

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
UNIVERSITÉ DE SAIDA Dr MOULAY TAHAR

Faculté des Sciences  
Département de Chimie



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du

**DIPLÔME DE MASTER EN CHIMIE**

Spécialité : Chimie théorique et computationnelle

Thème

*Étude Théorique de l'interaction médicamenteuse  
de certains composés Organique Comme  
antiviraux avec les Cyclodextrines*

Présenté par : LAKHDARI Boumedyen

Soutenu le 14 /07 /2021 devant le jury composé de

Président	OUICI Houari	Pr	Université de Saida
Examinatrice	HADJI Djebar	MCA	Université de Saida
Encadrant	GUENDOUDI Abdelkrim	MCA	Université de Saida

**Année Universitaire 2020-2021**

# DEDICACES

*C'est avec une grande joie que je dédie ce modeste mémoire, à tous mes proches  
particulièrement :*

*Et à toute ma famille*

*Et pour tout l'enseignant*

*Et tous mes amis*

*Et tous ceux qui m'ont soutenu et encouragé pendant*

*Mes études*

*Et tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin*

*J. boumedyen*

# *REMERCIEMENTS*

## بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Louange à Dieu tout puissant et clément qui m'a réussi de poursuivre mes études supérieures, et qui m'a offert la santé et la volonté pour réaliser ce travail.

Je tiens tout d'abord à exprimer toutes mes reconnaissances à monsieur GUENDOUZI Abdelkrim, Professeur à l'université de Saida, d'avoir accepté de diriger et suivre ce travail.

Je remercie vivement monsieur OUCI houari, professeur à l'université de Saida, qui m'a fait l'honneur de présider mon jury.

Je remercie également : HADJI Djebbar d'avoir accepté recherche scientifique nommé ci-dessus,

Enfin, mes sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.

# ***SOMMAIRE***

<b>Introduction générale</b>	<b>01</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>03</b>
<b>Chapitre I : COVID-19/20</b>	
<b>I.1- COVID-19/20</b>	<b>05</b>
<b>I.1.1- Introduction</b>	<b>05</b>
<b>I.1.2- Définition de COVID-19/20</b>	<b>05</b>
<b>I.1.3- Caractéristiques de son effet sur les maladies</b>	<b>05</b>
<b>I.1.4- La propagation de la COVID-19 à travers le monde</b>	<b>06</b>
<b>I.1.5- Symptômes COVID-19</b>	<b>06</b>
<b>I.1.6- Le rôle de la chloroquine</b>	<b>07</b>
<b>I.1.7- Protocole</b>	<b>07</b>
<b>I.2- Chloroquine et Cyclodextrines</b>	<b>08</b>
<b>I.2.1- Introduction</b>	<b>08</b>
<b>I.2.1- Cyclodextrines</b>	<b>09</b>
<b>I.2.1.1- Introduction</b>	<b>09</b>
<b>I.2.1.2- Définition de cyclodextrine</b>	<b>11</b>
<b>I.2.1.3- Utilisateur de cyclodextrines</b>	<b>11</b>
<b>I.2.1.3.1- Domaine chimie</b>	<b>11</b>
<b>I.2.1.3.2- Domaine pharmaceutique</b>	<b>11</b>
<b>I.2.1.3.3- Domaine alimentaire</b>	<b>12</b>

I.2.1.4- Structure	12
I.2.1.5- Caractéristiques et Propriétés des cyclodextrines	13
I.2.2- Chloroquine	14
I.2.2.1- Introduction	14
I.2.2.2- Définitions	16
I.2.2.3- Structure	16
I.2.2.4- Caractéristiques et Propriétés des Chloroquines	16
Références bibliographiques	18
<b>Chapitre II: METHODES DE LA CHIMIE QUANTIQUE</b>	
II.1. Introduction	22
II.2- Notions de chimie quantique	22
II.2.1-L'approximation Born- Oppenheimer	22
II.2.2-L'approximation de Hartree	23
II.2.3- L'approximation d'Orbitales Moléculaires	24
II.3- Le Principe variationnel	25
II.4- La Méthode Hartree-Fock(HF)	26
II.4.1- Approximation du champ moyen de Hartree	26
II.4.2- Approximation de Hartree-Fock	26
II.4.3-l'approximation (LCAO) et Les Équations de Hartree-Fock	27
II.5- Méthode de poste- SCF	28
II.6- Théorie de la fonctionnelle de la densité(DFT)	29
II.6.1- Fondements de la théorie de la fonctionnelle de la densité	29
II.6.2- Les théorèmes de Hohenberg-Kohn	30
II.6.2.1- Théorème 1	30
II.6.2.2- Théorème 2	31

II.6.3- Equations de Kohn et Sham	32
II.6.4- Processus SCF de résolution des équations de Kohn et Sham	33
II.6.5- Différents niveaux d'approximation en DFT	34
II.6.5.1-Approximation locale de la densité (LDA)	34
II.6.5.2- Approximation du Gradient Généralisé(GGA)	35
II.6.5.3- Approximation méta-GGA	35
II.6.6- Les fonctionnels hybrides	36
II .6.7- Fonctionnelle hybride B3LYP	36
II.7- Les fonctions pour la description des orbitales atomiques	36
II.8- Le modèle de solvation	38
II.8 .1- Principe et description de la cavité	38
Références bibliographiques	40
<b>Chapitre III : RESULTATS ET DISCUSSION</b>	
III.1-Les complexes d'inclusion	45
III.1.1-Introduction	45
III.1.2- Complexe d'inclusion	45
III.1.3- Formation de complexes d'inclusion	46
III.2- Résultats et discussion	47
III.2.1- Introduction	47
III.2.2- construction des molécules du départ	48
III.2.3- méthodologie d'inclusion	49
III.2.4- Méthodologie de calcul d'énergie	50
III.2.5- Discussion des résultats	51

<b>III.2.5.1-La minimisation de l'énergie</b>	<b>51</b>
<b>III.2.5.2- Analyse des orbitales frontières HOMO/ LUMO</b>	<b>53</b>
<b>III.2.6- Analyse NBO</b>	<b>55</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>57</b>
<b>Conclusion generale</b>	<b>60</b>

# *Liste des figures*

<b>La Figure (I 1):</b> Schematic structure of $\alpha$ -CD, $\beta$ -CD, $\gamma$ -CD, and HP $\beta$ -CD	<b>10</b>
<b>La Figure (I 2):</b> Structure chimique de la $\beta$ -cyclodextrine	<b>13</b>
<b>La Figure (I 3):</b> Propriétés physicochimiques des cyclodextrines natives	<b>15</b>
<b>Figure (III 1):</b> Complexe d'inclusion entre une Hydroxypropylcyclodextrines et une hydroxychloroquine	<b>46</b>
<b>Figure (III 2):</b> Représentation de la formation de complexe d'inclusion entre une CD et une Molécule invitée.	<b>47</b>
<b>Figure (III 3):</b> Structures des Hydroxychloroquine et Hydroxypropyl $\beta$ -cyclodextrine.	<b>49</b>
<b>Figure (III 4):</b> Processus d'inclusion de la Hydroxychloroquine dans la HP $\beta$ -CD	<b>50</b>
<b>Figure (III 5):</b> complexe d'inclusion rotation et translation HCQ/HP $\beta$ -CD en fonction des Positions (Z) selon les deux modes d'insertion.	<b>52</b>
<b>Figure (III 6):</b> Les orbitales frontières HOMO/LUMO des ORIENTATIONS (A, B) et HCQ Issues du calcul DFT	<b>54</b>



# *Liste des tableaux*

<b>Tableau (I 2):</b> Structure chimique de la chloroquine et Hydroxychloroquine	<b>14</b>
<b>Tableau (I 1):</b> Propriétés physicochimiques des Chloroquines natives	<b>17</b>
<b>Tableau (1 III):</b> Calcul E du système, obtenu avec le niveau DFT	<b>53</b>
<b>Tableau (2 III):</b> les valeurs énergétiques des orbitales HOMO et LUMO pour la HCQ, HP $\beta$ -CD Et les complexes (A, B) générées du calcul DFT	<b>53</b>
<b>Tableau (III 3) :</b> Energie de stabilisation E(2) en (kcal/mol), des interactions donneur-accepteur obtenues avec le niveau de théorie DFT/6-31G (d), dans les ORIENTATIONS (A, B).	<b>56</b>

# *Liste des abréviations*

**ARN** : Acid reboniclique messages

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**FDA** : food and Drug Adminstration

**OMF**: Orbitales moléculaires frontières

**CQ** : chloroquine

**HCQ** : Hydroxychloroquine

**Hp $\beta$ -CD** : hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrine

**CD** : Cyclodextrines

**$\alpha$ -CD** : Alpha-cyclodextrine

**$\gamma$ -CD** : Bêta-cyclodextrine

**$\beta$ -CD** : Gamma-cyclodextrine

**B3LYP**: Becke 3-ParameterLee-Yang-Parr.

**DFT**: Density Functional Theory.

**GGA**: Generalized Gradient Approximation.

**GTO**: Gaussian Type Orbital.

**HF**: Hartree-Fock.

**HOMO**: Highest Occupied Molecular Orbital.

**LUMO**: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

**NBO**: Natural Bond Orbitals

**BSSE**: basis set superposition error

**KS**: Kohn et Sham.

**LDA**: Local DensityApproximation.

**OA**: Orbitale Atomique.

**OM**: Orbitale Moléculaire.

**SCF**: Self ConsistentField.

**STO:** Slater Type Orbital.

**TCE:** Tétra-cyanoéthylène.

**LCAO:** Linear Combinaison Atomic Orbital

**GTO:** Gaussian TypeOrbital.

**LSDA:** Local Spin Density Approximation

**GGA:** Approximation du Gradient Généralisé

**MERS :** Moyen-Orient syndrome

**PM6 :** Parameterized Model number 6



# **INTRODUCTION**

## **GENERALE**

### Introduction generale

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

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

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

Au cours des deux dernières années, l'épidémie de COVID-19 s'est propagée rapidement à 300 pays et a touché la plupart des gens dans le monde. COVID-19 a des conséquences graves et tragiques pour la santé humaine en raison du taux de propagation élevé et des effets potentiellement mortels [5], la pandémie de Covid-19 a été la préoccupation numéro un et le principal défi pour l'humanité, et continuera probablement à être ainsi pour longtemps. Cette pandémie, qui a débuté en Chine en 2019, a fait, en novembre 2020 (OMS, 2020), 45 968 799 personnes infectées et 1 192 911 décès. La fin de cette pandémie est difficile à prévoir et ses effets, au-delà de ceux sur la santé publique, sont perturbateurs et affectent l'industrie, les transports, le tourisme et les marchés financiers. La pandémie de Covid-19 a gravement affecté le marché du travail et l'emploi, l'éducation, les relations familiales et sociales, ainsi que la politique et l'environnement (Pourdehnad, 2020) [6].

Formation complexe d'un rapport stoechiométrique 1:1 du complexe d'inclusion hôte-invité (Hydroxychloroquine -Hydropropyl bêta cyclodextrine) entre l'Hydroxychloroquine et l'Hydropropyl bêta cyclodextrine (HCD). L'utilisation de HCD pour l'encapsulation de composés bioactifs peut protéger les médicaments contre la conjugaison Et l'inactivation métabolique.

Nous examinons et comparons les performances de différentes méthodes de mécanique quantique, à savoir HF/6-31G\*(d) et la théorie fonctionnelle de la densité (DFT; B3LYP/6-31G\*(d) incluant la correction de dispersion fonctionnelle), pour étudier l'importance de la contribution des forces de la dispersion et la liaison hydrogène dans le mécanisme d'interaction. La stabilité des géométries optimisées du complexe a été évaluée avec la méthode des supermolécules. Deux ORIENTATIONS de complexation sont pris en considération. De plus, le

## INTRODUCTION GENERALE

---

complexe d'inclusion peut être confirmé en utilisant la théorie de l'orbitale moléculaire frontière (FMO), les indices globaux de réactivité, l'analyse de l'orbitale de liaison naturelle condensée des populations électroniques (NBO) et l'amarrage moléculaire, qui examine la qualité et la nature des interactions hydrophobes au cours du processus de complexation [7]

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

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

### Références bibliographiques

- [1]. M .Lehn J. Sauvage J. P., Dietrich B.; J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 2916.
- [2]. J.Szetjli . Chem. Rev. 1998, 98, 1743.
- [3]. Irie, T., Uekama, K., J. Pharm. Sci., 1997, 86, 147.
- [4]. D. Duchêne , Wouessidjewe, D., Poelman, M. C., Marcel Dekker, New York, 1991, 275
- [5] <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.124537>
- [6] <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2021.126333>
- [7] O.Guendouzi, A, Guendouzi, H. Ouici, B., Brahim, H., Boumediene, M., & Elkeurti, M. (2020). A quantum chemical study of encapsulation and stabilization of gallic acid in  $\beta$ -cyclodextrin as a drug delivery system. Canadian Journal of Chemistry, 1 11. doi:10.1139/cjc-2019-0464



# **Chapitre I : COVID-19/20**

## **I.1- Covid-19/20**

### **I.1.1- Introduction**

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), causée par le virus SARS-CoV2, frappe la Planète depuis décembre 2019 et a touché plus de 100 millions de personnes, entraînant la mort de plus de 2 millions de personnes en date de janvier 2021 [1,2]. La vaccination apporte l'espoir de contrôler cette pandémie. Plusieurs vaccins avec des mécanismes d'action différents sont actuellement en développement, avec au moins 58 vaccins à l'étude chez l'humain. En particulier, les vaccins à ARN messenger contiennent une portion de l'ARN messenger du virus qui, à l'aide des ribosomes des receveurs, fabrique une protéine de spicule (S) identique à celle qui se trouve à la surface du virus. Cette protéine est un antigène qui va stimuler le système immunitaire en produisant des lymphocytes T et B pour le neutralisant. Les vaccins à ARN messenger sont actuellement les plus avancés dans leur phase de développement, et deux d'entre eux ont même été acceptés par les organismes régulateurs en décembre 2020[3].

### **I.1.2-Définition de covid-19/20**

Les coronavirus (COV) sont une grande famille de virus qui provoquent des maladies qui vont du simple rhume à des maladies plus graves telles que le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-COV) et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-COV). Un nouveau coronavirus (n-COV) correspond à une nouvelle souche qui n'a pas été identifiée chez l'homme précédemment.

Les signes courants de l'infection sont les symptômes respiratoires, la fièvre, la toux, l'essoufflement et les difficultés respiratoires. Dans les cas les plus graves, l'infection peut provoquer une pneumonie, un syndrome respiratoire aigu sévère, une insuffisance rénale et même la mort [4].

### **I.1.3-Caractéristiques de son effet sur les maladies**

La présence de maladies (comme le diabète.....) a été identifiée comme un facteur indépendant associé à un mauvais pronostic dans les infections récentes à coronavirus, comme le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-COV-1) en 2003 [5] et les voies respiratoires du Moyen-Orient syndrome (MERS). (COV) en 2012 [6]. Très rapidement après le début de la pandémie de Coronavirus (COVID-19) due au virus SRAS-COV-2, des comorbidités sont Apparues, encore une fois liées à des formes sévères de COVID-19.

### I.1.4- La propagation de la covid-19 à travers le monde

Le coronavirus, baptisé COVID-19 le 11 février dernier, a voyagé depuis la première apparition de symptômes chez un habitant de la province de Hubei, en Chine. Le 31 décembre dernier, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été informée d'une épidémie de « pneumonie de cause inconnue » dans la ville de Wuhan, septième ville la plus importante de la Chine avec 11 millions d'habitants. Les premiers individus infectés avaient tous été dans un marché de fruits de mer à Wuhan. Le marché est fermé depuis le 1er janvier 2020. Le virus est maintenant présent dans plus de 185 pays sur cinq continents [7], A voir la rapidité de l'augmentation des nombres de contaminés et de décès pour la France, la Suisse, Allemagne, Belgique, Italie et autres pays, cela laisse apparaître Algérie Le 1er cas enregistré dans ce date du 25 février 2020, l'Algérie voir le nombre des cas contaminés par ce virus augmenté très rapidement pour s'aligner à ceux des pays européens les plus touchés [8]

### I.1.5-Symptômes covid-19

Certains symptômes du SARS-COV-2 moins courants peuvent toucher des Malades.

