuxième correction sur la dispersion et les liaisons hydrogènes.

NBO: Natural Bond Orbital RHF: Restricted Hartree-Fock.

OM: Orbitale Moléculaire .

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

PM6: Parametric Method 6.

PM7 :Modèle paramétrisés 7.

QM: Quantum Mechanics.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

SCF: Self-Consistent Field .

SE : semi empirique.

STO: Slater Type Orbital .

UV : Ultra-Violet .

3-21G : La Split Valence-Double Zêta (SV-DZ).

6-31G : La Split Valence-Triple Zêta (SV-TZ).

$\alpha$ -CD : Alpha-Cyclodextrine.

$\lambda n$  : valeurs propres de la matrice Hessienne.

# Sommaire

Introduction générale.....	1
Chapitre I : La Chimie supramoléculaire : complexes d'inclusion .....	4
I.    La Chimie Supramoléculaire .....	4
I.1 introduction .....	4
I.2 l'Historique de la Chimie Supramoléculaire .....	4
I.2.1 Les Origines .....	4
I.2.2 L'essor de la chimie supramoléculaire .....	5
I.2.3 Les interactions de base dans la chimie supramoléculaire .....	5
I.3 Les Cyclodextrines .....	6
I.3.1 Bref Historique Des Cyclodextrines .....	6
I.3.2 Structures des cyclodextrines .....	7
I.3.3 Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines .....	9
I.4 Complexation d'inclusion .....	11
I.4.1 Introduction .....	11
I.4.2 Principe de formation du complexe d'inclusion.....	12
I.4.3 Stœchiométrie du complexe d'inclusion .....	13
I.4.4 Conséquences de la complexation .....	13
I.4.5 Mise en œuvre des cyclodextrines .....	14
I.5 Les chloroéthylnitrososulfamides (CENS) ; La molécule invitée .....	15
I.5.1 Introduction .....	15
I.5.2 Définition des agents alkylants : .....	16
I.5.3 Mécanisme d'action du 2-chloronitrososulfamide dans l'organisme.....	17
Chapitre II : Méthodes de calculs quanto-chimiques .....	20
II.1 Introduction .....	20
II.2 L'équation de Schrödinger .....	20
II.3 L'approximation de Born-Oppenheimer .....	21
II.4 Méthode de Hartree-Fock.....	22
II.4.1 Approximation du champ moyen de Hartree : .....	22
II.4.2 Méthode de Hartree-Fock : .....	22
II.4.3 Méthodes Post-SCF : .....	23

II.4.4 Méthode de Moller-Plesset d'ordre 2 (MP2) : . . . . .	23
II.5 Théorie de la Fonctionnelle de la Densité . . . . .	25
II .5.1 Fonctionnelle utilisées . . . . .	25
II .5.2 Bases d'orbitales atomiques : . . . . .	27
II.6 Méthodes semi-empiriques : . . . . .	31
II.6.1 Généralités . . . . .	31
II.6.2 Méthodes PM6, PM6-DH2 et PM7 . . . . .	32
II.7 La méthode hybride ONIOM . . . . .	33
II.8 Modélisation des interactions intermoléculaires . . . . .	35
II.8.1 Généralité . . . . .	35
II.8.2 Orbitales et réactivité : « la chimie orbitalaire » . . . . .	36
II.8.3 Orbitale naturelle de liaison (natural bond orbital) NBO . . . . .	38
II.8.4 La Théorie de l'atome dans une molécule :AIM . . . . .	39
II.8.4.1 Caractérisation des interactions interatomique . . . . .	40
Chapitre III Méthodologie de Calcul Résultats et Discussion . . . . .	49
III.1 Introduction . . . . .	49
Premières partie . . . . .	50
III.2 Calculs avec la méthodes Semi-empirique PM7 . . . . .	50
III.2.1 Construction des molécules du départ . . . . .	50
III.2.2 Construction du complexe d'inclusion :Méthodologie d'insertion . . . . .	51
III.2.3 Méthodologie de calcul d'énergie . . . . .	52
III.3 Résultats et discussions . . . . .	54
III.3.1 Recherche du minimum globale . . . . .	54
III.3.2 Réactivité chimique . . . . .	57
III.3.3 Etude énergétique et électronique . . . . .	58
Deuxième partie . . . . .	61
III.4 Méthodologie de calcul ONIOM . . . . .	61
III.4.1 principe de base . . . . .	61
III.4.2 Analyse des résultats ONIOM2 . . . . .	62
a) Analyse énergétique et structurale . . . . .	62
b) Analyse des orbitales frontière . . . . .	66
III.5 Analyses topologique et orbitalaire des interactions Hôte-invité . . . . .	67
III.5.1 Analyse NBO . . . . .	67
III.4.2 Théorie des atomes dans les molécules (AIM) . . . . .	68

Conclusion .....	75
Annexe .....	77

---

## *Introduction générale*

---

## *Introduction générale*

La chimie est la science de la matière et de ses transformations, et la vie est son expression la plus haute. Elle joue un rôle primordial dans notre compréhension des phénomènes matériels, dans notre capacité d'agir sur eux, de les modifier, de les contrôler et d'inventer de nouvelles expressions [1].

La chimie supramoléculaire constitue un domaine scientifique largement interdisciplinaire, incluant les propriétés chimiques, physiques et biologiques d'espèces chimiques plus complexes que les molécules elles-mêmes, dont l'objectif est de mettre en œuvre et de contrôler la liaison intermoléculaire non-covalente [1].

Les espèces supramoléculaires formées à partir des cyclodextrines sont considérées parmi les structures les plus intéressantes dans le domaine de la Technologie Pharmaceutique, vu leur capacité d'augmenter leur biodisponibilité, favoriser la solubilité de substances actives insolubles en milieu aqueux, améliorer dans certains cas la stabilité (de molécules ou de formulations), et diminuer les effets indésirables de l'invité, ainsi que leurs propriétés promotrices d'absorption [2, 3].

Les complexes d'inclusion sont caractérisées à la fois par la position spatiale de leurs composantes, leurs architectures ou superstructures, et par la nature des liaisons intermoléculaires qui les rassemblent [4]. Elles possèdent des propriétés structurales, conformationnelles, thermodynamiques, cinétiques et dynamiques bien définies [5].

Le développement important des méthodes informatiques destinées au calcul des molécules donne le moyen d'élaborer une chimie supramoléculaire théorique capable non seulement d'expliquer, mais aussi de prévoir [6].

L'utilisation des méthodes théoriques pour l'obtention des modèles qui puissent prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires est connue sous le nom de « *Modélisation Moléculaire* ». Celle-ci permet de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience et joue donc un rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale [7].

Les domaines de la chimie théorique sont, de même, très nombreux : chimie quantique, mécanique moléculaire, dynamique moléculaire ou encore représentation moléculaire. Ces méthodes représentent aujourd'hui un outil puissant capable de répondre aux nombreuses questions liées à différentes propriétés moléculaires.

Le but de ce travail est d'obtenir la structure optimale du complexe d'inclusion étudié en utilisant différentes approches théoriques, comprendre l'origine de sa stabilité et caractériser les différentes interactions non-covalentes existantes entre la molécule Hôte et l'Invitée.

Le présent manuscrit est structuré en trois chapitres principaux.

- L'objectif du **Chapitre I** est d'exposer les propriétés des deux molécules Hôte et Invitée ( $\beta$ -cyclodextrine et Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylprolinate) ainsi que leurs caractéristiques et différents domaines d'application, avec un rappel bibliographiques sur les complexes d'inclusion.
- Dans le **Chapitre II**, nous détaillerons les concepts théoriques utilisés dans notre étude. Une attention particulière sera apportée à la description de la méthode perturbative MP2 et la théorie de la DFT. La méthodologie de calcul hybride (ONIOM 2) permet en outre de traiter efficacement des systèmes de grandes tailles (type Hôte/Invité).
- Le **Chapitre III**, quand à lui, se divise en trois séquences :
  - la première sera consacrée à la méthodologie suivie pour l'obtention des différents modes d'insertion favorable possible entre la beta-cyclodextrine et la molécule invitée à l'aide d'une méthode semi-empirique quantique PM7.
  - La seconde séquence présente les résultats d'une étude approfondie des deux orientations avec un calcul hybride ONIOM 2 afin de déterminer la géométrie idéale et donner une meilleure description du processus d'inclusion Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylprolinate /  $\beta$ -CD pour une stœchiométrie 1:1.
  - Nous avons appliqué les deux méthodologies NBO et AIM pour mieux comprendre la nature et l'impact de ces interactions intermoléculaires sur la stabilité du système hôte/invité.

Enfin, nous clôturons notre manuscrit par une Conclusion Générale.

## Références bibliographiques

- [1] La chimie supramoléculaire: Concepts et perspectives Jean-Marie Lehn ., 1997. 1-3.
- [2] Hans-Jürgen Buchmann and Eckhard Schollmeyer, Applications of cyclodextrins in cosmetic products: A review, *J. Cosmet. Sci.*, 2002. 53. 185-191.
- [3] Chimie moléculaire et supramoléculaire des sucres - Introduction chimique aux glycosciences Serge David ., 2012 . 312.
- [4] T. Vandamme, D. Poncelet, P. Subra-Paternault, Microencapsulation, *Ed. TEC&DOC*, Lavoisier., 2007. 280.
- [5] J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.*, 2004. 76. 1825.
- [6] Éléments de chimie quantique à l'usage des chimistes (2e édition) Jean-Louis Rivail., 2012 . 460.
- [7] Doucet, J.P.; Weber, J. Computer-aided molecular design: Theory and applications, Academic Press, London., 1996.266.

---

*Partie Théorique*

---

# *CHAPITRE I*

---

*Chimie Supramoléculaire :*

*Complexes d'Inclusion*

---

---

# CHAPITRE I

---

## La Chimie

## Supramoléculaire

---

---

### Plan

---

#### I.1 Introduction

#### I.2 L'Historique de la Chimie Supramoléculaire.

##### I.2.1 Les Origines

##### I.2.2 L'essor de la Chimie Supramoléculaire.

##### I.2.3 Les Interactions de Base dans la Chimie Supramoléculaire.

#### I.3 Les Cyclodextrines

##### I.3.1 Bref Historique des Cyclodextrines.

##### I.3.2 Structures des cyclodextrines

##### I.3.3 Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines.

#### I.4 Complexe d'inclusion

##### I.4.1 Introduction

##### I.4.2 Principe de formation du complexe d'inclusion

##### I.4.3 Stœchiométrie du complexe d'inclusion

##### I.4.4 Conséquences de la complexation

##### I.4.5 Mise En Œuvre Des cyclodextrines

#### I.5 Les chloroéthylnitrososulfamides (CENS) La molécule Invitée

##### I.5.1 Introduction

##### I.5.2 Définition des agents alkylants

##### I.5.3 Mécanisme d'action du 2-chloronitrososulfamide dans l'organisme

#### Références bibliographiques

---

## I. La Chimie Supramoléculaire

### I.1 Introduction

Située aux interfaces de la chimie, de la physique et de la biologie ; la *chimie supramoléculaire* a connu un essor considérable au cours de ces deux dernières décennies [1].

La chimie supramoléculaire est une discipline qui consiste à générer des architectures supramoléculaires par assemblage planifié de composants moléculaires, piloté par les caractéristiques physicochimiques des forces intermoléculaires (non covalentes) entre deux ou plusieurs entités, à la différence de la chimie moléculaire, basée sur des liaisons covalentes (fortes) intramoléculaires.

Une définition bien adaptée à cette discipline a ainsi été donnée par *Jean-Marie Lehn* [2] l'un des premiers chimistes qui s'orienta vers ce domaine : la chimie supramoléculaire est alors définie comme « *la chimie des assemblages de molécules et des liaisons intermoléculaires* » ou « *la chimie au-delà de la molécule individuelle* ».

### I.2 L'Histoire de la Chimie Supramoléculaire

#### I.2.1 Les Origines

Bien que le terme de « *chimie supramoléculaire* » soit apparu en 1970, les études sur les interactions faibles entre les molécules ont commencé à la fin du 19<sup>e</sup> siècle.

En 1893, Werner introduit le concept de coordination lors de ses recherches sur les complexe de type  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$  [3].

L'année suivante, Fischer introduit le terme de « *reconnaissance moléculaire* » suite à ses travaux sur les interactions enzyme-substrat [4]. Il propose ainsi le modèle « *clef-serrure* » et démontre que des substrats peuvent avoir des affinités sélectives avec des enzymes.

Ce concept fut conforté en 1906 par les travaux de Ehrlich sur les interactions existant entre les antigènes et les anticorps [5]. Il généralise le concept de Fischer et introduit la notion d'interaction substrat-récepteur « *la molécule n'agit pas si elle ne fixe pas* ».

### I.2.2 L'essor de la Chimie Supramoléculaire

Watson et Crick en 1950 découvrent la structure de l'ADN [6]. La cohésion de la double hélice n'étant pas explicable par la chimie classique. Ils mettent en exergue le rôle clé joué par les forces intermoléculaires dans l'assemblage en double hélice.

En 1978 Jean-Marie Lehn introduit le terme et le concept de « **chimie supramoléculaire** » [2]. De l'autre côté de l'Atlantique, les équipes de Charles J. Pedersen et Donald J. Cram ont démontré la possibilité de fixer sélectivement les cations alcalins sur des ligands macrocycliques [7,8] et ont introduit la chimie « hôte-invité » [9].

La chimie supramoléculaire prend une dimension internationale en 1987 lorsque Charles J. Pedersen, Donald J. Cram et Jean-Marie Lehn deviennent colauréats du prix Nobel de chimie.

Depuis ces travaux, la chimie supramoléculaire n'a cessé de se développer et les recherches sont toujours aussi actives pour concevoir de nouveaux édifices supramoléculaires.

### I.2.3 Les Interactions de Base dans la Chimie Supramoléculaire

Comme décrit précédemment, la chimie supramoléculaire ne traite que des interactions intermoléculaires faibles. Nous allons décrire dans cette partie les différentes interactions non-covalentes fréquemment rencontrées en chimie supramoléculaire :

➤ **Les Forces de Van der Waals :** Elles comportent les trois composantes suivantes : les forces de Keesom, de Debye et de London. Ce sont des interactions entre molécules possédant une polarité et leur énergie mise en jeu est de l'ordre de 0,05 à 1 kJ/mol

➤ **La liaison hydrogène :** Résulte d'une interaction électrostatique entre deux atomes, l'un est électronégatif (avec un doublet non liant cédé d'une façon réversible) et l'autre est un atome d'hydrogène lié à un hétéroatome, l'énergie correspondante peut atteindre 40 kJ/mol.

➤ **L'effet hydrophobe :** Résulte de l'auto-association de composés non polaires dans un milieu aqueux

Une partie de la chimie supramoléculaire utilise des complexes de type « hôte-invité ». Parmi les molécules creuses « cage » les plus utilisées, on peut citer les cyclodextrines que nous allons développer par la suite dans notre travail.

## I.3 Les Cyclodextrines

### I.3.1 Bref Historique des Cyclodextrines

Dans une revue récente, Crini a divisé l'histoire des CDs en cinq périodes : La découverte, la période de doute, la période de maturation, l'exploration et l'utilisation.

Quelques étapes clés sont résumées dans le **Tableau I.1**

**Tableau I.1** Quelques étapes primordiales dans l'histoire des cyclodextrines

Années	Evènements
1891	Découverte des celluloses par Villiers <sup>1</sup>
1903	Première publication sur les $\alpha$ - et $\beta$ -dextrines par Sharding <sup>2</sup>
1911	Publication du dernier article de Sharding sur les dextrines <sup>3</sup>
1924-1938	Description et préparation des CDs méthylées <sup>4</sup>
1935	Découverte de la $\gamma$ -CD <sup>5</sup>
1938-1952	Elucidation de la structure de l' $\alpha$ -, $\beta$ - et $\gamma$ -CDs <sup>6</sup>
1953	Premier brevet sur les CDs pour Freudenberg, Cramer et Plieninger en Allemagne <sup>7</sup>
1954	Premier livre sur les CDs et leur capacité de complexation <sup>8</sup>
1965	Découverte de CDs renfermant jusqu'à 12 unités de glucose Premières études de toxicité des CDs <sup>9</sup> Classification des complexes d'inclusion selon leurs profils de diagrammes de solubilité <sup>10</sup>
1965-1968	Monographies sur les CDs <sup>11,12</sup>
1976	$\alpha$ - et $\beta$ -CDs sont approuvées au Japon comme additifs alimentaires. La prostaglandine E2/ $\beta$ -cyclodextrine (Prostarmon ETM) est commercialisée au Japon par Ono Pharmaceutical Co. <sup>13</sup>
1981	Organisation du premier symposium international sur les CDs à Budapest par Szejtli <sup>13</sup>
1981-1986	Recrudescence dans la synthèse des dérivés de CDs et des brevets en Europe et aux Etats Unis <sup>13</sup>
1988	Commercialisation des tablettes de Piroxicam/ $\beta$ -cyclodextrin (Brexin) en Europe par Chiesi Farmaceutici (Italie) <sup>13</sup>
1990	Un brevet sur la sulfobutyl-éther- $\beta$ -cyclodextrine par Stella et Rajewski <sup>14</sup>
1997	Commercialisation de la solution pharmaceutique à administration orale Itraconazole/HP- $\beta$ -CD (Sporanox) aux Etats Unis <sup>14</sup>
2003	26000 publications sur les CDs <sup>15</sup>
2008	Commercialisation du BRIDION® : $\gamma$ -CD modifiée utilisée comme antidote de certains anesthésiques <sup>16</sup>

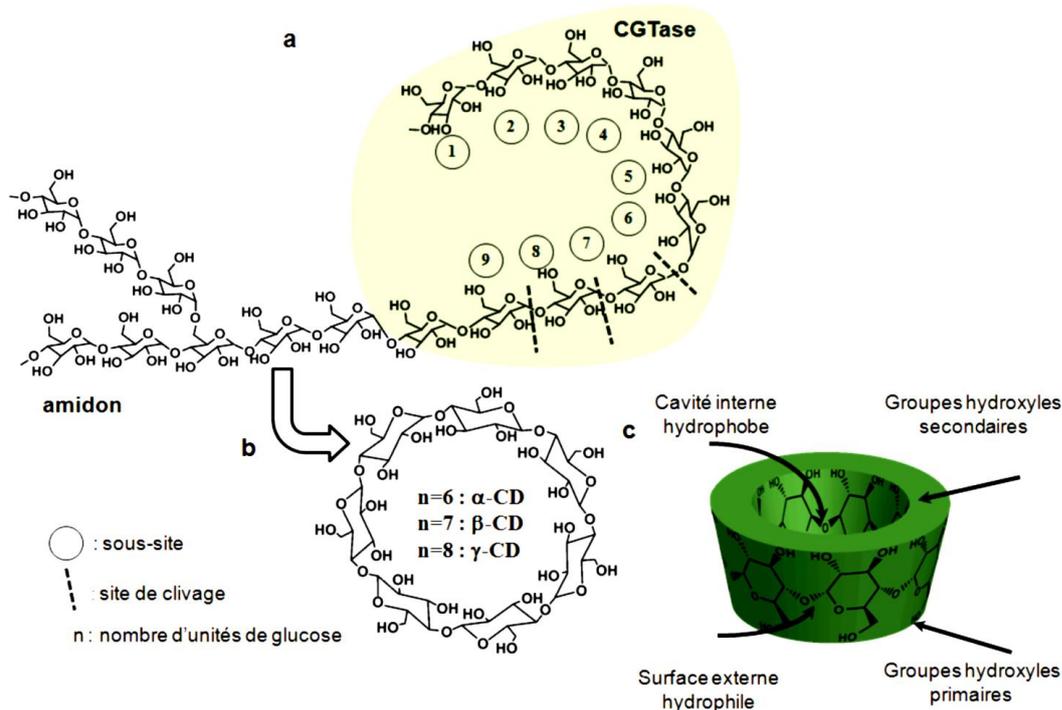
2008-2014	Applications des CDs dans les domaines : pharmaceutique, cosmétique, catalyse, dépollution, chromatographie, textile, etc. <sup>16</sup>
<i>1Villiers, 1891; 2 Sharding, 1903; 3 Sharding, 1911; 4Freudenberg &amp; Meyer-Delius, 1938; 5Freudenberg &amp; Jacobi, 1935; 6Freudenberg et al, 1939; 7Freudenberg et al, 1953; 8Cramer, 1954; 9French et al, 1965; 10Higuchi &amp; connors, 1965; 11Thoma &amp; Stewart, 1965; 12Caeser, 1986; 13Brewtser &amp; Loftsson, 2007; 14Loftsson &amp; Duchene, 2007; 15Sjetli, 2004; 16Crini, 2014.</i>	

### I.3.2 Structures des cyclodextrines

Les cyclodextrines noté (CDs) sont des oligosaccharides issus de la dégradation enzymatique de l'amidon, plus précisément de l'amylose. L'enzyme impliquée est la *cyclodextrine glycosyl transférase* (CGTase) [10] qui est produite par différents bacilles, notamment le *Bacillus Macerans*. La structure hélicoïdale de la macromolécule est détruite au profit d'une structure cyclique. **Figure I.1**

Les spires que forme naturellement l'amidon en solution aqueuse sont reliées par transfert de liaisons pour donner des oligosaccharides couronnes [11-12].

Plus précisément, les CDs sont l'une des familles d'oligosaccharides cycliques, composés de sous-unités  $\alpha$ -D-glucopyranose en configuration chaise reliées entre elles par des liaisons osidique  $\alpha$ -(1- 4) [13], où les formes les plus abondantes sont les  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ -cyclodextrine. La différence réside dans le nombre des sous-unités 6, 7 ou 8 respectivement.



**Figure I.1 : a) schéma général de la dégradation enzymatique de l'amidon b) structure chimique et c) structure tridimensionnelle montrant la forme en cône de la cyclodextrine.**

Leur structure en trois dimensions apparaît sous la forme d'un cône tronqué à l'extérieur duquel se trouvent les groupements hydroxyles (OH). La partie extérieure est donc hautement hydrophile.

Cette structure toroïdale tronconique est constituée, à l'extérieur, de groupes hydroxyles primaires portés par les carbones C6 bordant le petit diamètre (A) et secondaires portés par les carbones C2 et C3 bordant le grand diamètre (B) **Figure I.2**, et dans la partie interne des atomes d'hydrogène, de carbone et des liaisons étheroxydes.

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).

