



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ Dr MOULAY TAHAR De SAÏDA

Faculté des Sciences

Département de Physique

MEMOIRE

Présenté par

LitimKhadidja

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Physique (**Spectroscopie moléculaire**)

Thème

Etude théorique d'une activité anti-cancer

Soutenu le 12/06/2016 devant le jury composé de :

Présidente	<i>Hachemaoui Malika</i>	<i>Maitre de Conférences</i>	<i>Université de Saida</i>
Examinatrice	<i>Yahia-Cherif Fatima</i>	<i>Maitre-Assistant -A</i>	<i>Université de Saida</i>
Examineur	<i>Nom et Prénom</i>	<i>Maitre-Assistant -A</i>	<i>Université de Saida</i>
Rapporteur	<i>Guendouzi Abdelkrim</i>	<i>Maitre de Conférences</i>	<i>Université de Saida</i>

Année universitaire 2015/2016

REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord, exprimer ma reconnaissance envers monsieur le docteur **Guendouzi Abdelkrim**, maitre de conférences à l'université de Saida, rapporteur de mon mémoire de Master, pour la patience avec laquelle il m'a initié à la recherche dans le domaine de la modélisation moléculaire. Je le remercie d'avoir su me guider sans jamais s'imposer, de m'avoir toujours poussé à comprendre et mieux appréhender les problématiques rencontrées au cours de la préparation de ce mémoire. Je présente mes sincères remerciements à madame **Hachemaoui Malika maitre de conférences** à l'université de **Saida**, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury.

Mes remerciements vont également au monsieur **Hadji Djebar** et madame **Yahia Cherif Fatima** maitre-assistant à l'université de Saida d'avoir accepté de juger ce travail et d'être les examinateurs scientifiques de ce mémoire.

Je remercie vivement mes amis, ma famille et mes collègues.

Table des Matières

REMERCIEMENTS.....	1
INTRODUCTION GENERALE.....	4
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES CYCLODEXTRINES ET METHODES UTILISEES POUR ETUDIER CES MOLECULES	5
1.1 Introduction	6
1.2 Structure des cyclodextrines.....	6
1.3 Propriétés complexantes CDs.....	8
1.3.1 Structure du complexe	8
1.3.2 Effets du complexe.....	9
1.3.2.1 Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.....	10
1.4.1 Applications des cyclodextrines.....	10
1.4.1.1 Industrie pharmaceutique	11
1.4.1.2 Industrie cosmétique, alimentaire.....	11
1.4.1.3 Industrie chimique et agricole	12
1.4.1.4 Environnement	12
1.4.1.5 Catalyse	13
1.4.1.6 Analyse	13
1.4.1.7 Textile	14
Bibliographie.....	15
CHAPITRE II : LES METHODES DE LA CHIMIE QUANTIQUE.....	17
2.1 Notions de chimie quantique	18
2.1.1 L'approximation de Born-Oppenheimer	18
2.1.2 L'approximation d'Orbitales Moléculaires	19
2.2 La Méthode Variationnelle.....	20
2.3 La Méthode Hartree-Fock(HF).....	20
2.3.1 Approximation du champ moyen de Hartree	20
2.3.2 Équations de Hartree-Fock	21
2.3.3 L'approximation C.L.O.A.	22
2.3.4 La procédure SCF	23
2.4 Méthodes Post-SCF	23
2.5 La Théorie des Perturbations.....	24
2.6 Énergie de Corrélation : Méthode de Møller Plesset :	24
2.7 La Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	25
2.7.1 Théorèmes de Hohenberg et Kohn.....	26
2.7.1.2 Second théorème de Hohenberg et Kohn	28

2.7.2 Les équations de Kohn-Sham	28
2.7.3 Expression du terme d'échange et de corrélation Exc	29
2.7.4 Nomenclature des fonctionnelles.....	32
2.7.5 Fonctionnelle hybride B3LYP	33
2.7.6 Résolution pratique : procédé autocohérent	33
2.8 Les fonctions pour la description des orbitales atomiques	35
2.8.2 Les fonctions de type gaussien.....	36
2.8.3 Les ensembles de base du type $n - i jG$ et $n - i jkG$	38
2.8.4 Les fonctions diffuses	38
2.8.5 Les fonctions de polarisation	38
Bibliographie.....	40
CHAPITRE III : RESULTATS & DISCUSSIONS	43
3.1 Construction du modèle.....	44
3-2 Analyse des résultats.....	48
3-2-1-Résultats de la mécanique moléculaire.....	48
3-2-Résultats du traitement semi-empirique PM6	51
3-3-Résultats du traitement DFT	53
Bibliographie.....	55
CONCLUSION GENERALE.....	56

INTRODUCTION GENERALE

Les cyclodextrines sont des molécules intéressantes dans le domaine de la Technologie Pharmaceutique vu leur capacité à former des complexes avec des molécules peu hydrosolubles. Elles sont notamment utilisées pour favoriser la solubilité de substances actives insolubles en milieu aqueux, pour augmenter leur biodisponibilité, pour améliorer dans certains cas la stabilité (de molécules ou de formulations), pour diminuer des effets indésirables ainsi que pour leurs propriétés promotrices d'absorption. Etant donné que de nombreux travaux existent, leur utilité comme excipient n'est plus à démontrer. Au niveau cellulaire, l'interaction des cyclodextrines avec les constituants lipophiles membranaires semble expliquer la cytotoxicité de certains dérivés. L'extraction du thymol et carvacrol à partir des microdomaines membranaires que sont les radeaux lipidiques ou les cavéoles est mise à profit pour l'étude des fonctions cellulaires qui y sont associées. On considère maintenant que la modulation des taux de thymol et carvacrol via l'utilisation de cyclodextrines pourrait être mise à profit pour traiter des maladies ou infections impliquant ces microdomaines d'où leur intérêt thérapeutique potentiel' le cancer'.

Le but de nos travaux est d'étudier les interactions de différentes cyclodextrines avec les constituants (principalement le thymol et le carvacrol) pour mieux comprendre les conséquences de ces interactions au niveau cellulaire.

Le travail présenté dans ce manuscrit est divisé en trois chapitres :

Le premier chapitre présente des généralités sur les diverses cyclodextrines.

Dans le second chapitre, nous présenterons brièvement les différentes méthodes de la chimie quantique,

Les résultats seront présentés et analysés dans le troisième chapitre, qui sont englobent les résultats et discussions pour les deux applications effectuées.

Une conclusion et des perspectives clôtureront notre manuscrit.

CHAPITRE I :

GENERALITES SUR LES CYCLODEXTRINES ET METHODES UTILISEES POUR ETUDIER CES MOLECULES

1.1 Introduction

Du Big bang à l'homme, des particules élémentaires au vivant, l'univers tel que nous le percevons est sous-tendu dans son ensemble par les lois qui régissent la matière. Particules subatomiques s'agréant en atomes, atomes formant des molécules se rassemblant en constructions supramoléculaires [1], puis en cellules, et enfin en organismes vivants : telle est la longue chaîne de l'élémentaire au complexe que nous découvrons peu à peu. La chimie moléculaire a commencé avec la synthèse de l'urée par Wöhler en 1828 cette chimie repose en quelque sorte sur les liaisons fortes, appelées "covalentes", qui connectent entre eux les atomes formant des molécules. Ainsi, au-delà de la chimie moléculaire, existe-t-il un domaine appelé chimie supramoléculaire avec des associations de deux ou plusieurs espèces chimiques, des complexes et des liaisons intermoléculaires. Ces molécules sont capables de former des complexes moléculaires. Parmi les molécules qui peuvent jouer ces rôles, on peut citer les éthers couronnes, les clathrates, les zéolithes, les porphyrines, les cryptates, les cyclophanes et enfin, celles qui feront l'objet de notre étude les cyclodextrines.