L'infection au coronavirus peut aussi causer :

- fièvre
- touxsèche
- maux de gorge
- diarrhée
- conjonctivite
- maux de tête
- perte de l'odorat ou du goût [9]
- Une congestion nasale
- Uneconjonctivite
- Des maux de gorge
- Des douleursarticulaires
- De l'éruptioncutanée
- Des nausées et vomissements [10]
- Le tousser

### I.1.6- Le rôle de la chloroquine

L'usage de la chloroquine ou de l'hydroxy chloroquine en dehors d'un protocole de recherche chez les patients

Ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 dont la condition clinique n'exige pas une hospitalisation [11], La chloroquine et l'hydroxy chloroquine sont des médicaments ayant montré in vitro une activité sur la réplication de certains coronavirus. Dans le contexte de l'épidémie à SARS-COV-2, le virus responsable de l'infection COVID-19, ces deux médicaments ont été proposés par certaines équipes comme de possibles traitements. Les résultats des premières études cliniques évaluant l'effet de l'hydroxy chloroquine, à causes de faiblesses méthodologiques majeures, ne permettent pas de conclure à l'efficacité de ce médicament chez les patients atteints de COVID-19. Pourtant, les résultats de ces études préliminaires ont suscité un emballement médiatique important, laissant craindre un usage massif et non contrôlé. En l'absence de preuve d'efficacité, le premier risque est d'exposer inutilement des patients aux effets indésirables bien connus de l'hydroxy chloroquine. Fin mars 2020[12]

### I.1.7-Protocole



Se laver régulièrement les mains ou utiliser une solution hydro-Alcoolique



Tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir



Se moucher dans un mouchoir à usage unique puis le jeter



Évitez de se toucher le visage



Respecter une distance d'au moins deux mètres avec les autres



Saluer sans serrer la main et arrêter les embrassades



Portez un masque chirurgical ou en tissu de catégorie 1 quand la distance de deux mètres ne peut pas être respectée

## I.2- Chloroquine et Cyclodextrines

### I.2.1-Introduction

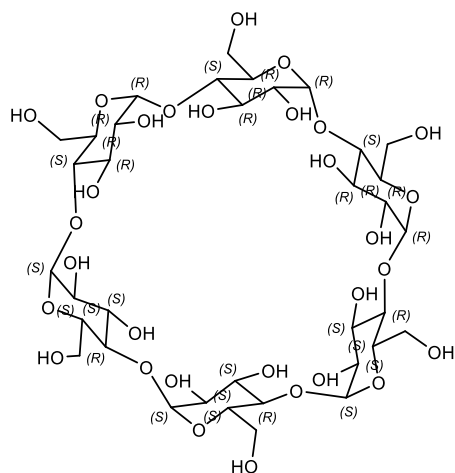
Le présent décrit l'étude de la formation d'un complexe d'inclusion hôte-invité de stoechiométrie 1:1 (HQ ; Hp  $\beta$ -CD) entre Hydroxychloroquine, qui aurait des effets anti-COVID, et la hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrine. L'encapsulation de composés bioactifs dans la HP $\beta$ -CD peut permettre de protéger ces médicaments contre la conjugaison et l'inactivation métabolique, des processus qui favorisent leur solubilité aqueuse et leur propension à être fonctionnalisés. L'objectif de cette étude consiste à mieux comprendre le mécanisme de complexation et la capacité de la HP  $\beta$ -CD à encapsuler la molécule (HQ). Nous avons évalué et comparé les performances des différentes méthodes de la mécanique quantique, à savoir la méthode HF/6-31G\* et la méthode DFT (fonctionnelle B3LYP/6-31G\* corrigée pour tenir compte de la dispersion) afin de mesurer l'importance relative des forces de dispersion et des liaisons hydrogène dans le mécanisme de formation du complexe. Nous avons modélisé la stabilité des géométries optimisées du complexe à l'aide de la méthode supramoléculaire. Nous avons pris en considération deux modes de complexation. De plus, nous avons confirmé par différentes méthodes que ce complexe d'inclusion peut exister, notamment par la théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF), les indices de réactivité globaux et l'analyse des populations électroniques selon la théorie des orbitales naturelles de liaison condensée, ainsi

que par amarrage moléculaire. Ces méthodes permettent d'examiner la qualité et la nature des interactions hydrophobes en jeu au cours du processus de complexation [13].

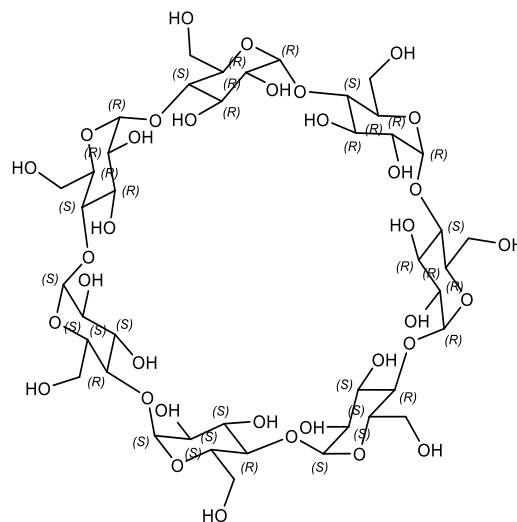
## I.2.1- Cyclodextrines

### I.2.1.1- Introduction

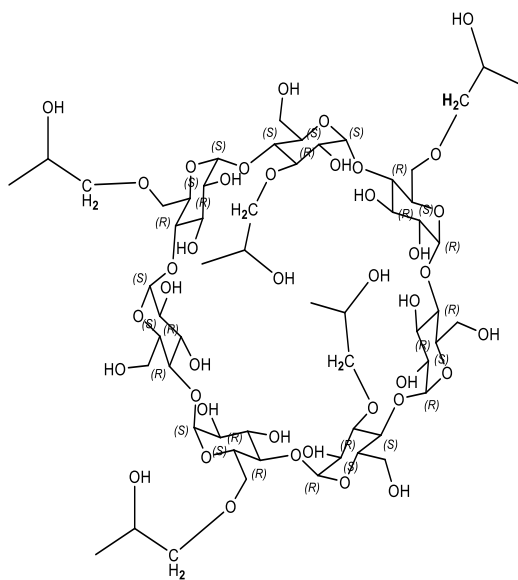
En 1891, Antoine Villiers a isolé pour la première fois des oligosaccharides produits par l'amidon ou des dérivés de l'amidon en utilisant l'enzyme cyclodextrine (CD) glycosyltransférase. Les cyclodextrines (CD) sont donc connues depuis plus de 120 ans. Connues depuis plus de 120 ans, mais n'ont réellement pris leur essor que dans les années 1980 avec les premières applications dans les industries pharmaceutique et alimentaire. Pharmaceutiques et alimentaires. Cet essor s'est produit avec la production à l'échelle industrielle des trois cyclodextrines : l'alpha-cyclodextrine ( $\alpha$ -CD), la bêta-cyclodextrine ( $\beta$ -CD) et la gamma-cyclodextrine ( $\gamma$ -CD). Ils ont été produits sous forme pure dès 1984, ce qui a fait baisser les prix, ce qui a contribué à leur développement, notamment celui de la  $\beta$ -CD [14,15]. Les CD utilisés pour former des complexes d'inclusion hôte-guide avec divers médicaments en solution ou à l'état solide ont été reconnus comme des excipients pharmaceutiques [16,17]. En ce qui concerne leur structure chimique, les cyclodextrines ont une taille de cavité qui est déterminée par le nombre d'unités de glucose. Par le nombre d'unités de glucose. Les hydroxyles libres à l'extérieur des CD confèrent un caractère plus hydrophile, tandis que les atomes d'oxygène dans les liaisons glycosidiques et les atomes d'hydrogène confèrent un caractère hydrophobe. Confèrent un caractère hydrophobe à l'intérieur de la cavité, ce qui permet la dissolution en milieu aqueux de composés peu solubles. Composés à faible solubilité. En outre, l'espace à l'intérieur de la molécule des cyclodextrines permet la formation de complexes d'inclusion avec des composés peu solubles [15, 16,17]. Les cyclodextrines naturelles  $\alpha$ -,  $\beta$ -, et  $\gamma$ -CDs sont composées de 6, 7, ou 8 unités de glucose, Les cyclodextrines modifiées montrent, en général, une capacité plus importante que les formes natives à solubiliser les composés organiques [18]. Parmi les cyclodextrines modifiées, la méthyl- $\beta$ -CD (MCD) semble présenter une efficacité plus importante que l'hydroxypropyl- $\beta$ -CD (HP CD) pour solubiliser les composés organiques [19]. Figure (1 I),



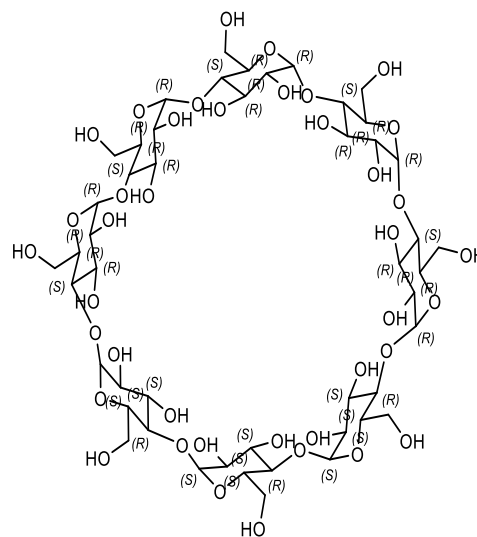
$\alpha$ -cyclodextrin



$\beta$ -cyclodextrin



Hydroxypropyl $\beta$ -CD



$\gamma$ -cyclodextrin

**Figure (I 1):** Schematic structure of  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD, and HP  $\beta$ -CD

### **I.2.1.2- Définition de cyclodextrine**

Une cyclodextrine (dite parfois cycloamylose) est une molécule-cage ou cage moléculaire d'origine naturelle qui permet d'encapsuler diverses molécules. Les cyclodextrines sont couramment utilisées comme excipient de formulation dans les médicaments [20]. Elles permettent notamment de transformer des composés liquides en solides (poudres, comprimés) par précipitation des complexes d'inclusion. De nombreux médicaments sont composés de molécules hydrophobes, ce qui ne permet pas de les utiliser en solution injectable, et peut poser des problèmes d'assimilation par voie orale lors de la digestion. La complexation des principes actifs permet de mieux contrôler leur passage dans le système sanguin ou la progressivité de leur diffusion [21].

### **I.2.1.3- Utilisateur de cyclodextrines**

#### **I.2.1.3.1- Domaine chimie**

En chimie comme catalyseur des réactions chimiques, inducteurs chiraux en synthèse organique asymétrique, séparateurs énantiométriques en chromatographie, stabilisateurs de substances volatiles.

- En industrie pharmaceutique comme des vecteurs (solubilisation, stabilisation,

Masquage d'effets secondaires, augmentation de la biodisponibilité).

- En agriculture comme stabilisateurs d'arômes.

- En agriculture comme stabilisateurs d'arômes.

#### **I.2.1.3.2- Domaine pharmaceutique**

C'est en 1953, que l'on a pu découvrir le potentiel des CD dans le domaine pharmaceutique. Les méthodes classiques d'amélioration de la solubilité des médicaments faisaient appel à l'emploi de Co-solvants organiques (éthanol, propylène glycol) et de surfactants non ioniques (TWEEN80, chromophore). Malheureusement, lors de l'administration par voie intraveineuse, ces produits induisent des irritations locales et deviennent très toxiques. Les recherches se sont donc orientées vers les cyclodextrines et plus particulièrement vers leurs dérivés qui présentent des meilleures solubilités que les CD natives [22,23].



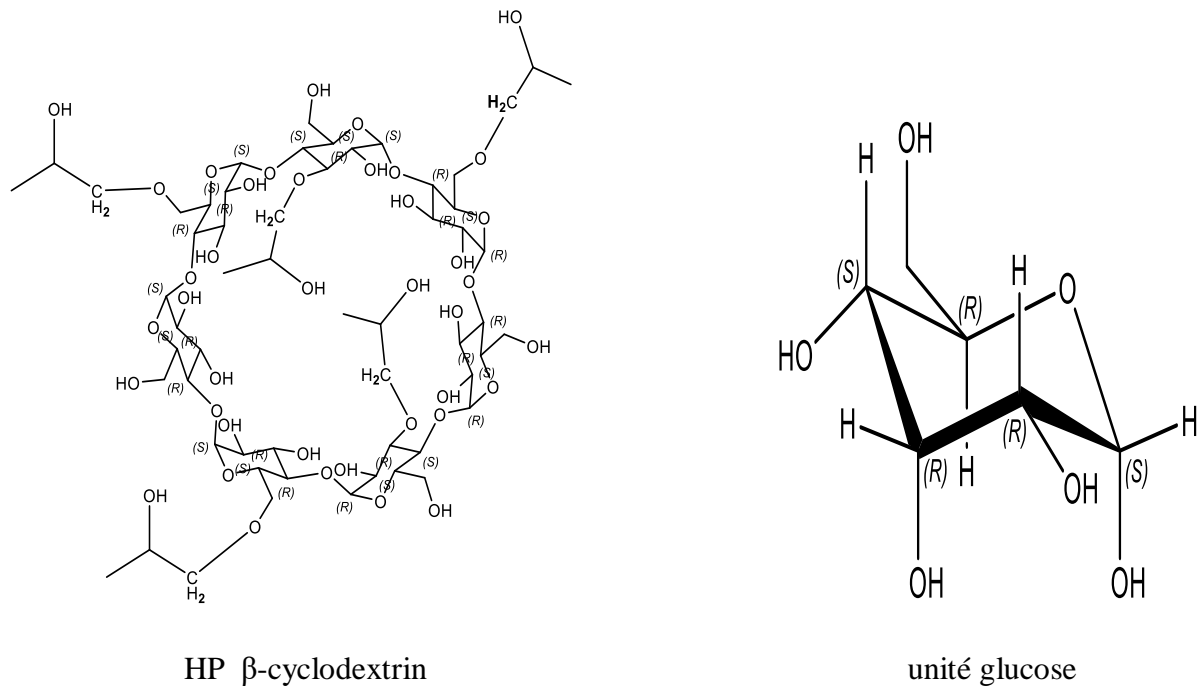
### I.2.1.3.3- Domaine alimentaire

Les cyclodextrines ont trouvé de nombreuses applications dans l'industrie alimentaire. Elles forment des complexes d'inclusion avec une variété de molécules comprenant des graisses, des arômes et des décolorants. Elles sont utilisées pour supprimer ou masquer les composants indésirables et pour reléguer avec le temps les constituants désirés. Les cyclodextrines sont également utilisées pour protéger et faire reléguer les arômes [24]. Les arômes naturels et artificiels sont des huiles ou des liquides volatils, et leur complexation avec des cyclodextrines fournit une alternative prometteuse aux technologies conventionnelles d'encapsulation pour la protection des arômes.

Les flavonoïdes et les terpénoïdes sont bons pour la santé en raison de leurs propriétés antioxydantes et antimicrobiennes mais ils ne peuvent pas être utilisés comme des produits alimentaires à cause de leur faible solubilité et leur goût amer. Sumiyoshi [25] a discuté l'amélioration des propriétés des composés par la complexation avec la cyclodextrine.

### I.2.1.4- Structure

Les CDs ont attiré l'attention des chercheurs grâce à leurs propriétés spécifiques qui, sont principalement dues à leurs structures uniques. Ces molécules se présentent sous forme d'un cône tronqué à l'extérieur duquel se trouvent les groupements hydroxyles. La partie extérieure est donc hautement hydrophile. Les hydroxyles secondaires portés par les carbones C2 et C3 se situent sur le côté le plus large du cône appelé face secondaire tandis que les hydroxyles primaires en C6 se trouvent du côté le plus étroit (face primaire). La libre rotation des hydroxyles primaires diminue le diamètre effectif de la cavité du côté où ils se trouvent alors que les hydroxyles secondaires sont en position plus figée. L'intérieur de la cavité est constitué par des atomes d'hydrogène portés par les carbones C3 et C5 ainsi que par les atomes d'oxygène participant à la liaison glycosidique ce qui lui confère un caractère apolaire (hydrophobe). C'est grâce à ce caractère amphiphile remarquable (hydrophile à l'extérieur, hydrophobe à l'intérieur) que les CD sont capables d'inclure dans leur cavité apolaire des molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau (la figure 2) [26].