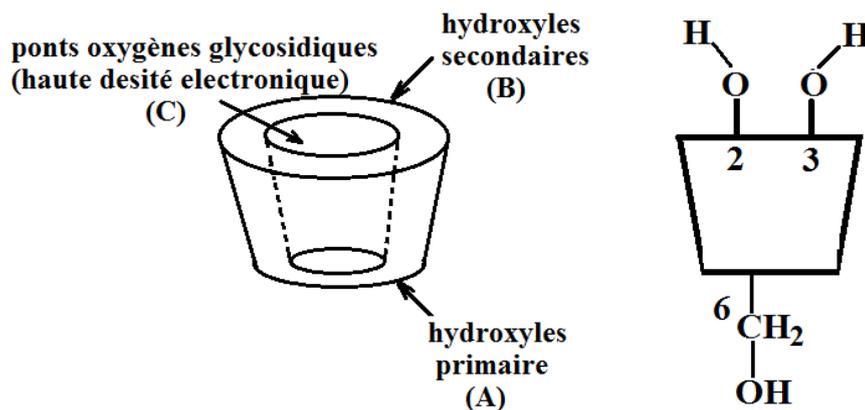


Figure I.2 : La forme structurale des cyclodextrines natives.

De cette structure en couronne découlent toute la particularité de cette molécule et ses propriétés : l'intérieure de la cavité est tapissée par des hydrogènes liés aux C3 et C5 et des oxygènes glycosidiques, elle apparaît essentiellement hydrophobe (surface en contact avec la molécule invitée).

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

La conformation de la CD est stabilisée par des liaisons hydrogènes entre deux hydroxyles voisins de deux unités  $\alpha$ -D-glycopyranose adjacentes.

### I.3.3 Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines

Quelques caractéristiques structurales et physico-chimiques de l' $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ -CD sont regroupées dans le tableau ci-dessous le **Tableau I.2**.

Il est à remarquer la faible solubilité de la  $\beta$ -CD en comparaison de celles de  $\alpha$  et la  $\gamma$ -CD. Cette perte de solubilité, dont les causes n'ont pas été totalement éclaircies, semble due au réseau de liaisons hydrogènes particulièrement fortes dans le cas de CD à 7 unités.

Dans une  $\beta$ -CD, ces liaisons hydrogènes forment une ceinture au périphérique de la face secondaire, ce qui lui confère une structure rigide et une moins bonne solubilité dans des matrices aqueuses. Cette dernière peut être améliorée en modifiant la  $\beta$ -CD.

Tableau I.2 Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines natives.

	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Nombre d'unités glucoses	6	7	8
Formule brute	C <sub>36</sub> H <sub>60</sub> O <sub>30</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>70</sub> O <sub>35</sub>	C <sub>48</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>
M (g. mol <sup>-1</sup> )	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau (g.L <sup>-1</sup> )	145	18,5	232
Ø cavité (Å) (petit côté – grand côté)	4,3 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Hauteur du cône (Å)	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1
Volume approx. cavité (Å <sup>3</sup> )	174	262	427
Nombre moyen de molécules d'eau retenu dans la cavité	6 – 8	12	13
pKa,25°C	12.332	12.202	12.081

Lors de synthèses de  $\beta$ -CD modifiées, mono- ou poly-modifications, les solubilités obtenues sont alors très largement augmentées par rapport à la CD naturelle, y compris après greffage de groupements relativement hydrophobes, renforçant l'hypothèse du réseau stabilisant.

Dans le cas de l' $\alpha$ -CD, cette ceinture de liaisons hydrogènes est incomplète, l'une des unités étant dans une position distordue, il n'y a donc que 4 liaisons formées (au lieu des 6 prévues).

Pour celle qui est des CD de taille supérieure, celles-ci se présentent sous forme de cylindre non régulier, effondré en leur centre, de ce fait, leur cavité se trouve être plus petite que celle de la  $\gamma$ -CD.

C'est le caractère amphiphile lié à leur structure tridimensionnelle qui donne aux cyclodextrines leur propriété la plus intéressante, celle de former des complexes supramoléculaires en solution aqueuse avec une (des) molécule(s) invitée(s) **Figure I.3**.

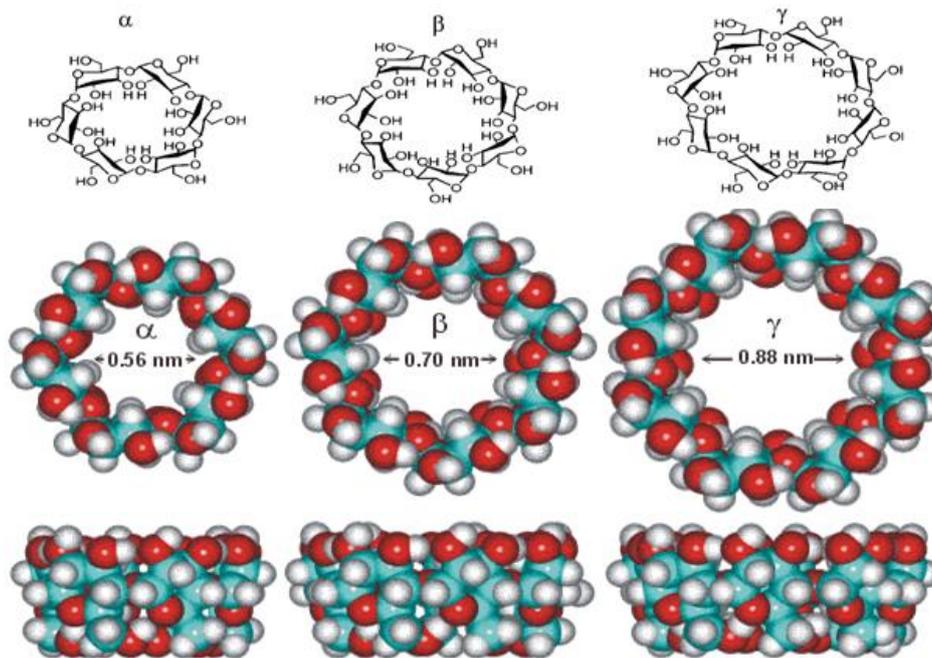


Figure I.3 : Propriétés structurale et forme tridimensionnel des cyclodextrines natives.

## I.4 Complexe d'inclusion

### I.4.1 Introduction

La propriété la plus caractéristique des cyclodextrines est leur aptitude à former des *complexes d'inclusion* en solution aqueuse avec des molécules dont la taille et l'hydrophobicité correspond à celle de leur cavité [14]. Cette propriété a été mise en évidence dans les années 1930 [15,16]. Le terme « complexe d'inclusion » a été présenté en 1950 [17].

Un *complexe d'inclusion* est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat), sous l'effet d'interactions faibles [18]. Donc, aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée du complexe formé.

La molécule « invitée » est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule « hôte ». Les tailles respectives de la cyclodextrine et du substrat conditionnent généralement la stœchiométrie du complexe [19,20].

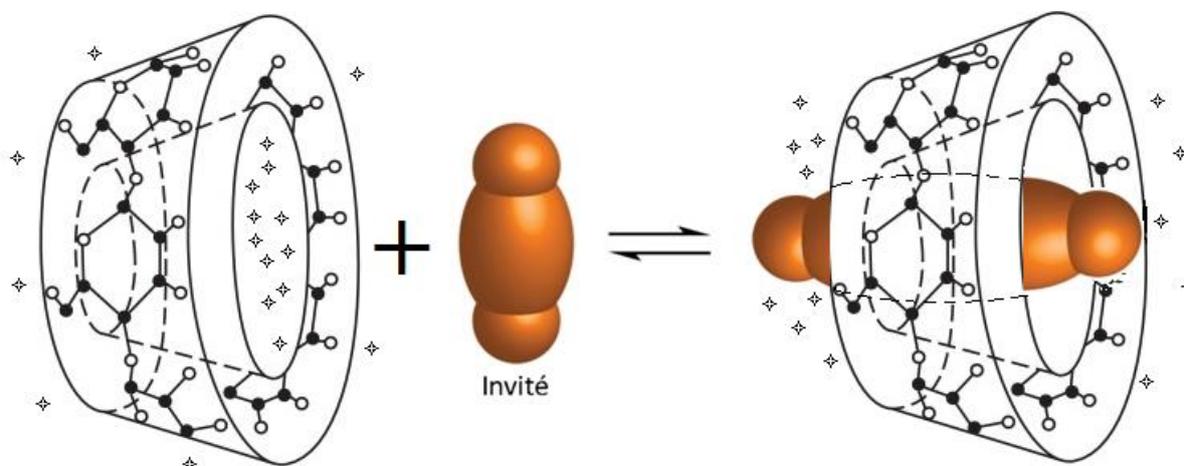
### I.4.2 Principe de formation du complexe d'inclusion

Les CD peuvent donc se comporter comme des molécules « refuges » capables d'inviter dans leur espace interne, de façon réversible, des molécules et donner ainsi des **complexes d'inclusion**.

Le phénomène de complexation est la résultante d'une multitude d'interactions (substrat/solvant, solvant/solvant et CD/solvant), qui conduisent à l'état thermodynamique le plus stable.

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 I.4.**



**Figure I.4 : Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion**

En solution, un équilibre s'établit entre la forme associée ( $S \square CD$ ) et la forme dissociée ( $S+CD$ ) caractérisé par une constante d'équilibre  $K_{a\ 1/1}$  :



soit la constante d'équilibre :  $K_{a\ 1/1} = [S \square CD]/[CD][S]$

Où

**CD** : représente la molécule hôte (la cyclodextrine)

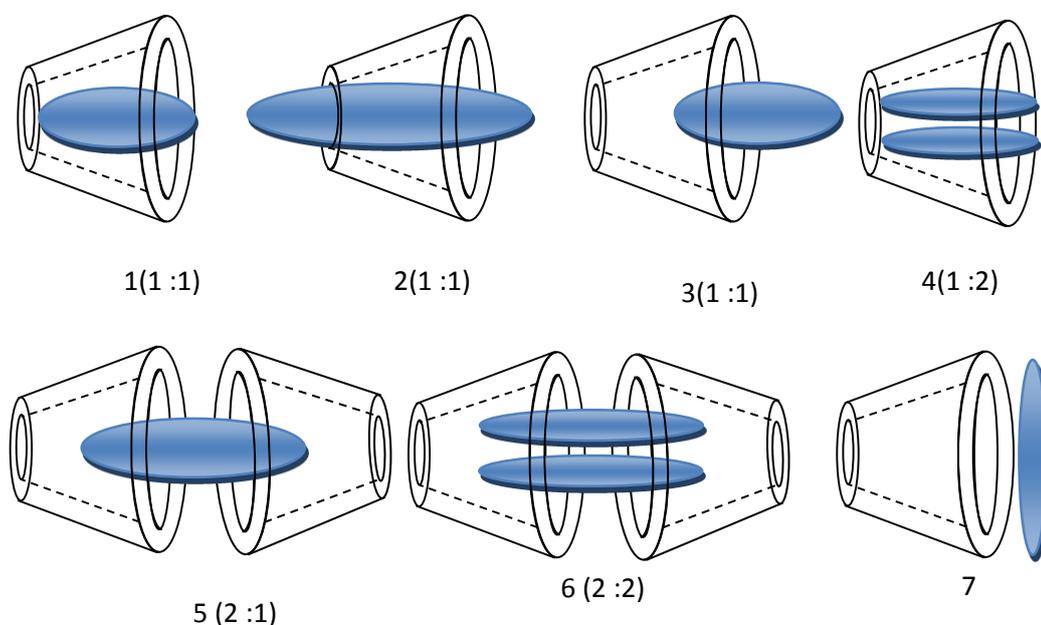
**S** : la molécule invitée

$K_a$   $_{1/1}$ , est la constante de stabilité du complexe pour un rapport entre la cyclodextrine et la molécule invitée de 1 pour 1

### I.4.3 Stœchiométrie du complexe d'inclusion

Les complexes formés entre la (les) cyclodextrine(s) "hôte(s)" et la (les) molécule(s) "invitée(s)" peuvent être de plusieurs types [21]: on distingue les complexes d'inclusion (1-6) (hôte : invité) et les complexes d'association (7).

La **Figure I.5** résume les nombreux exemples de complexes CD-invité, avec divers arrangements structuraux.



**Figure I.5 : Représentation schématique des différents types du complexe d'inclusion de cyclodextrine.**

### I.4.4 Conséquences de la complexation

Les avantages qui en découlent de cette **encapsulation moléculaire** [22] sont multiples :

- L'invité peut bénéficier d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse ou la sublimation.

- Protéger les molécules encapsulées des interactions potentielles avec le milieu extérieur, sauf avec les hydroxyles de cyclodextrine.
- La diminution de la réactivité de la molécule invitée (devient plus stable).
- Amélioration de la biodisponibilité des principes actifs et de leur relargage.
- La micro-encapsulation peut diminuer la volatilité des produits en augmentant le point d'ébullition.
- Augmenter la solubilité de nombreuses substances naturellement insolubles dans l'eau.
- La molécule invitée (hydrophobe) devient un complexe hydrophile, avec une mobilité chromatographique changée.
- Modification des propriétés biologiques (par exemple, le caractère hémolytique).
- 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.

#### **I.4.5 Mise En Œuvre Des cyclodextrines**

Depuis les années 50, on assiste à une progression exponentielle du développement de la technique de microcapsulation et de ces applications industrielles, des dizaines de procédés différents sont utilisés pour des domaines aussi divers que la chimie, la pharmacie, l'agro-alimentaire, la médecine ou le phytosanitaire.... [23].

Grace à leur toxicité nulle [24], le champ d'utilisation des cyclodextrines est très large. Les cyclodextrines ont des caractéristiques (hydrosolubles, formation de complexes d'inclusion, biocompatibles) qui leurs permettent d'être exploitées dans divers domaines.

En pharmacologie, les cyclodextrines sont utilisées comme excipient dans les médicaments. La formation de complexe d'inclusion avec certain principe actif permet de mieux contrôler la diffusion de ces derniers [25], donc l'utilisation de doses de matières actives moindres (une persistance plus longue du produit dans le milieu à traiter et une efficacité optimale). Elle est également énormément utilisée dans l'industrie agroalimentaire en tant qu'exhausteur de goût [26]. Elle permet ainsi une plus longue durées gustative de certain chewing-gums par exemple.

Outre ces exemples, les cyclodextrines ont montré leur importance en chimie analytique, dans l'industrie cosmétique ou textile et surtout en catalyse. [27]

## I.5 Les chloroéthylnitrososulfamides (CENS) ; La molécule Invitée

### I.5.1 Introduction

Durant les années 50, la découverte de la structure de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et la compréhension du rôle des acides nucléiques au cœur des cellules, ont suscité un vif intérêt au sein du corps scientifique.

L'inhibition du fonctionnement des acides nucléiques a fait l'objet de nombreux travaux, en particulier, il a clairement été démontré que les analogues de nucléosides interfèrent avec les nucléosides naturels, modifiant ainsi le métabolisme cellulaire.

Les propriétés thérapeutiques de ces analogues sont très variables : antivirales, anticancéreuses.

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* [28], 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 bifonctionnel (par exemple ion chloronium).

Les 2-Chloroéthylnitrosourées (CENU) **Figure I.6** sont des *agents alkylants* bifonctionnels présentant une activité sur un large spectre de tumeurs [29, 30]. Plusieurs d'entre elles sont couramment utilisées en clinique dans le traitement des mélanomes malins, lymphomes, adénocarcinomes métastatiques, cancers du système gastro-intestinaux, et quelques autres tumeurs solides[31, 32].

Cependant, leur contribution à la chimiothérapie est limitée car les 2-Chloroéthylnitrosourées (CENU) n'ont pas seulement une activité antinéoplastique, mais également muta génique et cancérogène.

D'ailleurs, leurs effets secondaires toxiques sont en rapport avec la formation d'espèces carbamoylante (isocyanate  $\rightarrow R-N=C=O$ ) pendant leur décomposition[33, 34].

Sur la base de ces observations, une nouvelle famille d'agents alkylants structurellement analogues aux CENU mais ne présentent pas, par nature, l'activité carbamoylante de ces dernières, a été développée, il s'agit des chloroéthylnitrososulfamides (CENS) [35, 36].

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 [37] (plus actif et moins toxique).

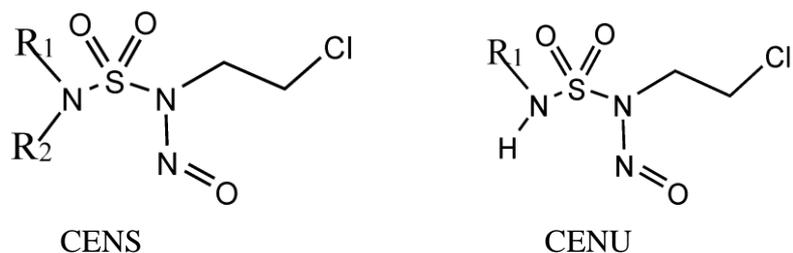


Figure I.6 : structure des molécules CENS et CENU

### I.5.2 Définition des agents alkylants :

On appelle *alcoylant* ou *alkylant* un composé capable d'introduire une ou plusieurs chaînes alkyles dans une molécule. Ce sont des médicaments largement utilisés dans la chimiothérapie anticancéreuse.

Ils sont capables de se fixer à de nombreux substrats nucléophiles, (groupements phosphates, hydroxyles, carboxyles, amines, sulfures, etc...). On distingue des agents alkylants monofonctionnels, c'est à dire n'ayant qu'un seul lien chimique avec l'ADN, et les agents alkylants bifonctionnels qui créent de véritable pont entre différents secteurs de l'ADN (crosslinks interbrins), bloquant ainsi la réplication et la transcription [38]. Ils modifient la structure de l'ADN en brouillant la lecture du code, en entraînant des cassures dans la molécule d'ADN et en causant des liaisons croisées entre les brins d'ADN empêchant leur déroulement [39]. Lorsqu'ils sont administrés à forte dose conduisent à la mort cellulaire, à dose plus faible, il peut y avoir réparation de l'ADN.

Dans notre étude théorique, on a choisi la **Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylproline (CENS-proline)** comme molécule invitée représentée dans ci-dessous la **Figure I.7**.

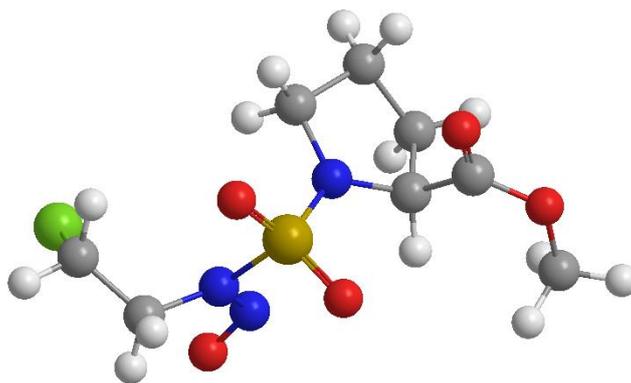


Figure I.7 : Structure de la Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylprolinate

### I.5.3 Mécanisme d'action du 2-chloronitrososulfamide dans l'organisme

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'ion chlorure donnant naissance d'un pont éthylénique entre les deux brins de l'ADN comme le montre le schéma suivant la **Figure I.8**.

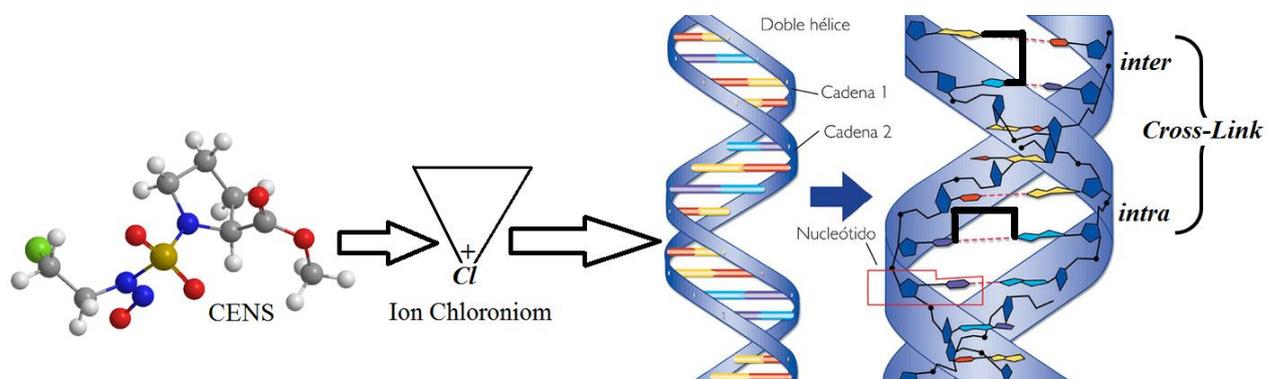


Figure I.8 : Mécanisme d'action d'agent alkylant sur l'ADN

## Références bibliographiques

- [1] Steed J. W., Atwood J. L., Supramolecular chemistry, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England.,2000
- [2] Lehn,J.M. Pure appl.chem.,1978.50.0871-892.
- [3] Werner,A.Zeit. Anorg.Chem.,1893.3.267-330.
- [4] Fischer, F, Ber.Dtsch.Chem. Ges.,1894. 27. 2985-2993.
- [5] Ehrlich,P ;Bolduan, C.Studies in immunity, New York, J. Wiley & sons., 1910
- [6] Watson,J.D, Crick,F.H.C. Cold Spring Harb. Symp.Quant.Biol.,1953.18. 123-131.
- [7] Pedersen, C.J.J. Am. Chem.Soc., 1967. 89. 7017-7036.
- [8] Pedersen, C.J.Angew.Chem., 1988. 100. 1053-1059.
- [9] Cram, D.J ,Cram j,m.Science.,1974. 183. 803-809.
- [10] Szejtli J., Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry., Chem. Rev., 1998, 98, 1743-1753.
- [11] Szejtli J., Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes, Akademiai Kiado, Budapest.,1982
- [12] Saenger W., Angew. Chem. Int., Ed. Engl., 1980. 19.344.
- [13] Saenger W., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1980. 19. 344-362.
- [14] CHIMIE MOLECULAIRE ET SUPRAMOLECULAIRE DES SUCRES.Par Serge David Publié par EDP Sciences Editions., 1995. 185
- [15] H.Pringsheim. Ed Chemical Catalogue. New York,1928
- [16] H.Pringsheim.Mc Graw.New Yorrk., 1932.
- [17] Cramer. F. « Eishlussverbindungen », Springer, Berlin., 1954.
- [18] G.Crini,M.Morcellet,N.Morin,L'actualité chimique., 2001,247,18-25
- [19] W.Sseanger. Angen. Chem.Int., 1980.19.344-362
- [20] F.Giodano, C.Novak. J.R.Moyano. Thermochemica Acta., 2001.380.123-151
- [21] Wenz G., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1994, 33, 803-822
- [22] Duclairoir C., L'Actualité Chimique., 2000, 6, 24.
- [23] COUVERT D ; la technologie appliquée au textile : avantages et inconvénients. Rencontres Science-industrie Institut Textile de France/ Usine nouvelle, décembre .,1997.