1.2 Structure des cyclodextrines

Les cyclodextrines (CDs) sont des oligosaccharides cycliques, issus de la dégradation enzymatique de l'amidon, constitués par l'assemblage de 6 à 12 motifs de glucose reliés par des liaisons α -1,4. Ces molécules ont une forme torique tronconique [2]. De façon très schématique, on peut représenter ces composés sous forme de godet, d'abat-jour (figure 1). Grâce à la conformation C_1 de l'unité glucopyranose, tous les groupes hydroxyles secondaires sont situés sur un des deux bords du godet, tandis que tous les hydroxyles primaires sont sur l'autre bord. En réalité, le godet est un cylindre ou plus exactement un cylindre conique.

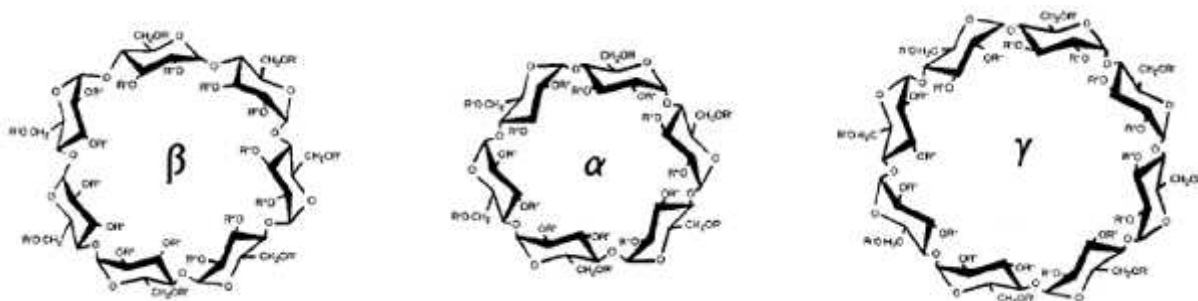


Figure 1 : Représentation schématique des CDs

Les paires d'électrons non liés des ponts glucosidiques de l'oxygène sont orientées sur l'intérieur de la cavité, produisant une densité électronique élevée ce qui permet aux

cyclodextrines d'avoir des propriétés basiques (selon Lewis). Dans la molécule cyclodextrine, une ceinture secondaire complète est constituée par ces liaisons d'hydrogène, de sorte que la CD aura une structure plutôt rigide et ceci explique probablement que la CD a la plus basse solubilité de toutes les CDs.

Les protons H₃ et H₅ sont situés à l'intérieur du cône, alors que les protons H₁, H₂, et H₄ sont dirigés vers l'extérieur. Grâce à cette structure amphiphile, la cyclodextrine est soluble dans l'eau et possède une cavité interne hydrophobe [3]. Le tableau 1 donne les inscriptions dans les collèges locaux, 2005 dimensions et quelques caractéristiques des cyclodextrines α , β et γ [4].

Tableau 1 : Caractéristiques des 3 principales CDs.

Caractéristiques	CD α	CD β	CD γ
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Diamètre de la cavité (Å)	4.7-5.2	6.0-6.4	7.5-8.3
Hauteur du tore (Å)	7.9-8.0	7.9-8.0	7.9-8.0
Diamètre de la périphérie (Å)	14.2-15.0	15.0-15.8	17.1-17.9
Volume approximatif de la cavité (Å ³)	174	262	427
Solubilité dans l'eau à 25°C (g/100ml)	14.5	1.85	23.2
Nombre de molécules d'eau retenues dans la cavité	6-7.6	11-12	13.3-17

Les cyclodextrines ne sont pas toxiques, elles s'hydrolysent lentement dans l'organisme pour libérer des unités glucoses. L'administration orale de cyclodextrine à des rats ou à des chiens n'est pas toxique si elle ne dépasse pas 3% de la ration alimentaire journalière. Chez l'homme, la prise journalière ne doit pas excéder 2g. La propriété la plus remarquable des cyclodextrine découlant de la structure macrocyclique et de la distribution spécifique des différents groupements fonctionnels le long des surfaces interne (hydrophobe) et externe (hydrophile), sont qu'elles peuvent se combiner avec des molécules très diverses, pour donner des complexes d'inclusion de type hôte – invité « host-guets »

1.3 Propriétés complexantes CDs

Les cyclodextrines peuvent être considérées comme des capsules vides de taille variable (Tableau 1) pouvant accueillir des molécules. Le terme "composé d'inclusion" a été présenté en 1950 [5], il y a encore quelques autres noms utilisés dans la littérature, telles que l'additif, le clathrate, le cryptate. Lors de la formation du complexe d'inclusion, il n'y a aucune liaison covalente qui se forme l'équilibre entre les constituants du complexe en solution est caractérisé par la constante d'équilibre (entre les deux phénomènes association-dissociation). La détermination de cette constante d'équilibre fait l'objet de nombreuses publications dans la littérature car elle donne une idée sur la stabilité du complexe.

Les interactions mises en œuvre entre l'hôte et l'invité peuvent être de différentes natures, comme des interactions coulombiennes, dipolaires, de Van der Waals ou de liaison hydrogène[6]. Par contre si l'invité interagit avec l'hôte à l'extérieur de la cavité, on parle plutôt de complexe d'association. Les cyclodextrines sont des molécules hôtes, appelées aussi molécules "cages" ou molécules "refuges", elles peuvent accueillir partiellement ou entièrement un très grand nombre de substrats.

Les molécules complexées sont très variées, allant des réactifs polaires comme les acides ou les amines, jusqu'aux hydrocarbures aliphatiques et aromatiques, en passant par les ions et les halogénures.

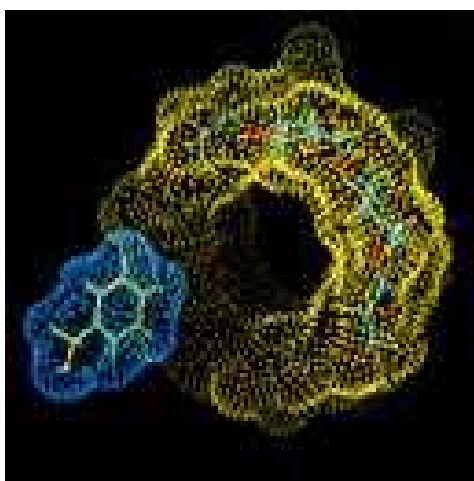


Figure 2 : Schéma de l'inclusion d'une molécule dans la cavité hydrophobe de cyclodextrine (Frömming and Szejtli : Cyclodextrins in Pharmacy, Kluwer Acad. Presse, Dordrecht, 1994)

1.3.1 Structure du complexe

Le mécanisme de formation du complexe n'est régi essentiellement que par un facteur géométrique : le substrat doit avoir une taille compatible avec la cavité de la cyclodextrine. En effet, des molécules trop grosses pour pénétrer même partiellement, dans la cavité de cyclodextrine ne pourront pas former de complexes stables. Il en est de même pour des molécules trop petites, qui pourront pénétrer dans la cavité, mais les interactions entre ces dernières et la cavité seront trop faibles pour les maintenir à l'intérieur et par conséquent elles en sortiront très rapidement. Meier et al [7] ont étudié l'influence de la taille de la cavité des CDs (α , β , γ) sur l'inclusion de l'anion decanoate (C_{10}), et ils ont constaté que la constante d'association du complexe C_{10}^- - CD est 10 fois plus grande que celle de C_{10}^- - β -CD. Il faut donc une certaine proximité de la molécule invitée pour former un complexe d'inclusion stable avec la cavité de la molécule hôte.

A titre d'exemple, le naphthalène est trop volumineux pour l' α -cyclodextrine, mais forme un complexe stable avec la β -cyclodextrine. L'anthracène ne peut pénétrer que dans la γ -cyclodextrine. Les complexes d'inclusion les plus fréquents sont de type 1 :1. C'est-à-dire qu'à une molécule de cyclodextrine correspond une molécule invitée. Si une molécule est trop volumineuse pour s'infiltrer entièrement au sein de la cavité, son autre extrémité laissée libre, peut alors à son tour être encapsulée par une autre molécule de cyclodextrine. On aboutit dans ce cas à la formation d'un complexe de type 2 :1[8]. La littérature est riche en exemples de complexes de type 2 :2 [9], 3 :1[10], 3 :2[11] ou 4 :5[12]. Il est également possible que ce soit une même molécule de cyclodextrine qui interagisse avec plusieurs molécules pour former des complexes 1 :2[13] ou 1 :3[14].