**La figure (I 2) :** Structure chimique de la HP β-cyclodextrine

### I.2.1.5- Caractéristiques et Propriétés des cyclodextrines

Les trois principales CDs natives sont des composés cristallins, homogènes et non hygroscopiques. Leurs principales caractéristiques physicochimiques sont rassemblées dans le Tableau I [27]

**Tableau (I 1):** Propriétés physicochimiques des cyclodextrines natives

Propriétés	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Unités de glucose	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>
Carbones Asymétriques	30	35	40
Masse moléculaire	972	1135	1297
Diamètre de la cavité (Å)	5.7	7.8	9.5
Diamètre de la périphérie (Å)	14.6-15	15.4-15.8	17.5-17.9
Volume de la cavité (Å <sup>3</sup> )	173	262	427
Solubilité dans l'eau à 25°C (g/L)	145	185	232
Hauteur du cône (Å)	7.8	7.8	7.8
Molécules d'eau retenues dans la cavité	6-8	11-12	13-17
Température de fusion (°C)	275	280	275
PKa à 25°C	12.3	12.2	12.1
logP à 25°C	-13	-14	-17
Pouvoir rotatoire à 25°C	+150.5	+162.5	+177.4
Constante de diffusion à 40°C	3.4	3.2	3
H donneur	18	21	24
H accepteur	30	35	40
Hydrolyse par les amylases digestives	Négligeable	Lent	Rapide

La hauteur de ces trois molécules est la même mais les autres dimensions varient avec Le nombre d'unités glucopyranose. Ainsi, le diamètre externe et le volume de la cavité

Augmentent de l' $\alpha$ -CD à la  $\gamma$ -CD. De par la taille de sa cavité, la  $\beta$ -CD est celle qui

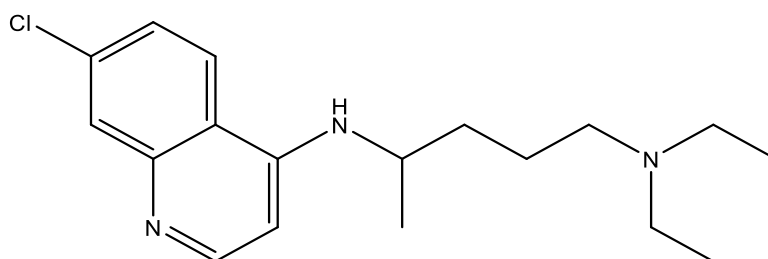
Complexé le plus grand nombre de composés et elle et ses dérivés sont les plus utilisées de toutes les CDs [28].

## I.2.2- Chloroquine

### I.2.2.1- Introduction

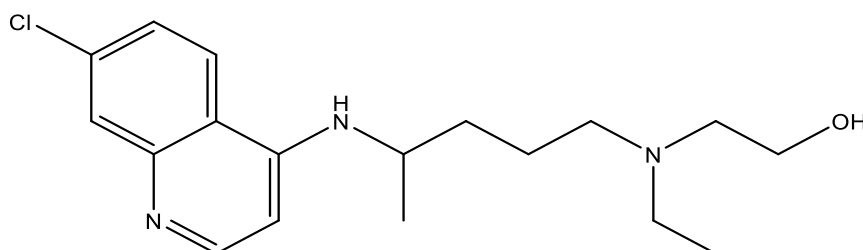
La CQ et le HCQ ont des structures chimiques et des mécanismes d'action cellulaires similaires [29]. La CQ est administrée sous forme de sel de phosphate, tandis que le HCQ est

administré sous forme de sulfate. Les deux médicaments sont absorbés dans le tractus intestinal supérieur [30]. La CQ est produite par modification systématique de la quinine, qui est un alcaloïde végétal et un composé contenant de la quinoléine [31]. Hans Andersag a découvert la CQ en 1934 au laboratoire Bayer et l'a nommée "Resochin". Elle est devenue disponible dans la pratique clinique en 1947 et est rapidement devenue le médicament de choix pour le traitement de la malaria [31]. La CQ, 7-chloro-4-(4-diéthylamino-1-méthylbutylamino)-quinoléine est fabriquée en faisant réagir la 4-diéthylamino-1-méthylbutylamine avec la 4, 7-dichloroquinoléine à 180°C [32]. Chacun des deux composants impliqués dans la synthèse de la CQ peut être préparé de plusieurs façons (Figure 3). En 1946, le sulfate d'HCQ a été synthétisé comme un dérivé de la CQ en incorporant un groupe hydroxyle dans la CQ, et les deux partagent des mécanismes d'action comparables en tant que bases faibles et immuno-modulateurs [29]. Il a été prouvé que la CQ est deux à trois fois plus toxique chez les animaux que l'HCQ [33]. Plus intéressant encore, l'HCQ, comparé à la Q, est largement disponible pour soigner les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique [34]



*N*<sup>4</sup>-(7-chloroquinolin-4-yl)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-diethylpentane-1,4-diamine

### Chloroquine



2-((4-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)pentyl)(ethyl)amino)ethan-1-ol

### Hydroxychloroquine

**Figure (I 3):** Structure chimique de la chloroquine et Hydroxychloroquine

### I.2.2.2- Définitions

L'hydroxychloroquine et un médicament apparenté, la chloroquine, ont été étudiés comme traitements possibles du COVID-19 (la maladie causée par le nouveau coronavirus). Cependant, la FDA (Food and Drug Administration) vient de révoquer l'autorisation d'utilisation d'urgence de ces deux médicaments accordée à Trust Source. En effet, ces médicaments pourraient ne pas être efficaces pour traiter le COVID-19 et leurs risques pourraient être supérieurs à leurs bénéfices potentiels pour cette utilisation. L'hydroxychloroquine et un médicament apparenté, la chloroquine, ont été étudiés comme traitements possibles du COVID-19 (la maladie causée par le nouveau coronavirus). Cependant, la FDA vient de révoquer l'autorisation d'utilisation d'urgence de ces deux médicaments accordée à Trust Source. En effet, ces médicaments pourraient ne pas être efficaces pour traiter le COVID-19 et leurs risques pourraient être supérieurs à leurs bénéfices potentiels pour cette utilisation. N'utilisez pas ces médicaments pour traiter le COVID-19 sauf si votre médecin vous le recommande [35].

### I.2.2.3- Structure

L'hydroxychloroquine est une aminoquinoline qui est la chloroquine dont l'un des groupes N-éthyle est hydroxylé en position 2. ... C'est une aminoquinoléine, un composé organochloré, un alcool primaire, un composé aminé secondaire et un composé aminé tertiaire. Elle dérive d'une chloroquine

### I.2.2.4 Caractéristiques et Propriétés des chloroquines

Les principales caractéristiques de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine sont :

- Une absorption orale satisfaisante et une bonne biodisponibilité ;
- Leur demi-vie d'élimination longue (en moyenne 40 à 60 jours, avec de larges variations interindividuelles) ;
- Un volume de distribution élevé et une rétention tissulaire importante ;
- Une forte affinité pour la mélanine (dont découlent certaines propriétés dermatologiques et la toxicité rétinienne) ;
- Leur capacité à franchir la barrière placentaire.

**Tableau (I 2):** Propriétés physicochimiques des Chloroquines natives

Propriétés	CQ	HCQ
CAS Number	54-05-7	118-42-3
Formule Brute	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O
Carbones Asymétriques	30	35
Masse moléculaire	319.872	335.872
Rdt SPE (%) pH=7	93 ± 32	71 ± 14
Linéarité	0,996	0,994
Solubilité dans l'eau à 25°C (g/L)	10,6	198
Gamme	5-500	5-500
LOQ (ng/L)	5,4	5,0
Température de fusion (°C)	90	90
Demi-vie d'élim	60-30	50-32

**Références bibliographiques**

- [1] RT Gandhi, JB Lynch, C. Del Rio Covid-19 léger ou modéré N Engl J Med, 383 (18) (2020), pp. 1757 - 1 766 CrossRefAfficher l'enregistrement dans ScopusGoogleScholar
- [2]<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
- [3] FP Polack, SJ Thomas, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, *et al.* Innocuité et efficacité du vaccin à ARNm BNT162b2 Covid-19 N Engl J Med, 383 (27) (2020) , pp. 2603 – 2615 CrossRefAfficher l'enregistrement dans ScopusGoogleScholar
- [4] Droits d'auteur - Organisation mondiale de la Santé, (OMS), deCOVID-19/20, 2021
- [5] J.K. Yang, Y. Feng, M.Y. Yuan, *et al.* Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS Diabet Med, 23 (2006), pp. 623-628
- [6] B.M. Alraddadi, J.T. Watson, A. Almarashi, *et al.* Risk factors for primary Middle East respiratory syndrome coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014 Emerg Infect Dis, 22 (2016), pp. 49-55
- [7] PAR MAUDE FAUCHER, ARIANE CHEVRIER, CÉDRIC GAGNON, ANTOINE BÉLAND ET JEAN-PHILIPPE CORBEIL .Mise à jour le 15 avril 2021 .Ledevor. Téter:Suivez la propagation de la COVID-19 à travers le monde
- [8] <https://www.researchgate.net/publication/341878268>, Dr M, Azzeddine, 2020, Vitesse de propagation du Covid-19 L'Algérie sera-t-elle comme les pays les plus touchés de l'Europe ?,
- [9] Droits d'auteur - Organisation mondiale de la Santé (OMS), Symptômes COVID-19, 2020.
- [10] Dr Gérald Kierzek, doctissimo, Mis à jour le 22 mars 2021
- [11] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 Chloroquine / hydroxychloroquine. Québec, Qc : INESSS; 2020. 87p
- [12] <https://sfpt-fr.org/covid19> , Société française de pharmacologie de Thérapeutique Chloroquine et hydroxychloroquine dans charge du COVID-19
- [13] O .Guendouzi, A.Guendouzi, H.Boumediene Ouici, H.Brahim, M. Boumediene, and M.Elkeurti, A quantum chemical study of encapsulation and stabilization ,of gallic acid in  $\beta$ -cyclodextrin as a drug delivery system

- [14] J, Szejtli. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. *Chem. Rev.* 1998, 98, 1743–1753. [CrossRef]
- [15] C, Gregório. Review: A History of Cyclodextrins. *Chem. Rev.* 2014, 114, 10940–10975. [CrossRef]
- [16] J, Conceição. Adeoye, O, Cabral-Marques, H.M.; Lobo, J.M.S. Cyclodextrins as drug carriers in pharmaceutical technology: The state of the art. *Curr. Pharm. Des.* 2018, 24, 1–29. [CrossRef] [PubMed]
- [17] E.M Davis.Brewster, E.M. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: Past, present and future. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004, 1023–1035. [CrossRef] [PubMed]
- [18] E, FENYVESI; VIKMON , M ; SZEMAN , J ; REDENTI , E ; DELCANALE , M; VENTURA, P; and SZEJTLI , J; Interaction of hydroxy acids with  $\beta$ -cyclodextrin, *J. of Inclusion Phenomena and Macroc. Chem.*, 199, vol. 33, pp. 339-344.
- [19] X, WANG, and BRUSSEAU, M. L; Simultaneous complexation of organic compounds and heavy metals by a modified cyclodextrin. *Environ. Sci. Technol.*, 1995, vol. 29, pp. 2632-2635.
- [20] O, Bekers. Ujtendaal, E.V., Beijnen J,H., Bult, A., Underberg, W.J., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1991, 14, 1503.
- [21] A, Villiers.C.R., *Acad. Sci.*, 1891, 112, 536.
- [22] T, Loftsson. Brewster, M., *J. Pharm. Sci.* 1996, 85, 1017.
- [23] B, Pose-Vilarnovo., Perdomo-Lopez, I., Echezarreta-Lopez, M., Schroth-Pardo, P., Estrada, E., Torres-Labandeira, J.J. *Eur., J. Pharm. Sci.*, 2001, 13, 325.
- [24] G, Astray, Gonzalez-Barreiro, C., Mejuto, J.C., Simal-Ga.R., *J. Food Hydrocolloids*, 2009, 23 1631.
- [25] M, Kamiya., Nakamura, K., Sasaki, C., *Chemosphere.* 1994, 28, 1961-1966.
- [26] J, Conceição. Adeoye, O.; Cabral-Marques, H.M.; Lobo, J.M.S. Cyclodextrins as excipients in tablet formulations. *Drug Discov. Today* 2018, 23, 1274–1284. [CrossRef] [PubMed]



- [27] R. JACQUET, Mémoire de Fin de Cycle “Cyclodextrines hydrophiles : caractérisation et étude de leurs propriétés énantiométrique et complexante. | -UNIV-ORLEANS; (2006).
- [28] R. JACQUET, Mémoire de Fin de Cycle “Cyclodextrines hydrophiles : caractérisation et étude de leurs propriétés énantiométrique et complexante UNIV-ORLEANS ; (2006).
- [29] J, Liu, R, Cao, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. doi:10.1038/s41421-020-0156-0
- [30] E, Schrezenmeier, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:155–166. Doi:10.1038/s41584-020-0372-x
- [31] H, Andersag. Antimalariamittel aus der Gruppe halogensubstituierter Chinolinverbindungen [Antimalarials from the group of halogen-substituted quinoline compounds]. *ChemBer.* 1948;81:499–507. German. doi:10.1002/cber.19480810607
- [32] NL, Drake, Creech HJ, Garman JA, et al. Synthetic antimalarials. The preparation of certain 4-aminoquinolines. *J Am Chem Soc.* 1946;68:1208–1213. doi:10.1021/ja01211a021
- [33] EW, McChesney. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med.* 1983;75:11–18. doi:10.1016/0002-9343(83)91265-2
- [34] P, Colson, Rolain J-M, Lagier J-C, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105932. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
- [35] Medically reviewed by Alex Brewer, PharmD, MBA — Written by University of Illinois-Chicago, Drug Information Group on April 23, 2020 ,Hydroxychloroquine, Oral Tablet

# **Chapitre II : METHODES DE LA CHIMIE QUANTIQUE**

## II.1- Introduction

La naissance de la théorie moderne de la fonctionnelle de la densité (DFT DensityFonctionnel théorie) vint avec la publication des deux articles de Hohenberg et Kohn en 1964 [1], et de Kohn et Sham en 1965 [2], qui fondèrent les bases de cette théorie. La DFT s'est donnée pour le but de déterminer, à l'aide de la seule connaissance de la densité électronique  $\rho(\vec{r})$ , les propriétés de l'état fondamental d'un système composé d'un nombre fixé d'électrons, en interaction avec les noyaux ponctuels. La théorie de la DFT constitue une théorie exacte des effets de corrélations électroniques

## II.2- Notions de chimie quantique

Considérons un corps solide constitué de N noyaux et Ne électrons. L'équation qui décrit ce système quantique complexe dans son état fondamental est l'équation de Schrödinger [3,4] indépendante du temps:

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

Où H est l'hamiltonien donnée par la relation suivante :

$$H = T_e + T_n + V_{ne} + V_{ee} + V_{nn} \quad (\text{II } 2)$$

Avec :

$T_e$ : est l'énergie cinétique d'électrons

$T_n$  : est l'énergie cinétique des noyaux.

$V_{ne}$  : est l'énergie potentielle de l'attraction coulombienne entre électrons et noyaux

$V_{ee}$  : est l'énergie d'interaction entre électrons

$V_{nn}$  : est l'énergie potentielle due à la répulsion entre noyaux.

E : est la valeur propre de l'hamiltonien, et qui représente l'énergie totale du système.

$\Psi$  : la fonction d'onde du système qui dépend des coordonnées des noyaux et des électrons.