- [24] FAO Nutrition Meetings, Series No 46,A WHO/Food ADD/70.36
- [25] Hirayama, F ; Uekama ,K. Adv.Drug Deliv.Rev., 1999 36.125-141.
- [26] Szejtli,J.Cyclodextrin Technology, Springer., 1988.
- [27] Singh, M. Sharma, R Banergee, U, biotechnology Advances., 2002.20.341-359.
- [28] Rajski, R. R.; Williams, M. W. Chem. Rev., 1998, 98, 2723.
- [29] C.T. Gnewuch, G. Sosnovsky, Chem. Rev., 1997.97.829–1014 and references cited therein.
- [30] D.B. Ludlum, in: B.A. Teicher (Ed.), Cancer Therapeutics Experimental and Clinical Agents, Humana Press, Totowa, New Jersey., 1997.81–92.
- [31] Gnewuch, C.T.; Sosnovsky, G. Chem. Rev., 1997. 97. 829-1013.
- [32] Montgomery, JA.; James, R.A.; McCaleb, G.S.; Kirk, M.C.; Johnstan , T.P. J. Med. Chem., 1975.18. 568-571.
- [33] T.P. Johnston, J.A.Montgomery, Cancer Treat. Rep., 1986.70. 13–30.
- [34] D.B. Ludlum, Mutation Res., 1990. 233.117–126.
- [35] Abdaoui, M.; Dewynter, G.; Toupet, L.; Montero, J-L. Tetrahedron., 2000. 56. 2427-2435.
- [36] Abdaoui, M.; Dewynter, G.; Aouf, N.E.; Favre, G.; Morere, A.; Montero, J-L. Bioorg. Med. Chem., 1996. 4. 1227-1235.
- [37] C.T. Gnewuch, G. Sosnovsky, Chem. Rev., 1997.97 .829–1014 and references cited therein.
- [38] Noll, D.M., T.M. Mason, and P.S. Miller, Formation and repair of interstrand cross-links in DNA. Chem Rev., 2006. 106(2). 277-301.
- [39] D.B. Ludlum, in: B.A. Teicher (Ed.), Cancer Therapeutics Experimental and Clinical Agents, Humana Press, Totowa, New Jersey.,1997. 81–92.

# *CHAPITRE II*

---

*Méthodes de Calculs*

*Quanto-Chimiques*

---

---

# CHAPITRE II

---

## *Méthodes*

## *de Calculs*

## *Quanto-Chimiques*

---

---

## Plan

---

### II.1 Introduction

### II.2 L'équation de Schrödinger

### II.3 L'approximation de Born-Oppenheimer

### II.4 Méthode de Hartree-Fock

#### II.4.1 Approximation du champ moyen de Hartree

#### II.4.2 Méthode de Hartree-Fock

#### II.4.3 Méthodes Post-SCF

#### II.4.4 Méthode de Møller-Plesset d'ordre 2 (MP2)

### II.5 Théorie de la Fonctionnelle de la Densité

#### II.5.1 Fonctionnelles utilisées

- a) La fonctionnelle B3LYP
- b) La fonctionnelle M05-2X
- c) La fonctionnelle MPW1PW91
- d) La fonctionnelle B3PW91
- e) La fonctionnelle  $\omega$ B97X-D

#### II.5.2 Bases d'orbitales atomiques

### II.6 Les Méthodes semi-empiriques

#### II.6.1 Généralités

#### II.6.2 Méthodes PM6, PM6-DH2 et PM7

### II.7 La méthode hybride ONIOM

### II.8 Modélisation des interactions intermoléculaires

#### II.8.1 Généralité

#### II.8.2 Orbitales et réactivité : la chimie orbitale

#### II.8.3 Orbitale naturelle de liaison (natural bond orbital)

#### NBO

#### II.8.4 La Théorie de l'atome dans une Molécule :AIM

#### II.8.4.1 Caractérisation des interactions interatomiques

### Références bibliographiques

---

## II.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous présentons les fondements théoriques des calculs quanto-chimique que nous avons utilisé au cours de notre travail.

Cette partie présente en premier lieu quelques méthodes de base de la chimie théorique utilisées pour modéliser les complexes d'inclusion, où la première partie sera consacrée aux méthodes post Hartree-Fock capable de traiter la corrélation électronique. Ensuite, nous aborderons une autre famille de calculs quantiques, les méthodes de Théorie de la fonctionnelle de la densité. Dans une troisième partie, notre tâche sera d'exposer l'approche ONIOM, qui a prouvé son opportunité dans l'étude des complexes d'inclusions.

Pour finir ce court exposé théorique, nous parlerons des outils méthodologiques utilisés dans l'analyse topologique des interactions mutuelles présentes dans les complexations Hôte/Invité, à l'aide des approches NBO et QTAIM.

## II.2 L'équation de Schrödinger

Les méthodes de calculs basées sur la mécanique quantique, présentées par la suite, reposent toutes sur la résolution de l'équation de Schrödinger [1] afin de déterminer l'énergie et la fonction d'onde du système. L'équation de Schrödinger indépendante du temps pour une molécule s'écrit

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (\text{II.1})$$

Avec :

$E$  est l'énergie totale de la molécule

$\Psi$  sa fonction d'onde (fonction propre)

$H$  son hamiltonien

L'opérateur hamiltonien total de la molécule,  $H$  est composé de cinq contributions, s'écrit comme la somme des énergies cinétiques et potentielles des noyaux et des électrons. [2, 3]

L'hamiltonien exact résulte de la présence des forces électrostatiques d'interaction : soit répulsion ou attraction suivant la charge des particules (ions, électrons, noyaux,...etc.)

$$H = T_{el} + T_{noy} + V_{noy-noy} + V_{noy-el} + V_{el-el} \quad (\text{II.2})$$

Où :

$T_{el}$  et  $T_{noy}$ : l'énergie cinétique de répulsion des électrons et noyaux respectivement.

$V_{noy-noy}$ ,  $V_{el-el}$ : l'énergie potentielle de répulsion entre noyaux, électrons

$V_{noy-el}$ : l'énergie potentielle d'attraction noyaux-électrons

### II.3 L'approximation de Born-Oppenheimer

La masse d'un électron étant près de deux mille fois moins importante que celle du noyau. Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux [4].

Born et Oppenheimer [5] en 1927, ont proposé l'approximation des noyaux fixes dite *adiabatique*, qui consiste à séparer l'hamiltonien électronique de l'hamiltonien nucléaire. Dans le cadre de cette approximation on aura :

$$H_{ele} = T_{ele} + V_{noy-ele} + V_{ele-ele} \quad (\text{II.3})$$

On peut donc écrire une équation de Schrödinger relative aux électrons :

$$H_{ele} \Psi_{ele} = E_{ele} \Psi_{ele} \quad (\text{II.4})$$

Avec  $E_e$  et  $\Psi_e$  l'énergie et l'état propre du système de  $N_e$  électrons.

Et l'énergie totale du système est alors donnée par :

$$E_{tot} = E_{ele} + E_{noy} \quad (\text{II.5})$$

Dans le cas d'un système polyélectronique, la résolution exacte de l'équation (II.4) n'est pas techniquement possible, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

En effet l'état fondamental du système de  $N_e$  électrons est par définition l'état qui minimise l'énergie  $E_e$ . C'est dans la recherche de minimum d'énergie que les techniques ab-initio vont intervenir.

## II.4 Méthode de Hartree-Fock

### II.4.1 Approximation du champ moyen de Hartree

L'approximation du champ moyen, proposée par *Hartree* [6] en 1927, consiste à remplacer l'interaction d'un électron avec les autres électrons par l'interaction de celui-ci avec un champ moyen créé par la totalité des autres électrons ; ce qui permet de remplacer le potentiel bioélectronique  $\sum e^2/r_{ij}$  qui exprime la répulsion instantanée entre l'électron  $i$  et les autres électrons  $j \neq i$  par un potentiel mono-électronique moyen de l'électron  $i$  de la forme  $U(i)$ .

Par conséquent et en se basant sur le théorème des électrons indépendants, nous pouvons écrire la fonction d'onde totale comme le produit de fonctions d'onde mono-électroniques :

$$\Psi(1,2, \dots, n) = \Phi_1(1) \cdot \Phi_2(2) \cdot \Phi_3(3) \dots \Phi_n(n). \quad (\text{II.6})$$

### II.4.2 Méthode de Hartree-Fock

La fonction d'onde polyélectronique de *Hartree* (II.6) en 1927 ne vérifie ni le principe d'indiscernabilité des électrons ni le principe d'exclusion de *Pauli* (deux électrons ne peuvent pas être simultanément dans le même état quantique).

Pour tenir-compte de ces deux principes, *Fock* [7] en 1930 a proposé d'écrire la fonction d'onde totale  $\Psi$  sous forme d'un déterminant, appelé déterminant de *Slater* [8], dont la forme abrégée pour un système à couches fermées est :

$$\Psi(1,2, \dots, n) = \frac{1}{(n!)^{1/2}} |\Phi_1(1) \overline{\Phi}_1(2) \dots \Phi_m(2m-1) \overline{\Phi}_m(2m)| \quad (\text{II.7})$$

Avec :

$$\Phi_1(1) = \Phi_1(1) \alpha(1) \quad (\text{II.8})$$

$$\overline{\Phi}_1(2) = \Phi_1(2) \beta(2) \quad (\text{II.9})$$

$\Phi$  est une orbitale moléculaire monoélectronique,  $\alpha$  et  $\beta$  sont les fonctions de spin.

### II.4.3 Méthodes Post-SCF

La méthode *Hartree-Fock-Roothaan* présente l'inconvénient majeur de ne pas tenir compte de la *corrélacion électronique* qui existe entre le mouvement des électrons.

Ceci rend cette méthode relativement restreinte dans le calcul quantitatif des propriétés thermodynamiques telles que l'enthalpie d'activation, l'énergie de Gibbs de réactions, énergies de dissociation,...etc.

Ces propriétés peuvent être calculées d'une manière efficace par les méthodes **Post-SCF** en tenant compte de la corrélacion électronique.

Les deux familles importantes de méthodes qui ont été développées sont celles d'*interaction de configurations* (CI) [9, 10], la théorie des perturbations Møller-Plesset d'ordre  $n$  (MP $n$ ) et les méthodes DFT.

**Remarque :** L'énergie de corrélacion d'un système correspond à la différence entre l'énergie *Hartree-Fock* et l'énergie exacte *non-relativiste* du système :  $E_{\text{corr}} = E_{\text{exacte}} - E_{\text{HF}}$

### II.4.4 Methode de Møller-Plesset d'ordre 2 (MP2)

Cette approche, proposée par *Møller-Plesset* [11], tient compte de la corrélacion électronique en utilisant la théorie des perturbations. L'hamiltonien total est séparé en deux partie :

- ❖ une partie qui a les fonctions propres et les valeurs propres du déterminant Hartree- Fock.
- ❖ une partie perturbée  $V$ .

L'hamiltonien polyélectronique est alors exprimée comme :

$$H = H^{\circ} + \lambda V \quad \text{avec } \lambda \text{ petit} \quad (\text{II.10})$$

- ❖ Lorsque  $\lambda = 0$ , le système est non perturbé.
- ❖  $\lambda$  augmente donc la perturbation augmente
- ❖  $\lambda = 1$  nous avons une perturbation maximale

$H^{\circ}$  : représente l'hamiltonien d'ordre zéro.

On développe en série de Taylor de  $\lambda$  les valeurs propres et les fonctions propres correspondantes  $E_n$  et  $\Psi_n$  [12, 13] :

$$E_n = E_n^0 + \lambda E_n^1 + \lambda^2 E_n^2 + \dots \quad (\text{II.11})$$

$$\Psi_n = \Psi_n^0 + \lambda \Psi_n^1 + \lambda^2 \Psi_n^2 + \dots \quad (\text{II.12})$$

Le développement de cette fonction donne, à l'ordre zéro, la somme des énergies des orbitales occupées. Le terme de premier ordre corrige cette énergie et donne l'énergie de Hartree-Fock. [14,15] :

$$E_{\text{HF}} = E_0^0 + E_0^1 \quad (\text{II.13})$$

Les termes suivants apportent les corrections considérées dans la théorie des perturbations de Møller-Plesset notées MP2, MP3, MP4... en fonction de l'ordre du développement. Néanmoins, le temps nécessaire au calcul de ces termes supplémentaires peut être très important.

La méthode **MP2** présente pour avantage d'être une des méthodes post Hartree-Fock les moins coûteuses, tout en permettant de récupérer un pourcentage significatif de la corrélation électronique. En effet, les ressources utilisées croissent en  $N^5$ . Par contre, elle présente l'inconvénient de ne pas être variationnelle.

En effet, un système à  $n$  électrons est décrit par une fonction d'onde qui dépend de  $4n$  variables ( $3n$  variables d'espace et  $n$  variables de spin). De plus, ces méthodes sont très coûteuses en temps (CPU time) de calcul et en mémoire, en particulier pour des systèmes de grandes tailles.

Il s'est ainsi parallèlement développé à ces techniques un modèle alternatif qui a pu attendre le statut de théorie à la fin des années 60 ; la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). L'idée fondamentale de la DFT est de réduire le nombre de variables en remplaçant la *fonction d'onde* par une fonctionnelle qui est « la densité électronique »  $\rho(x,y,z)$  qui ne dépend que de 3 variables seulement.

## II.5 Théorie de la Fonctionnelle de la Densité

Historiquement, Les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont été élaborées en 1927 par **Thomas** et **Fermi** qui calculèrent l'énergie d'un atome en représentant son énergie cinétique en fonction de la densité électronique [16].

En 1930, **Dirac** [17] introduit le terme d'échange prédit par Hartree mais il n'y a toujours aucune prise en compte de la corrélation électronique qui fût finalement ajoutée par **Wigner**.

Cependant, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de **Hohenberg** et **Kohn** en 1964 [18] qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

La théorie de la fonctionnelle de la densité a été mise au point par **Kohn, Sham et Hodenberg** en 1964. C'est une méthode très populaire qui prend en compte la corrélation des électrons mais qui n'est pas une méthode post Hartree-Fock, elle ne cherche pas à résoudre l'équation de Schrödinger mais à trouver la formulation de la fonctionnelle reliant l'énergie du système étudié à sa densité électronique totale  $\rho(r)$ .

Cette correspondance densité-énergie permet d'écrire l'énergie comme fonctionnelle de  $\rho$  :

$$E_0 = E(\rho_0) = T(\rho_0) + V_{e-n}(\rho_0) + V_{e-e}(\rho_0) + E_{XC} \quad (\text{II.14})$$

$\rho_0$  : densité électronique d'une molécule à l'état fondamental.

$E_0$  : l'énergie de l'état fondamentale.

$E_{XC}$  : terme d'échange-corrélation qui inclut l'énergie d'échange (X) entre électrons et leur corrélation dynamique (C).

### II.5.1 Fonctionnelles utilisées :

#### a) La fonctionnelle B3LYP

B3LYP représente la fonctionnelle hybride la plus populaire de la chimie computationnelle. Elle a été introduite par l'équipe de Becke en 1993[19]. La particularité de cette fonctionnelle est de présenter une combinaison linéaire entre des fonctionnelles

d'échange-corrélation GGA et de l'échange Hartree-Fock. L'énergie d'échange calculée par cette méthode est composée de 80% de DFT et de 20% HF. Néanmoins, cette méthode présente quelques limitations telles que :

- La sous-estimation des hauteurs de barrière énergétique [20].
- L'absence de prise en compte des liaisons non covalente : la B3LYP est incapable de décrire des liaisons de type Van der Waals pour des composés liés par des interactions de portée moyenne. Malgré ces problèmes, cette fonctionnelle est couramment utilisée pour la plupart des composés chimiques en modélisation moléculaire.

### b) La fonctionnelle M05-2X

Cette fonctionnelle a été proposée en 2006 par *Truhlar* et ses collaborateurs [21]. Elle appartient à la famille des fonctionnelles dites **méta-GGA** qui, en plus de considérer le gradient de la densité électronique (comme dans les méthodes GGA), font intervenir dans les équations de Laplace (c'est-à-dire la dérivée seconde) de la densité électronique. Celles-ci permettent un gain de précision dans la détermination des propriétés moléculaire mais posent certains problèmes au niveau de la stabilité numérique. Contrairement à la fonctionnelle B3LYP, le taux de la contribution HF dans le calcul de l'énergie d'échange est plus élevé (56% contre 20% pour B3LYP).

Comparée à la B3LYP, M05-2X présente une meilleure performance pour la connaissance de la cinétique thermochimique et des interactions non-covalentes (en particulier les interactions faibles, les liaisons hydrogène).

### c) La fonctionnelle MPW1PW91

Cette fonctionnelle utilise un seul paramètre d'échange « Perdew-Wang » modifié par Adamo et Barone, combiné avec la corrélation non-locale fournie par Perdew / Wang 91 [22].

### d) La fonctionnelle B3PW91

Cette fonctionnelle utilise la fonctionnelle B88 à trois paramètres avec la corrélation non-locale fournie par Perdew / Wang 91 [23].

### e) La fonctionnelle $\omega$ B97X-D

Jeng-Da Chai et Martin Head-Gordon [24, 25] ont proposé deux nouvelles fonctionnelles, la  $\omega$ B97 et la  $\omega$ B97X où la totalité de l'échange exact HF est pris en compte à longue distance, en même temps qu'une petite partie – environ 22 % – de l'échange exact HF est introduite à courte distance pour compléter une fonctionnelle d'échange B97 modifiée ; une correction empirique de la dispersion est finalement appliquée.

## II.5.2 Bases d'orbitales atomiques

Une fois la méthode de calcul choisie, il reste à définir la base de fonctions sur laquelle seront décomposées les orbitales moléculaires ou spinorbitales du système. Pour cela, les logiciels de chimie quantique utilisent deux grandes classes de bases de fonction : les *bases* de *Slater* et les *bases* de *fonctions gaussiennes*.

Le choix d'une base d'orbitales atomiques est très important pour les calculs électroniques, car c'est lui qui détermine la précision du calcul.

Tout l'art réside dans le choix d'un modèle théorique alliant précision des résultats et rapidité de calcul

### a) Fonctions de Slater

Les fonctions de type Slater STO [26] sont directement inspirées des solutions exactes de l'équation de Schrödinger pour les atomes hydrogénoïdes, définies par l'expression générale suivante :

$$\Psi_{mnl} = N_n r^{n^*-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (\text{II.15})$$

Où :

- $N$  : facteur de normalisation
- $n, l$  et  $m$  : nombres quantiques principale, secondaire et magnétique d'un électron.
- $\zeta$  : exponentielle orbitale (exposant de Slater, déterminant la taille de l'orbitale.)
- $Y_{lm}(\theta, \phi)$  : les harmoniques sphériques.

Les fonctions de types Slater (STO) présentent une forme analytique simple mais elles ne sont pas utilisées à grande échelle dans les programmes moléculaires ab-initio.

D'un point de vue numérique, ces fonctions restent cependant difficiles à traiter dès lors que des intégrales biélectroniques faisant intervenir des orbitales centrées sur différents atomes apparaissent.

## b) Fonctions Gaussiennes

Afin de contourner cette difficulté, Boys [27] a proposé de remplacer les orbitales de Slater par des fonctions gaussiennes (GTOs).

Ces fonctions ont l'avantage de réduire considérablement le temps de calcul, notamment celui des intégrales biélectroniques, mais ne possèdent pas les mêmes propriétés mathématiques que les fonctions de Slater puisque :

- leur dérivée est nulle quand  $r \rightarrow 0$ .
- elles décroissent trop rapidement quand  $r \rightarrow \infty$ .

$$g(\alpha, \vec{r}) = N x^n y^l z^m \exp(-\alpha r^2) \quad (\text{II.16})$$

Dans cette équation :

- $\alpha$  : constante déterminant la taille de la fonction.
- $N$  : constante de normalisation.
- $n, l, m$  : nombres simulant les nombres quantiques.
- $n+l+m$  : type de l'orbitale atomique.

Où :

- $n+l+m=0$  (OA de type s)
- $n+l+m=1$  (OA de type p)
- $n+l+m=2$  (OA de type d)

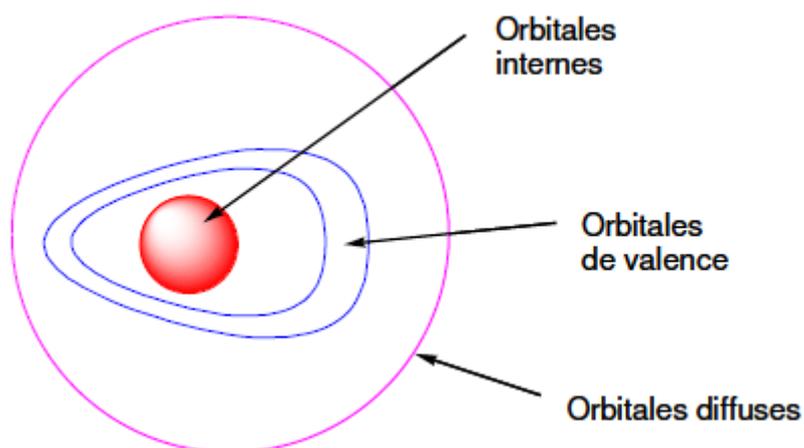
Les fonctions gaussiennes sont largement utilisées dans les calculs ab-initio . Cela peut être justifié par le fait que « Le produit de deux gaussiennes centrées en deux points A et B est

équivalent à une gaussienne centrée au point C ». Cette propriété mathématique permet de faciliter considérablement le calcul d'intégrales moléculaires multicentriques.

En pratique les orbitales atomiques OA de Slater (STO) sont approchées par une combinaison de plusieurs OA gaussiennes (GTO), base **STO-nG** [28,29] dites minimales.