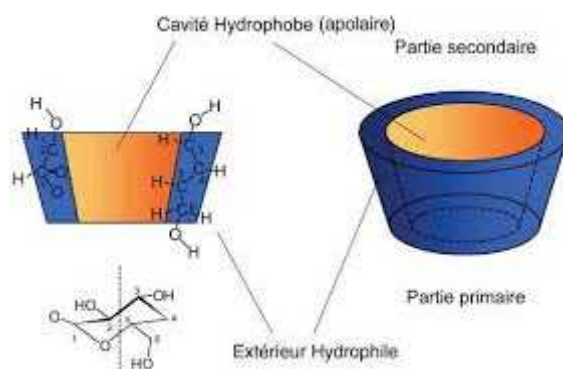


Figure 3 : Schéma de complexe 1 :1.

1.3.2 Effets du complexe

La complexation d'une molécule peut influencer sur ses propriétés. Tout d'abord au niveau de sa solubilité, la formation d'un complexe permet de solubiliser certaines molécules en milieu aqueux. Pour des molécules instables, la complexation de la molécule invitée permet de la protéger et la stabiliser. Mais, on peut observer aussi le phénomène inverse où la CD se comporte comme une enzyme et va accélérer diverses réactions avec la molécule complexée. Les changements des propriétés de la molécule complexée vont avoir pour conséquence de modifier le comportement de celle-ci lors des différentes études analytiques : maximum d'absorption en spectre UV, mobilité en chromatographie, déplacement chimique en RMN, etc.....Ces différences de comportement permettront de mettre en évidence ces complexes et de les étudier. L'invité initialement hydrophobe (libre : sans complexation), devient hydrophile (sous la forme complexées), donc sa mobilité chromatographique est également modification de l'environnement de la molécule incluse. En effet, la molécule invitée passe d'un environnement polaire (eau, DMSO, DMF. . .) à un environnement hydrophobe (intérieur de la cavité).

1.3.2.1 Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique permettant d'étudier les noyaux atomiques possédant des propriétés magnétiques (*spin-actifs*) dans un champ magnétique extérieur puissant (^1H , ^{13}C , ...). Etant donné que l'environnement électronique des noyaux influence le champ magnétique perçu par ces noyaux, et que cet environnement électronique est influencé par les liaisons chimiques dans lesquelles sont impliqués ces noyaux, il est possible de mettre en évidence "l'environnement chimique" des noyaux étudiés ("déplacement chimique"). Cette technique est largement utilisée pour la déduction des structures des composés [15].

L'inclusion d'une molécule dans la cavité d'une cyclodextrine est caractérisée par des variations des déplacements chimiques des protons situés à l'intérieur de cette cavité (H-3 et H-5). Ces déplacements pouvant être observés en RMN ^1H , cette technique est utilisée pour l'étude des interactions de substances avec les cyclodextrines [16].

Les techniques RMN à deux dimensions sont également souvent employées pour détecter la formation des complexes. La technique ROESY (pour Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscop Y) qui met en évidence la proximité spatiale des protons sera utilisée dans cette mémoire [17,18].

1.4.1 Applications des cyclodextrines

Depuis les années 1970, les CDs trouvent de plus en plus d'applications industrielles, dues principalement à leur capacité de former des complexes d'inclusion. Une molécule invitée est encapsulée dans une cyclodextrine ou une dérivée, ce qui altère ses propriétés chimiques et physiques. Ceci est exploité en (bio) chimie, dans les industries pharmaceutiques, textile, alimentaire et cosmétique, tout comme dans l'agriculture.

1.4.1.1 Industrie pharmaceutique

Depuis que l'on a découvert que la cyclodextrine n'est pas irritante pour l'organisme humain, c'est le champ d'application le plus classique CDs, par exemple pour augmenter la solubilité des drogues dans des solutions aqueuses, leur stabilité ainsi que leur bio-viabilité.

Pour développer leur utilisation dans la formulation des médicaments, plusieurs dérivées ont été développées. Pour avoir une meilleure solubilité des CDs, deux-tiers des groupes hydroxyles sont méthyles. Elles n'agissent pas seulement comme simples agents solubilisant, mais aussi comme stabilisateurs du composé actif contre la dégradation par hydrolyse, oxydation ou chauffage. Cela permet très souvent de réduire les doses utilisées, tandis que la biodisponibilité et l'effet pharmacologique du composé actif sont augmentés. Spécialement pour les médicaments anti-cancéreux, cela peut permettre de diminuer les effets indésirables du traitement. Bien qu'elles ne puissent pas pénétrer dans les membranes cellulaires elles-mêmes, elles servent comme transport pour des drogues lipophiles à la surface des cellules et améliorent assurément leurs passages à travers la membrane. La formation de complexes CD-drogue réduit la volatilité des substances pharmaceutiques, comme cela peut masquer un goût amer ou une mauvaise odeur [19].

1.4.1.2 Industrie cosmétique, alimentaire

Dans les cosmétiques, les CDs sont surtout utilisées pour supprimer la volatilité des parfums, agissant comme stabilisateurs ou additifs. Elles sont utilisées dans les dentifrices, désodorisants, crèmes pour la peau, ou tissus. La complexation des molécules parfum dans la cavité permet de les libérer lentement (dépendant de la constante de stabilité) ainsi que de les stabiliser par leur encapsulation, pouvant ainsi fabriquer des produits qui libèrent des parfums ou autres molécules pendant plus longtemps. L'effet opposé peut être obtenu en utilisant les CDs dans les couches, papiers toilettes, où les mauvaises odeurs ainsi être emprisonnées par complexation des molécules responsables de celles-ci. L'utilisation des CDs pour améliorer le

procédé de production se résume à faciliter la conversion des ingrédients liquides dans une forme solide, et quelques fois à corriger les propriétés rhéologiques des fluides.

Par leur non-toxicité, les CDs sont utilisés intensivement dans l'industrie alimentaire où elles sont essentiellement utilisées pour la protection du goût et du transport. Elles sont capables d'établir des complexes avec tout genre de molécule, dont les acides gras, les molécules responsables du goût et les vitamines. En encapsulant ces composés, les CDs peuvent les protéger de la dégradation durant, décongélation, et réchauffement, améliorant ainsi la qualité de la nourriture. Avec la demande de plus en plus forte de produits avec de moins en moins de cholestérol, le β -CD est utilisée pour enlever le cholestérol des denrées alimentaires, comme elle a cette capacité d'extraire sélectivement cette molécule des membranes lipidiques. Une autre application intéressante de ces molécules concerne l'amélioration du goût [20].

1.4.1.3 Industrie chimique et agricole

Les cyclodextrines sont importantes dans l'industrie chimique pour séparer les isomères et les énantiomères, catalyser des réactions, aider dans des préparations chimiques, et enlever et désintoxiquer les déchets. En chromatographie (HPLC,...), la purification énantiomérique est possible en utilisant ces macrocycles chiraux. Seules les dérivées récentes ont démontré une participation notable dans les réactions de catalyse. En attachant des groupes catalytiques à la cavité, qui est aussi capable de reconnaissance moléculaire ou énantiomérique, ces composés peuvent agir comme des mimes d'enzymes. L'efficacité des procédés de fermentation et de bioconversion est souvent diminuée par des effets d'inhibition ou toxiques provenant ou bien du substrat, du produit ou du biocatalyseur. Ajouter des CDs lors de réaction améliore de façon conséquente le taux de bioconversion, car la complexation réduit la toxicité des composés et améliore la biocompatibilité. Les CDs peuvent jouer un rôle très important dans la protection de l'environnement et le traitement des eaux usées. Grâce à leur capacité de complexation, elles sont utilisées pour solubiliser des polluants organiques, pour l'enrichissement ou le retrait des métaux lourds ainsi que des contaminants organiques du sol, de l'air et de l'atmosphère [21].