### II.2.1- L'approximation Born-Oppenheimer

L'approximation de Born- Oppenheimer (1927) [5].consiste à simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons étant plus légers

Que les noyaux (la masse d'un proton est égale à 1836 fois celle de l'électron), ils se déplacent

Plus rapidement et par conséquent réagissent instantanément à toute modification de la position des noyaux. Dans le cadre de cette approximation l'hamiltonien  $\hat{H}$  peut se réduire à la forme suivante :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{K=1}^{n_e} \frac{\hbar^2}{m_e} \times \nabla_K^2 - \sum_{K=1}^{n_e} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \times \frac{Z_A}{r_{kA}} + \sum_{K=1}^{n_e} \sum_{l>k}^{ln_e} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{kl}} \quad (\text{II } 3)$$

La résolution exacte de l'équation (II 1) n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes. Pour les systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation (méthode des variations et méthode des perturbations) pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

### II.2.2- L'approximation de Hartree

En 1928, Hartree [6] a proposé une méthode, dans celle-ci, la fonction d'onde à N électrons  $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n)$  représentée comme le produit des fonctions d'ondes à un électron (Mono-électroniques)

$$\psi(r_1, r_2, \dots, r_n) = \varphi_1(r_1) \varphi_2(r_2) \dots \varphi_n = \prod_{(i=1)}^N \varphi_i(r_i) \quad (\text{II } 4)$$

Avec cette approximation, l'énergie totale du système :

$$E = \Psi \vee H \vee \Psi = \langle \Psi | T + V_{ee} + V_{en} | \Psi \rangle \text{ Sera [7] :}$$

$$E = \underbrace{\sum_i \langle \varphi_i(r) | \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 | \varphi_i(r) \rangle}_T + \underbrace{\sum_i \langle \varphi_i(r) | V_{ext}(r) | \varphi_i(r) \rangle}_{V_{ext}} + \underbrace{\frac{K e^2}{2} \sum_{i, j \neq i} \varphi_i(r) \varphi_j(r^2) \left| \frac{1}{(r-r')^v} \right| \varphi_i(r) \varphi_j(r')}_{E_H} \quad (\text{II } 5)$$

Avec:  $T = \langle \Psi | H | \Psi \rangle$  : L'énergie cinétique totale des électrons.  $|R_K - r_i|$

$E_H = \langle \Psi | V_{ee} | \Psi \rangle$  : L'énergie coulombienne entre les électrons (énergie de Hartree).

$E_{ext} = \langle \Psi | V_{en} | \Psi \rangle$  : L'énergie d'interaction coulombienne des électrons avec les noyaux.

$$\text{Où: } V_{en} = -Ke^2 \sum_{i,k} \frac{Z}{R_i - r_i} = \sum_i V_{ext}(r_i) \quad (\text{II } 6)$$

La méthode variationnelle basée sur la fonction d'onde, nous permet d'extraire l'équation de Schrödinger à un électron :

$$\left\{ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V_H(r) + V_{ext}(r) \right\} \varphi_i(r) = \varepsilon_i \varphi_i(r) \quad (\text{II } 7)$$

Où  $V_H(r)$  est le potentiel moyen représentant l'interaction coulombienne de l' $i^{\text{ème}}$  électron avec les autres électrons. Il s'appelle le potentiel de Hartree (terme locale).  $V_{ext}(r)$  est le potentiel extérieur de l' $i^{\text{ème}}$  électron dans le champ de tous les noyaux.

$$V_H = Ke^2 \sum_j \int |\varphi_j(r')|^2 \frac{1}{(r-r')} d^3 r'$$

$$V_{ext} = -Ke^2 \sum_k \frac{Z}{(r-R)_k}$$

$$\left\{ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V_{eff}(r_i) \right\} \varphi_i(r_i) = \varepsilon_i \varphi_i(r_i) \quad (\text{II } 8)$$

Bien que la fonction d'onde proposée par Hartree soit une solution de l'équation (II 8) de Schrödinger, elle ne tient pas en compte de la nature des électrons comme des fermions, et elle ne respecte pas aussi le principe d'exclusion de Pauli, parce qu'elle n'est pas antisymétrique par rapport à l'échange de deux particules quelconques. En dépit de ces manques, l'approximation de Hartree peut être très utile, par exemple quand appliqué aux atomes à plusieurs électrons. Elle est aussi utile pour gagner une compréhension brute de pourquoi le modèle des électrons quasi libres de métaux a quelques-uns validité. Finalement, c'est plus facile de comprendre la méthode de Hartree-Fock aussi bien que la théorie de la fonctionnelle de la densité par lentement formation les idées requises. L'approximation de Hartree est une première étape [8].

### II.2.3- L'approximation d'orbitales moléculaires

La fonction d'onde la plus simple qui respecte le principe de Pauli peut s'écrire sous la forme d'un déterminant, appelé déterminant de Slater [9]. Ce déterminant pondéré par un facteur de normalisation est construit à partir d'un ensemble de fonctions mono électroniques, ou spin

orbitales  $\phi$  définies comme le produit d'une fonction spatiale, ou orbitale moléculaire (OM)  $\psi$  par une fonction de spin  $\alpha$  ou  $\beta$  :

$$\psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) \phi_1(2) \dots \phi_1(N) \\ \phi_2(1) \phi_2(2) \dots \phi_2(N) \\ \dots \\ \phi_N(1) \phi_N(2) \dots \phi_N(N) \end{vmatrix} \quad (\text{II } 9)$$

Et

$$\phi_i(x) = \psi_i(x) \times \alpha_i(x) \quad (\text{II } 10)$$

$$\phi_j(x) = \psi_j(x) \times \alpha_j(x) \quad (\text{II } 11)$$

Ce déterminant peut également s'écrire plus simplement :

$$\Psi = \left| \phi_1 \phi_2 \phi_3 \dots \phi_n \right| \quad (\text{II } 12)$$

### II.3- Le principe variationnel

Le Principe variationnel est un moyen traditionnel employé pour dériver l'équation de Schrödinger mono-électronique (II 8) dans les approximations à un électron, tel que : les équations de Hartree, Hartree-Fock et Kohn-Sham dans la théorie de la fonctionnelle de la densité.

Prenons un ket quelconque  $|H\rangle$  de l'espace des états du système. La valeur moyenne de l'hamiltonien  $H$  dans l'état  $|H\rangle$  est telle que :

$$\langle H \rangle = \frac{\langle \Psi | H | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} \geq E_0 \quad (\text{II } 13)$$

(Où  $E_0$  est la plus petite des valeurs propres de  $H$ ), l'égalité se produisant si et seulement si  $\Psi$  est vecteur propre de  $H$  avec la valeur propre  $E_0$  [10].

Le principe variationnel consiste à rechercher la meilleure fonction d'onde qui minimise l'énergie du système à partir d'une fonction d'onde d'essai. Le problème de la recherche de l'état fondamentale  $\Psi_0$  d'énergie fondamentale  $E_0$  revient ainsi à déterminer. Parmi des fonctions d'onde d'essai judicieusement choisies, celle qui minimise l'énergie totale :

$$E_0 = E[\Psi_0] = \min \langle \Psi | H | \Psi \rangle \quad (\text{II } 14)$$

Pour chercher un minimum de  $E$  ( $\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_N$ ), sachant que  $\varphi_i$  ( $\vec{r}$ ) liée à la condition :

$$\int \left| \varphi_i(\vec{r}) \right|^2 d^3r = 1 \quad (\text{II 15})$$

On introduit  $N$  paramètres de Lagrange  $\{\varepsilon_i\}$ , et on minimise la quantité :

$$E' = E - \sum_i \varepsilon_i \int \left| \varphi_i(\vec{r}) \right|^2 d^3r \quad (\text{II 16})$$

Les meilleurs  $\varphi_i$  conduisent à  $dE' = 0 \Rightarrow \frac{\partial E'}{\partial \varphi_i} = 0$

## II.4- La Méthode Hartree-Fock (HF)

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

L'approximation du champ moyen, proposée par Hartree [11], 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 bi-

électronique  $\sum_i \frac{e^2}{r_{ij}}$  qui exprime la répulsion 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-électronique :

$$\Psi(1, 2, \dots, n) = \frac{1}{(n!)^{\frac{1}{2}}} \left[ \phi_1(1) \phi_2(2) \dots \phi_n(n) \right] \quad (\text{II 17})$$

La fonction d'onde représentée par l'équation ci-dessus n'est cependant pas encore complète, car elle ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons, ni principe d'exclusion de Pauli.

### II.4.2- Approximation de Hartree-Fock

Contrairement à l'approche précédente, dans cette approche, appliquée pour la première fois aux atomes en 1930, on ne fait aucune approximation sur l'Hamiltonien. En revanche, on suppose que la fonction d'onde peut s'écrire sous la forme d'un déterminant de Slater qui s'écrit : [12,13]

$$\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1)\phi_1(2)\dots\phi_1(N) \\ \phi_2(1)\phi_2(2)\dots\phi_2(N) \\ \dots \\ \phi_N(1)\phi_N(2)\dots\phi_N(N) \end{vmatrix} \quad (\text{II } 18)$$

Ce qui est la façon la plus simple de respecter le principe d'exclusion de Pauli. Les équations mono-électroniques de Fock s'écrivent :

$$\left[ -\frac{\nabla^2}{2} + V_{ext}(\vec{r}) + V_i(\vec{r}) \right] \phi_i(\vec{r}) + \int d\vec{r}' V_x(\vec{r}, \vec{r}') \phi_i(\vec{r}') = \epsilon_i \phi_i(\vec{r}) \quad (\text{II } 19)$$

En simplifiant l'équation :

$$h_i \phi_i(\vec{r}) + \int d\vec{r}' V_x(\vec{r}, \vec{r}') \phi_i(\vec{r}') = \epsilon_i \phi_i(\vec{r}) \quad (\text{II } 20)$$

$$V_x(\vec{r}, \vec{r}') = \sum_j \frac{\phi_j^*(\vec{r}') \phi_j(\vec{r})}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \quad (\text{II } 21)$$

$\hat{V}_i(\vec{r})$ : est le potentiel de Hartree

$V_x$  : Dans l'équation est appelé le potentiel d'échange de Fock

Physiquement, le potentiel  $V_x$  découle précisément du principe d'exclusion de Pauli, et empêche deux électrons d'occuper le même état quantique. Cet ensemble d'équations est auto-cohérent (via le terme de Hartree et le terme non local de Fock). L'évaluation du potentiel  $V_x$  implique une intégration sur la variable supplémentaire  $r'$  Ce qui complique énormément la solution pratique des équations de Hartree – Fock [14]. Le calcul très lourd du point de vue numérique. C'est pourquoi la méthode de la fonctionnelle de densité est souvent utilisée car elle simplifie considérablement et de manière étonnante les calculs

#### II.4.3-l'approximation (LCAO) et Les Équations de Hartree-Fock

Dans l'hypothèse d'une distribution électronique sphérique, les équations d'HF (cas des atomes) sont résolues numériquement, en revanche pour des systèmes polyélectroniques des



développements supplémentaires sont exigés. L'approximation LCAO (Linear Combinaison Atomic Orbital) proposée par Mulliken [15] consiste à construire un jeu limité d'orbitales atomiques  $\phi_u$  qui constituera la base sur laquelle seront développées les orbitales moléculaires  $\psi_i$  (seule la partie spatiale des spinorbitales est considérée)

$$\Psi_i(r) = \sum_{u=1}^m C_{ui} \phi_u \quad (\text{II } 22)$$

Où  $C_{ui}$  sont les coefficients des orbitales moléculaires et  $\phi_u$  est l'ensemble d'orbitales atomiques servant comme base pour le développement de l'orbitale moléculaire  $\Psi_i(r)$ . Hall et indépendamment Roothaan ont démontrés qu'en introduisant un jeu de fonctions spatiales connues, les équations de HF peuvent être converties en un système d'équations algébriques et résolues par des méthodes matricielles standard, très commodes pour le traitement informatique. Les équations de Hall-Roothaan sont exprimées sous la forme matricielle suivante :

$$FC = SC\varepsilon \quad (\text{II } 23)$$

Où (C) est la matrice des coefficients du développement et  $\varepsilon$  est la matrice diagonale contenant les énergies mono-électroniques de chaque orbitale.

F est la matrice de Fock avec les éléments de matrice suivants :

$$F_{uv} = \int \phi_u F \phi_v dr \quad (\text{II } 24)$$

S est la matrice de recouvrement avec les éléments suivants :

$$S_{uv} = \int \phi_u \phi_v dr \quad (\text{II } 25)$$

L'équation (II 22) est résolue d'une manière analogue à celle utilisée dans les équations HF.

Un premier essai est fait en prenant une valeur pour les coefficients. La matrice de Fock est construite puis elle est diagonalisée pour obtenir de nouveaux coefficients et de nouvelles énergies. Les nouveaux coefficients sont utilisés pour construire une nouvelle matrice de Fock et la procédure est répétée jusqu'à convergence des énergies ou des coefficients.

### II.5- Méthode de poste- SCF

La méthode Hartree-Fock-Roothaan présente l'inconvénient majeur de ne pas tenir compte de la corrélation 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,...

Ces propriétés peuvent être calculées d'une manière efficace par les méthodes Post-SCF en tenant-compte de la corrélation électronique. Les deux familles importantes de méthodes qui ont été développées sont celles d'interaction de configurations (CI) [16,17] et des perturbations Molle-Plesset d'ordre  $n$  (MP $n$ ), et les méthodes DFT que nous avons utilisé.

L'énergie de corrélation d'un système correspond à la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie exacte non-relativiste du système.

## II.6- Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Le concept fondamental de la DFT est que l'énergie d'un système électronique peut être exprimée en fonction de sa densité. C'est en fait une idée ancienne datant principalement des travaux de Thomas [18], et Fermi [19]. L'utilisation de la densité électronique comme variable fondamentale pour décrire les propriétés du système a toujours existé en leitmotif depuis les premières approches de la structure électronique de la matière, mais n'a obtenu de preuve que par la démonstration des deux théories de Kohn et Sham [20].

Notons qu'il est attractive d'utiliser la densité électronique car elle ne dépend que des trois coordonnées spatiales ou à la limite de six coordonnées si l'on considère deux populations de spin ( $\uparrow$  et  $\downarrow$ ) pour décrire les systèmes magnétiques.

### II.6.1- Fondements de la théorie de la fonctionnelle de la densité

Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT de l'anglais Density Functional Theory) [21], Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de donner une relation entre la densité électronique et l'énergie [22,23].

La DFT a été introduite à l'origine par Thomas [24] et Fermi [25] en 1927 quand ils proposèrent de décrire les propriétés électroniques d'un système en terme de fonctionnelles de la densité. En considérant un gaz homogène à électrons libres non interagissant, ils ont pu donner l'expression analytique de l'énergie dans laquelle l'interaction électronique est limitée seulement à la répulsion coulombienne classique. En 1930 Dirac [26], compléta cette Théorie, en introduisant une fonctionnelle d'échange, mais ces deux modèles étaient insuffisants pour traiter la liaison chimique. Ils furent complétés par les travaux de Wigner (1932) [27] et de vonWeisacker (1935) [28] qui eurent l'idée de prendre en compte l'hétérogénéité de la distribution électronique dans la molécule et de rajouter un terme non local dépendant du gradient de la densité électronique à la fonctionnelle énergie cinétique, celle-ci étant très grande devant les autres

composantes de l'énergie électronique du système. Il est en effet, très important de calculer le plus précisément possible l'énergie cinétique et toute approximation conduit à des erreurs sur l'énergie totale du système. Un peu plus tard, Hohenberg et Kohn en 1964 [29], ensuite Kohn et Sham en 1965 [30] ont pu définir les bases modernes de la DFT

### II.6.2- Les théorèmes de Hohenberg-Kohn

La densité de charge utilisée comme fonction principale dans le formalisme du DFT permet de reformuler le problème de la résolution de l'équation électronique de Schrödinger est basée sur les théorèmes de Hohenberg et Kohn [31]. Elle repose sur deux théorèmes fondamentaux pour formuler les équations de DFT:

#### II.6.2.1- Théorème 1

Ce théorème de Hohenberg et Kohn montre que la densité électronique est la seule fonction nécessaire pour obtenir toutes les propriétés électroniques d'un système. Si on considère un gaz d'électrons, le potentiel externe agissant sur ces particules détermine l'état fondamental de ce système et la densité de charge correspondante [32]. Ainsi, toutes les propriétés concernant cet état sont des fonctionnelles du potentiel externe. Comme cela a été démontré initialement par Hohenberg et Kohn, en raison de la correspondance biunivoque existant entre le potentiel externe  $V_{ext}(\mathbf{r}_i)$  et la densité électronique  $\rho(\mathbf{r})$ . L'expression de l'Hamiltonien électronique d'un système poly-électronique est :

$$H = \frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} + V_{ext}(\mathbf{r}_i) \quad (\text{II } 26)$$

Avec :

$$V_{ext}(\mathbf{r}_i) = \sum_{K=1}^N \frac{Z_K}{R_{Ki}} \quad (\text{II } 27)$$

$V_{ext}(\mathbf{r}_i)$  : Potentiel externe de l'électron  $i$ .