La plus simple est la base **STO-3G** encore appelée base minimale. Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Dans la base minimale STO-3G, le sigle « 3G » signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes pour approcher chacune des orbitales de type Slater.

Pour mieux comprendre les stratégies d'amélioration des bases, on peut découper l'espace en trois zones (**Figure II.1**)



**Figure II.1** Les zones à traiter dans la conception d'une base

### *La zone de valence*

C'est la région « délicate » de la molécule, où la densité électronique est délocalisée entre plusieurs atomes, loin de la symétrie sphérique.

On utilisera donc pour la décrire au mieux :

1. la **démultipliation de la couche de valence**, ou **multiple zêta de valence** (ou, en anglais *split valence*) [30,31]. Par exemple les bases utilisées pour notre calcul sont :

La **Split Valence-Double Zêta (SV-DZ) (3-21G)**: chaque orbitale atomique des couches internes est décrite par une contraction de 3 gaussiennes primitives. Les orbitales de la couche de valence sont réparties en deux groupes : les orbitales proches du noyau sont décrites par une contraction de 2 primitives, et les orbitales éloignées par une seule gaussienne primitive.

La **Split Valence-Triple Zêta (SV-TZ) (6-31G)** les orbitales de cœur (couches internes) sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives. Les orbitales de la split couche de valence sont exprimées par des contractions de 3 et 1 primitives respectivement.

## 2. Orbitales de polarisation [31]

Il faut tenir compte du fait que dans la molécule, les atomes subissent une déformation du nuage électronique. Ce phénomène peut être pris en compte par l'introduction de fonctions supplémentaires dans la base atomique, dite de **polarisation**.

L'ajout de ces fonctions est très utile dans le but d'avoir une bonne description des grandeurs telles que l'énergie de dissociation, les moments dipolaires et multipolaires, ...etc. Ces fonctions nous permettent d'augmenter la flexibilité de la base en tenant compte de la déformation des **orbitales de valence** lors de la déformation de la molécule. Ces orbitales sont de type *p*, *d* pour l'hydrogène ; *d*, *f* et *g* pour les atomes de la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> période, ..., etc.

Les orbitales de polarisation, qui sont des OA de nombre quantique *l* plus élevé que celui des OA de valence, sont très utiles pour la localisation des états de transitions. En effet, dans une réaction, des liaisons se coupent, d'autres se créent. Il est donc essentiel de pouvoir bien décrire les déformations du nuage électronique.

### *La zone diffuse*

Un autre type de fonctions est indispensable à inclure dans la base d'orbitale atomique à chaque fois que le phénomène physique décrivant la propriété étudiée nécessite une bonne description de l'espace situé au-delà des orbitales de valence (**espace diffuse**).

Ce sont les fonctions *diffuses*, qui augmentent la taille du nuage électronique. Pour les espèces ayant des doublets libres et les espèces chargées (anions), la présence d'orbitales diffuses est indispensable.

### *Nomenclature de bases usuelles*

On note par le signe (+), la présence d'orbitales diffuses, celle des orbitales de polarisation est notée par un astérisque (\*).

Par exemple la base 6-31+G\* désigne une base SV-DZ 6-31G avec des orbitales diffuses (+), et de polarisation(\*) sur les atomes lourds ; 6-311++G\* est une base SV-TZ 6-311G avec des orbitales diffuses sur tous les atomes, et des orbitales de polarisation uniquement sur les atomes lourds.

D'autres bases gaussiennes ont été proposées par Dunning et Huizinga [32, 33]. Malgré les divers perfectionnements apportés à la base gaussienne, l'utilisation de ces bases présente plusieurs inconvénients [34].

## II.6 Les Méthodes semi-empiriques

### II.6.1 Généralités

Elles sont utilisées pour modéliser les systèmes moléculaires de grande dimension, car elle réduit grandement le nombre d'intégrales calculées.

Elles reposent toutes sur un certain nombre d'approximations, et principalement :

- Les fonctions de base sont des orbitales de Slater (STO).
- Les couches de valence seul sont traités (les électrons de valence qui interviennent dans les liaisons chimiques et définissent donc les propriétés du système).
- Annule les intégrales de répulsion électroniques multicentres. Utilisant des paramètres ajustés aux résultats expérimentaux (données expérimentales, spectrales, thermodynamiques, calculs ab-initio).

## II.6.2 Méthodes PM6, PM6-DH2 et PM7

Stewart *et col* ont développé, en 2007, une nouvelle méthode s'appuyant sur PM3 nommée **PM6** dans laquelle a été incorporé un nouveau paramètre coeur-coeur avec un accent sur les composés d'intérêt biologique [35].

Pour cela, ils ont modifié l'interaction coeur-coeur par une fonction de Voityuk [36] qui permet de prendre en compte la répulsion de deux atomes non chargés grâce à l'incorporation d'un terme diatomique.

Utilise l'approximation de Thiel [37] en ajoutant des orbitales *d* principalement aux éléments hypervalents du groupe principal de la classification périodique, ce qui permet d'avoir, désormais, 80 atomes paramétrés pour cette méthode et de pouvoir ainsi traiter les métalloprotéines.

Malgré les améliorations apportées, la méthode PM6 manque de fiabilité dans la description des interactions *non-covalentes* notamment en ce qui concerne la dispersion et la représentation des liaisons hydrogènes en sous estimant l'énergie de dispersion.

Pour remédier à cela, plusieurs méthodologies ont été présentées à partir des années 2009 afin de pallier ces problèmes dont, la méthode de deuxième génération **PM6-DH2** qui consiste à la détermination des paramètres de liaisons hydrogène pour différents types d'atomes (donneurs ou accepteurs) dans diverses conformations.

Pour cette méthode, il y a une erreur dans le gradient de l'énergie en ce qui concerne la géométrie. Il est donc préconisé d'optimiser les géométries avec PM6 et de faire des calculs d'énergie avec PM6-DH2.

Récemment, une nouvelle version a été développée, il s'agit de **PM7** qui possède de nouvelles paramétrisations qui donnent des résultats plus précis pour l'étude des éléments du groupe principal et des métaux de transition. [38] De nouvelles fonctions de dispersion et de nouveaux termes pour les liaisons hydrogène y sont intégrés. C'est cette méthode que nous avons utilisé dans notre travail.

## II.7 La méthode hybride ONIOM

Au cours de ces dernières années des méthodes dites "hybrides" ont été développées pour assurer un traitement plus aisé des molécules de taille importante.

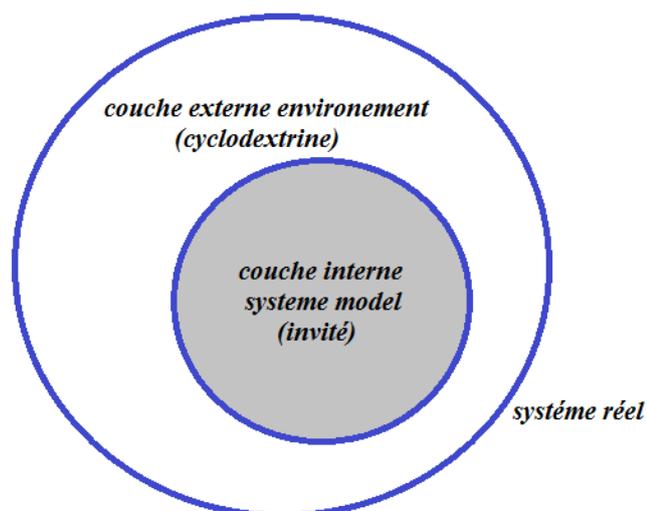
L'idée de base est le partage du système en différentes régions selon l'activité ciblée, la partie active, importante, nécessitant une description fine, est traitée par le niveau de calcul élevé, en revanche des méthodes moins exigeantes en temps de calcul sont simultanément appliquées au reste du système.

La conséquence est l'obtention de résultats précis, quasi-identiques à ceux fournis des méthodes quantiques de hauts niveaux, avec un coût computationnel plus faible. Les variétés de méthodes hybrides diffèrent simplement par quelques détails, la plupart peuvent seulement combiner les méthodes de mécanique quantique avec celles de mécanique moléculaire, elles sont nommées "QM/MM". En revanche d'autres peuvent, en plus, combiner une méthode quantique avec une autre quantique, on y fait référence par la notation QM/QM'. [39]

La seconde distinction implique la description de l'interaction entre les régions ou la manière dont elles sont connectées.

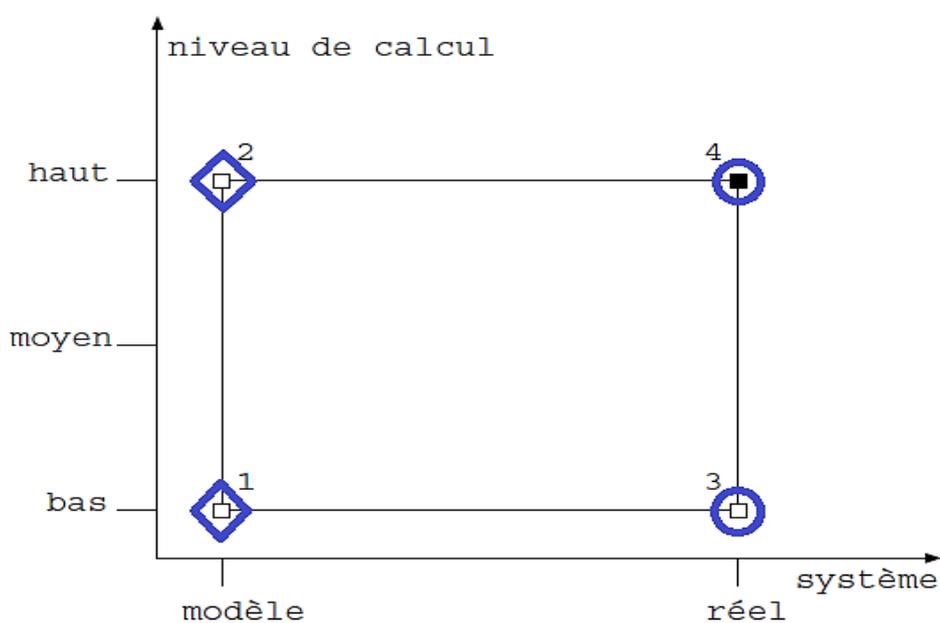
Actuellement, la plus importante et la plus utilisée est la méthode **ONIOM** (*our Own Nlayer Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics*) développée par Morokuma et col [40] et implémenté dans le code commercial Gaussian.

Cette méthode hybride peut en général partager le système en deux ou trois couches, similaires aux couches d'un oignon. Dans un système à 2 couches, on parle de l'hybride ONIOM2, qui est aussi notée ONIOM (QM:MM) ou ONIOM (QM:QM') selon les niveaux de théorie combinés (**Figure II.2**)



**Figure II.2** Représentation schématique de la décomposition d'un système hôte/invité en deux couches.

L'extrapolation de l'énergie totale est obtenue à partir de trois calculs indépendants (**Figure II.7.2**):



**Figure II.3** Principe d'extrapolation d'énergie d'un calcul ONIOM2.

D'après le schéma présentée dans la **Figure II.3**, l'énergie du système réel peut donc être calculée au haut niveau selon la formule suivante :

$$E(\text{haut, réel}) = E(\text{bas, réel}) + E(\text{haut, modèle}) - E(\text{bas, modèle}) \quad (\text{II.17})$$

## II.8 Modélisation des interactions intermoléculaires

### II.8.1 Généralité

Les interactions intermoléculaires, sont adressées souvent sous le nom “interactions non covalentes”, “interactions faibles” ou “interactions van der Waals” ont un rôle important dans des domaines aussi variés que la physique, la chimie et la biologie.

Les interactions intermoléculaires jouent un rôle de premier plan dans la chimie supramoléculaire, que J.M. Lehn définit comme “la chimie au-delà de la molécule” [41] sont plus faibles par leur nature que des liaisons covalentes ou intramoléculaires.

Parmi, l’ensemble des méthodes qui ont permis l’étude de la liaison hydrogène on cite ; les méthodes spectroscopiques, de diffraction, thermodynamiques et *théoriques*.

Les théoriciens font des optimisations de la géométrie des complexes en se basant sur des méthodes d’approximation empiriques, semi empiriques, ab-initio qui permettent de définir la structure, les spectres et les propriétés électroniques des complexes et déterminent les configurations associées à l’énergie minimale.

Si ces méthodes de calcul permettent d’obtenir la structure optimale d’un complexe, elles ne permettent cependant pas de comprendre l’origine de sa stabilité. En effet, elles ne procurent aucun renseignement sur les effets physiques induisant la préférence pour une géométrie particulière.

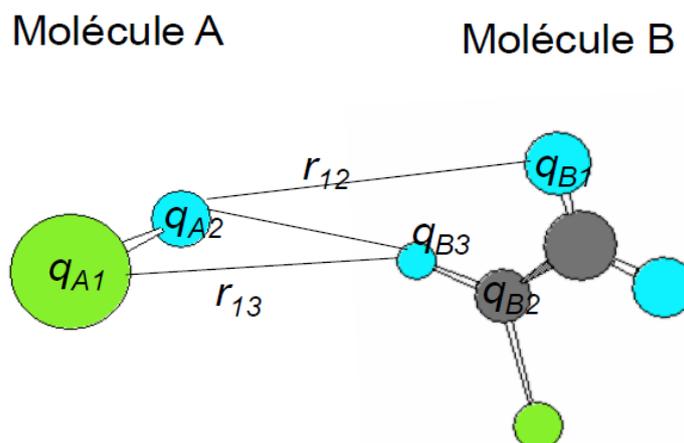
Plusieurs méthodes ont été développées afin de répondre à ce problème. La plus connue et la plus utilisée reste la théorie des orbitales moléculaires frontières (l’approximation de Fukui), qui définit l’interaction majeure lors de la création d’une liaison comme l’interaction entre les orbitales frontières des deux molécules (orbitale la plus haute occupée, HOMO, de l’un et orbitale la plus basse vacante de l’autre, LUMO).

Par ailleurs, les phénomènes d’hyperconjugaison (interactions donneur-accepteur entre NBO occupées et vacantes) sont traités comme une perturbation de la structure de Lewis « idéale » dans une analyse NBO (Natural Bond Orbital).

En fin, les paragraphes suivants ont pour objet de donner un aperçu général des méthodes d’analyse employées au cours de cette thèse.

## II.8.2 Orbitales et réactivité : la « chimie orbitalaire »

Lors de la réaction chimique de deux molécules A et B, leur approche provoque l'apparition de termes énergétiques provenant de l'interaction des particules (noyaux et électrons) de A et de celles de B.



**Figure II.4** Décomposition du terme de Coulomb dans l'interaction de deux molécules

Un calcul de perturbation montre qu'il est possible de séparer l'interaction totale en un terme *coulombien* ou *interaction de charges* et un terme *d'échange* ou *interaction orbitalaire*.

Le *terme coulombien* **Figure II.4** est l'interaction électrostatique des charges nettes des atomes, résultant de différences d'électronégativité : toutes les charges  $q_A$  de la molécule A interagissent avec toutes les charges  $q_B$  de la molécule B.

Le terme *d'échange* correspond aux interactions deux à deux de chaque orbitale de A avec chaque orbitale de B, ces interactions peuvent être répulsives si elles impliquent quatre électrons (interaction de deux orbitales occupées) ou attractive si elles en impliquent deux électrons (interaction d'une orbitale occupée et d'une orbitale vacante).

### a) Orbitales moléculaire frontières FMO

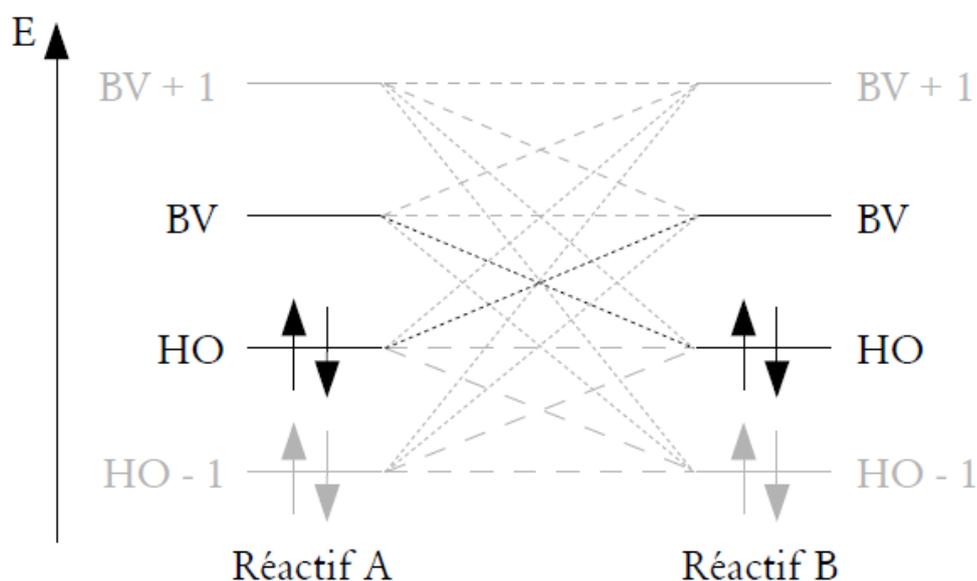
En 1952, K. Fukui [42] a montré l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique, lorsque deux atomes se combinent, deux orbitales atomiques donnent naissance à deux orbitales moléculaires : une orbitale d'énergie inférieure (orbitale liante) et une autre orbitale d'énergie supérieure (orbitale antiliante).

Plus les orbitales sont proches, plus leur interaction est forte, on ne considèrera que les interactions correspondantes aux deux paires d'OM occupées et vacantes les plus proches, et on négligera tout le reste. **Figure II.5**

Ces deux orbitales, qualifiées de "frontières", jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique :

- la HOMO qui renferme les électrons de plus haute énergie, donc les plus faciles à céder, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule

l'orbitale LUMO au contraire renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule.



**Figure II.5** Orbitales frontières (en grisé les orbitales et interactions négligées)

### b) les descripteurs globaux de réactivité

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) permet la détermination d'une variété de concepts chimiques comme : le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, de la mollesse, l'électrophilicité,....etc.

Les descripteurs globaux qui ont été traités pour notre complexe sont l'électronégativité ( $\chi$ ), le potentiel chimique ( $\mu$ ), la dureté chimique ( $\eta$ ) et l'indice de l'électrophilie ( $\omega$ ).

Ces paramètres ont été calculés en utilisant les énergies des orbitales frontières  $E_{\text{HOMO}}$  (comme l'énergie d'ionisation) et  $E_{\text{LUMO}}$  (comme l'affinité électronique).

Le potentiel électrochimique ( $\mu$ ) [43,44] qui est un descripteur global, est lié à l'électrophilicité et la nucléophilie d'une molécule. Il est l'inverse de l'électronégativité de Mulliken ( $\chi$ ) [45,46].

$$\mu \approx \frac{1}{2} [E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}] = -\chi \quad (\text{II.18})$$

La dureté globale ( $\eta$ ), exprime la résistance de la molécule au transfert de charge (Equation.II.19) qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte, elle mesure donc la stabilité de la molécule [47].

$$\eta \approx \frac{1}{2} [E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}] \quad (\text{II.19})$$

L'indice d'électrophilicité ( $\omega$ ) des études expérimentales menées en 1998 [48], ont conduit à penser que  $\omega$  pouvait être un bon descripteur de la réactivité d'une molécule.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{II.20})$$

Les propriétés physico-chimiques d'un système sont définies par les électrons des atomes, et plus généralement par la densité électronique du système. C'est pourquoi il existe plusieurs outils permettant de naviguer dans cette densité pour extraire les différentes interactions présentes entre les atomes.

Du découpage de la densité, nous pouvons retrouver les charges électroniques des atomes et déterminer les caractéristiques d'une interaction entre deux atomes. Dans ce travail de thèse, nous avons utilisé deux méthodes fondamentalement différentes dans leurs constructions, mais qui étudient toutes deux la densité : la NBO (natural bond orbital) et l'AIM (atoms in molecules).

### II.8.3 Orbitale naturelle de liaison (natural bond orbital) NBO

L'idée originale de la NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis [48].

Ainsi la densité est décrite sur et entre les atomes avec des doublets de cœur (CR), des doublets non-liants (LP) dans la couche de valence, des doublets de liaison (BD) résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des orbitales hybrides.

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur–accepteur (liant–antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupées (donneurs) type de Lewis et les NBOs vacantes (accepteurs) non-Lewis.

Une analyse perturbative des interactions donneur-accepteur, appelée “*analyse perturbative au second-ordre*” est effectuée entre les NBO occupées et vacantes [49].

Elle traduit l'interaction donneur-accepteur. Elle mesure le transfert d'énergie engendrée par la combinaison d'une NBO occupée (donneur NBO<sub>i</sub>) et d'une NBO vacante (accepteur NBO<sub>j</sub>), l'énergie de stabilisation E<sup>2</sup> est explicitement estimée par l'équation suivante :

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i F(i,j)^2 / \epsilon_j - \epsilon_i \quad (\text{II.21})$$

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

#### II.8.4 La Théorie de l'atome dans une Molécule :AIM

L'approche Atomes dans les molécules, *Atoms Incide Molecules* (AIM) ou théorie quantique des atomes dans les molécules, *Quantum Theory of Atoms In Molecules* (QTAIM) [50, 51] est un modèle de chimie quantique caractérisant la liaison chimique d'un système en se basant sur une approche topologique de la densité électronique ; développée par R. Bader à partir des années 1960.

Elle utilise une approche topologique pour étudier la densité électronique et découper l'espace moléculaire en domaines atomiques. Cette densité peut être issue d'un calcul de mécanique quantique, mais aussi de manière expérimentale. [52, 53]

La particularité de la théorie AIM est donc de définir une liaison par rapport à la densité électronique, et non pas sur des considérations orbitales ou géométriques.

### II.8.4.1 Caractérisation des interactions interatomiques [54]

L'analyse topologique de la densité électronique au point critique type (3,-1) permet de caractériser l'interaction interatomique à partir des différentes propriétés topologiques ( $\rho$ ,  $\lambda_i$  ( $i = 1, 2, 3$ ),  $\nabla^2\rho$  et  $\epsilon$ )

#### 1. La densité électronique

La densité électronique décrit la répartition des électrons dans l'espace. Comme une surface d'énergie potentielle, la densité électronique décrit des maximums, des minimums et des points *selles*.