Les CDs peuvent inclure dans leur cavité un grand nombre de produits chimiques agricoles et que des herbicides, des insecticides, des fongicides, des répulsifs, des phéromones...Ainsi, des complexes avec une meilleure solubilité et une plus grande stabilité peuvent être obtenus, augmentant l'activité biologique des herbicides et des fongicides, étant

plus facilement en contact avec les organismes cibles et permettant un déploiement plus efficace de ces produits chimiques [22].

1.4.1.4 Environnement

Les cyclodextrines peuvent jouer un rôle important dans la science environnementale en termes de solubilisation des contaminants organiques, de l'enrichissement et du déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol, de l'eau et de l'atmosphère [23]. Les cyclodextrines sont également utilisées dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminant [24]. Les eaux usagées contenant des composés aromatiques inacceptables tels que le phénol, le p-chlorophénol et le benzène, peuvent être débarrassées de ces produits par le traitement avec la α -CD [25]. Un rôle important des CDs dans la protection de l'environnement est son utilisation dans la formulation d'insecticide.

1.4.1.5 Catalyse

Les cyclodextrines et leurs dérivés sont utilisés dans le domaine de la chimie catalytique. Par exemple, Atwood [26] a expliqué l'utilisation de l' β -CD modifiée dans la réduction de porphyrine de Mn(III). Ye et al [27] ont constaté que l'utilisation d'un dérivé CD comme catalyseur fait augmenter le taux de conversion d'alcool benzylique en aldéhyde. En raison de leurs effets stériques, les CDs jouent un rôle significatif dans des processus biocatalytiques en augmentant l'énantiosélectivité. Leventis et Silvius [28] ont démontré que les β -cyclodextrines accélèrent le taux de transfert de cholestérol entre les vésicules de lipide.

1.4.1.6 Analyse

En chromatographie, les cyclodextrines sont utilisées intensivement dans les séparations en raison de leur capacité de distinguer entre les isomères de position, les groupes fonctionnels, les homologues et les énantiomères [29]. Cette propriété en fait un des agents les plus utiles pour une large gamme de séparation. Elles sont encore utilisées en tant que ligands chimiquement collés ou absorbés dans la phase stationnaire ou dans la phase mobile [30]. Actuellement, les séparations chirales sont un des domaines les plus importants de l'application de CDs et leurs dérivés [31].

Des travaux menés en CLHP, à l'aide de phase stationnaire chirale constituée de cyclodextrines (PSC cyclodextrines), concernant la séparation chirale de divers composés azotés, ont été rapportés. Kim [30] a réalisé l'énantioséparation de composés tétrazoles à

activité antifongique à l'aide d'une PSC CD. Les travaux de Furfuta [32] ont montré que la PSD CD possède un fort pouvoir énantiosélectif envers le diniconazole (tétrazole) et ses dérivés imidazoles (composés à propriétés antifongiques). La littérature rapporte davantage portant sur la séparation de dérivés à l'aide de cyclodextrines en électrophorèse capillaire de zone (CZE). Penn [34] a réalisé l'énantioséparation du tioconazole (antifongique) à l'aide des cyclodextrines hydrox propylées. Différents composés à activité antiépileptique ou antifongique ont été séparés énantiomériquement par les cyclodextrines natives, hydroxypropylées, diméthylées ou sulfobutyl-éthérées. Les CDs ont été fréquemment utilisées dans l'électrophorèse capillaire [35] et l'électrophorèse sur gel [36], la chromatographie en phase gazeuse [37], la chromatographie d'échange ions la chromatographie d'affinité [38] et la séparation sur des membranes [39].

1.4.1.7 Textile

Le finissage de textile est un autre secteur dans lequel les cyclodextrines attirent de plus en plus l'attention. Wacker-chimie a greffé un dérivé de CD substitué par le monochlorotriazinyl (MCT) sur les textiles. Les cyclodextrines greffées sur les textiles ont pour but d'éliminer ou de masquer les odeurs indésirables par exemple la fumée de cigarette et la sueur. Les cyclodextrines sont également utilisées pour renforcer la prise des colorants par le tissu et par suite de réduire la quantité de colorant perdue lors de lavage [40].

Bibliographie

- [1] A-Lehn J-M La chimie supramoléculaire : concept et perspectives ,traductions françaises, Ed. Deboeck université, 1997. B-Lehn J-M, conférence à Reims 2001, www.uicchampagne-ardenne.fr/conférences/conférences-J-MLehn
- [2] Szejtli.J, Cyclodextrin Technology, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998.
- [3] Szejtli.J, Cyclodextrins in biotechnology, Die St rke, 38(11), 388-390, 1986.
- [4] Szejtli.J, comprehensive supramoleular chemistry, volume 3, 1996.
- [5] Cramer. F, Einchlussverbindungen , Springer, Berlin, 1945.
- [6] Cramer. F, et Henlein. F. M, Chern.Ber., 98, 2575,1957.
- [7] Meier. M.M, Luiz. M, Farmer. P and Szpoganicz. B, J.Incl. Phenom., 40 ,291-295,2001.
- [8] Kiluchi. M, Uemura. Y, Hirayama. F, Otorigi. M, Uekama. K., J.Incl. Phenom., 2, 623,1984
- [9] Schiller. R.L, Lincoln.S.F, Coates J.H, J. Chem.Soc.Faraday Trans, 83(11), 3237-3248 ,1987.
- [10] Andersen. F.M, Bundgaard. H, Arch.Pharm. Chem., 11, 7,1983.
- [11] Chow.D.D, Karara. A. H, Int.J.Pharm., 28,95, 1986.
- [12] Nakai. Y, Yamamoto. K, terada. K, Watanabe.D, Chem. Pharm. Bull., 35, 4609 ,1987.
- [13] Biggner.L.E, Ni.X.R, Tempest.F, Wadsö. I, Themochim. Acta, 109, 139,1986.
- [14] Kano. K, Hashimoto. S, Imai. A, Ogawa.T, J.Incl. Phenom., 86(2), 147-162, 1997.
- [15] Vollhardt, C., Schore, N.E., 1995. La déduction des structures par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire. In: *Traité de Chimie Organique*. De Boeck Université, Bruxelles, 324-371.
- [16] Piel, G., Moutard, S., Perly, B., Henry de Hassonville, S., Bertholet, P., Barillaro, V., Piette, M., Delattre, L., Evrard, B., 2004. Comparison of two methods currently used to determine the interaction between cyclodextrins and drugs: phase solubility diagrams and NMR spectroscopy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 14, 87-91.
- [17] Schneider, H.J., Hacket, F., Rudiger, V., Ikeda, H., 1998. NMR studies of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. *Chemical Reviews*, 98, 1755-1785.
- [18]. Barillaro, V., Dive, G., Bertholet, P., Evrard, B., Delattre, L., Frédéricich, M., Ziémons, E., Piel, G., 2008. Theoretical and experimental investigations of organic acids/cyclodextrin complexes and their consequences upon the formation of miconazole/cyclodextrin/acid ternary inclusion complexes. *International Journal of Pharmaceutics*, 347, 62-70.[19] M Singh, R Sharma, and UC Banerjee. Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnology Aduances*, 20(5-6) :341-359, DEC2002.