Avec  $\Delta = \nabla^2$ ,  $\Delta$ : l'opérateur Laplacien.

$\rho(\mathbf{r})$  : La densité électronique. Elle est égale à  $n$  ; le nombre totale des électrons, lorsqu'elle est intégrée sur tout l'espace.

$$\int_0^{\infty} \rho(r) dr = n \quad (\text{II } 28)$$

L'énergie totale du système peut s'écrire comme la somme de trois fonctionnelles : celle de l'énergie potentielle noyau-électron, de l'énergie cinétique et de l'énergie potentielle électron-électron.

$$E[\rho(r)] = V_{ne}[\rho(r)] + T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] \quad (\text{II } 29)$$

En posant: 
$$V_{ne}[\rho(r)] = \int v_{ext}(r) \rho(r) dr \quad (\text{II } 30)$$

$$F[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] \quad (\text{II } 31)$$

La fonctionnelle d'énergie s'écrit alors :

$$E[\rho(r)] = \int V_{ext}(r) \rho(r) dr + F[\rho(r)] \quad (\text{II } 32)$$

### II.6.2.2- Théorème 2

Hohenberg et Kohn ont procédé à établir que la plus faible valeur (minimale) de cette fonctionnelle est l'énergie exacte de l'état fondamental, et que la densité qui conduit à cette énergie est la densité exacte de l'état fondamental  $E[\rho_0]$

$$E[\rho_0] = \min E[\rho] \quad (\text{II } 33)$$

Avec :  $E[\rho_0]$  La densité électronique exacte de l'état fondamental.

La fonctionnelle de l'énergie totale de l'état fondamental s'écrit comme suit :  $[\rho_0]$

$$E[\rho(r)] = F[\rho(r)] + \int V_{ext}(r) \rho(r) d^3r \quad (\text{II } 34)$$

Ou 
$$F[\rho_0(r)] = \left\langle \Psi \left/ \int_T + \int_V \right/ \Psi \right\rangle \quad (\text{II } 35)$$

$\int v_{\text{Ext}}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d^3r$  : représente l'interaction noyaux –électrons.

$F[\rho]$  : La fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn indépendante de la potentiel externe  $v_{\text{ext}}(\mathbf{r})$

### II.6.3- Equations de Kohn et Sham

Proposent une réécriture de  $F[\rho]$  en trois termes [33]

$$F[\rho] = T_s[\rho] + E_H[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (\text{II 36})$$

Où les deux premiers sont calculables et explicables par des approximations simples et le troisième contient tous les éléments compliqués et difficiles à évaluer.

-  $E_H$  ou énergie de Hartree est associée à l'auto-interaction de chaque électron et définie par:

$$E_H[\rho] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r}')\rho(\mathbf{r})}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d^3r' d^3r \quad (\text{II 37})$$

-  $T_s$  est le terme cinétique d'un système fictif d'électrons non interagissant plongés dans un potentiel effectif qui est celui du système réel soit:

$$\mathbf{V}_{eff} = (\mathbf{V}_H + \mathbf{V}_{xc} + \mathbf{V}_{ext})[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{II 38})$$

L'hamiltonien s'écrit:

$$\left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + \mathbf{V}_{eff}(\mathbf{r}) \right] \phi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i \phi_i(\mathbf{r}) \quad (\text{II 39})$$

La densité d'états s'écrivant alors :

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i f_i |\phi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (\text{II 40})$$

Où  $f_i$  et  $\Phi_i$  sont respectivement le nombre d'occupation et la valeur propre associés à l'état  $\Phi_i$

Le terme dit d'échange et de corrélation  $E_{xc}$  est défini grâce au potentiel associé.

$$\mathbf{V}_{xc} = \frac{\partial E_{xc}[\rho]}{\partial n(\mathbf{r})} = (\mathbf{V}_{ee} - \mathbf{V}_H)[\rho] + (\mathbf{T} - \mathbf{T}_s)[\rho] \quad (\text{II 41})$$

Il est le seul à ne pouvoir être traité exactement. Le terme «échange» provient de la nécessité pour un système contenant des fermions d'avoir des fonctions d'ondes antisymétriques vis-à-vis de l'échange de n'importe quelle paire de fermions de même nature (par exemple deux électrons).

Cette antisymétrie à son tour aboutit à une séparation spatiale entre fonctions d'ondes des électrons de même spin qui contribue à l'énergie du système. De manière générale, les fonctions d'ondes des électrons sont spatialement séparées à cause des interactions coulombiennes entre les électrons.

L'énergie associée est dite de corrélation électronique. Les équations (II 39), (II 40) et (II 41) sont appelées équations de Kohn-Sham.

#### II.6.4- Processus SCF de résolution des équations de Kohn et Sham

##### Etape 1

La densité initiale est prise usuellement comme la superposition de densités électronique des atomes individuels pour une géométrie bien choisie. Cette densité initiale permet d'obtenir le terme d'échange-corrélation et résoudre les équations de Kohn et Sham. On note que les orbitales moléculaires de Kohn et Sham  $\theta_i^{\text{KS}}$  sont généralement exprimées à l'aide d'orbitales atomiques  $\chi_r$ :

$$\theta_i^{\text{KS}} = \sum_{r=1}^b C_{ri} \chi_r \quad (\text{II 42})$$

En procédant par la méthode de variation, on obtient un système séculaire qui ressemble à celui de Roothaan.

$$\sum_{S=1}^b C_{Si} (h_{rs}^{ks} - \epsilon_i^{ks} S_{rs}) = 0 \quad r=1,2,\dots,b \quad (\text{II 43})$$

##### Etape 2

Les orbitales KS obtenues dans l'étape 1 sont utilisées pour calculer la nouvelle densité  $\rho$  donnée par la formule suivante :

$$\rho_0 = \rho_s = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{\text{KS}}|^2 \quad (\text{II 44})$$

Les itérations (étapes 1 et 2) seront répétées jusqu'à atteindre la convergence, c'est-à-dire jusqu'à l'obtention d'un champ auto-cohérent (Self-Consistent Field).

En conclusion, on peut dire que le succès des méthodes de la DFT se justifie par le fait que ces méthodes permettent souvent d'obtenir, à plus faible coût, des résultats d'une précision comparable à celle obtenue avec des calculs post-Hartree-Fock comme CI ou MP2. D'autre part, les méthodes DFT combinées avec des méthodes de niveaux inférieurs commencent à être utilisées pour des systèmes de grandes tailles et pour les molécules biologiques. C'est le cas de la méthode ONIOM

[34-35]. Par exemple, dans un calcul de type ONIOM (B3LYP/6-31G (d, p):AM1:AMBER), trois méthodes AMBER, AM1 et B3LYP sont combinées lors du traitement de la molécule.

### II.6.5- Différents niveaux d'approximation en DFT

Le problème majeur de l'approche DFT étant la recherche d'une fonctionnelle d'échange-corrélation la mieux adaptée au système moléculaire. Dans ce contexte, plusieurs fonctionnelles calibrées sur un type de molécule et avec des niveaux d'approximations différents ont été développées au cours de ces dernières années. Les principales approximations utilisées pour mieux estimer l'énergie  $E_{xc}(\rho)$  sont

#### II.6.5.1- Approximation locale de la densité (Local Density Approximation, LDA)

L'approximation locale de la densité (LDA), où le fonctionnel dépend seulement de la densité locale fut proposée par Kohn et Sham. L'idée de base est qu'il est possible d'estimer l'énergie d'échange-corrélation d'un système inhomogène en utilisant, sur des portions infinitésimales, les résultats d'un gaz homogène d'électrons de densité égale à la densité locale du système réel [36]. La somme de toutes les contributions ponctuelles permet d'obtenir l'énergie d'échange-corrélation selon l'équation suivante :

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}[\rho(r)] d^3r \quad (\text{II 45})$$

Où  $E_{xc}$  représente l'énergie d'échange-corrélation d'un gaz d'électron uniforme. Pour les systèmes magnétiques, la LDA doit être étendue à l'Approximation de la Densité Locale de Spin (LSDA : Local Spin Density Approximation), où l'énergie d'échange et de corrélation est une fonctionnelle des deux densités de spin haut et bas :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho \uparrow, \rho \downarrow] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}[\rho \uparrow(r), \rho \downarrow(r)] d^3r \quad (\text{II 46})$$

La LDA suppose que cette fonctionnelle est purement locale. Cette énergie est divisée en deux termes :

$$\varepsilon_{xc} = \varepsilon_c(\rho) + \varepsilon_x(\rho) \quad (\text{II 47})$$

$\varepsilon_x$  est l'énergie d'échange et  $\varepsilon_c$  est l'énergie de corrélation.

La fonctionnelle  $\varepsilon_{xc}$  peut être constante, mais généralement, elle est déterminée par des procédures de paramétrage comme celles de Wigner [37], Ceperly et Alder [38], Perdew et Zunger [39], Hedin et Lundqvist [40], et Perdew et Wang [41].

Pour les systèmes magnétiques, la LDA doit être étendue à l'approximation de la densité locale de Spin (LSDA Local Spin Density Approximation), où l'énergie d'échange et corrélation est une fonctionnelle des deux densités de spin haut et bas.

### II.6.5.2- Approximation du Gradient Généralisé(GGA)

Cette méthode consiste à introduire le gradient de la densité dans la description des effets d'échange et de corrélation. Alors que la méthode LDA est locale de par la considération d'une densité équivalente à celle d'un gaz homogène, on incorpore ici des éléments non-locaux. En effet, le gradient de la densité permet de prendre en compte la variation de la densité au voisinage de chaque point.

L'énergie d'échange-corrélation, dans le cadre de l'approximation du gradient généralise GGA (Generalized-gradient approximation) (l'anglais Generalised Gradient Approximation) [42], s'écrit alors:

$$E_{XC}^{GGA} = \left[ \rho_{\alpha}(r), \rho_{\beta}(r) \right] = \int \varepsilon_{xc}^{GGA}(\rho(r), \nabla \rho(r)) dr \quad (\text{II } 48)$$

Où  $\varepsilon_{xc}^{GGA}$  est la densité d'énergie d'échange et corrélation :

$\varepsilon_{xc}^{GGA}$  : Est divisé en deux contributions échange et corrélation.

$$E_{XC}^{GGA} = E_X^{GGA} + E_C^{GGA} \quad (\text{II } 49)$$

### II.6.5.3- Approximation méta-GGA

Pour un meilleur traitement de l'énergie d'échange-corrélation ; une approche plus récente, nommée méta-GGA (M-GGA), va plus loin en appliquant également le Laplacien de la densité (deuxième dérivée) ainsi que la densité d'énergie cinétique. La précision des fonctionnelles appartenant à cette hypothèse est le plus souvent du même ordre de celles dérivées de l'approximation GGA. Une fonctionnelle performante de cette famille est celle de Tao, Perdew, Staroverov et Scuseria (TPSS) [43].



### II.6.6- Les fonctionnels hybrides

L'introduction d'un certain pourcentage Hartree-Fock dans la fonctionnelle d'échange constitue un des plus grands succès dans le développement des fonctionnelles d'échange-corrélation [44]. Le terme hybride fait référence à l'utilisation combinée de l'énergie d'échange exacte du modèle Hartree-Fock et de l'énergie d'échange-corrélation au niveau DFT. Les fonctionnels hybrides peuvent être construits à partir de fonctionnelles GGA et méta-GGA. On parle alors de fonctionnelle hybride GGA comme B3LYP, de fonctionnelle hybride méta-GGA comme M06-2X. Dans cette section, nous allons citer les fonctionnels hybrides utilisés dans cette étude.

### II .6.7- Fonctionnelle hybride B3LYP

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr) est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr :

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_X^{LDA} + a_0E_X^{HF} + a_xE_X^{B88} + (1 - a_c)E_C^{VWN} + E_C^{VWN} \quad (\text{II } 50)$$

Où les paramètres  $a_0$ ,  $a_x$  et  $a_c$  ont été ajustés respectivement à 0,20, 0,72 et 0,81

### II.7- Les fonctions pour la description des orbitales atomiques

Les méthodes ab initio permettent d'obtenir des informations à partir de la résolution de l'équation de Schrödinger sans paramètre de lissage ou de données expérimentales. Cependant, une des approximations inhérentes à ces méthodes consiste en l'introduction d'un ensemble de fonctions de base.

Les orbitales moléculaires Hartree-Fock sont définies comme des combinaisons linéaires de fonctions monoélectroniques prédéfinies. Le choix de ces fonctions est issu d'un compromis entre la qualité des résultats et la rapidité des calculs.

Comme il l'a été dit, le choix de la base de fonctions représentant les orbitales atomiques est important car il peut influencer tant la précision des résultats obtenus que les temps de calculs. Il y a deux sortes de fonctions de base qui sont d'un usage courant :

Le premier type de bases sont les orbitales de type Slater STO [45] qui sont les meilleures OA analytiques définies par:

$$\Psi_{nlm} = N_n r^{n^*-1} \exp(-\zeta_r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (\text{II } 51)$$

N étant le facteur de normalisation, n, l et m sont les nombres quantiques,  $\xi$  est l'exposant de Slater déterminant la taille de l'orbitale,  $Y_{l,m}$  sont les harmoniques sphériques décrivant la partie angulaire de la fonction. Ces fonctions présentent une décroissance correcte avec r de type exponentiel, les fonctions de type Slater présentent une forme analytique simple mais elles ne sont pas utilisées à grande échelle dans les programmes moléculaires. Cela est dû à la complexité du calcul d'intégrales moléculaires sur la base STO.

Le second type de bases, sont les fonctions Gaussiennes (GTO) proposées par Boys [46].

Ces fonctions sont des puissances de x, y, z multiplié par  $\exp(-\alpha r^2)$ ,  $\alpha$  étant une constante déterminant l'extension radiale de la fonction. Bien que les bases de Slater soient moins facilement commodes d'utilisation pour des calculs numériques, elles présentent l'avantage de décrire raisonnablement les orbitales atomiques, elles sont de la forme :

$$\chi_{ijk}^G(X, Y, Z) = NX^i Y^j Z^k \exp(-\alpha r^2) \quad (\text{II } 52)$$

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 de Slater sont approchées par une combinaison de plusieurs orbitales atomiques de type gaussienne. La plus simple est la base STO-nG encore appelée base minimale. Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par n gaussiennes primitives. Dans la base minimale STO-3G, on utilise 3 gaussiennes pour approcher chacune des orbitales de type Slater.

La précision des résultats dépend évidemment du nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour développer chaque OA. Les bases les plus couramment employées sont les bases double-zéta 6-31G [47] (une combinaison de 6 fonctions gaussiennes pour les représenter les électrons de cœur et 3+1 fonctions pour les électrons de valence) et triple-zéta 6-311G, contenues dans les logiciels de type Gaussian [48].

Dans le but de mieux décrire les systèmes ioniques ou radicalaires, et mieux rendre compte de la dissymétrie du nuage électronique par rapport aux noyaux, on peut inclure des fonctions diffuses (+) [49] ou de polarisation (\*) [50] supplémentaires.

Une autre famille de bases de bonne qualité est celle de Dunning. Elles sont codées cc-PVDZ, cc-PVTZ, cc-PVQZ, cc-PV5Z, cc-PV6Z :

- cc signifie corrélation consistant (voir le problème de la corrélation).
- PV pour Polarisation Valence.
- XZ, pour Double, Triple, Quadruple ... Zêta.

Les bases DZ et TZ sont usuellement utilisées sur des systèmes de l'ordre de 10 à 20 atomes. Le temps de calcul peut être réduit, notamment dans les systèmes comportant des atomes lourds (3<sup>ème</sup> période et au-delà), en remplaçant les électrons internes par un potentiel (pseudopotentiel) décrivant leur interaction avec les électrons de valence qui sont alors seuls traités explicitement. Plusieurs bases de ce type sont disponibles dans Gaussian.