Par exemple, un noyau est un attracteur électronique, donc un maximum de la densité sera "toujours" localisé sur le noyau. Ainsi la théorie AIM va permettre de localiser des points critiques de la densité correspondant à une particularité topologique.

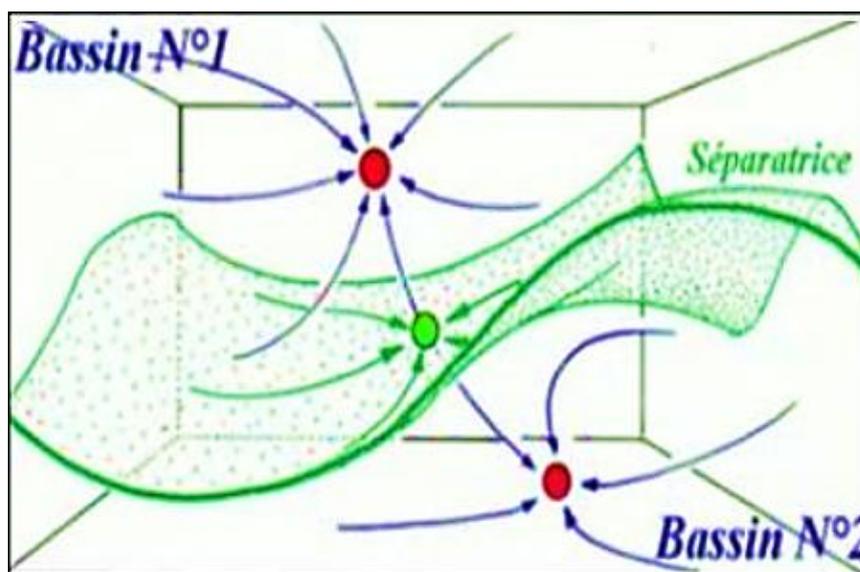
Quatre particularités topologiques sont identifiées et correspondent à un point critique :

- NCP (nuclei critical point) : point critique de noyau.
- BCP (bond critical point) : point critique de liaison.
- RCP (ring critical point) : point critique de cycle.
- CCP (cage critical point) : point critique de cage.

#### 2. Définition des bassins atomiques

De part la position des attracteurs, chaque bassin est donc centré sur un atome. Outre ces bassins atomiques, le système est partagé par des séparatrices qui sont des surfaces de flux nul tel que : **Figure II.8.1**

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) = 0 \text{ où } \mathbf{n} \text{ est le vecteur normal à la surface}$$



**Figure II.6** Exemple de deux bassins séparés par une séparatrice

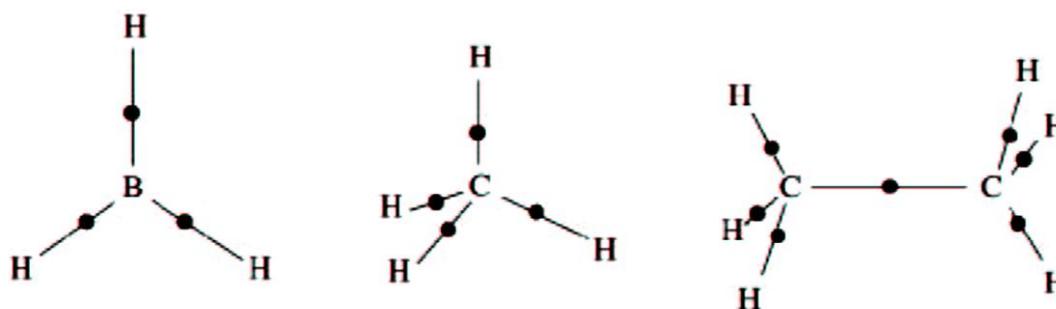
La **Figure II.6** montre les deux bassins atomiques des deux atomes. Les points *selles* (3, -1) sont les points critiques de liaisons jouant un rôle fondamental dans la théorie de Bader. Ce point est le point limite BCP d'une *séparatrice* (point en Veret).

Cependant, nous savons que deux chemins du gradient ne traverseront jamais l'un le long de l'autre  $\nabla\rho \neq 0$ .

### 3. Chemins de liaisons

Bader définit un chemin de liaison entre un point critique de liaison (3, -1) et les deux attracteurs atomiques vers les quels convergent les deux trajectoires issues du point (3, -1).

Les noyaux atomiques sont donc liés par l'intermédiaire de ce chemin de liaison. Le *graphe moléculaire* est la représentation graphique des points critiques de liaisons avec les chemins de liaisons associées. **Figure.II.7**



**Figure.II.7** Représentation des graphes moléculaires pour  $BH_3$ ,  $CH_4$  et  $C_2H_6$ .

#### 4. la matrice Hessienne

L'analyse topologique d'une fonction scalaire, comme la *densité électronique*, se base sur le calcul de ses dérivées successives.

Elle consiste notamment à déterminer les points où le gradient de la densité électronique s'annule, point dénommés « Point Critique ». La matrice Hessienne a pour éléments :

$$H_{i,j} = \frac{\partial^2 \rho}{\partial x_i \partial x_j} \quad (x_i = x, y, z) \quad (\text{II.22})$$

Ses valeurs propres sont notées comme suit ( $\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3$ ) avec comme convention  $\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3$ .

Dépendamment des valeurs propre de la matrice Hessienne, on distingue quatre type de PC caractérisé par le couple de valeurs ( $\omega, \sigma$ ) de rang  $\omega=3$  (Pour les structures moléculaires stables, nombre de valeurs propres non nulles égale à 3), et  $\sigma$  la signature (somme algébrique des signes des valeurs propres).

a) Points critiques (**3, -3**) : les trois valeurs propres de la matrice Hessienne sont négatives, indiquant un maximum local de la densité électronique. Ces points critiques se placent sur les positions des *noyaux atomiques*.

b) Points critiques (**3, +3**) : les trois valeurs propres de la matrice Hessienne sont positives, indiquant un minimum local de la densité électronique et sont dénommés « *Point Critiques de Cycle* ».

c) Points critiques (**3, -1**) : Deux valeurs propre sont négatives et une valeur propre positive ( $\lambda_1 < \lambda_2 < 0 < \lambda_3$ ). Ils représentent des points du type *selle*. Ces points critiques se placent par exemple sur une liaison entre deux atomes ils sont dénommés points critiques de liaison (BCP « Bond Critical Point »).

d) Points critiques (**3, +1**) : Une valeur propre est négative et deux valeurs propres sont positives ( $\lambda_1 < 0 < \lambda_2 < \lambda_3$ ). La densité électronique est minimale dans le plan défini par deux des axes principaux, qui correspondent aux deux valeurs propres indiquant des courbures positives, et maximale selon la troisième direction principale, on peut les dénommer « *Point Critiques de Cage* ».

### 5. Le Laplacien de la densité

Le Laplacien est un outil puissant [55] dans la caractérisation des zones de liaisons.

$$\nabla^2\rho = \sum_{i=1}^3 \lambda_i \quad (\text{II.23})$$

Pour déterminer la nature du point critique, le Laplacien ( $\nabla^2\rho$ ) est calculé.

- Lorsque  $\nabla^2\rho$  est négatif selon les trois directions de l'espace, nous avons un NCP qui correspond aux noyaux.
- un BCP possède une composante de  $\nabla^2\rho$  positive dans une direction de l'espace, et deux négatives.
- Un RCP à  $\nabla^2\rho$  négatif dans une direction et positif dans deux directions,
- CCP possède  $\nabla^2\rho$  positif dans les trois directions de l'espace.

Bader a également proposé des critères pour caractériser les différents types de liaison avec le signe du laplacien de  $\rho$  au point critique de liaison [56].

- $\nabla^2\rho$  positif avec une faible densité de charge indique une interaction que Bader qualifie de « *Closed-Shell* » (ionique, liaison Hydrogène ou interaction de Van der Waals) .
- $\nabla^2\rho$  négatif avec une grande densité de charge ,caractérise une liaison à électrons partagés, « *Shared-Electrons* », (covalente).

### 6. Ellipticité de la densité électronique

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

$$\varepsilon = (\lambda_1 / \lambda_2) - 1 \quad (\text{II.24})$$

$\lambda_1$  et  $\lambda_2$  sont les courbatures dans le plan perpendiculaire à la liaison, et caractérisent la symétrie de la densité électronique au PC de la liaison.

- $\varepsilon$  faible : un PC de symétrie cylindrique

- $\varepsilon$  élevée : une symétrie elliptique.

Pour ce type d'interaction (interatomique), les courbures négatives sont dominantes et le rapport ( $|\lambda_1| / \lambda_3$ ) est donc supérieur à 1. En outre, les interactions à couches fermées [56,57] se caractérisent par une valeur positive du Laplacien et une densité électronique très faible au point critique, qui expriment une dilution locale de la charge électronique au point critique.

Ici, le rapport ( $|\lambda_1| / \lambda_3$ ) est inférieur à 1. On trouve ces caractéristiques dans les interactions *ioniques*, de *liaison hydrogène* et de *liaison halogène*.

Dans ce travail nous sommes intéressés à l'étude topologique des liaisons hydrogènes intermoléculaire hôte-invité.

En fonction du Laplacien de la densité ( $\nabla^2(\rho(r))$ ) et des valeurs propres de la matrice de son hessien ( $\lambda_n$ ), il est possible de déterminer l'existence d'une interaction entre deux atomes, et d'estimer la nature de cette liaison : covalente, ionique, VdW....etc

**Références bibliographiques**

- [1] E. Schrodinger, Ann. Phys. Leipzig., 1926.76 . 361-376.
- [2] E. Schrödinger, Ann. Phys., 1926.79. 489.
- [3] E. Schrödinger, Ann. Phys., 1926.79. 361.
- [4] Born, Oppenheimer : Advances in quantum methods and applications in chemistry, physics, and biology, J.R. Ann. Phys. Rev., 1927. 84 .457.
- [5] M. Born and R. Oppenheimer.”Zur quantentheorie der molekeln”. Ann. Phys., 1927.84.457.
- [6] V. Minkine, B. Simkine, R. Minaev, Théorie de la structure moléculaire, Edition Mir, Moscou., 1982.
- [7] V. Fock, Z. Physik., 1930. 61. 126.
- [8] J. C. Slater, Phys. Rev., 1929 .34, 1293., 1931.38. 38.
- [9] I. Shavitt, “Methods of Electronic Structure Theory” H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York., 1977.189.
- [10] A. Julg, “Chimie Quantique Structurale et Elements de Spectroscopie Theorique ”, office des publications universitaires, Alger., 1978.
- [11] C. Moller, M. S. Plesset, Phys. Rev., 1934.46 .618.
- [12] Recueil de cours, 2eme école de chimie quantique & de modélisation des biomolécules, 21-25 avril, Fes-Maroc., 2008.
- [13] F. Jensen, Introduction to Computational Chemistry, Second Edition, John Wiley& Sons Ltd., 2007.
- [14] Recueil de cours, 2eme école de chimie quantique & de modélisation des biomolécules, 21-25 avril, Fes-Maroc ., 2008.

- [15] C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, Second Edition, John Wiley & Sons Ltd ., 2004.
- [16] (a) L. H. Thomas, *Proc. Camb. Phil. Soc.*, 1927.23 .542. (b) E. Fermi, *Z. Physik.*, 1928. 48 .73-79.
- [17] (a) P. A. M. Dirac, *Proc. Roy. Soc. London A*117 (1928) 610-624. (b) P. A. M. Dirac, *Proc. Roy. Soc. London A.*, 1928.118.351-361.
- [18] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.*, 1964.136, B846.
- [19] Zhao. Y, Gonzalez-Garcia. N: *Chemistry of organic-inorganic hybrid materials*, *J. Phys. Chem A* 20., 2005..09.
- [20] Lee. Yang, W. Parr: *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density*, *Phys. Rev. B* 37., 1988. 785
- [21] T. Irie, K. Uekama : *Solubility, delivery and ADME problems of drugs and drug-candidates*, *J. Pharm. Sci.*, 1997.86.147–162.
- [22] C. Adamo and V. Barone : *Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The MPW1PW models*. *J. Chem. Phys.*, 1998.108 .664-675.
- [23] Livre : J. P. Perdew: *In electronic structure of solids*. 91, Ed. P. Ziesche and H. Eschrig (Akademie Verlag, Berlin., 1991.11.
- [24] Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. *J. Chem. Phys.*, 2008.128. 084106
- [25] Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. *J. Chem. Phys.*, 2009.131.174105
- [26] J. C. Slater, *J. Chem. Phys.*, 1930.36.57.
- [27] S. F. Boys, *Proc. Roy. Soc. A*200., 1950.542
- [28] Hehre, W. J.; Stewart, R. F.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.*, 1969.51.2657-2664.
- [29] J. B. Collins, P. v. R. Schleyer, J. S. Binkley, and J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 1976.64.5142.

- [30] J.S.Binkley, J.A.Pople and W.J.Hehre, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980.102.939
- [31] M.S Gordon, J.S Binkley, J.A.Pople, W.J.Pietro, and W.J.Hehre, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982.104.2797
- [32] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.*, 1971.55. 716.
- [33] S. Huzinaga, *J. Chem. Phys.*, 1965. 42. 1293.
- [34] S. M. Mekelleche, *These de doctorat d'état, Université de Tlemcen.*, 2000.
- [35] Stewart, J. J. P. *J. Mol. Model.* 13., 2007.1173–1213.
- [36] Voityuk, A. A.; Rösch, N. *J. Phys. Chem. A* 104., 2000. 4089–4094.
- [37] Thiel, W.; Voityuk, A. A. *J. Phys. Chem* 100., 1996. 616-626
- [38] Stewart, J. J. P. *J. Mol. Model.*, 2013.19 1-32.
- [39] S. Dapprich, I. Komáromi, K. S. Byun, K. Morokuma, M. J. Frisch, *J. Mol. Struct.(THEOCHEM)* ., 1999.1-21.461- 462.
- [40] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, *J. Phys. Chem.*, 1996.100.19357-19363.
- [41] J. Lehn. *Supramolecular Chemistry : Scope and perspectives, molecules, supermolecules, and molecular devices (Nobel lecture)*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1988. 27. 89–112.
- [42] K. Fukui, *«Theory of Orientation and Stereoselection»*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York., 1975.
- [43] R.G. Parr and W. Yang : *Density-functional theory of atoms and molecules*. Oxford University Press, New York, Oxford., 1989.112-113.
- [44] P. Geerlings, F. De Proft, and W. Langenaeker : *Conceptual Density Functional Theory*. *Chem. Rev.*, 2003.1031793–1874.

- [45] Robert S. Mulliken : A New Electroaffinity Scale; Together with Data on Valence States and on Valence Ionization Potentials and Electron Affinities. *J. Chem. Phys.* 2., 1934. 782-793.
- [46] T. Koopmans : Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. *Physica*. 1., 1934 .104-113.
- [47] Ralph G. Pearson : Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases. *J. Chem. Educ.*, 1987. 64. 561-567.
- [48] G. Lewis. *J. Am. Chem. Soc.*, 1916. 38. 762.
- [49] A. E. Reed, L. A. Curtiss, et F. Weinhold. *Chem. Rev.*, 1988. 88. 899–926.
- [50] R.F.W. Bader. *Chem. Rev.*, 1991. 91. 893.
- [51] R.F.W. Bader. *Atoms in Molecules : A quantum theory*. Oxford University Press., 1990.
- [52] Abraham, R. H.; Shaw, C. D. *Dynamics : The Geometry of Behavior*; Addison Wesley ed., 1992.
- [53] R. F. W. Bader. *J. Phys. Chem. A.*, 1998. 102 . 7314,.
- [54] Abraham, R. H.; Marsden, J. E. *Foundations of Mechanics*; Addison Wesley ed., 1994
- [55] R. J. Gillespie and P. L. A. Popelier. *Chemical Bonding and Molecular Geometry*
- [56] Ewald Prize awarded to Professor Philip Coppens. *Acta Cryst.*, 2005. A61. 300.
- [57] R. W. F. Bader and H. Essén. The characterization of atomic interactions. *J. chem. Phys.* ., 1984. 80. 5. 1943-1960.

---

*Partie*  
*Résultat et Discussion*

---

## *CHAPITRE III*

---

*Méthodologie de Calcul*

*Résultats et Discussion*

---

---

## **CHAPITRE III**

---

### ***Résultats***

***et***

### ***Discussion***

---

---

## **Plan**

---

### **III.1 Introduction**

#### **Première partie**

### **III.2 Calculs avec la méthode Semi-empirique PM7**

#### **III.2.1 Construction des molécules du départ**

#### **III.2.2 Construction du complexe d'inclusion : Méthodologie d'insertion**

#### **III.2.3 Méthodologie de calcul d'énergie**

### **III.3 Résultats et discussions**

#### **III.3.1 Recherche du minimum global**

#### **III.3.2 Réactivité chimique**

#### **III.3.3 Étude énergétique et électronique**

#### **Deuxième partie**

### **III.4 Méthodologie de calcul ONIOM**

#### **III.4.1 principe de base**

#### **III.4.2 Analyse des résultats ONIOM2**

##### **a)- Analyse énergétique et structurale**

##### **b) Analyse des orbitales frontières**

### **III.5 Analyse topologique et orbitaire des interactions Hôte-Invité**

#### **III.5.1 Analyse NBO**

#### **III.5.2 Théorie quantique des atomes dans les molécules (AIM)**

#### **Références bibliographiques**

---

### III.1 Introduction

Au cours de la dernière décennie, les techniques théoriques ont fortement évolué permettant la caractérisation et la compréhension à l'échelle atomique des processus physico-chimiques intervenant aux interfaces (ex : solide – gaz).

Dans une étude expérimentale, M. Kadri et col [1] ont proposé un modèle d'inclusion du complexe Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylproline /  $\beta$ -cyclodextrine. Selon cette étude basée sur des observations UV et l'étude spectrale  $^1\text{H}$  NMR,  $^{15}\text{N}$  NMR ; Les auteurs ont confirmé la formation du complexe d'inclusion avec une stœchiométrie 1 :1.

D'autre part, ils ont prouvé que les caractéristiques physico-chimiques (solubilité, stabilité...) de la molécule Invitée peuvent être améliorées par encapsulation ainsi que leurs biodisponibilités et leurs propriétés hydrophobes.

Les résultats obtenus ne peuvent pas expliquer d'une manière parfaite la nature des liaisons intermoléculaires qui peuvent être présentes au cours du processus d'inclusion et qui assurent la stabilité de la molécule Invitée au sein de la cavité de la molécule Hôte.

Ces travaux ont attiré notre attention, nous nous sommes proposés donc, d'envisager une étude théorique du complexe Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylproline / $\beta$ -CD en utilisant un ensemble de méthodes de calculs de chimie quantique, pour déterminer la structure géométrique optimale du complexe et caractériser la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules Hôtes et Invitées.

Ces méthodes sont également utilisées pour décrire les changements structurales du Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylproline après complexation, et prédire leurs propriétés électroniques et thermodynamiques.

Parmi les méthodes quantiques fréquemment utilisées pour l'étude des systèmes moléculaires de taille importante telle que le complexe Hôte-Invité, Certaines méthodes quantiques s'avèrent coûteuses en temps de calcul et dépendent des ressources informatiques disponibles, nous avons fait recours aux méthodes semi-empiriques (PM7).

## Première partie

### III.2 Calculs avec la méthode Semi-empirique PM7

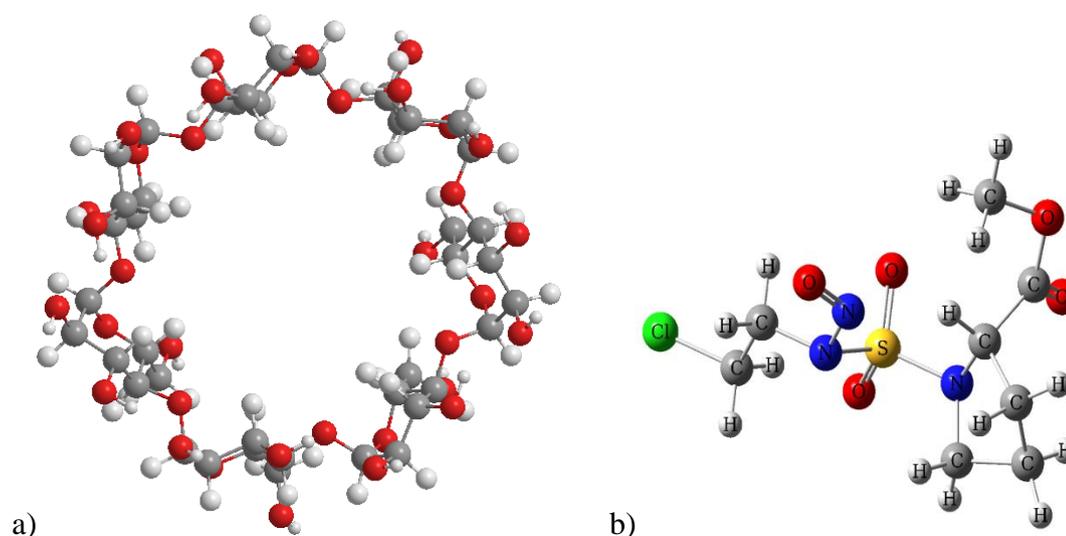
#### III.2.1 Construction des molécules du départ

Dans un premier temps, la structure moléculaire approchée de la molécule invitée N-Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylproline (CENS-*proline*) a été construite à l'aide de l'interface graphique GaussView la version 5.0 [2]. Le programme assigne des données standards à la structure dessinée (angle, longueur, charge,...) et la transforme en une molécule à trois dimensions en donnant les coordonnées (par exemple cartésiennes) de tous les atomes.

Quant à la structure de la  $\beta$ -Cyclodextrine (Hôte), elle a été extraite du logiciel ChemOffice 3D Ultra (version 6, Cambridge Software) [3], en se basant sur les différentes données cristallographiques fournies par les auteurs.

Ensuite, les deux géométries (Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylproline et  $\beta$ -Cyclodextrine) ont été optimisées par calculs DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) avec la fonctionnelle hybride B3LYP à l'aide d'une fonction, celle de Pople 6-31G\* (**Figure III.1**), afin d'obtenir des structures de départ présentant une géométrie et une conformation probablement les plus stables.

Les calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussian 09W [4].