- [19] M Singh, R Sharma, and UC Banerjee. Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnology Advances*, 20(5-6) :341-359, DEC2002.
- [20] AR Hedges. Industrial applications of cyclodextrins. *Chem Reviews*, 98(5) :2035-2044, JUL-AUG 1998.
- [21] Del Valle. Cyclodextrins and their uses: A review. *Process Biochemistry*, 39 :1033-1046,2004.
- [22] H. Dodziuk. *Cyclodextrins and their complexes*. 2006.
- [23] Wu. C, Fan. J, Shauichuli Jishu, 24,67-70,1998.
- [24] Parrish.MA, cyclodextrins-a review available from sterling organics. Newcastleupon-Tyne NE3 3TT. England 1988.
- [25] Kamiya. M, Kameyama.K, Ishiwata. S, *Chemophere*, 42,251-255,2001
- [26] Atwood JL, *Inclusion phenomenon and recognition*. New York : Plenum ; 1990.
- [27] Ye. H, Tong. W, Dsouza. VT, *J.Am. Chem.Soc*, 114, 5470-5472, 1992.
- [28] Leventis. R, Silvius. JR, *Biophys. J*, 81, 2257-2267, 2001.
- [29] Hun. SH, *Biomed Chromatography*, 11,259-271, 1997.
- [30] Schnederman. E, Stalcup. AM, *J. Chromatography. B*, 745, 83-102,2000.
- [31] Lu. X, Chen. Y, *J. Chromatography A*, 955,133-140, 2002.
- [32] Kim. M. Kirkland, *J. Chromatography A* , 718,9 -26, 1995.
- [33] Furfuta. R, Nakazawa. H, *J. Chromatography* , 625,231-235, 1992
- [34] Penn. S.G, Goodall. D.M, Loran. J.S, *Journal of Chromatography A*, 875,163-178, 1993.
- [35] Fanali . S, *J. Chromatography*, 875,89-122,2000.
- [36] Stalcup. AM, Gahm. KH, Gratz. SR, Sutton. RM, *Anal. Chem*, 70.P.144-148.1998.
- [37] Nie. MY, Zhou. LM, Wang. QH, Zhu. DQ, *Anal. Sci*, 17, 1183-1187,2001.
- [38] Uekama. K, Hirayama. F, Ikeda. K, Inada. K, *J.Pharm. Sci*, 66,706-710, 1977.
- [39] Hayden. BM, Engel. PC, *Eur. J.Biochem*, 268,1173-1180,2001.
- [40] Hedges. RA. *Chem. Rev*, 98,2035-2044,1998.

CHAPITRE II:

LES METHODES DE LA CHIMIE QUANTIQUE

La notion de régression est fondamentale dans toutes les sciences appliquées puisqu'elle consiste à analyser une relation entre deux ou plusieurs variables quantitatives et à l'exploiter pour estimer la valeur inconnue de l'une à l'aide de la valeur connue de l'autre. Elle est couramment utilisée dans les domaines de la chimie et de la biologie, Nous formalisons ici la démarche utilisée dans ce chapitre pour calculer l'équation de la droite de régression. [1]-[8]

2.1 Notions de chimie quantique

La mécanique quantique est une théorie qui se fonde sur un ensemble d'axiomes, l'un d'eux stipule que tout état d'un système n'évoluant pas dans le temps constitué de N particules est complètement décrit par une fonction mathématique, appelée fonction d'onde, qui dépend des coordonnées de chacune des particules. La fonction d'onde ne possède aucune signification physique. En revanche, la quantité $|\Psi|^2$ permet de déterminer la probabilité de présence des particules dans un élément de volume.

Un second axiome énonce que l'action d'un opérateur mathématique hermétique sur cette fonction permet d'atteindre la grandeur physique observable correspondante. Ainsi l'opérateur associé à l'énergie E est l'opérateur hamiltonien H . La fonction d'onde exacte est fonction propre de l'opérateur hamiltonien complet

$$H\Psi = E\Psi \quad (2.1)$$

La résolution exacte de l'équation (2.1) 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. La première approximation en chimie quantique est de considérer l'équation de Schrödinger (2.1)[6] non relativiste indépendante du temps où l'hamiltonien est défini par :

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i \Delta_i - \frac{1}{2} \sum_A \Delta_A - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_A \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (2.2)$$

Dans l'expression (2.2), les deux premiers termes correspondent aux opérateurs associés à l'énergie cinétique des électrons et des noyaux, le troisième terme représente l'attraction coulombienne entre les noyaux et les électrons, tandis que les deux derniers décrivent la répulsion entre les électrons et entre les noyaux. Les indices qui apparaissent sous les symboles de sommation s'appliquent aux électrons (i et j) et aux noyaux (A et B). Trois autres approximations sont adoptées et employées : l'approximation de Born-Oppenheimer, l'approximation d'orbitales moléculaires et l'approximation C.L.A.O. (Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques. LCAO en anglais). Nous allons décrire brièvement le principe des deux premières. La troisième sera présentée ensuite avec la méthode Hartree-Fock.

2.1.1 L'approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer [7] trouve son origine dans le fait que les noyaux possèdent une masse beaucoup plus importante que celle des électrons et qu'il est alors

possible de considérer leur mouvement comme étant très lent par rapport à celui des électrons. On peut donc supposer que les électrons se déplacent dans un champ de noyaux fixes. Ainsi, dans le cadre de cette approximation, l'énergie cinétique des noyaux peut être supposée constante et nulle et la répulsion entre les différentes paires de noyaux considérées également comme constante, les termes restant de l'équation (2.1) permettent alors de définir l'hamiltonien électronique :

$$H_e = -\frac{1}{2} \sum_i \Delta_i - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} = \sum_i \mathbf{H}^e(i) + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.3)$$

Cet hamiltonien est alors utilisé pour résoudre l'équation de Schrödinger électronique

$$\mathbf{H}_e \Psi_e = E_e \Psi_e \quad (2.4)$$

Ψ_e est la fonction d'onde électronique. Elle dépend explicitement des coordonnées électroniques et paramétriquement des coordonnées nucléaires. Dans le cas d'un système multiélectronique, la fonction d'onde doit changer de signe lors de la permutation des coordonnées de deux électrons (principe de Pauli[8])

E_e représente l'énergie électronique, pour obtenir l'énergie totale E' dans un champ de noyaux fixes, on ajoute un terme de répulsion nucléaire à l'énergie électronique :

$$E' = E_e + \sum_A \sum_{A>B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (2.5)$$

Dans la suite de ce manuscrit les symboles H , Ψ et E désignerons respectivement l'hamiltonien électronique, la fonction d'onde électronique et l'énergie totale calculée pour des positions fixes des noyaux.

2.1.2 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 monoélectroniques, ou spinorbitales définies comme le produit d'une fonction spatiale, ou orbitale moléculaire (OM) w_i , par une fonction de spin σ_i ou τ_i :

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} w_1(1) & w_1(2) & \dots & w_1(N) \\ w_2(1) & w_2(2) & \dots & w_2(N) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ w_N(1) & w_N(2) & \dots & w_N(N) \end{vmatrix} \quad (2.6)$$

Et

$$w_i(x) = \langle \mathbb{E}_i(x) | r_i(x) \rangle \quad (2.7)$$

$$w_j(x) = \langle \mathbb{E}_j(x) | r_j(x) \rangle \quad (2.8)$$

Ce déterminant peut également s'écrire plus simplement :

$$\mathbb{E} = |w_1 w_2 w_3 \dots w_n| \quad (3.9)$$

2.2 La Méthode Variationnelle

Pour des systèmes multi-électroniques, l'équation de Schrödinger indépendante du temps est solutionnée avec la méthode variationnelle qui garantit que l'énergie du système déterminée par :

$$E |\mathbb{E}\rangle = \langle \mathbb{E} | \hat{H} | \mathbb{E} \rangle \quad (2.10)$$

Sera supérieure ou égale à celle de l'état fondamental E_0 ; c'est-à-dire que

$$E |\mathbb{E}\rangle = E_0 \quad (2.11)$$

Selon la méthode variationnelle, les paramètres de la fonction d'essai sont variés jusqu'à ce que la valeur attendue de l'énergie atteigne un minimum ce qui correspond à minimiser la fonctionnelle $E |\mathbb{E}\rangle$ par rapport à toutes les N fonctions d'onde multiélectroniques. Mathématiquement, ceci se traduit par

$$E_0 = \min E |\mathbb{E}\rangle \quad (2.12)$$

En pratique, on détermine les extremums de $\langle \mathbb{E} | \hat{H} | \mathbb{E} \rangle$, avec la contrainte $\langle \mathbb{E} | \mathbb{E} \rangle = 1$ en solutionnant

$$u [\langle \mathbb{E} | \hat{H} | \mathbb{E} \rangle - E \langle \mathbb{E} | \mathbb{E} \rangle] = 0 \quad (2.13)$$

où E est employée comme multiplicateur de Lagrange. Cette équation permet d'aller de N et (r) vers E et de là, avec l'équation variationnelle (2.10), à l'énergie du système. L'énergie totale du système E est donc une fonctionnelle de N et de (r) .