## II.8- Le modèle de solvation

### II.9 .1- Principe et description de la cavité

De nombreuses expériences sont réalisées en phase liquide, et par conséquent, il est nécessaire de prendre en compte les effets solvants dans les calculs visant à reproduire ou pour interpréter des résultats expérimentaux obtenus en phase solvatée. Il y a deux façons de modéliser un solvant : (\*) La première est de traiter explicitement un grand nombre de molécules de solvant (par des méthodes quantiques ou par dynamique moléculaire classique), l'intérêt de ce modèle est qu'il rend compte des interactions possibles l'inconvénient est qu'il est nécessaire d'avoir un grand nombre de molécules pour obtenir une description réaliste du système, ce qui limite le choix de la méthode utilisable. Pour cette raison, un nouveau type d'approche appelé hybride a été développé : il mélange les approches quantique et classique. Le cœur du système est traité au niveau quantique, tandis que la partie externe est traitée par l'intermédiaire d'un champ de force, ce qui permet de modéliser le solvant avec un nombre réaliste de molécules. (\*\*) La seconde consiste à utiliser un modèle continu [51, 52] : au lieu de molécules discrètes, nous avons un milieu continu infini et sans structure qui est polarisé par le soluté placé dans une cavité de forme appropriée. L'idée de modéliser les interactions électrostatiques dues au solvant, date des travaux de Kirkwood [55] et Onsager concernant les effets de la solvation sur les molécules polaires [53,54].

Évidemment les modèles de continuum ne sont pas capables de reproduire les interactions chimiques entre le soluté et le solvant telles que les liaisons hydrogène. Prendre en compte de ces interactions spécifiques, il est nécessaire d'inclure au moins explicitement les molécules de la Molécules de solvant de la première sphère de coordination. Les deux approches sont donc complémentaires. Les résultats des études en phase aqueuse présentés dans le deuxième partie ont été obtenues à l'aide d'un continuum modélisant le solvant. Par conséquent, ce qui suit Le reste de cette section se concentrera exclusivement sur l'approche du continuum.

**Références bibliographiques**

- [1] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev. 136, B864, (1964).
- [2] W. Kohn, L. Sham, Phys. Rev. 140, A1133, (1965).
- [3] E. Schrödinger. (erste Mitteilung). Ann. Physik 79, (1926) 361.
- [4] E. Schrödinger. The Physical Review, 28, (1926), 1049
- [5] M. Born, J. Oppenheimer, Ann. Phys, 1927, 84,361.
- [6] D.R. Hartree. Proc. Cambridge. Philos. Soc. 24, 328 (1928).
- [7] E. Kaxiras, Atomique and Electronique Structure of Solides, Cambridge Université Pressa, New York, 2003.
- [8] J.D. Patterson, B.C. Bailey, Solide-State Physis, Springer, Berlin, 2007
- [9] J.D. Patterson, B.C. Bailey, Solid-State Physics, Springer, Berlin, 2007
- [10] C. Cohen-Tannoudji, B. Dieu, F. Laloë, Mécanique quantique, Tome II, Hermann, Paris, 1977.
- [11] Douglas R Hartree. The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central feld. part ii. some results and discussion. In Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, volume 24, pages 111-132. Cambridge UnivPress, 1928.
- [12] P.Kiréev, La physique des semiconducteurs. 2e édition, édition Mir, 1975, Moscou.
- [13] V,Fock, Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. Zeitschrift für Physik, 1930. 61(1-2): p. 126-148.
- [14] J,Slater.C., Wave functions in a periodic potential.Physical review, 1937. 51(10): p. 846.
- [15] R.S, Mulliken, J. Chem. Phys., 1955, 23, 1833-1846
- [16] I.Shavitt, "Methods of Electronic Structure Theory" H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York, p189 (1977).
- [17] A. Jugl,"Chimie Quantique Structurale et Elements de Spectroscopie Theorique", (1978).
- [18] L.H. Thomas, Proc. Cambrige Philos. Soc. 23, 542 (1927).
- [19] E. Fermi, Z. Phys. Rev. 53, (1951).

- [20] W. Kohn and L.J. Sham, Phys. Rev. 140 1133 (1965.)
- [21] N. Nebbache, Analyse de la structure électronique et du mode de liaison dans des clusters octaédriques de métaux de transition à l'aide de calculs quantiques, Université Mohamed Khider – Biskra (2013)
- [22] R. Parr. G. and Yang. W. « Density Functional Theory », Oxford University Press, (1989).
- b) Bartolotti. L. J. and Flurchick. K., Rev. Comput. Chem., 7 (1996) 187.
- c) Amant. St., Rev. Comput. Chem., 7 (1996) 217.
- d) Baerends. E. J. et Gritsenko. O. V., J. Phys. Chem., 101 (1997) 5383.
- [23] T, Ziegler. Chem. Rev.91 (1991) 651.
- [24] L. H. Thomas, Proc. Cambridge Phil. Soc. 1927, 23,713.
- [25] E. Fermi, AttidellaAccademiaNazionale dei Lincei, Classe di ScienzeFisiche, Matematiche e Naturali, Rendiconti, 1927, 6,602.
- [26] P. A. M. Dirac, Proc. Cambridge Phil. Soc. 1930, 26,376.
- [27] E. Wigner, Phys. Rev. 1932, 40,749.
- [28] C. F. von Weisacker, Z. Phys. 1935, 96,431.
- [29] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev. B 1964, 136, 864.
- [30] W. Kohn, L. J. Sham, Phys. Rev. A 1965, 140,1133.
- [31] PERDEW, John P., BURKE, Kieron, ET ERNZERHOF, Matthias. Generalized gradient approximation made simple. Physical review letters, 1996, vol. 77, no 18, p. 3865.
- [32] P. Hohenberg. and Kohn. W. Phys. Rev.136 (1964) B846
- [33] W. Kohn et L.J. Sham: Self-consistent equations including exchange and correlation effects. PhysicalReview, 140(4A):A1133, 1965
- [34] S. Dapprich, I. Komaromi, K. S. Byun, K. Morokuma and M. J. Frisch, "A New ONIOM Implementation for the Calculation of Energies, Gradients and Higher

- Derivatives Using Mechanical and Electronic Embedding I.," *Theo. Chem. Act.*, in prep (1998).
- [35] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber and K. Morokuma, *J. Phys. Chem.*, 100 (1996) 19357.
- [36] M. C. Payne, M. P. Teter, D. C. Allan, T. A. Arias, and J. D. J. Joannopoulos, (1992) *Rev. Mod. Phys.* 64.1045.
- [37] E. Wigner, *Phys. Rev.* 46, 1001 (1934).
- [38] D. M. Ceperly and B. J. Alder, *Phys. Rev. Lett.* 45, 566 (1980).
- [39] J. P. Perdew and A. Zunger, *Phys. Rev. B* 23, 5048 (1981).
- [40] L. Hedin and B. Lundqvist, *J. Phys. C* 4, 2064 (1971).
- [41] J. P. Perdew and Y. Wang, *Phys. Rev. B* 45, 13244 (1992).
- [42] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648
- [43] V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, J. Tao, Perdew, J. P., *J. Chem. Phys.* 2003, 119, 12129.
- [44] J. Harris, R. O. J. Jones. F, *Phys. Met. Phys.* 1974, 4, 1170
- [45] J. C. Slater, *J. Chem. Phys.* 36 (1930) 57.
- [46] a) S. F. Boys, *Proc. Roy. Soc. London*, A200, 542 (1950).
- b) S. F. Boys, Bernardi. F, *Molec. Phys.* 19, 553 (1970).
- [47] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules*, *J. Chem. Phys.* (1972), 56, 2257-2261.
- [48] Gaussian03, Revision C.02; M. J. Frisch, G. W. T., H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts,

R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y.

Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S.

Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K.

Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J.

Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L.

Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M.

Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. Pople,  
Gaussian, Inc. Wallingford CT, (2003).

[49] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, « Self-consistent molecular orbital  
Methods. XX. A basis set for correlated wave functions », *J. Chem. Phys.*, (1980) 72, 650-654.

[50] J. Chandrasekhar, J. G. Andrade, P. V. R. Schleyer, « Efficient and Accurate Calculation  
Of Anion Proton Affinities », *J. Am. Chem. Soc.*, (1981), 103, 5609-561.

[51] C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Implicit Solvation Models : Equilibria, Structure, Spectra, and  
Dynamics*, *Chem. Rev.*, 99(8), (1999), 2161,

[52] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Quantum Mechanical Continuum Solvation Models*, *Chem.  
Rev.*, 105, (2005), 2999

[53] K. Baldrige, A. Klamt, *GAMESS/COSMO : First principle implementation of solvent effects  
without outlying charge error*, *J. Chem. Phys.*, 106, (1997), 6622.

[54] L. Onsager, *Electric Moments of Molecules in Liquids*, *J. Am. Chem. Soc.*, 58, (1936), 1486

[55] C. Maurizio, B. Mennucci, J. Pitarch, J. Tomasi, *Correction of cavity-induced errors in  
polarization charges of continuum solvation models*, *J. Comp. Chem.*, 19, (1998), 833.



# **Chapitre III : RESULTATS ET DISCUSSION**

### III.1-Les complexes d'inclusion

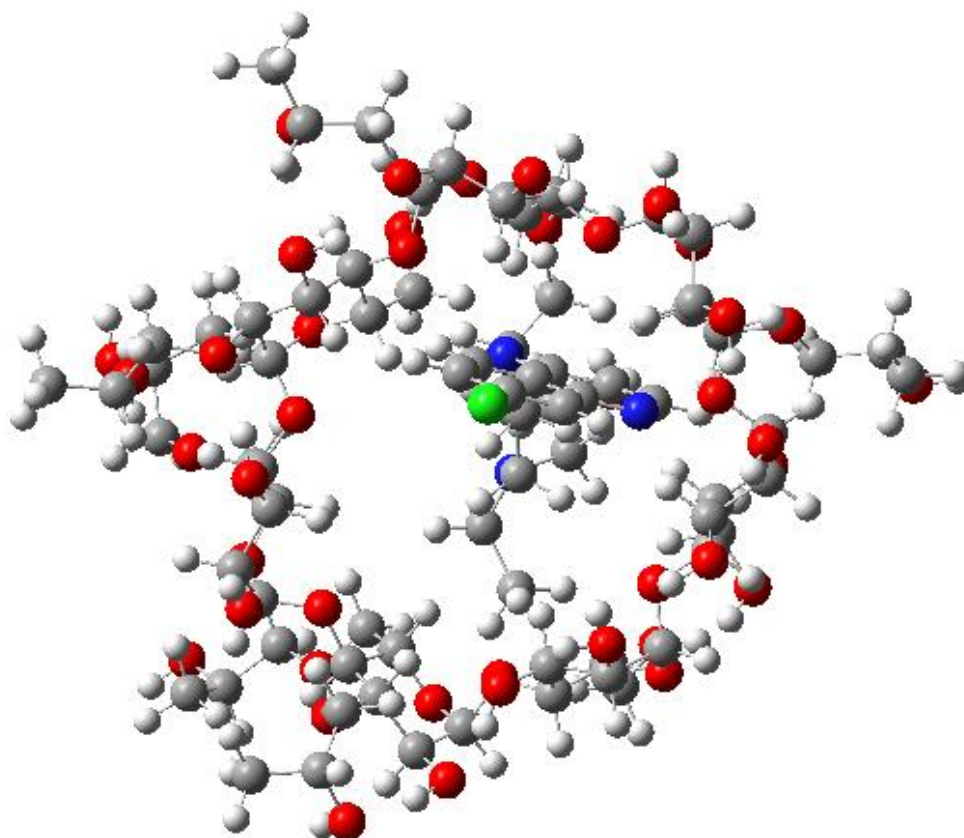
#### III.1.1-Introduction

Récemment plusieurs études théoriques ont été menées sur les complexes d'inclusion des CD [1,2]. L'objectif principal étant la prédiction du processus d'encapsulation d'un nombre important de molécules et l'évaluation des forces motrices impliquées dans la stabilité des systèmes (hôte-invité) formés lors de la complexation. Les méthodes de modélisation moléculaire dédiées à l'étude de ces complexes sont très nombreuses ; elles comprennent les méthodes basées sur la mécanique classique (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire), celles basées sur la mécanique quantique (Hartree-Fock, DFT) et les méthodes hybrides (ONIOM). Généralement la précision des résultats computationnels est confrontée à celle obtenue expérimentalement, où une bonne accordance est confirmée dans presque la majorité des travaux publiés en littérature [3,4].

#### III.1.2- Complexe d'inclusion

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

(La figure 1 III) est un figure représentant le complexe d'inclusion entre une Hydroxypropylcyclodextrines et le hydroxychloroquine [5]



**Figure (III 1):** Complexe d'inclusion entre une Hydroxypropylcyclodextrines et une hydroxychloroquine.

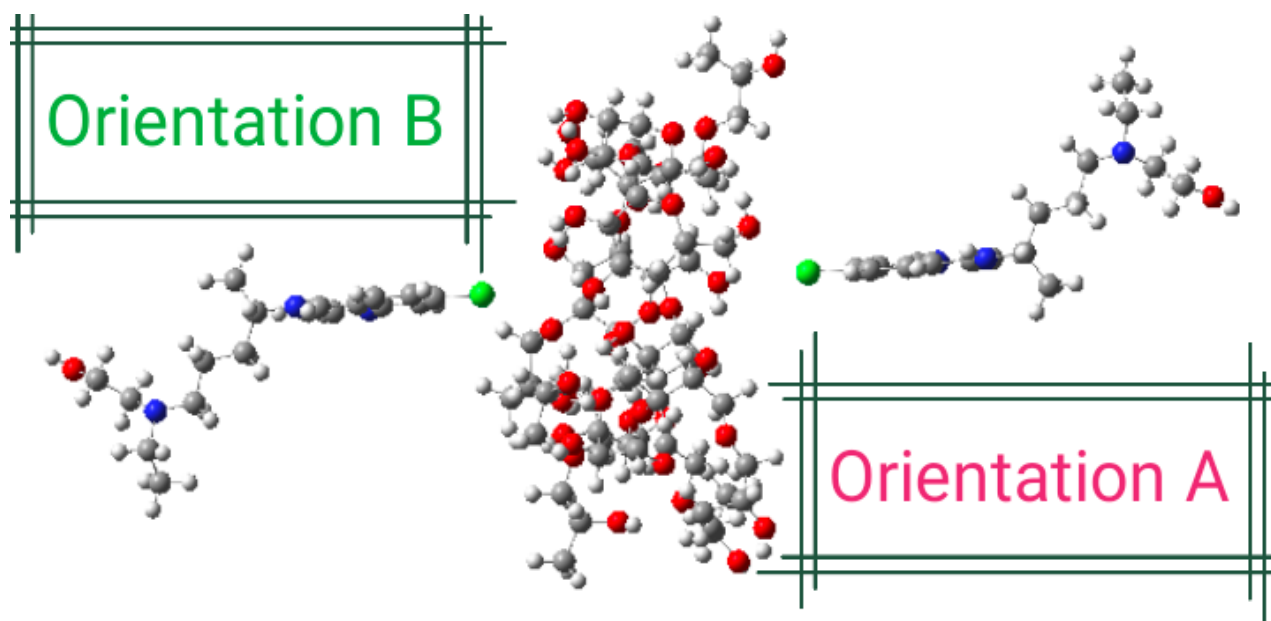
La propriété complexante des cyclodextrines avec des molécules de dimensions inférieures à celles de leurs cavités, est attribuée au caractère amphiphile que présentent ces dernières. Le terme « complexe d'inclusion » a été présenté en 1950 [6].

### III.1.3- Formation de complexes d'inclusion

Cette méthode est basée sur la préparation d'un mélange des cyclodextrines et des principes actifs avec l'ajout d'un solvant approprié, son principe se base sur l'évaporation et la condensation des solvants à l'aide d'un ballon d'évaporation par rotation sous vide afin de récupérer un complexe d'inclusion sous forme d'une poudre [7].

En phase aqueuse, la cavité des cyclodextrines contient des molécules d'eau mais cette situation est énergétiquement peu favorable (interactions polaire-apolaire). Ainsi, un complexe d'inclusion peut être formé facilement par substitution des molécules d'eau par

les molécules invitées. Ces molécules pénètrent dans la cavité par la plus grande ouverture et le côté le plus accessible. La molécule invitée est incluse d'une manière à éloigner sa portion non polaire pour avoir un maximum de contact avec la cavité hydrophobe, et sa partie polaire interagit avec la surface hydrophile de la HP- $\beta$ CD (**figure 2 III**) [8].