**Figure III.1** Structures moléculaires de la  $\beta$ -CD (a) et la Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylproline (b) optimisées par la méthode B3LYP /6-31G\*

### III.2.2 Construction du complexe d'inclusion : Méthodologie d'insertion

Le processus de complexation choisi dans notre travail a été décrit dans les travaux de Liu et col [5]. Les oxygènes glycosidiques de la molécule Hôte ( $\beta$ -CD) sont placés dans le plan XY, leur centre est défini comme le centre d'origine des coordonnées du système total.

Le procédé d'inclusion est exécuté en maintenant fixe les coordonnées de la  $\beta$ -CD et en déplaçant la molécule Invitée placée sur l'axe (OZ) par translation. On fait coïncider la liaison  $N_{151}-S_{156}$  de la molécule Invitée avec l'axe (OZ). Les différentes positions relatives entre le CENS-*proline* et la  $\beta$ -CD sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de référence ( $S_{156}$ ) et l'origine des coordonnées (du plan équatorial de la  $\beta$ -CD), Cette distance Z sera appelée coordonné de la réaction de complexation.

Nous avons étudié l'inclusion de CENS-*proline* suivant la face large de la  $\beta$ -CD (Figure III.2).

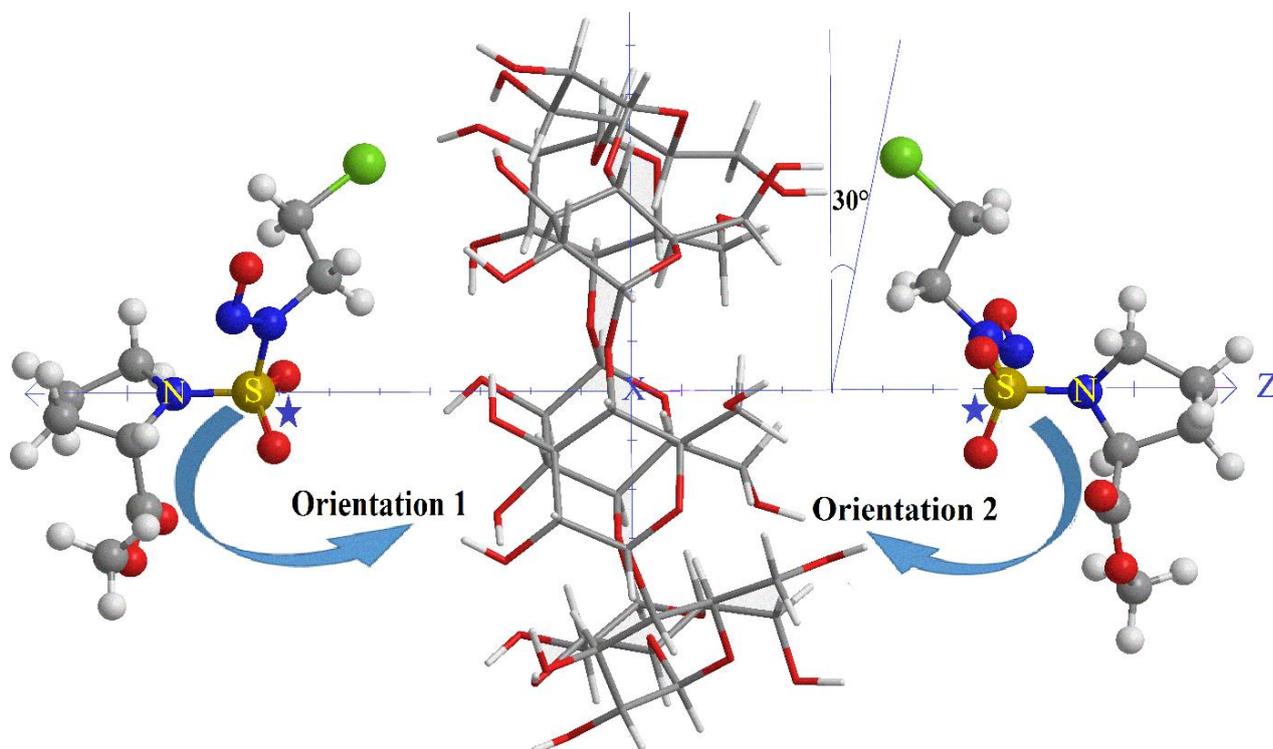


Figure III.2 Processus d'inclusion entre la  $\beta$ -CD et la Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylproline

Nous avons envisagé deux modèles d'inclusion pour s'introduire dans la cavité de la  $\beta$ -CD et cela pour permettre d'avoir un maximum d'interaction Hôte -Invité :

- Quand la chaîne *alkyle* est introduite la première, le modèle est nommé *Orientation 1*.
- Quand le *cycle proline* est introduit le premier, c'est l'*Orientation 2*

Tout d'abord dans *une première étape* de la recherche, la molécule du CENS-*proline* est positionnée à une distance de +6 Å de l'origine puis elle est rapprochée manuellement le long de l'axe OZ vers la cavité de la  $\beta$ -CD par pas de 1Å jusqu'à la position -6 Å.

À chaque pas, on génère une structure qu'on optimise en maintenant la liaison N<sub>151</sub>-S<sub>156</sub> et la  $\beta$ -CD totalement figés (restriction totale). Pour explorer le maximum de point dans l'espace conformationnel, on fait tourner la molécule à chaque pas selon l'axe OZ avec des angles de rotation de 30° jusqu'à 360°.

À chaque position, le système est optimisé en utilisant la méthode semi empirique PM7 [6, 7, 8] à l'aide du logiciel MOPAC2012 (Molecular Orbital Package, version 12.301W) [9]. Ainsi, il est possible de localiser le minimum global de chaque orientation.

Afin d'avoir un maximum d'interactions, les structures inclus dans l'intervalle Z[+1,0,-1,-2] qui présentent une encapsulation totale ou partielle de la molécule Invitée, sont réoptimisées dans *une deuxième étape* en utilisant un angle de rotation plus étroit (10°)

### III.2.3 Méthodologie de calcul d'énergie

La variation d'énergie sur l'ensemble des positions étudiées dans notre système permet de mesurer la force motrice du processus d'encapsulation. Les énergies de complexation déterminent tous les minimums locaux (à chaque point), ainsi il sera donc possible de localiser le minimum global.

On rappelle que l'énergie de complexation ( $E_{\text{complexation}}$  ou  $\Delta E$ ) est obtenue à partir de l'(Equation III.1) [10] :

$$\Delta E = E_{\text{Complexe}} - (E_{\beta\text{-CD libre}} + E_{\text{CENS-proline libre}}) \quad (\text{III.1})$$

Où ;  $E_{\text{Complexe}}$ ,  $E_{\beta\text{-CD libre}}$  et  $E_{\text{CENS-proline libre}}$  représentent respectivement, l'énergie totale du complexe, l'énergie de la  $\beta$ -CD libre et de la CENS-*proline* libre après optimisation.

On note que l'utilisation de ces minimums locaux permet de tracer les courbes des énergies de complexation en fonction de la distance.

L'énergie de déformation pour chaque composant (la molécule Hôte ou la molécule Invitée) tout au long de la formation du complexe, est définie comme la différence entre l'énergie du composant totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe (**Equation III.2**).

$$E_{\text{Déformation}}[\text{Composant}] = E[\text{Composant}]^{\text{Opt, SP}} - E[\text{Composant}]^{\text{Opt}} \quad (\text{III.2})$$

Avec  $E[\text{Composant}]^{\text{Opt, SP}}$ ,  $E[\text{Composant}]^{\text{Opt}}$  représentent respectivement l'énergie single point (point fixe) du composant pris à partir du complexe optimisé et l'énergie du composant libre.

L'énergie d'interaction (**Equation III.3**) est définie comme la différence d'énergie du complexe et l'énergie des géométries optimisées des composants individuels à partir du complexe.

$$E_{\text{Interaction}} = E_{\text{Complexe}} - (E^{\text{SP}}_{\text{Opt, } \beta\text{-CD}} + E^{\text{SP}}_{\text{Opt, CENS-proline}}) \quad (\text{III.3})$$

Où  $E^{\text{SP}}_{\text{Opt, } \beta\text{-CD}}$  et  $E^{\text{SP}}_{\text{Opt, CENS-proline}}$  représentent respectivement les énergies single point de la  $\beta$ -CD et de la CENS-proline pris à partir du complexe optimisé.

### III.3 Résultats et discussions

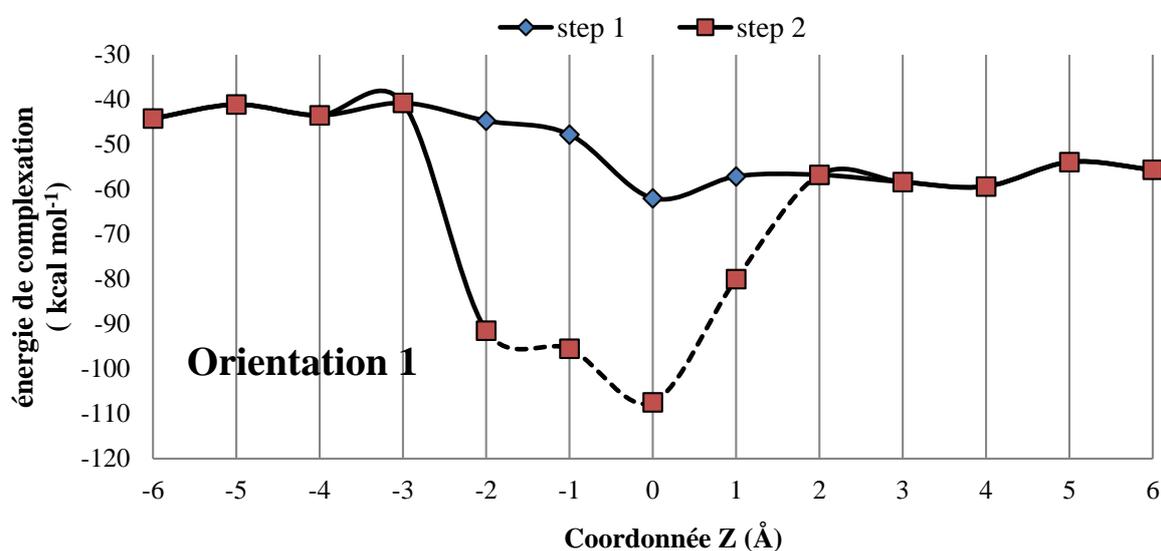
#### III.3.1 Recherche du minimum global

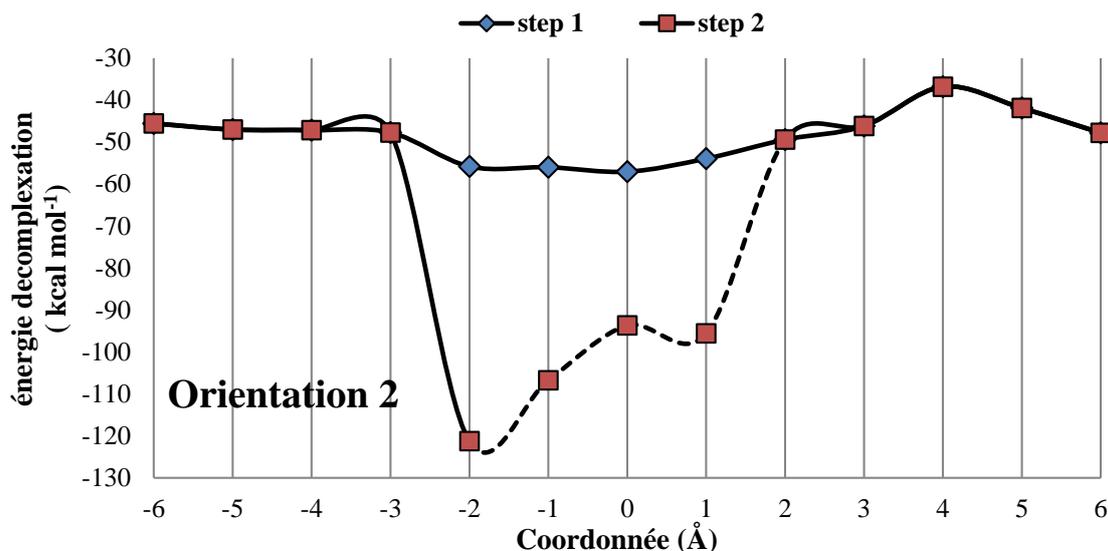
Dans notre étude, nous avons considéré uniquement les complexes d'inclusion de stœchiométrie 1:1 formés entre une molécule de la  $\beta$ -CD et une molécule de CENS-*proline*.

La recherche préliminaire du minimum global a été réalisée par la méthode semi-empirique PM7, car un grand nombre d'études théoriques sur les macromolécules et les interactions inter et intramoléculaires a été réalisé avec cette approche qui s'est avérée adéquate pour ce type de traitement [11].

Le profil énergétique des deux modes d'inclusion du CENS-*proline* est donné par les courbes représentées dans la **Figure III.3**.

Toutes les énergies obtenues sont négatives, ce qui démontre que le processus d'inclusion du complexe CENS-*proline*/ $\beta$ -CD est thermodynamiquement favorable.





**Figure III.3** Évolution de l'énergie de complexation pour les deux orientations optimisées du complexe d'inclusion CENS-*proline*/β-CD à différentes positions Z (**b**), calculée par la méthode PM7.

Nous remarquons d'après les profils énergétiques obtenus, que l'insertion de la molécule Invitée se fait profondément selon les deux niveaux de pénétration envisagés. Le minimum énergétique fourni de l'**Orienteation1** est localisé autour de 0Å tandis qu'il est détecté vers Z=-2 Å dans l'**Orienteation 2**.

Les énergies calculées pour le complexe CENS-*proline*/β-CD sont mentionnées dans le **Tableau III.1**

**Tableau III.1** Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables du complexe CENS-*proline*/β-CD calculées par la méthode PM7.

Energies (kcal/mol)	Orienteation 1	Orienteation 2	ΔE
$E_{\text{compl}}$	-107.453	-121.278	-13.825
DEF Invité	19.255	20.183	
DEF Hôte	43.991	51.599	

$$\Delta E = E_{\text{orientation1}} - E_{\text{orientation2}}$$

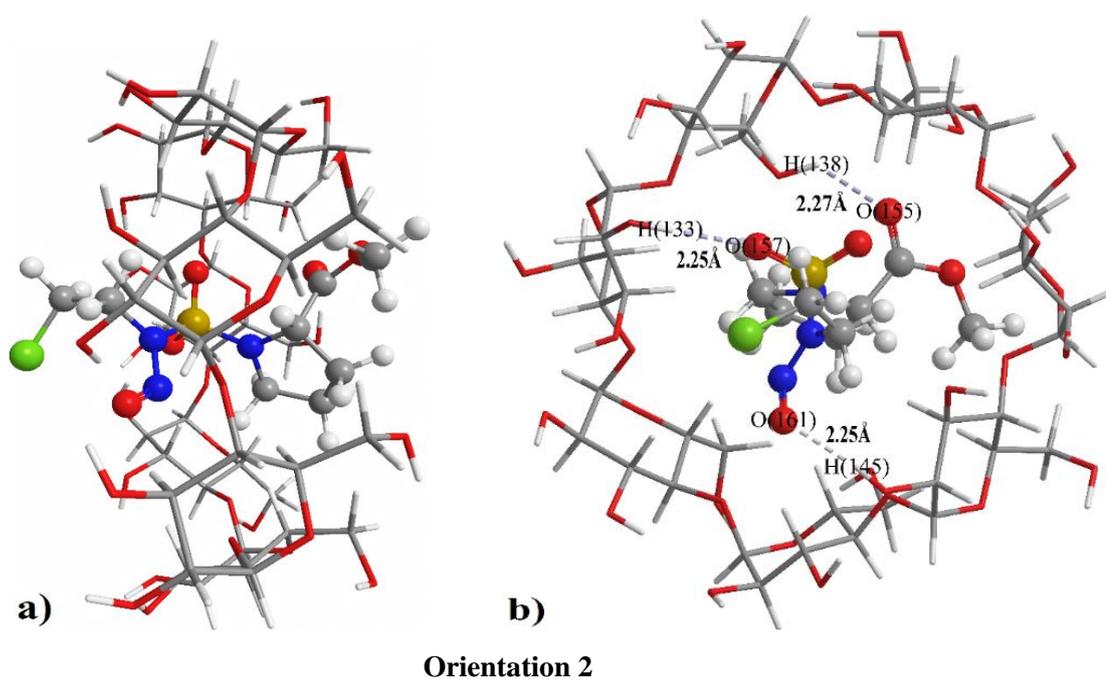
Les énergies de complexation dans l'**Orienteation 1** et l'**Orienteation 2** sont égales à -107,45 kcal/mol et -121,27 kcal/mol respectivement. On constate une différence d'énergie de 13,85 kcal/mol, ce qui suggère que l'**Orienteation 2** est énergétiquement plus favorable.

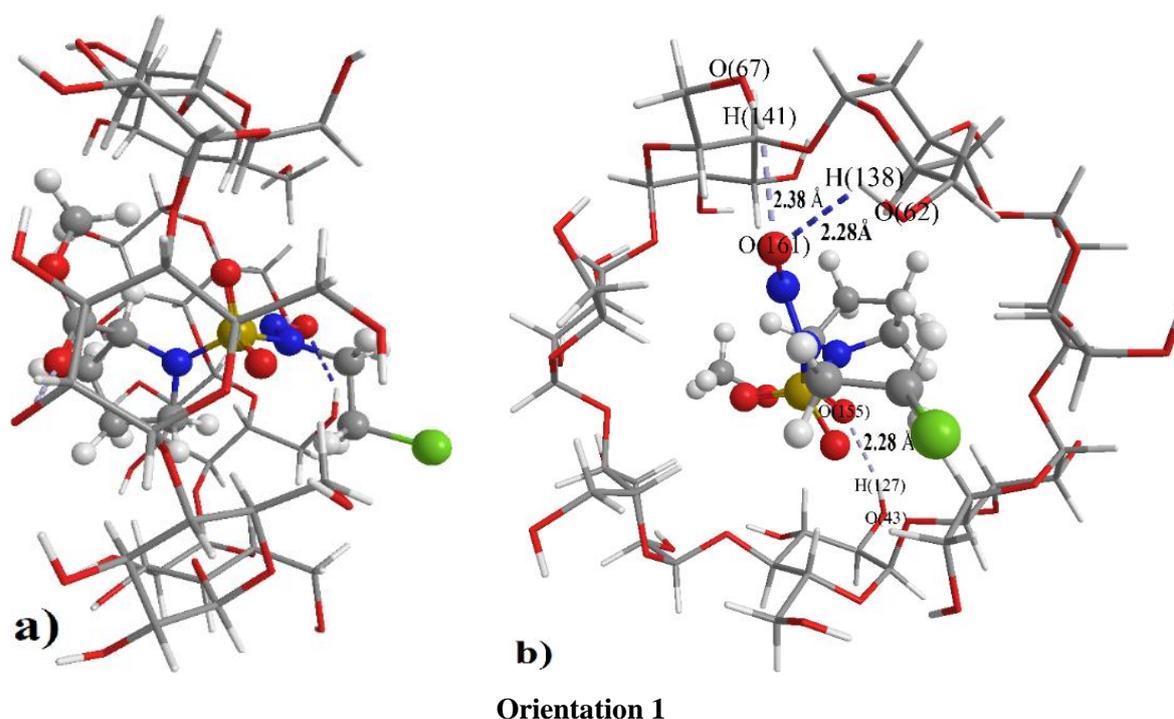
Par conséquent, les résultats indiquent que l'énergie de déformation de la molécule  $\beta$ -CD est supérieure à celle de CENS-proline dans les deux orientations.

D'une manière générale, la molécule invitée adapte une conformation bien précise après inclusion dans la cavité de la molécule Hôte. Ceci est traduit par la valeur énergétique  $DEF_{\text{invité}}$  issue de l'**Orientation 2** (20.18 kcal/mol) qui est supérieur à celle calculée pour l'**Orientation 1** (19.25 kcal/mol).

En plus, comparé à l'**Orientation 1** (43.991 kcal/mol), la déformation du  $\beta$ -CD est plus prononcée dans l'**Orientation 2** (51.599 kcal/mol). Ceci peut être confirmé par le fait que la flexibilité de la structure d'accueil est une exigence structurale importante pour la complexation.

Les structures optimisées des deux complexes obtenues au moyen de la méthode PM7 sont représentées dans la **Figure III.4**. Pour les deux Orientations, la molécule invitée est encapsulée totalement dans la cavité de la  $\beta$ -CD. L'analyse structurale de l'**Orientation 2** (la plus favorable) montre la présence de trois liaisons hydrogènes de distances interatomiques adjacentes (2,2 Å).





**Figure III.4** Structures géométriques du minimum énergétique obtenus par le calcul PM7 pour l'**Orientation 1 et 2** : (a) Vue latérale en (b) Vue de face.

### III.3.2 Réactivité chimique

Afin d'estimer le caractère électrophile/nucléophile des complexes, nous avons calculé avec la méthode PM7 les valeurs du potentiel chimique ( $\mu$ ), de la dureté ( $\eta$ ), de l'électronégativité ( $\chi$ ) et l'indice global d'électrophilie ( $\omega$ ). Les résultats sont regroupés dans le **Tableau III.2**.

**Tableau III.2** Le potentiel chimique ( $\mu$ ), l'électronégativité ( $\chi$ ), la dureté chimique ( $\eta$ ) et l'indice global d'électrophilie ( $\omega$ ) pour la  $\beta$ -CD, CENS-*proline*, pour les deux orientations.

	$\beta$ -CD	CENS- <i>proline</i>	Orientation 1	Orientation2
$\mu$ (eV)	-4.805	-5.567	-5.731	-5.542
$\chi$ (eV)	4.805	5.567	5.731	5.542
$\eta$ (eV)	5.481	4.587	4.329	4.489
$\omega$ (eV)	2.106	3.378	3.793	3.421

Les résultats obtenus, indiquent que l'insertion de la molécule *CENS-proline* dans la cavité du  $\beta$ -CD est généralement accompagnée d'une diminution de la dureté du complexe ( $\eta$ ), conférant par conséquent plus de stabilité aux complexes formés.

La dureté du *CENS-proline* ( $\eta=4.587$  eV) est inférieure à celle de la  $\beta$ -cyclodextrine ( $\eta=5.48$  eV), ce qui signifie que l'invité conserve peu les électrons dans son environnement, contrairement à la  $\beta$ -cyclodextrine qui les maintient dans son propre environnement.