2.3 La Méthode Hartree-Fock(HF)

2.3.1 Approximation du champ moyen de Hartree

L'approximation du champ moyen, proposée par Hartree[10] en 1927, consiste à remplacer l'interaction d'un électron avec les autres électrons par l'interaction de celui-ci avec un champ moyen créé par la totalité des autres électrons ; ce qui permet de remplacer le potentiel biélectronique qui exprime la répulsion entre l'électron i et les autres

électrons j , ($j = i$) par un potentiel monoélectronique 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 monoélectroniques, dont la forme abrégée pour un système à couches fermées est $n=2m$:

$$\Psi(1, 2, \dots, n) = \frac{1}{(n!)^{1/2}} |w_1(1)\bar{w}_1(2) \dots w_m(2m-1)\bar{w}_m(2m)| \quad (2.14)$$

$$w_1(1) = \langle \mathbb{E}_1(1) | r_1(1), \quad w_1 = \langle \mathbb{E}_1 | r(2).$$

Pour décrire la méthode de Hartree-Fock, nous nous placerons dans le cas d'un système à couches fermées. Pour les systèmes à couches ouvertes, la même démarche mathématique peut être adoptée en traitant séparément les électrons \uparrow et les électrons \downarrow . Celle-ci conduit à un ensemble d'équations pratiquement analogues à celles décrites dans la suite de ce paragraphe.

La théorie HF utilise le principe variationnel et se base sur le fait que l'énergie calculée pour un état électronique donné d'un système décrit par une fonction d'onde de type variationnelle est toujours supérieure à l'énergie que l'on obtiendrait pour ce même état en utilisant une fonction d'onde exacte.

2.3.2 Équations de Hartree-Fock

La fonction d'onde polyélectronique de Hartree (2.14) ne vérifie ni le principe d'indiscernabilité des électrons ni le principe d'exclusion de Pauli[8]. Pour tenir compte de ces deux principes, Fock[11] a proposé d'écrire la fonction d'onde totale sous forme de déterminant de Slater[9].

La fonction d'onde $\Psi = |1 \ 2 \ 3 \dots \ n|$ construite sous la forme d'un déterminant de Slater est utilisée pour résoudre l'équation (2.1-2.4) et calculer l'énergie électronique correspondante qui se décompose en une somme de termes mono et bi-électroniques:

$$E^{HF} = 2 \sum_i h_{ii} + \sum_i \sum_{j>i} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (2.15)$$

Avec

$$h_{ii} = \int w_i^*(1) \hat{h}_1 w_i(1) d\vec{r}_1$$

$$J_{ij} = \int w_i^*(1) w_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} w_i(1) w_j(2) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2$$

$$K_{ij} = \int w_i^*(1) w_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} w_j(1) w_i(2) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2$$

Où

$$\hat{h}_1 = -\frac{1}{2}\Delta_1^2 - \sum_k \frac{Z_k e^2}{r_{1k}}$$

Dans cette expression, J et K sont respectivement des intégrales de Coulomb et d'échange, qui caractérisent les répulsions entre électrons. Les intégrales d'échange résultent de la nature antisymétrique de la fonction d'onde multiélectronique.

En s'appuyant sur le principe variationnel, il s'agit de trouver les meilleures spinorbitales, et par conséquent les meilleures orbitales moléculaires, c'est-à-dire celles rendant l'énergie **E** la plus basse possible. Si on fait l'hypothèse que ces orbitales correspondent à un minimum de l'énergie, on doit vérifier qu'une petite modification apportée à une orbitale quelconque, qui n'en modifie ni la norme ni l'orthogonalité aux autres orbitales, n'entraîne pas de variation de l'énergie. Cette condition impose aux orbitales d'être fonctions propres d'un opérateur F appelé opérateur de Fock.

Les équations de Hartree-Fock [12] correspondantes déterminent ces orbitales :

$$F(1)w_i(1) = \epsilon_i w_i(1) \quad (2.16)$$

$$F(1) = \hat{h}_i(1) + V^{eff}(1) = \hat{h}_i(1) + \sum_j (2\hat{J}_j(1) - \hat{k}_j(1)) \quad (2.17)$$

V^{eff} est appelé potentiel effectif formé par les noyaux et le champ moyen des électrons. ϵ_i est l'énergie de l'orbitale i correspondante.

2.3.3 L'approximation C.L.O.A.

Une des méthodes permettant de résoudre l'équation (2.16) consiste à développer les orbitales moléculaires en combinaisons linéaires de fonctions de base. Le choix de ces fonctions de base se porte généralement sur les orbitales atomiques (OA) du système et conduit à l'approximation C.L.O.A. (Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques) :

$$\Phi_i = \sum_{\epsilon} C_{\epsilon i} w_{\epsilon} \quad (2.18)$$

Les symboles latins servent à définir les OM alors que les symboles grecs sont utilisés pour représenter les OA. Dans le cadre de cette approximation, il s'agit de trouver les meilleurs coefficients $C_{\epsilon i}$ qui minimisent l'énergie électronique **E**.

En substituant l'équation (2.18) dans l'expression (2.16) et en multipliant chaque membre par w_{μ} on aboutit aux équations de Roothaan [13] :

$$\sum_{\mu} F_{\mu\epsilon} C_{\epsilon i} = \nu_i \sum_{\mu} S_{\mu\epsilon} C_{\epsilon i} \quad (2.19)$$

Où $S_{\mu\epsilon}$ est un élément de la matrice de recouvrement et $F_{\mu\epsilon}$, un élément de la matrice de Fock qui s'écrit :

$$\mathbf{F}_{-\epsilon} = H_{-\epsilon}^c + \sum_{\} P_{\} \left[\langle \sim \dagger | \epsilon \rangle - \frac{1}{2} \langle \sim \dagger | \} \epsilon \rangle \right] \quad (2.20)$$

$P_{\}$ est un élément de la matrice densité définie par

$$P_{\} + 2 \sum_i^{occ} C_{\}^* C_{\} \quad (2.21)$$

Dans le cas du formalisme non restreint, des équations analogues aux équations de Roothaan sont construites. Elles portent le nom d'équations de Berthier-Pople-Nesbet [14].

2.3.4 La procédure SCF

En examinant les équations de Hartree-Fock, on remarque qu'elles ne sont pas linéaires puisque les opérateurs J et K pour être définis nécessitent la connaissance des spinorbitales solution de l'équation (2.16). Ces équations doivent être résolues de manière itérative. Une telle procédure porte le nom de méthode du champ auto-cohérent ou SCF (pour Self-Consistent-Field). Un choix initial de spinorbitales, donc d'une matrice densité P est envisagé. Les équations de Hartree-Fock sont résolues, elles donnent un nouvel ensemble de spinorbitales. Ces nouvelles spinorbitales vont à leur tour servir à définir de nouveaux opérateurs J et K et donc un nouvel ensemble de fonctions propres de F. Cette procédure est répétée jusqu'à ce que la cohérence interne soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que la nouvelle matrice densité P soit la même que la précédente, en tenant compte d'un seuil minimal fixé.

2.4 Méthodes Post-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)[15, 16] et la théorie des perturbations Møller-Plesset d'ordre n (MPn) et les méthodes DFT.