**Figure (III 2):** Représentation de la formation de complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée.

Le phénomène de complexation peut faire intervenir une ou plusieurs molécules de Hydroxypropylcyclodextrines pour une ou plusieurs molécules invitées. La stœchiométrie la plus fréquemment rencontrée est de type 1:1 mais d'autres associations peuvent exister avec des stœchiométries plus élevées telles que 2:1 ou 3:1. La stœchiométrie des complexes est déterminée en utilisant la méthode de Job.

Le complexe d'inclusion peut parfois être isolé sous forme d'une substance cristalline. Après dissolution, un équilibre s'établit entre la forme dissociée et associée.

## III.2- Résultats et discussion

### III.2.1- Introduction

Le complexe à l'étude a été synthétisé expérimentalement par Luciana M.A. pinto et ses Collaborateurs [9] où l'identification de la structure géométrique proposée a été mise en

évidence en s'inspirant des données spectrales issues des méthodes spectroscopiques usuelles (spectroscopie de fluorescence, la RMN du proton).

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

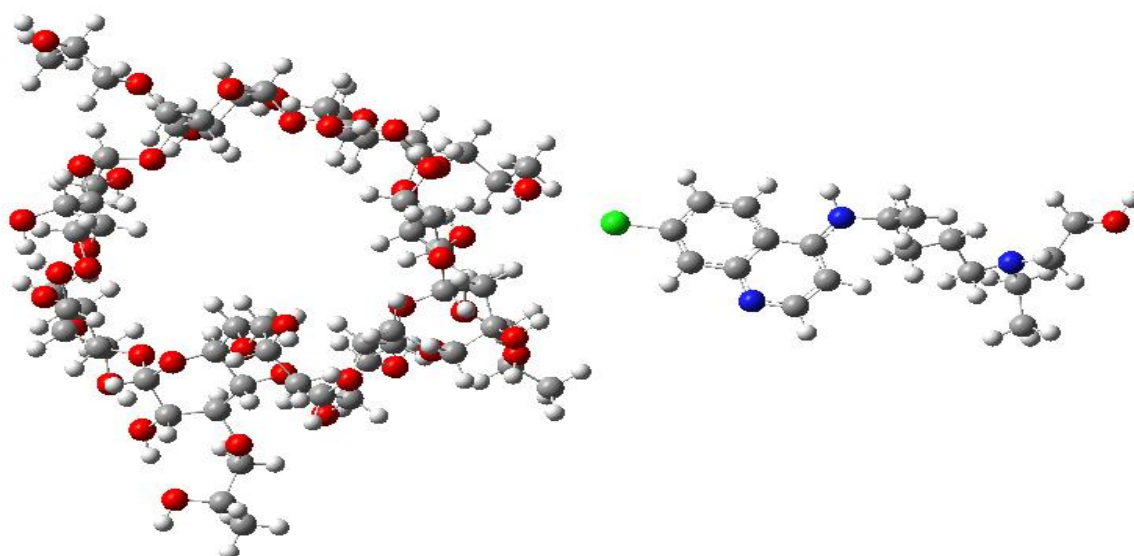
En effet, ces résultats expérimentaux ne peuvent pas expliquer l'origine de cet arrangement structural obtenu, en particulier ils ne permettent pas d'identifier la nature des différentes interactions mutuelles mise en jeu dans la formation du complexe HCQ@HP  $\beta$ -CD.

Nous nous sommes proposé donc, d'envisager une étude théorique de ce complexe HQ/HP  $\beta$ -CD en utilisant principalement des approches basées sur les méthodes usuelles de la chimie quantique (PM6) ainsi que la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) la fonctionnelleb3lyp.

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

### **III.2.2- construction des molécules du départ**

La structure initiale du Hydroxychloroquine a été obtenue en utilisant le programme ChemDraw, la minimisation d'énergie est développée avec la fonctionnelle hybride B3LYP/6-31G(d). Quant à la structure du Hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrine, elle a été extraite du logiciel RCS Ultra [10] en se basant sur les différentes données cristallographiques fournis par les auteurs. Cette structure a ensuite subi une optimisation géométrique en utilisant la même fonctionnelle hybride DFT (B3LYP/6-31G(d)).



**Figure (III 3):** Structures des Hydroxychloroquine et Hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrine.

### III.2.3- méthodologie d'inclusion

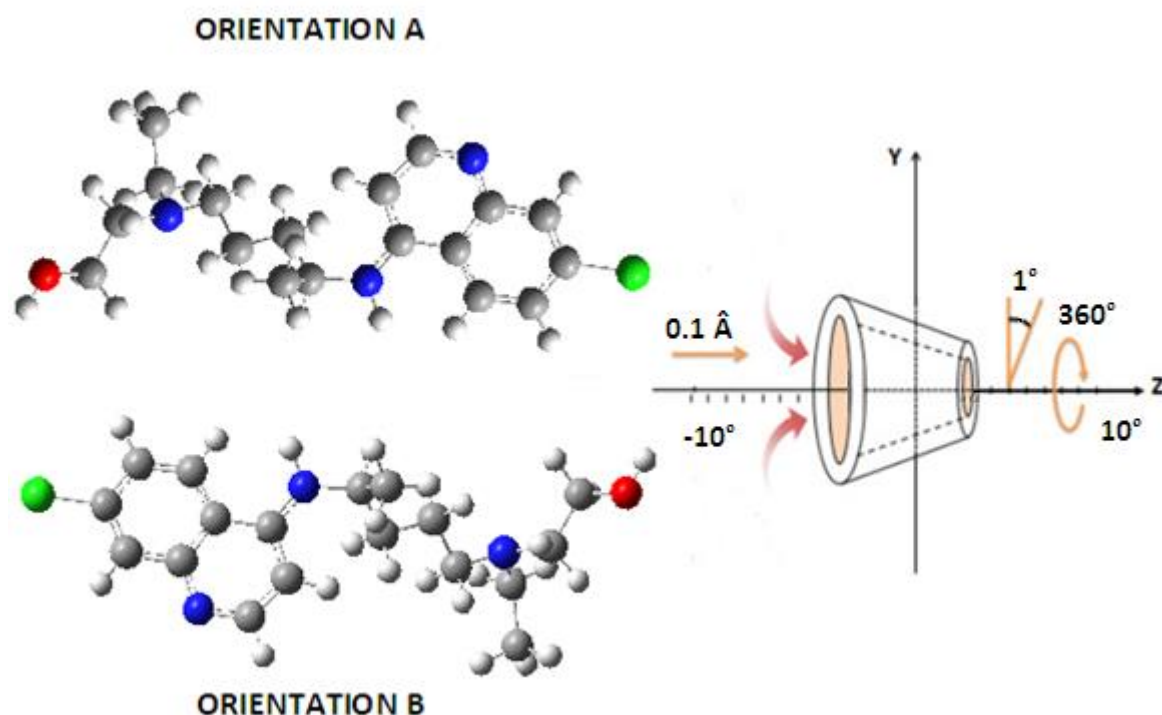
Le processus d'inclusion adopté dans ce travail a été décrit par Liu et collaborateurs [11] dont lequel les oxygènes glycosidiques de la molécule hôte (HP  $\beta$ -CD) sont placés dans le plan XY, leur centre est défini comme le centre d'origine des coordonnées du système Total. Les groupements hydroxyles 2-OH et 3-OH des unités glycosidiques sont placés dans l'espace Z. Le procédé d'inclusion est exécuté en maintenant fixe les coordonnées du HP  $\beta$ -CD et en déplaçant la molécule invitée, placée sur l'axe OZ, par translation. Les différentes positions relatives entre la Hydroxychloroquine et la HP  $\beta$ -CD sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de référence (C) dans la molécule invitée et l'origine des coordonnées du plan équatorial du HP  $\beta$ -CD. Ils existent diverses orientations pour s'introduire dans la cavité du HP  $\beta$ -CD, nous envisageons une inclusion à travers la face secondaire selon les deux modes suivants :

-La fonction Ester est orientée vers le centre de masse du HP  $\beta$ -CD, nommée ORIENTATION A. (4 III)

-La fonction Amine est orientée vers le centre de masse du HP  $\beta$ -CD, nommée ORIENTATION B. (4 III)

La Hydroxychloroquine située à une distance de 10 Å de l'origine des coordonnées cartésiennes, est rapprochée manuellement de la cavité de la HP  $\beta$ -CD tout au long de l'axe OZ, par pas de 0.1 Å jusqu'à le point -10 Å. Pour couvrir tout l'espace conformationnel et

obtenir une première idée de l'orientation la plus stable dans chaque cas, on fait tourner la Hydroxychloroquine autour du même axe OZ par angle de 1° partant de 0° jusqu'au 360°



**Figure (III 4):** Processus d'inclusion de la Hydroxychloroquine dans la HP β-CD

### III.2.4- Méthodologie de calcul d'énergie

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

Dans notre étude, pour quantifier l'interaction entre l'hôte et l'invité dans les géométries optimisées, nous avons évalué l'énergie de complexation ( $E_{compl}$ ) en utilisant les équations suivantes [12], BSSE sont l'erreur de superposition de l'ensemble de base qui élimine l'effet de l'erreur d'incomplétude de l'ensemble de base en employant la méthamphétamine de correction de contreponds

$$E_{complexation} = E_{complex} - (E_{HP\beta-CD} + E_{HCQ}) + BSSE \quad (1 \text{ III})$$

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

D'après la relation (1 III), l'énergie de complexation est définie comme la différence d'énergie entre le complexe optimisé et les énergies de l'hôte et l'invitée isolées, sur leurs conformations optimisées du complexe.

### **III.2.5- Discussion des résultats**

#### **III.2.5.1-La minimisation de l'énergie**

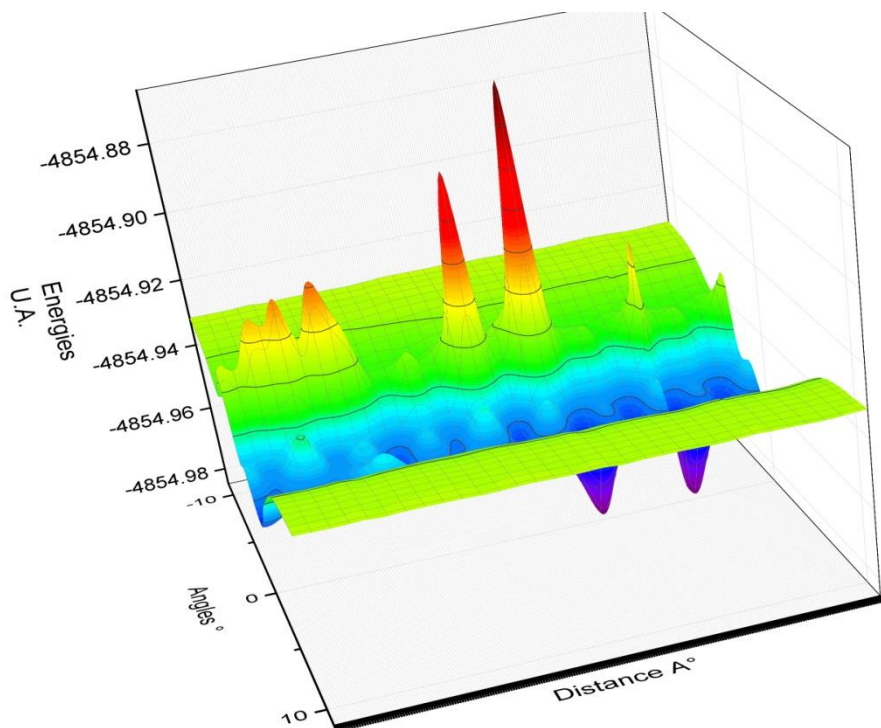
Dans la première partie du travail, tous les complexes d'inclusion obtenus en explorant l'espace conformationnel, sont exposés à une optimisation géométrique noncontrainte en utilisant la méthode DFT.

Le calcul DFT, est un outil puissant dans la recherche conformationnelle des complexes d'inclusion des Cyclodextrines. Cette méthode a montré une grande efficacité dans la modélisation des grands systèmes moléculaires comme il est indiqué dans de nombreuses études décrites dans la littérature [13,14].

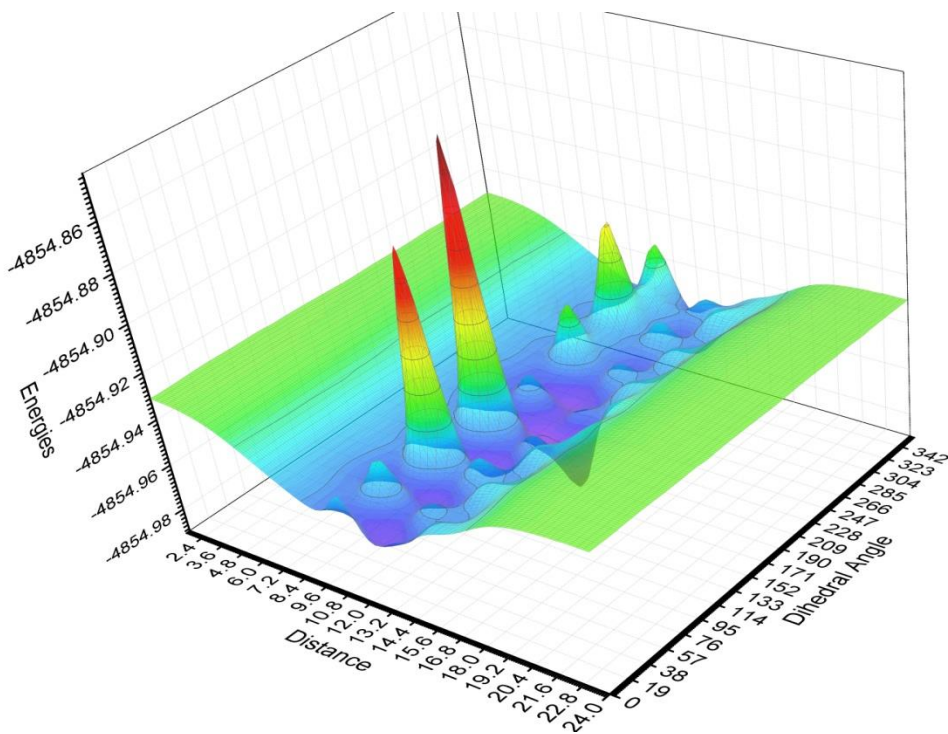
Les profils énergétiques des deux modes d'inclusion sont obtenus à partir du suivi de la distance d'insertion Z en fonction de la variation de l'énergie binding correspondante. Les calculs théoriques génèrent des structures avec des énergies minimales différentes qui sont représentées graphiquement dans la figure (5 III).



orientations A



orientations B



**Figure (III 5):** complexe d'inclusion rotation et translation HCQ/HP  $\beta$ -CD en fonction des positions (Z) selon les deux modes d'insertion.

Evolution de l'énergie binding du complexe d'inclusion HCQ/HP  $\beta$ -CD en

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

**Tableau (1 III):** Calcul E du système, obtenu avec le niveau DFT

Énergies	HCQ isolée	HP $\beta$ -CD isolée	OrientationA	Orientation B
E (a.u)	-1401.237	-5434.088	-6835.330	-6835.340
E (ev)	-38133.35	-147869.121	-185998.890	-185999.152
BSSE	/	/	-0.01755	-0.0151
$E_{complexation}$ (ev)	/	/	-0.154	-0.142

D'une manière générale, la molécule invitée adopte une conformation bien précise après inclusion dans la cavité de la molécule hôte. Ceci est traduit par la valeur  $E_{complexation}$  du complexe B (-0.142 ev) qui est supérieur à celle calculée pour le complexe correspondant au modèle A (-0.154 ev).

### III.2.5.2- Analyse des orbitales frontières HOMO/ LUMO

L'effet d'encapsulation de la molécule invitée à l'intérieur de la cavité du HP  $\beta$ -CD sur les orbitales moléculaires frontières occupées et inoccupées (HOMO-LUMO) peut être un indice d'information pour inspecter le processus de complexation favorisé [15].