Les valeurs négatives du potentiel chimique ( $\mu$ ) des deux complexes, indique que notre processus d'inclusion ainsi proposé est spontané.

Nous constatons également, à partir des résultats présentés dans le **tableau III.2**, que la *CENS-proline* est plus électrophile que la  $\beta$ -CD. Sachant que plus l'indice d'électrophilie ( $\omega$ ) est important, plus le système est électrophile et plus l'énergie de stabilisation est importante. Sur la base de ce raisonnement, nous pouvons conclure que le complexe de l'**Orientation 2** est le plus stable et le plus électrophile.

### III.3.3 Étude énergétique et électronique

D'après la théorie des orbitales frontières, le transfert de charge peut avoir lieu principalement par le passage des électrons de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) du nucléophile vers la plus basse vacante (LUMO) de l'électrophile.

La représentation des orbitales frontières dans la **figure III.5**, montre clairement que l'orbitale HOMO est localisé sur les atomes de la molécule Hôte dans les deux orientations minimales. Donc la  $\beta$ -cyclodextrine à un caractère nucléophile, ce qui implique que le transfert d'électrons a lieu de la  $\beta$ -cyclodextrine vers le *CENS-proline* (localisation d'orbital LUMO).

En ce qui concerne les résultats, nous avons clairement observé que l'écart énergétique HOMO-LUMO de chaque complexe **Tableau III.3** suggère un changement substantiel dans la structure électronique de la molécule Hôte. En effet, l'importance de l'énergie gap HOMO-LUMO pour le complexe formé en **Orientation 2** est un indice supplémentaire de sa stabilité ainsi nous avons donc présenté une nouvelle confirmation que les complexes d'inclusion *CENS-proline*/ $\beta$  - CD sont plus stables quand le cycle proline entre dans la cavité par son ouverture large.

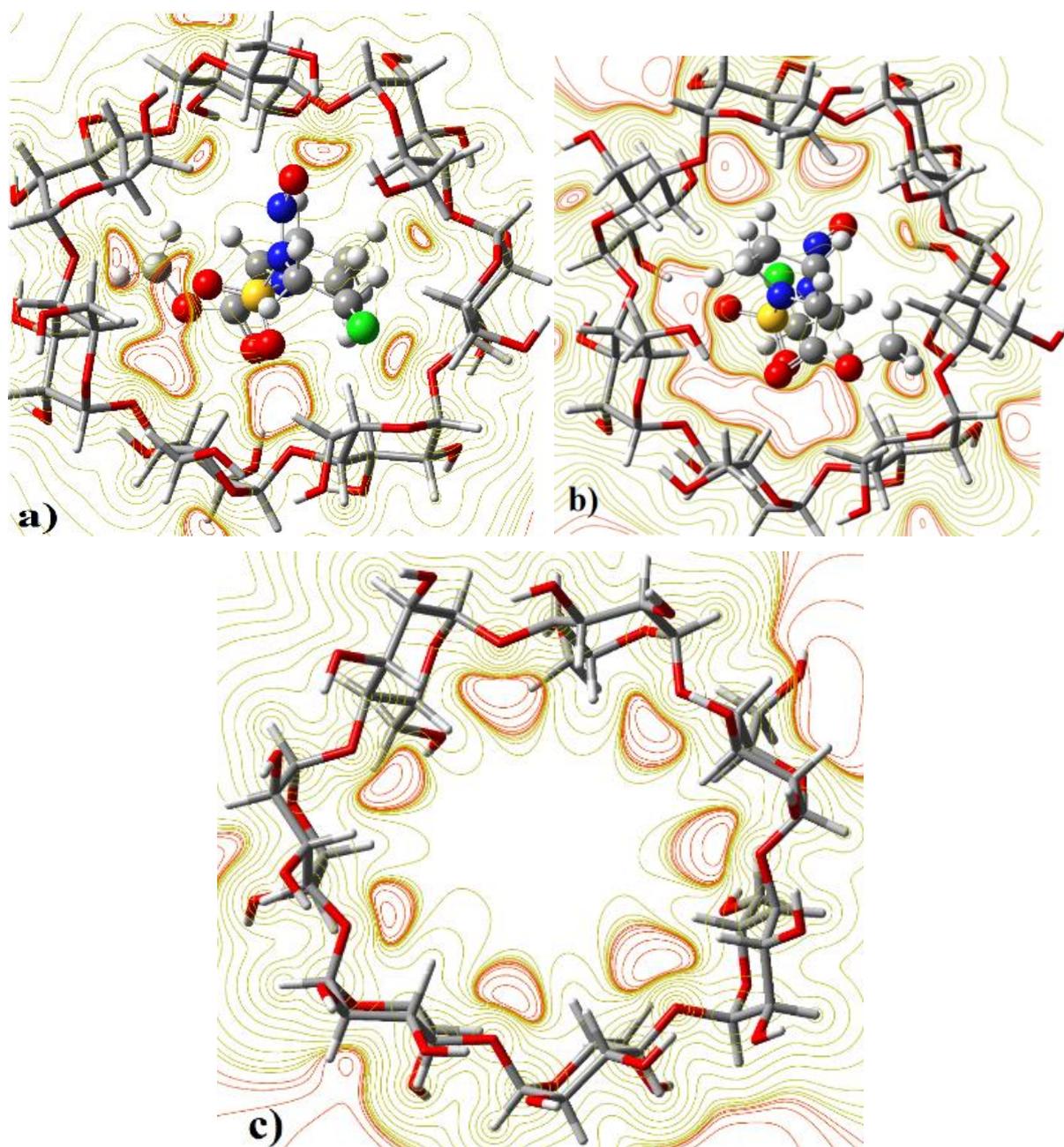
**Tableau III.3** Energies HOMO-LUMO pour la  $\beta$ -CD, CENS-*proline*, le complexe, calculées par la méthode PM7.

	$\beta$ -CD	CENS- <i>proline</i>	Orientation 1	Orientation 2
$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	-10.286	-10.154	-10.061	-10.032
$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	0.676	-0.980	-1.402	-1.053
$E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$ (eV)	10.962	9.174	8.659	8.979

Les distributions des charges dans les deux orientations et dans la  $\beta$ -CD libre proviennent de l'ajustement de potentiels électrostatiques obtenus par des calculs semi-empiriques quantiques PM7.

La connaissance des distributions de charge peut être utilisée pour déterminer comment les molécules interagissent les unes avec les autres.

La surface du potentielle électrostatique ESP des deux orientations (1 et 2) et la  $\beta$ -CD libre optimisées avec la méthode PM7 sont représentées respectivement dans la **Figure III.6**. On peut constater que dans le cas de la  $\beta$ -CD libre, le nuage électronique est répartie sur la totalité de la molécule Hôte, par contre la surface d'énergie potentielle dans les deux orientations est délocalisée ; elle montre une forte densité électronique située principalement sur les groupements fonctionnels SO<sub>2</sub> et NO.



**Figure III.6** La distribution d'énergie électrostatique ESP pour : Orientation 1 (a),  
Orientation 2 (b) et  $\beta$ -CD (c) optimisée avec la méthode PM7

Les différentes interactions orbitaire et les forces électrostatiques dans les deux complexes génèrent différents types de liaison Hydrogène.

Ce résultat confirme d'une manière explicite la protection importante des sites actifs de la molécule Invité à l'intérieure de la cavité du  $\beta$ -CD.

## Deuxième partie

### III.4 Méthodologie de calcul ONIOM

#### III.4.1 principe de base

Pour une meilleure compréhension de la reconnaissance moléculaire, la géométrie d'équilibre obtenu à l'aide de la méthode PM7 du complexe CENS-proline /  $\beta$ -CD a été optimisée en utilisant la méthode ONIOM2.

La méthode ONIOM est une méthode hybride de calcul de haut niveau, qui permet à différents niveaux de théorie d'être appliqués sur différentes parties d'un système moléculaire.

Son énergie totale est donnée par l'(Equation III.4) :

$$E_{ONIOM} = E(\text{haut, modèle}) + E(\text{bas, réel}) - E(\text{bas, modèle}) \quad (\text{III.4})$$

Où  $E(\text{haut, modèle})$  est l'énergie de la couche interne (CENS-proline) au niveau de théorie élevé,  $E(\text{bas, réel})$  est l'énergie du système réel au bas niveau de théorie (le complexe) et  $E(\text{bas, modèle})$  est l'énergie du modèle (CENS-proline) au bas niveau de théorie, la  $\beta$ -CD représente la couche externe.

Dans la terminologie de Morokuma [12,13], le système complet est appelé réel (real). Il est traité avec un niveau inférieur de théorie. La couche interne se nomme modèle (model), elle est exposée à la fois au niveau de théorie supérieur et inférieur.

Dans la méthode ONIOM2, notre complexe d'inclusion est réparti en deux régions distinctes ; une couche interne et une couche externe. La couche interne comprend la plupart des éléments indispensables du système.

Comparée à la molécule invitée, la  $\beta$ -cyclodextrine comprend un nombre important d'atomes, elle joue le rôle d'environnement dans le complexe d'inclusion, elle peut donc être traitée avec un calcul quantique QM de bas niveau avec une fonction de base Split Valence-Double Zeta 3-21G(d).

En revanche la partie dont le nombre d'atome est faible (CENS-proline) fera l'objet d'un calcul de haut niveau de type post-Hartree Fock (MP2) ou avec la théorie de la fonctionnelle de la

densité (DFT) en utilisant différentes fonctionnelles associées à la fonction diffuse Split Valence-Triple Zeta 6-31G(d).

Dans le but d'une exploration plus précise sur la géométrie et la structure électronique du complexe CENS-proline/ $\beta$ -CD.

Pour cela, nous avons utilisé deux méthodologies ONIOM2 :

- **ONIOM-non mixte** : Dans ce calcul, la  $\beta$ -CD est traitée avec le niveau bas de théorie B3LYP/3-21G(d), alors que les fonctionnelles hybrides B3LYP, MPW1PW91,  $\omega$ B97X-D et M05-2X, couplées à la base 6-31G(d) sont désignées pour le traitement de la molécule CENS-proline.
- **ONIOM-mixte** : La molécule invitée CENS-proline est exposée à un niveau de calcul plus élevé de type post-HF avec la méthode MP2/6-31G(d). l'optimisation du  $\beta$ -CD est réalisée toujours avec le même niveau bas de théorie utilisé précédemment (B3LYP/3-21G(d)).

Enfin, pour réaliser une étude comparative, nous avons effectué une optimisation géométrique complète de la conformation la plus stable en utilisant la méthode DFT (B3LYP). Une fonction de polarisation a été associée à la base 6-311G (d) choisie dans ce calcul.

### III.4.2 Analyse des résultats ONIOM2

#### a)- Analyse énergétique et structurale

Les calculs de type ONIOM2 confirment les résultats obtenus précédemment avec la méthode PM7. Plusieurs commentaires peuvent être formulés à partir des résultats regroupés dans le tableau (**Tableau III.4**)

**Tableau III.4** Energies et Energies relatives calculées selon la méthode ONIOM2 pour les deux orientations.

			Orientation1	Orientation2	$\Delta E$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
<b>ONIOM non-Mixte</b>	ONIOM 2 (QM/6-31G*:B3LYP/3-21G*)	<b>B3PW91</b>	-74.895	-87.281	-12.386
		$\omega$ <b>B97X-D</b>	-74.071	-86.652	-12.58
		<b>M05-2X</b>	-74.074	-86.748	-12.674
		<b>B3LYP</b>	-60.931	-87.762	-26.831
<b>ONIOM Mixte</b>	ONIOM 2 (MP2/6-31G*: B3LYP /3-21G*)	<b>MP2-FC</b>	-74.728	-87.865	-13.137
<b>Full DFT</b>		<b>B3LYP 6-311+G*</b>	13.553	-23.388	-9.835

L'analyse des résultats montre que l'**Orientation 2** est la plus favorable selon les deux méthodologies Mixte et non-Mixte.

Dans le cas de la méthodologie ONIOM non-Mixte, la fonctionnelle B3LYP fournit le meilleur écart énergétique (-26.83kcal/mol), en parallèle les fonctionnelles (B3PW91,  $\omega$ B97X-D et M05-2X) présentent des différences énergétiques adjacentes (-12.5 kcal/mol).

Alors que pour la combinaison [MP2/6-31G\*: B3LYP /3-21G\*] selon la méthodologie ONIOM Mixte, l'écart énergétique estimé est de l'ordre de -13.13 kcal/mol.

Les résultats précédemment obtenus sont justifiés à l'aide d'une optimisation géométrique complète des deux conformations en utilisant la méthode B3LYP/6-311Gd+, l'écart énergétique généré est également en faveur de l'**Orientation 2** (9.85 kcal/mol).

L'illustration visuelle des structures optimisées au niveau ONIOM2 (MP2/6-31G\*: B3LYP /3-21G\*) (**Figure III.7**), montre clairement que la molécule CENS-proline est totalement encapsulée dans la cavité du  $\beta$ -CD, en bon accord avec les données rapportées dans la référence [1].

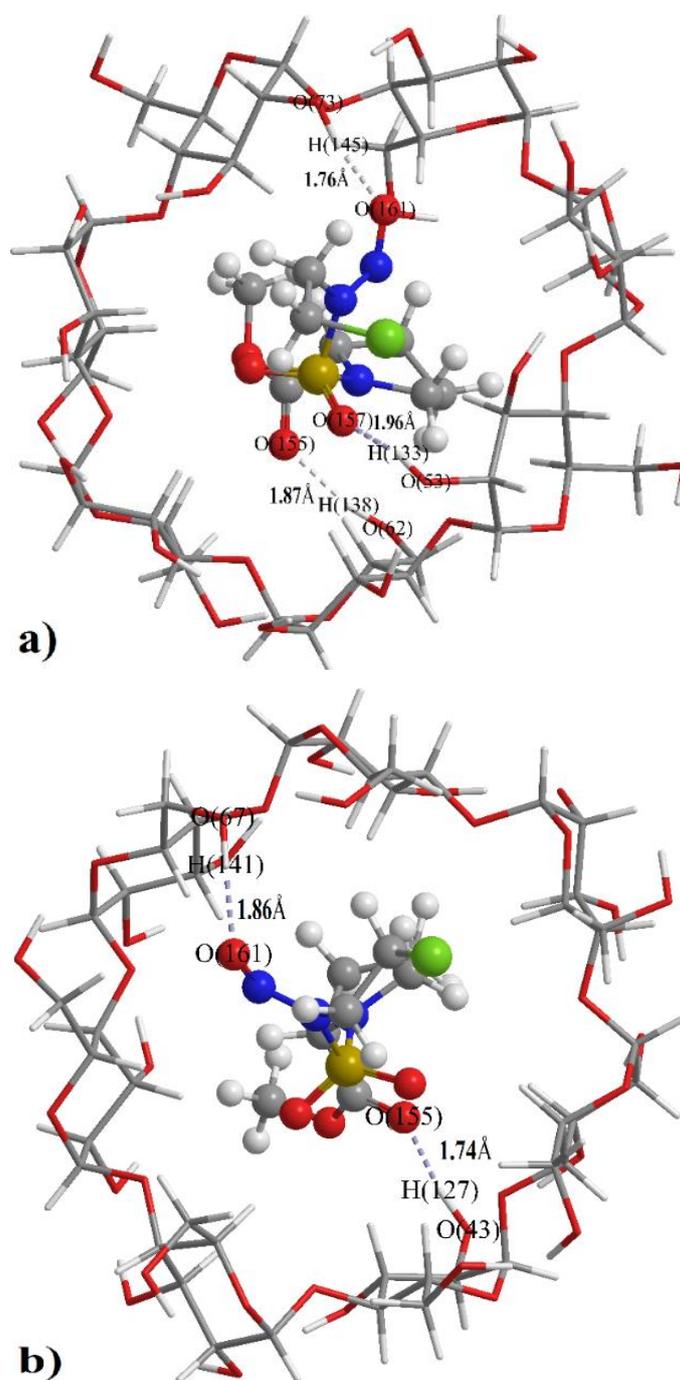
La structure géométrique du complexe obtenu avec la méthode [B3LYP/6-31G\*: B3LYP /3-21G\*] n'a donné aucune explication importante concernant la stabilité du complexe CENS-*proline*/  $\beta$ -CD.

Par contre le complexe issu du calcul [MP2/6-31G\*: B3LYP /3-21G\*] fournit une image plus précise des interactions mutuelles établies entre la Hôte et la molécule Invitée ; où on remarque la formation de trois liaisons hydrogènes caractérisées d'une distance interatomique courte incluses dans l'intervalle 1.7Å -1.9Å et un angle de valence proche de 180°.

Il existe une relation entre l'interaction H...A et l'angle D-H...A, plus l'interaction H...A est forte plus l'angle D-H...A est grand, plus la liaison hydrogène est faible plus l'angle est petit. Suivant les valeurs de ces deux variables, on peut classer les liaisons hydrogènes établies entre la molécule invitée et la  $\beta$ -cyclodextrine comme des liaisons fortes.

Il est à noter que la structure obtenue de l'**Orientation 2** présente plus de liaisons hydrogènes comparée au complexe issu de l'**Orientation 1**, c'est la raison pour laquelle son énergie de complexation est la plus faible.

La méthode MP2 a donné un écart énergétique élevé, ceci est justifié par le fait que cette méthode prend en compte l'énergie de corrélation électronique (avoir plus d'information sur les interactions faibles).



**Figure III.7** Structures géométriques des complexes d'inclusions a)Orientation 2  
b)Orientation 1 calculées par la méthode ONIOM2 (MP2/6-31G\*: B3LYP /3-21G\*).

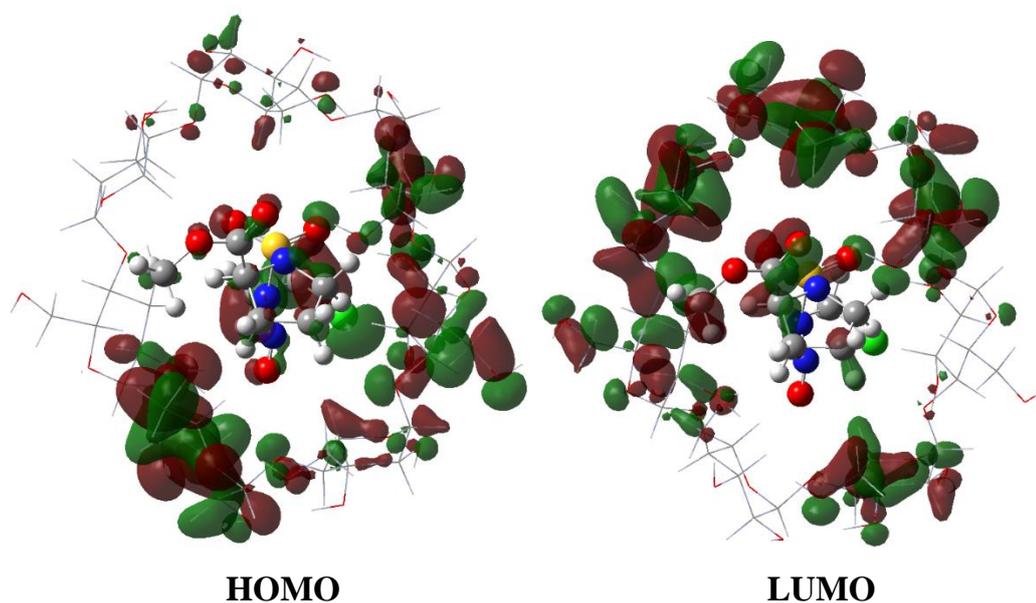
### b) Analyse des orbitales frontières

Quand deux réactifs s'approchent l'un de l'autre, il se produit des phénomènes qui coûtent de l'énergie (répulsion des nuages électroniques...) et d'autres qui en libèrent (essentiellement les interactions stabilisantes à deux électrons).

Les orbitales moléculaires frontières représentées dans la **Figure III.8** montrent clairement une délocalisation des orbitales HOMO-LUMO tout autour de la région près des liaisons hydrogènes.

D'autre part, on remarque que plus les liaisons hydrogènes intermoléculaires deviennent plus courtes plus les interactions de charge (terme coulombien, électrostatique) et orbitales deviennent plus importantes.

Ces observations peuvent être considérées comme une nouvelle alternative pour expliquer l'effet de l'encapsulation sur la stabilité des complexes Hôte-Invité obtenus.



**Figure III.8** La délocalisation des orbitales moléculaires frontières HOMO-LUMO dans le complexe optimisé par ONIOM2 (MP2/6-31G\*: B3LYP /3-21G\*).

### III.5 Analyse topologique et orbitalaire des interactions Hôte-Invité

Finalement dans le but d'explorer les potentialités offertes par ces méthodes, nous avons étudié les propriétés topologiques de la distribution de la densité électronique et l'énergie de transfert de charge, associées aux interactions intermoléculaires établies après formation du complexe d'inclusion, par la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM) et l'approche NBO (Natural Bond Orbital).

#### III.5.1 Analyse NBO

L'analyse NBO a été réalisée pour avoir plus d'informations sur la nature des interactions entre les orbitales occupées et les orbitales vacantes dans les deux molécules partenaires CENS-*proline* et la  $\beta$ -cyclodextrine.

D'après le **tableau III.5** on peut constater la présence d'un grand nombre d'interactions donneur-accepteur entre l'Invitée et la molécule Hôte.

Le transfert de charge dans le complexe (**Orientation 2**) est estimé par des valeurs d'énergie de stabilisation  $E^{(2)}$  comprises entre 2,5 et 9.27 kcal/mol

Lorsque la molécule CENS-*proline* est considérée comme ayant un caractère donneur, d'importantes liaisons hydrogènes sont alors observées.

- La première interaction établie entre l'atome d'oxygène (O<sub>161</sub>) et l'atome d'hydrogène (H<sub>145</sub>) présente une distance interatomique de 1,80 Å et forme un angle de valence de 165,7°. L'énergie de cette liaison HB est estimée à 9,27 kcal / mol.
- La deuxième interaction formée entre l'atome d'oxygène (O<sub>155</sub>) et l'atome d'hydrogène (H<sub>138</sub>) de la liaison O<sub>62</sub> – H<sub>138</sub> dont la longueur est de 1,8 Å, forme un angle de 162,7°. L'énergie correspondante est évaluée à 5,23 kcal / mol.