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

2.5 La Théorie des Perturbations

La théorie des perturbations est une autre méthode approximative permettant de solutionner l'équation de Schrödinger [17]. Dans cette méthode, la solution au problème d'intérêt est développée en terme d'un autre problème, dont la solution est connue, et d'une perturbation. L'hamiltonien H de l'équation de Schrödinger (2.1) est décomposé en deux parties,

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + \hat{H}^{(1)} \quad (2.22)$$

Où $\hat{H}^{(0)}$ et $\hat{H}^{(1)}$ sont les hamiltonien pour les systèmes non-perturbés et perturbés, respectivement.

$$\hat{H}^{(0)}\mathbb{E}^{(0)} = E^{(0)}\mathbb{E}^{(0)} \quad (2.23)$$

La solution à l'équation est connue, lorsque la perturbation est petite, on a que

$$\mathbb{E} = \mathbb{E}^{(0)} + \Delta\mathbb{E} \quad (2.24)$$

Et

$$E = E^{(0)} + \Delta E \quad (2.25)$$

Où $\Delta\mathbb{E}$ et ΔE sont petits, l'insertion des expressions (2.25) dans l'équation (2.1) conduit à l'équation perturbée du premier ordre,

$$\hat{H}^{(0)}\Delta\mathbb{E} + \hat{H}^{(1)}\mathbb{E}^{(0)} = E^{(0)}\Delta\mathbb{E} + \Delta E^{(0)} \quad (2.26)$$

Où $\Delta\mathbb{E}$ et ΔE sont les quantités à déterminer, il est simple de démontrer [17] que l'énergie est donnée par :

$$E = E^{(0)} + \int \mathbb{E}^{(0)*} \hat{H}^{(1)} \mathbb{E}^{(0)} d\tau + \text{termes d'ordre superieur} \quad (2.27)$$

2.6 Énergie de Corrélation : Méthode de Møller Plesset :

L'énergie de corrélation est la différence entre l'énergie exacte non relativiste et l'énergie Hartree-Fock. La prise en compte de cette énergie est en général nécessaire pour une bonne description des systèmes et processus chimiques. Ce calcul peut se faire suivant plusieurs méthodes standard, nous avons choisis celle proposée par Møller-Plesset[18].

La méthode Møller-Plesset est un cas particulier de la méthode des perturbations pour laquelle hamiltonien d'ordre 0 est l'hamiltonien de Fock donné par la formule (2.17).

La somme de l'énergie E_0 non perturbée et de la correction du 1^{ère} ordre redonne l'énergie de Hartree-Fock du système.

$$H |w_i \rangle = (F + V) |w_i \rangle = E_i |w_i \rangle \quad (2.28)$$

F étant l'opérateur de Fock, et V étant le potentiel de corrélation défini par:

$$V = \frac{1}{2} \sum_i \sum_{j \neq i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i (2J_i - K_i) \quad (2.29)$$

On connaît déjà les solutions de l'équation:

$$F |w_i \rangle = E_i^{(0)} |w_i \rangle \quad (2.30)$$

La théorie des perturbations stipule que si V est petit par rapport à F, on peut alors développer l'opérateur H, $H = F + V$ en série de Taylor selon V, d'où :

$$E_i = E_i^{(0)} + \lambda E_i^{(1)} + \lambda^2 E_i^{(2)} + \dots \quad (2.31)$$

$$w_i = w_i^{(0)} + \lambda w_i^{(1)} + \lambda^2 w_i^{(2)} + \dots \quad (2.32)$$

Où $E_i^{(1)}$, $E_i^{(2)}$ et $E_i^{(3)}$ sont respectivement les corrections énergétiques au premier, second et troisième ordre. La correction énergétique d'ordre n s'obtient en appliquant la méthode des perturbations de Rayleigh-Schrödinger [19].

Dans la pratique, la perturbation la plus couramment utilisée est la perturbation au deuxième ordre, la méthode MP2 (correction à l'ordre 2). Cette méthode permet de récupérer une grande partie de l'énergie de corrélation. Elles conduisent à des résultats satisfaisants lorsque la fonction d'onde d'ordre 0 donne déjà une bonne description de l'état du système (ce qui n'est pas toujours le cas). Elle n'est cependant pas variationnelle et est basée sur une référence unique (la fonction d'onde de Hartree-Fock). Cette méthode est très efficace et requière dans la pratique des temps de calculs acceptables, proportionnels à N^5 , où N est le nombre d'électrons du système étudié.

Les techniques Post-HF sont en général très efficaces pour retrouver l'énergie de corrélation, mais cependant à l'heure actuelle elles sont, pour la majeure partie d'entre-elles, trop lourdes pour être applicables à des systèmes dont le nombre d'atomes est grand. Il s'est ainsi parallèlement développé à ces techniques un modèle alternatif qui a atteint le statut de théorie à la fin des années 60. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est actuellement la seule permettant l'étude de systèmes chimiques de

grande taille avec la prise en compte des effets de la corrélation électronique de manière satisfaisante.

2.7 La Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) s'est beaucoup développée ces dernières années. Dans cette approche l'énergie de l'état fondamental d'un système est une fonctionnelle d'une densité électronique tridimensionnelle. L'application du principe variationnel donne les équations appelées équations de Kohn-Sham qui sont similaires aux équations de Hartree-Fock. En principe, il suffit de remplacer la contribution d'échange de l'opérateur de Fock par un potentiel d'échange et de corrélation qui correspond à la dérivation de la fonctionnelle d'énergie d'échange et de corrélation par rapport à la densité. Le point crucial en DFT est que l'énergie d'échange et de corrélation n'est pas connue de façon exacte. Néanmoins les formules approchées pour cette énergie donnent des résultats qui sont comparables ou meilleurs que ceux donnés par MP2 à un moindre coût de ressource informatique.

Les premières approximations de la DFT sont similaires à celles appliquées aux méthodes HF. L'équation de Schrödinger est non-dépendante du temps et non-relativiste. A partir de l'approximation de Born-Oppenheimer le formalisme et les approximations divergent.

2.7.1 Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Dans un système électronique le nombre d'électrons par unité de volume, dans un état donné, est appelé la densité électronique pour cet état[20]. Cette quantité est désignée par $n(\vec{r})$ et sa formule, en terme de ψ , pour l'électron 1, est :

$$n(\vec{r}) = \int |\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_n)|^2 d\vec{s}_1, d\vec{r}_2, \dots, d\vec{r}_n \quad (2.33)$$

Avec s_1 comme coordonnée de spin.

Cela correspond à une simple fonction à trois variables x, y, et z intégrant sur le nombre total d'électrons. La densité électronique possède la propriété suivante :

$$\int n(\vec{r}) d\vec{r} = n \quad (2.34)$$

Hohenberg et Kohn ont prouvé [21] que l'énergie moléculaire fondamentale E_0 , la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques sont uniquement déterminées par la connaissance de la densité électronique $n(\vec{r})$ en chaque point \vec{r} du volume moléculaire. E_0 est une fonctionnelle de $n(\vec{r})$ et est représentée par $E_0[n]$ avec $n = n(\vec{r})$

En d'autres termes, les propriétés de l'état fondamental sont totalement déterminées par le nombre n et le potentiel externe dû au champ des noyaux ... (\vec{r})

2.7.1.1 Premier théorème de Hohenberg et Kohn

La densité électronique ... (\vec{r}) , pour l'état fondamental non dégénéré d'un système à n électrons, détermine $\epsilon(\vec{r})$. Autrement dit, ... (\vec{r}) détermine de manière unique la fonction d'onde de l'état fondamental et de là toutes les autres propriétés du système avec l'équation (2.33)

On peut alors utiliser la densité électronique comme variable de base pour la résolution de l'équation de Schrödinger électronique. Étant donné que (\vec{r}) est liée au nombre d'électrons du système, elle peut en effet également déterminer les fonctions propres de l'état fondamental ainsi que toutes les autres propriétés électroniques du système ; si n est le nombre d'électrons du système.

Rappelons l'expression de l'hamiltonien électronique d'un système polyélectronique

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^n \Delta_i + \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^n V(r_i) \quad (2.35)$$

Avec

$$V(r_i) = -\sum_r \frac{Z_r}{r_{ir}}$$

$V(r_i)$: Potentiel externe de l'électron i .

Ce potentiel correspond à l'attraction de l' e^- avec tous les noyaux qui sont externes par rapport au système d'électrons.