**Tableau (2 III):** les valeurs énergétiques des orbitales HOMO et LUMO pour la HCQ, HP  $\beta$ -CD et les complexes (A, B) générées du calcul DFT

Énergies (ev)	HCQ	HP $\beta$ -CD	ORIENTATION A	ORIENTATION B
$E_{HOMO}$	-6.623	-0.36648	-5.613439	-5.594935
$E_{LUMO}$	-3.415	0.01779	-1.176077	-1.164648
$E_{HOMO-LUMO}$	-3.207	-0.388	-4.437362	-4.430287

La diminution de l'écart énergétique  $E_{HOMO-LUMO}$  dans chaque modèle explique

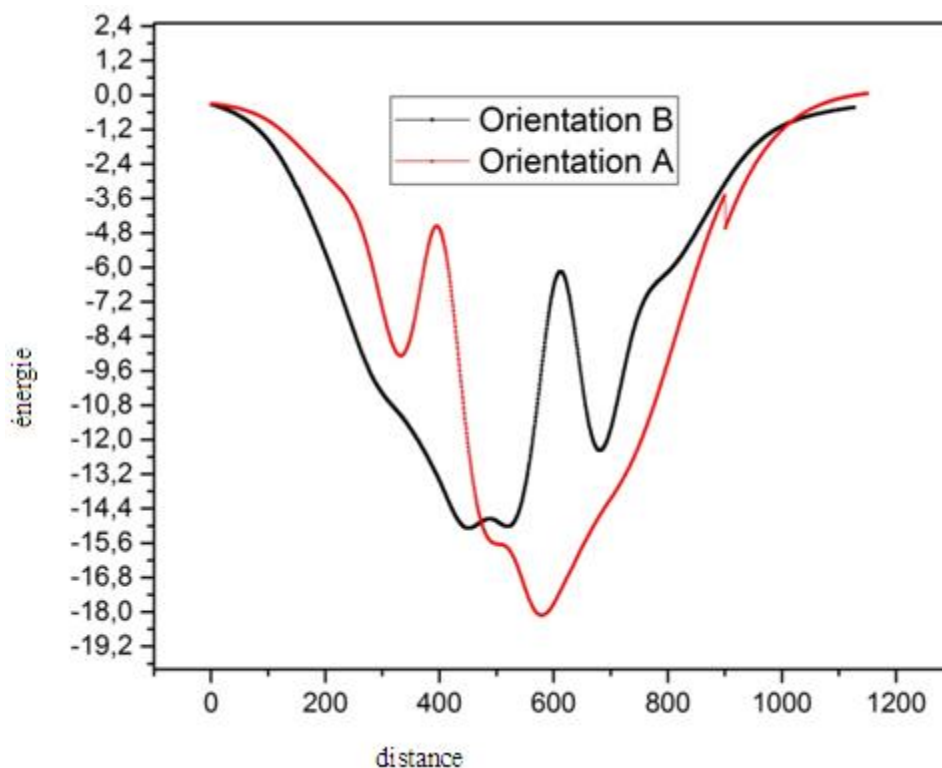
Qu'un transfert de charge intermoléculaire a été effectué au sein du système moléculaire

Étude. Pour l'ORIENTATION B, les orbitales frontières HOMO/LUMO se situent respectivement vers (-5.594935/-1.164648) eV avec une différence d'énergie  $E_{\text{HOMO-LUMO}}$  de l'ordre de -4.430 eV. Tandis que les résultats issus du ORIENTATION A, en phase liquide, fournissent une différence d'énergie entre les deux orbitales frontières ( $E_{\text{HOMO-LUMO}}$ ) égale à -4.437 eV.

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

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

Afin de visualiser la contribution des orbitales HOMO et LUMO, ces dernières ont été représentées sous forme de surfaces pour la molécule invitée et les deux complexes A et B. Figure (III 6):



**Figure (III 6):** Les orbitales frontières HOMO/LUMO des ORIENTATIONS (A, B) et HCQ issues du calcul DFT

L'analyse conformationnelle réalisée au moyen de la méthode de mécanique quantique DFT, fournit deux structures géométriques, identifiées comme les conformères les plus stables énergétiquement. La majorité des structures optimisées présentent des valeurs énergétiques négatives comprises dans l'intervalle [-18.1, -14.6] kcal/mole. Ce qui démontre la disponibilité de la molécule hôte à former des complexes stables thermodynamiquement. Egalement nous constatons, d'après les profils énergétiques obtenus, que les deux ORIENTATIONS de pénétrations envisagées dans cette étude génèrent, chacune un minimum énergétique localisé au point (580) Å et (450) Å respectivement pour le ORIENTATION A et B. les positions (-18.1 et -14.6) Å montre bien que l'inclusion du HCQ à l'intérieure de la cavité hydrophobe du HP  $\beta$ -CD est presque totale

### III.2.6- Analyse NBO

La contribution des liaisons hydrogènes dans la stabilité du complexe et justifier l'avantage de la méthode DFT.

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

.Les paramètres NBO des principales interactions donneur-accepteur, détectées dans les ORIENTATIONS (A, B) sont illustrés dans le tableau (III 3). Les interactions de plus courte distance interatomique présentent des valeurs énergétiques E(2) (kcal/mol) plus Grande

**Tableau (III 3) :** Energie de stabilisation E(2) en (kcal/mol), des interactions donneur-accepteur obtenues avec le niveau de théorie DFT/6-31G (d), dans les ORIENTATIONS (A, B).

ORIENTATION A			ORIENTATION B		
Orbitale donneuse d'électron	Orbitale acceptrice d'électron	E (2)	Orbitale donneuse d'électron	Orbitale acceptrice d'électron	E (2)
LP (2) O <sub>97</sub>	$\sigma^*$ O <sub>73</sub> -----H <sub>165</sub>	19.69	LP (2) O <sub>97</sub>	$\sigma^*$ O <sub>73</sub> -----H <sub>165</sub>	20.66
LP (1) O <sub>97</sub>	$\sigma^*$ C <sub>98</sub> -----H <sub>200</sub>	0.63	LP (1) O <sub>97</sub>	$\sigma^*$ C <sub>96</sub> -----H <sub>198</sub>	2.61
LP (2) O <sub>53</sub>	$\sigma^*$ O <sub>59</sub> -----H <sub>159</sub>	14.22	LP (2) O <sub>73</sub>	$\sigma^*$ O <sub>44</sub> -----H <sub>152</sub>	17.51
LP (1) O <sub>53</sub>	$\sigma^*$ C <sub>14</sub> -----H <sub>117</sub>	1.35	LP (1) O <sub>73</sub>	$\sigma^*$ O <sub>44</sub> -----H <sub>152</sub>	1.72
LP (2) O <sub>48</sub>	$\sigma^*$ O <sub>54</sub> -----H <sub>158</sub>	13.79	LP (2) O <sub>58</sub>	$\sigma^*$ O <sub>64</sub> -----H <sub>161</sub>	13.28
LP (1) O <sub>48</sub>	$\sigma^*$ C <sub>8</sub> -----H <sub>110</sub>	1.90	LP (1) O <sub>58</sub>	$\sigma^*$ O <sub>64</sub> -----H <sub>161</sub>	5.04
LP (2) O <sub>73</sub>	$\sigma^*$ O <sub>44</sub> -----H <sub>152</sub>	10.99	LP (1) O <sub>63</sub>	$\sigma^*$ O <sub>69</sub> -----H <sub>164</sub>	11.67
LP (1) O <sub>73</sub>	$\sigma^*$ O <sub>44</sub> -----H <sub>152</sub>	2.98	LP (2) O <sub>63</sub>	$\sigma^*$ C <sub>80</sub> -----H <sub>171</sub>	2.05
LP (2) O <sub>61</sub>	$\sigma^*$ O <sub>67</sub> -----H <sub>162</sub>	9.24	LP (2) O <sub>53</sub>	$\sigma^*$ O <sub>59</sub> -----H <sub>159</sub>	11.19
LP (1) O <sub>61</sub>	$\sigma^*$ C <sub>23</sub> -----H <sub>127</sub>	2.27	LP (1) O <sub>53</sub>	$\sigma^*$ C <sub>14</sub> -----H <sub>117</sub>	0.71

Similairement aux résultats NBO, l'orbitale ( $\sigma^*$ O<sub>97</sub>-----H<sub>165</sub>) et ( $\sigma^*$ O<sub>97</sub>-----H<sub>198</sub>) du ORIENTATION B pour laquelle une densité de charge électronique importante a été observée, subi un transfert de charge avec l'orbitale anti-liante  $\sigma^*$  (O<sub>73</sub>-H<sub>165</sub>) et ( $\sigma^*$ C<sub>96</sub>-----H<sub>198</sub>) du groupement hydroxyle primaire de la HP  $\beta$ -CD. Les énergies de stabilisation Correspondantes E (2) ont été estimées vers 20.66 et 2.61 kcal / mol

En outre, dans le cas du ORIENTATION A, les orbitales des doublets non liants de L'atome O<sub>97</sub> réagissent avec l'orbitale anti-liante  $\sigma^*$  (O<sub>73</sub>-----H<sub>165</sub>) et  $\sigma^*$  (C<sub>98</sub>-----H<sub>200</sub>), Et montrent une Énergie plus petites (19.69 et 0.63) kcal / mol

Enfin, on remarque que la stabilité du ORIENTATION A est principalement due au transfert de charge total plus élevé qui s'est produit entre les paires électroniques non liantes des différentes orbitales donneuses de l'invitée et les orbitales anti-liantes de la Molécule réceptrice.

**Références bibliographiques**

- [1]. L.Liu., Guo, Q. X., J. Incl. Phenom.Macrocycl.Chem, 2004, 50, 95.
- [2]. P.José., Carrasco, C., den-Haan, H., Pea-Garca, J., Contreras-Garcia, J., Pérez-Sunchez, H. Chem., 2016, 1077, 65.
- [3]. S, Siva., Nayaki, S.K., Rajendiran, N., J. Mol. Struct. 2014, 1067, 252.[57]. Di Marino, A.Mendicuti, F. J. Incl. Phenom.Macrocycl. Chem, 2007, 57,97.
- [4]. D.J, Barbiric., Castro, E.A, de Rossi. , J. Mol. Struct. (Theochem), 2000, 532, 171
- [5] W. L. Hinze, “Applications of cyclodextrins in chromatographic separations and purification methods”, J .Michigan State vol. 10, no. 2. (1981).
- [6]. F, Cramer., “Einchlussverbindungen “, Springer, Berlin, 1954.
- [7] M. Sauceau E. Rodier, and J. Fages, “Preparation of inclusion complex of piroxicam with cyclodextrin by using supercritical carbon dioxide,” J. Supercrit. Fluids, vol. 47, no. 2, pp. 326–332,(2008).
- [8] J. Szejtli, Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry, Chemical Review, 1998, 98, 1743-1753
- [9]. L, Pinto.M.A. Fraceto, L.F., Santana, M.H.A., Pertinhez, T.A., Junior, S.O., De Paula, E., J. Pharm. Biomed. Anal.2005,39, 956.
- [10]. ChemBio3D Ultra (version 13.0, Cambridge software)
- [11]. L,Liu. Guo, Q.X. , J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., 2004, 50, 50.
- [12]. D,Barbiric.J., Castro, E.A, de Rossi. , J. Mol. Struct. (Theochem), 2000, 532, 171.
- [13]. N, Lachi., Khatmi, D.E., Djemil, R., Comptes Rend. Chim,2014, 17, 1169.
- [14]. F,Suliman.E.O., Elbashir, A.A., J. Mol. Struct., 2012, 1019,43.
- [15]. N, Rajendiran, Jenita, M, J. Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc, 2015, A136, 1349.

# **CONCLUSION GENERALE**

### Conclusion Generale

Au cours de ce travail de thèse, nous avons envisagé une étude computationnelle du complexe d'inclusion HCQ /HP  $\beta$ -CD. a été effectué en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec la fonctionnelle hybride B3LYP et la base étendu 6-311G(d). Les effets de solvant ont été pris en compte dans les calculs en phase aqueuse avec le modèle de solvation SMD et les analyses (FOM, NBO et BSSE) nous a permis d'identifier la structure électronique et la géométrie du complexe le plus probable, pour lequel nous avons constaté que les changements substantiels structuraux de la molécule invitée sont à l'origine des interactions mutuelles formées entre l'hôte et l'invitée. La recherche conformationnelle menée avec la méthode semi empirique PM6, a fournie deux structures géométriques, identifiées comme les conformères les plus stables énergétiquement. Le valeur négative calculé  $\Delta E$  accompagnant la complexation du Hydroxychloroquine dans la cavité du Hydroxypropyl  $\beta$ -Cyclodextrine, reflètent un processus exothermique et spontané du phénomène d'inclusion pour l'ORIENTATION A.



## Résumé

Dans ce travail, la structure et la stabilité du complexe d'inclusion formé par la Hydroxychloroquine (HCQ) et la hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrine (PH  $\beta$ -CD) ont été étudiées théoriquement en mettant à profit les différentes méthodes de calculs computationnels.

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

Ces conformères ont été exposés par la suite à une optimisation géométrique complète en utilisant que fonctionnelles de la DFT : B3LYP. Les résultats ont confirmé que le modèle B, dans lequel le groupement amine est situé du côté de la face primaire du HP  $\beta$ -CD, comme étant le complexe le plus stable. Ensuite, la grande stabilité du ORIENTATION A par rapport au ORIENTATION B, a été confirmée par

Des analyses NBO et BSSE. Celles-ci ont permis d'identifier les principales interactions régissant la réactivité de la HCQ dans la cavité hydrophobe du HP  $\beta$ -CD.

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

**Mots clés:** Hydroxychloroquine (HCQ / hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrine (PH  $\beta$ -CD); Liaison hydrogène; DFT; BSSE; NBO; GIAO.

## المخلص

في هذا العمل، تمت دراسة بنية واستقرار مركب التضمين المكون من Hydroxychloroquine (HCQ) و hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrin (PH  $\beta$ -CD) نظريًا من خلال الاستفادة من طرق الحساب الحسابية المختلفة. حدد البحث التوافقي المستند إلى طريقة PM6 اثنين من هياكل الطاقة الدنيا: الاتجاه A والتوجيه B.

تم تعريض هذه المطابقات لاحقًا لتحسين هندسي كامل باستخدام الوظائف الوظيفية لـ DFT: B3LYP. أكدت النتائج أن النموذج B ، الذي توجد فيه مجموعة الأمين على جانب الوجه الأساسي للقرص المضغوط HP  $\beta$ -CD ، باعتباره الأكثر تعقيدًا ثباتًا ، ثم ، كان الثبات الكبير لـ ORIENTATION A مقارنةً بـ ORIENTATION B ، موكد بواسطة

تحليلات البنك الوطني العماني و BSSE. جعلت هذه من الممكن تحديد التفاعلات الرئيسية التي تحكم تفاعل HCQ في التجويف الكارهة للماء من HP  $\beta$ -CD.

أخيرًا ، تم تحليل ثوابت التدرج المغناطيسي النووي الخواص  $^1H$  الناتجة عن حساب GIAO ثم مقارنتها بالبيانات التجريبية المتاحة. **الكلمات الدالة:** هيدروكسي كلوروكوين (HCQ) — هيدروكسي بروبييل بيتا- سيكلودكسترين (PH  $\beta$ -CD) — رابطة هيدروجينية , GIAO-NBO—DFT,BSSE

## Abstract

In this work, the structure and stability of the inclusion complex formed by Hydroxychloroquine (HCQ) and hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrin (PH  $\beta$ -CD) were theoretically studied by taking advantage of the different computational calculation methods. Conformational research based on the PM6 method has identified two minimum energy structures: ORIENTATION A and ORIENTATION B.

These conformers were subsequently exposed to a complete geometric optimization using the functional ones of the DFT: B3LYP. The results confirmed that the model B, in which the amine group is located on the side of the primary face of the HP  $\beta$ -CD, as being the most stable complex. Then, the great stability of ORIENTATION A compared to ORIENTATION B, has been confirmed by NBO and BSSE analyzes. These made it possible to identify the main interactions governing the reactivity of HCQ in the hydrophobic cavity of HP  $\beta$ -CD.

Finally, the isotropic  $^1H$  nuclear magnetic shielding constants generated by the GIAO calculation were analyzed and then compared with the available experimental data.

**Keywords:** Hydroxychloroquine (HCQ) / hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrin (PH  $\beta$ -CD); Hydrogen bond; DFT; BSSE; NBO; GIAO