On remarque également que l'Invitée considérée comme électron-donneur forme une interaction significative entre l'orbitale BD\*C 162 - H 174 et le doublet non liant LP O 74 avec une énergie de stabilisation 6.49 kcal/mol.

**Tableau III.5 :** L'orbitale électron-donneur, orbitale électron-accepteur, énergies correspondantes  $E^{(2)}$ , distances et angles obtenus avec le calcul ONIOM 2 (MP2/6-31G(d): B3LYP/3-21G(d)) pour le complexe le plus stable.

Electron -Donneur NBO (i)	Electron-Accepteur NBO (j)	ONIOM2 (MP2/6-31G*: B3LYP /3-21G*)		
		d(Å)	Angle(°)	$E^{(2)}$ (kcal/mol)
<b><math>\beta</math>-CD</b>	<b>CENS-proline</b>			
<b>LP O 60</b>	BD*C 152 - H 172	2.1	172.5	3.65
<b>LP O 74</b>	BD*C 162 - H 174	1.9	154.8	2.75
<b>LP O 74</b>	BD*C 162 - H 174	1.9	154.8	6.49
<b>CENS-proline</b>	<b><math>\beta</math>-CD</b>			
<b>LP O 155</b>	BD*O 62 - H 138	1.8	162.7	5.23
<b>LP O 155</b>	BD*O 62 - H 138	/	/	2.57
<b>LP O 157</b>	BD*O 53 - H 133	1.9	162.5	5.15
<b>LP O 161</b>	BD*C 3 - H 80	2.1	140.4	1.55
<b>LP O 161</b>	BD*O 73 - H 145	1.8	165.7	9.27
<b>LP O 161</b>	BD*O 73 - H 145	/	/	4.19

D'après les résultats issus des calculs NBO, on peut conclure que, les liaisons hydrogènes intermoléculaires ainsi déterminées sont les principales forces motrices responsables de la stabilité dans ce complexe d'inclusion (CENS-proline /  $\beta$ -CD).

### III.5.2 Théorie des atomes dans les molécules (AIM)

La théorie AIM est souvent opposée à la théorie NBO, chacune ayant ses détracteurs. Les méthodes employées dans les deux théories sont très différentes (voir **Chapitre II**) et chacune d'elles apporte des points de vue différents sur un même problème.

La NBO est accusée d'être dépendante de la base, mais certains soulèvent le problème de l'AIM à traiter avec les calculs comportant des pseudopotentiels. Ainsi de multiples études théoriques utilisent l'association des deux méthodes pour réussir à cerner les propriétés de diverses molécules.

L'AIM se base sur la topologie de la densité de charge ( $\rho$ ), elle identifie des points critiques de liaison (BCP : bond critical point) définis comme un minimum de densité entre deux atomes et un maximum dans les directions orthonormales (BCP (3,-1)). En fonction du Laplacien de la densité ( $\nabla^2(\rho(r))$ ) [14, 15], des valeurs propres de la matrice Hessienne ( $\lambda_n$ ) ; il est possible de déterminer l'existence d'une interaction entre deux atomes et d'estimer la nature de cette liaison (covalente, ionique, VdW....).

La théorie AIM a été appliquée avec succès pour caractériser les liaisons hydrogènes (existantes) dans les complexes d'inclusion [16, 17].

Popelier [18] a proposé un ensemble de critères pour l'existence des liaisons hydrogènes en se basant sur l'analyse AIM ; ces critères sont :

- Un modèle topologique correct (c'est-à-dire l'existence d'un point critique de liaison (BCP) et d'un chemin de liaison).
- La valeur appropriée de la densité électronique se situe dans un intervalle de [0.002-0.04 ua].
- La valeur de Laplacien de la densité électronique positive varie de 0.024 jusqu'au 0.139 ua.

L'étude de la topologie de la densité électronique sur les points critiques (3, -1) permet une analyse précise de toutes les interactions, et en particulier des liaisons non-covalentes dans le complexe le plus favorable. Les valeurs des grandeurs topologiques sur ces points critiques sont répertoriées dans le **Tableau III.6**.

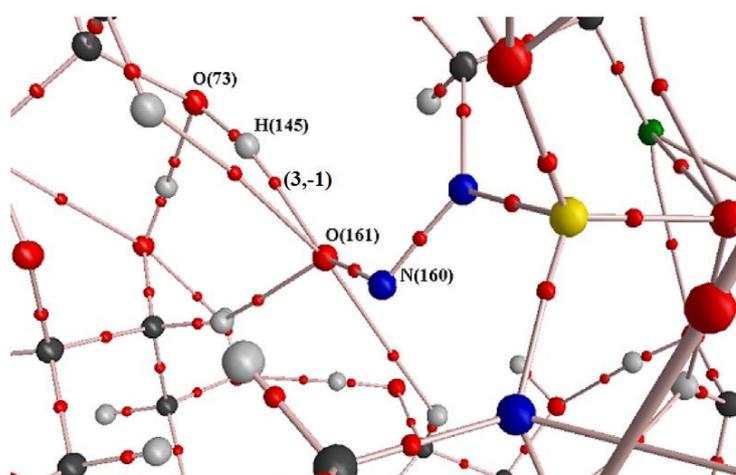
Tableau III.6 Les Paramètres topologiques (ua) des liaisons hydrogènes détectées dans l'Orientation 2

Interactions	O <sub>60</sub> ···H <sub>172</sub>	O <sub>157</sub> ···H <sub>133</sub>	O <sub>74</sub> ···H <sub>174</sub>	O <sub>155</sub> ···H <sub>138</sub>	O <sub>161</sub> ···H <sub>145</sub>
D(Å)	2.1	1.9	1.9	1.8	1.8
$\rho(r)$	0.0208	0.0227	0.0360	0.0314	0.0400
$\nabla^2\rho$	0.0214	0.0236	0.0263	0.0259	0.0280
$\lambda_1$	-0.0294	-0.0347	-0.0547	-0.0501	-0.0676
$\lambda_2$	-0.0283	-0.0343	-0.0534	-0.0498	-0.0652
$\lambda_3$	0.1434	0.1635	0.2133	0.2039	0.2448
$\varepsilon^*$	0.03886	0.01166	0.02434	0.00602	0.03680
$\frac{ \lambda_1 }{\lambda_3}$	0.20	0.21	0.25	0.24	0.27

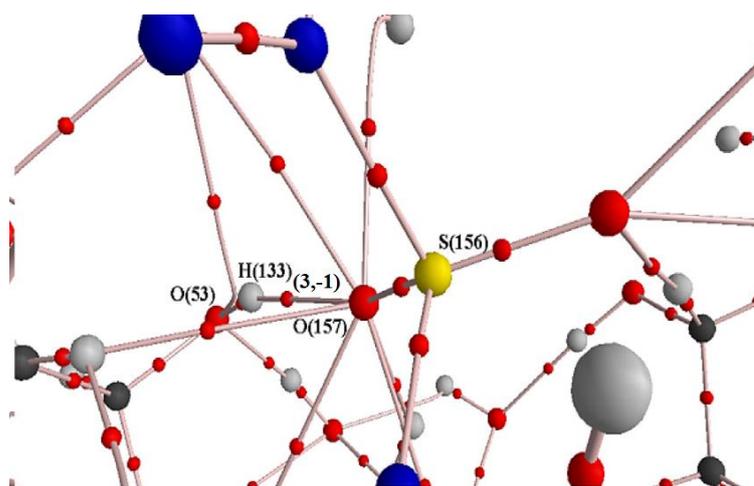
\* $\varepsilon = (\lambda_1/\lambda_2) - 1$  ellipticité au BCP D(Å) : longueur de la liaison hydrogène,  $\rho(r)$ : densité électronique au BCP(ua),

$\nabla^2\rho(r)$  : laplacien de  $\rho(r)$  au BCP(a.u.),  $\lambda_n$  : valeur propre du hessien de  $\nabla^2\rho(r)$  .

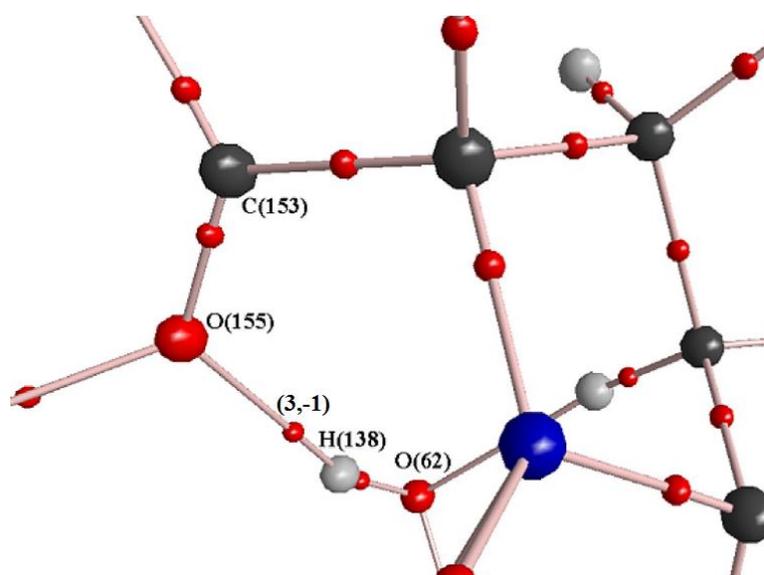
La localisation des liaisons hydrogènes est généralement associée à l'apparition d'un point critique de liaison (BCP) du type (3,-1) établi entre le proton donneur (X-H) et le proton accepteur (Y). **Figure III.9.**



Interaction O<sub>161</sub> · · · · H<sub>145</sub>



*Interaction  $O_{157} \cdots H_{133}$*



*Interaction  $O_{155} \cdots H_{138}$*

**Figure III.9 La représentation des points critiques aux différentes liaisons hydrogène**

Les valeurs de la densité électronique  $\rho(r)$  des points critiques correspondants aux liaisons HBs sont relativement faibles et varient dans l'intervalle [0.002 – 0.04] ua. Alors que pour le Laplacien ( $\nabla^2\rho$ ), les valeurs correspondantes sont incluses dans l'intervalle [0.024-0.139] ua [19].

En effet, Tous les liaisons hydrogènes qui participent au processus de complexation donnent des paramètres topologiques ne dépassant pas la limite de 0.040 ua pour la densité électronique et de 0.139 ua pour le Laplacien.

Du tableau **III.6**, on remarque une accumulation de la densité électronique  $\rho$  (0.04 au) au niveau de la liaison  $O_{161} \cdots H_{145}$  qui présente une distance interatomique minimale (1.8Å). La stabilité du complexe peut être attribuée à cette forte liaison hydrogène.

Les distances interatomiques comprises dans l'intervalle [2.1 Å, 1.9] Å sont associées avec une augmentation de la densité électronique qui tiendra sa limite vers 0.04 ua, ainsi qu'une augmentation du Laplacien ( $\nabla^2\rho$ ).

L'éllipticité " est également un facteur significatif pour caractériser la rigidité de l'interaction interatomique. Dans notre complexe, tous les liaisons hydrogènes sont caractérisées d'une faible éllipticité " ce qui signifie un profil cylindrique de la densité dans le plan orthonormé de la liaison hydrogène.

D'un autre côté, les valeurs des composantes de la matrice Hessienne ( $\lambda_1, \lambda_2$ ) sont très proches indiquant ainsi une forte symétrie de la densité au point critique, preuve d'une interaction très forte (type sigma).

On peut également noter qu'un caractère ionique est attribué à toute interaction présentant en parallèle un Laplacien positif et un rapport ( $|\lambda_1|/\lambda_3$ ) inférieur à 1. Cette propriété signifie que la densité électronique est concentrée de part et d'autre du point critique de liaison dans chaque bassin atomique.

Comparée aux différentes interactions HBs analysées, la liaison  $O_{161} \cdots H_{145}$  montre une forte densité électronique ( $\rho$ ), un Laplacien ( $\nabla^2\rho$ ) et un rapport ( $|\lambda_1|/\lambda_3$ ) supérieurs. Ce résultat indique non seulement une forte interaction HB mais également un caractère ionique plus prononcé.

Enfin, on peut conclure que les données du complexe le plus favorable énergétiquement sont en bon accord avec les résultats issus de l'étude NBO.

### Références bibliographiques

- [1] M. Kadri, N. Dhaoui, M. Abdaoui, J.Y. Winum, J.L. Montero, Inclusion complexes of 2-chloroethylnitrososulfamides (CENS) with  $\beta$ -cyclodextrin, *Eur. J. Med. Chem.*, 2004. 39 .79–84.
- [2] GaussView, Version 5, Roy Dennington, Todd Keith, John Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS., 2009
- [3] Chem 3D Version 6.0, Cambridge software.
- [4] Gaussian, Inc., Wallingford CT, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J.Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D.J. Fox (2009).
- [5] Liu, L. Guo, Q.X: Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 2004. 50.50- 95.
- [6] Dutra JD, Filho MA, Rocha GB, Freire RO, Simas AM, Stewart JJ.J *Chem Theory Comput.*, 2013. Aug 13; 9(8).3333-3341.
- [7] Stewart, J. P. J. *Mol. Model.*, 2013. 19. 1–32
- [8] Hostas, J.; Rezac, J.; Hobza, P., On the Performance of the Semiempirical Quantum Mechanical Pm6 and Pm7 Methods for Noncovalent Interactions. *Chem Phys Lett.*, 2013. 568. 161-166.
- [9] J.J.P. Stewart, MOPAC2012, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA., 2012.
- [10] Barbiric, D.J.; Castro, E.A.; de Rossi, R.H.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* .,2000. 532-171

- [11] J.J.P. Stewart, Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters, *J. Mol. Model.*, 2012. 19.1–32.
- [12] S. Dapprich, I. Komáromi, K. S. Byun, K. Morokuma, M. J. Frisch, *J. Mol. Struct.(THEOCHEM)* ., 1999. 21.461- 462.
- [13] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, and K. Morokuma, *J. Phys ,Chem.*, 1996. 100. 19357.
- [14] Z. Shi, R. J. Boyd, *J. Chem. Phys.*, 1988. 88.4375–4377.
- [15] R. P. Sagar, A. C. T. Ku, V. H. Jr. Smith, A. M. Simas, *J. Chem. Phys.*, 1988. 88. 4367–4374.
- [16] Attoui-Yahia, O.; Khatmi, D.E.; Kraim, K.; Ferkous F. J. *Taiwan Institute Chem. Engineers* ., 2015. 47. 91.
- [17] Rayenne Djemil, Ouassila Attoui-Yahia, Djameleddine Khatmi; *Rev. Can. Chim.*, 2015. 93(10). 1115-1121
- [18] Koch U, Popelier PLA. Characterization of C-H-O hydrogen bonds on the basis of the charge density. *J Phys Chem.*, 1995. 99. 9747–9754.
- [19] S.J. Grabowski, An estimation of strength of intramolecular hydrogen bonds–ab initio and AIM studies, *J. Mol. Struct.*, 2001. 562 .137-143.

---

*Conclusion générale et perspectives*

---

## *Conclusion générale*

Au cours de ce travail, nous avons réalisé une étude théorique au niveau moléculaire du processus d'inclusion d'*agent alkylant* bi fonctionnel, le *Nitroso-N-(2-chloroethyl)-N'-sulfamoylprolinate* (CENS-prolinate) dans la  $\beta$ -cyclodextrine.

Afin de reproduire les données expérimentales et prédire les différentes forces motrices impliquées lors de la formation de ce complexe d'inclusion, plusieurs méthodes théoriques ont été adaptées et mises à l'œuvre.

Pour atteindre cet objectif, nous avons mené notre étude selon la stratégie suivante :

Tout d'abord, une recherche conformationnelle réalisée en utilisant la méthode PM7 a généré deux minimas avec un écart énergétique important. Les principales observations constatées sont:

- Les changements substantiels structuraux de la molécule CENS-proline sont à l'origine de son encapsulation dans la  $\beta$ -CD.
- L'analyse structurale des deux minimas montre une insertion totale de la molécule Invitée dans la cavité de la  $\beta$ -CD.
- Notre choix concernant la méthode quantique semi-empirique PM7 s'est avéré adéquat, compte tenu la concordance des résultats computationnels obtenus avec ceux générés expérimentalement.

Dans la deuxième partie du travail, nous avons poursuivi notre étude en utilisant d'autres méthodes quantiques de haut niveau théorique, telles que la DFT avec différents fonctionnels (B3LYP,...) et la méthode MP2 sous le biais d'une approche ONIOM 2.

Les résultats générés des différentes combinaisons réalisées, confirment que l'orientation la plus favorable correspond bien à celle où la molécule Invitée est totalement encapsulée dans la cavité de la molécule Hôte avec formation d'un nombre important d'interactions (liaisons hydrogènes). Ces résultats sont également en accord avec la méthode PM7.

En plus, le calcul développé avec l'approche ONIOM2, a montré que la combinaison MP2/B3LYP permet d'aboutir à des résultats meilleurs en un temps de réponse plus court. La structure géométrique du complexe le plus stable (**Orientation 2**) présente des longueurs de liaisons hydrogènes plus courtes de l'ordre de 1.8 Å.

Dans le complexe le plus favorable, le groupement fonctionnel N=O du CENS-*proline* est dirigé vers l'intérieur de la cavité menant ainsi l'Invitée à former trois liaisons hydrogènes avec la  $\beta$ -CD, ce qui est conforme avec l'analyse expérimentale (RMN  $^{15}\text{N}$ , spectroscopie de masse).

Finalement, une analyse topologique réalisée avec la théorie AIM a bien confirmé la présence des liaisons hydrogènes précédemment détectées entre la molécule Hôte et l'Invité. La détermination de l'énergie de stabilisation  $E^{(2)}$  via l'analyse NBO a aussi permis de quantifier ces interactions intermoléculaires établies entre le CENS-*proline* et la  $\beta$ -CD.

En résumé, on peut conclure que ces liaisons hydrogènes jouent un rôle primordial dans la stabilité des complexes d'inclusion étudiés.

## Perspectives

Les complexes obtenus sont simplement modélisés en phase gaz, sans effet spécifique de solvant ni inclusion d'une méthode de type « continuum » diélectrique.

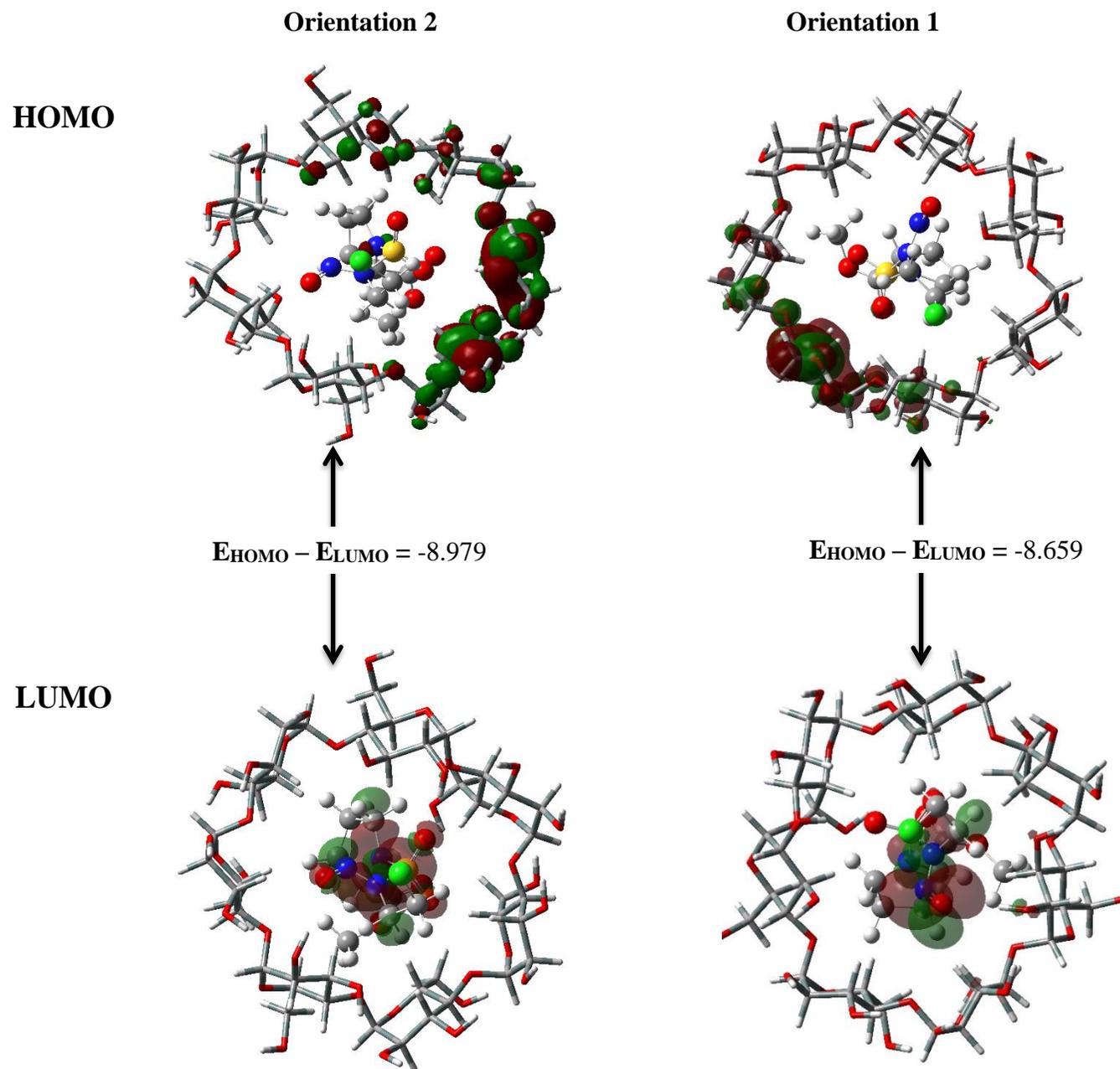
En effet, il est possible de combiner la méthode ONIOM avec la méthode du modèle du « continuum » polarisable (PCM) pour inclure l'influence du solvant.

L'étude de ces complexes d'inclusion peut être complétée en étudiant d'autres propriétés topologiques au point critique des interactions interatomiques par le biais du logiciel AIM 2000, comme titre d'exemple : les densités d'énergie cinétique (G), potentielle (V) et totale (H) de la distribution électronique.

---

*Annexe*

---



**Figure III.5** Densités électronique des orbitales HOMO et LUMO des deux Orientations.