Connaissant la densité électronique (\vec{r}) d'un système, on a donc accès au nombre d'électrons, au potentiel externe, ainsi qu'à l'énergie totale $E[(\vec{r})]$. Celle-ci peut s'écrire comme une somme de trois fonctionnelles :

$$E[\dots] = V_{ne}[\dots] + T[\dots] + V_{ee}[\dots] \quad (2.36)$$

$$V_{ne}[\dots] = \int \dots(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r}$$

$$T[\dots] = \int \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 \dots(\vec{r}) \right] d\vec{r}$$

Le terme $V_{ee}[\dots]$ est composé de deux parties ; la première correspond à l'interaction coulombienne classique $J[\dots]$, et la seconde partie dite non-classique est appelée « énergie d'échange et de corrélation $K[\dots]$ ».

$$J[\dots] = \frac{1}{2} \iint \frac{1}{r_{12}} \dots(r_1) \dots(r_2) dr_1 dr_2$$

$$K[\dots] = \frac{1}{4} \iint \frac{1}{r_{12}} \dots(r_1, r_2) \dots(r_1 r_2) dr_1 dr_2$$

Par conséquent, la fonctionnelle de l'énergie peut s'écrire:

$$E_0[\dots] = \int \dots_0(r) v(r) dr + F[\dots_0]$$

Où

$$F[\dots_0] = T[\dots_0] + V_{ee}[\dots_0]$$

est la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn $F[\dots_0]$ est une fonctionnelle prenant en compte tous les effets interélectroniques ; elle est indépendante du potentiel externe, et elle est donc valable quelque soit le système étudié. La connaissance de $F[\dots]$ permet l'étude de tous les systèmes moléculaires, malheureusement la forme exacte de cette fonctionnelle est à l'heure actuelle loin d'être connue, et il faut avoir recours à des approximations la fonctionnelle $F[\dots]$ est inconnue.

2.7.1.2 Second théorème de Hohenberg et Kohn

Le second théorème de Hohenberg-Kohn [21]-[22] découle du premier théorème et reconsidère le principe variationnel d'énergie en fonction de la densité électronique. Il dit que pour une densité d'essai $\rho(r)$, tel que $\rho(r) > 0$ et $\int \rho(r) dr = n$,

$$E_0 \leq E_v[\rho] \quad (2.37)$$

Où $E_v[\rho]$ est la fonctionnelle d'énergie de $E_v[\rho] = T[\rho] + V_{ne}[\rho] + V_{ee}[\rho]$

La condition pour qu'une fonctionnelle telle que E_0 admette un extremum est que sa dérivée fonctionnelle s'annule. D'après la définition :

$$\frac{\delta E}{\delta \rho} = 0 \quad (2.38)$$

La relation $\frac{\delta E}{\delta \rho} = 0$ est donc vérifiée si $\frac{\delta E}{\delta \rho} = 0$:

La résolution du problème consiste dès lors à chercher à minimiser $E[\rho]$ avec la contrainte

$$\int \rho(r) dr = n$$

Finalement on obtient l'équation fondamentale de la DFT :

$$\frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho} = v(r) + \frac{\delta F_{HF}[\rho]}{\delta \rho} \quad (2.39)$$

Où la quantité μ est appelée « potentiel chimique » du système.

L'avantage de travailler avec μ , bien que des expressions approchées pour $E_0(\mu)$ doivent être utilisées, réside dans la résolution plus facile, pour un niveau comparable de précision, des équations de la théorie de la fonctionnelle de la densité amenant à E_0 par rapport aux méthodes ab initio correspondantes. De plus, les théorèmes de Hohenberg et Kohn fournissent les fondements théoriques pour l'obtention de méthodes de calcul toujours plus précises.

2.7.2 Les équations de Kohn-Sham

L'absence d'une expression analytique pour l'hamiltonien dans les théorèmes de Hohenberg et Kohn qui ne nous disent pas comment calculer E_0 à partir de μ , ou comment trouver μ sans trouver E_0 en premier, a amené Kohn et Sham en 1965 à reformuler le problème en introduisant des orbitales moléculaires ϕ_i et en scindant l'hamiltonien en terme classique et résiduel[23], l'hamiltonien de système de référence d'un système à n-électrons peut-être écrite sans approximation comme[24]-[25] :

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \hat{v}_s(r_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (2.40)$$

Avec

$$h_i^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \hat{v}_s(r_i)$$

Par conséquent, les équations de Kohn et Sham, pour l'électron i , peuvent s'écrire comme suit :

$$h_i^{KS} \Phi_i^{KS} = \epsilon_i^{KS} \Phi_i^{KS} \quad (2.41)$$

Φ_i^{KS} sont les orbitales de Kohn et Sham de l'électron i .

2.7.3 Expression du terme d'échange et de corrélation Exc

Soit ΔT la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissants) et le système fictif (électrons non interagissant). La quantité ΔT étant cependant faible :

$$\Delta T = T[\dots] - T_s[\dots]$$

Donc

$$\Delta V = V_{eff}[\dots] - \frac{1}{2} \iint \frac{\dots(r_1)\dots(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2$$

V est la différence entre la vraie répulsion électron-électron et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle.

L'énergie s'écrit alors :

$$E[\dots] = \int \dots(r) \hat{H}(r) d_r + T_s[\dots] + \frac{1}{2} \iint \frac{\dots(r_1) \dots(r_2)}{r_{12}} d r_1 d r_2 + \Delta T[\dots] + \Delta V_{ee}[\dots] \quad (2.42)$$

La fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation est définie comme suit :

$$E_{xc}[\dots] = \Delta T[\dots] + \Delta V_{ee}[\dots] \quad (2.43)$$

$$E[\dots] = \int \dots(r) \hat{H}(r) d_r + T_s[\dots] + \frac{1}{2} \iint \frac{\dots(r_1) \dots(r_2)}{r_{12}} d r_1 d r_2 + E_{xc}[\dots] \quad (2.44)$$

Le terme de l'énergie échange-corrélation n'est pas connu de manière exacte et quelques approximations seront développées plus loin.

L'équation aux valeurs propres correspondante est de la forme :

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_r \frac{Z_r}{r_{1r}} + \int \frac{\dots(r_2)}{r_{12}} d r_2 + v_{xc}(1) \right] \Phi_i^{KS}(1) = v_i^{KS} \Phi_i^{KS}(1) \quad (2.45)$$

En appliquant le principe variationnel à l'équation (2.38) et en tenant compte de la contrainte de l'équation (2.34), et grâce au multiplicateur de Lagrange, les orbitales $\{\tilde{\phi}_i(\vec{r})\}_{i=1,\dots,n}$ de l'équation (2.41) sont des solutions du système d'équations à un électron de Kohn-Sham, où le potentiel d'échange et de corrélation v_{xc} est défini comme la dérivée fonctionnelle de E_{xc} en fonction de la densité électronique :

$$v_{xc}(r) = \frac{\partial E_{xc}[\dots(r)]}{\partial \dots(r)} \quad (2.46)$$

Il existe plusieurs approximations de ce potentiel d'échange-corrélation, l'équation aux valeurs propres peut également s'écrire sous la forme :

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_{eff} \right] \Phi_i^{KS}(1) = v_i^{KS} \Phi_i^{KS}(1) \quad (2.47)$$

V_{eff} est appelé potentiel effectif.

Les orbitales de Kohn-Sham Φ_i n'ont pas de signification physique mais permettent de calculer la densité électronique $\dots(\vec{r})$

$$\dots(\vec{r}) = \sum_{i=1}^n |\Phi_i(\vec{r})|^2 \quad (2.48)$$

Ainsi des applications pratiques de la DFT deviennent possibles avec les travaux de Kohn-Sham (KS) [23] qui donnent un ensemble d'équations monoélectroniques

l'équation (2.41) à partir desquelles on peut, obtenir la densité électronique, et ensuite l'énergie totale.

En résumé, le problème pour trouver $\dots(\vec{r})$ est toujours présent avec les équations de Kohn-Sham, mais, la fonctionnelle exacte n'est pas connue, notamment la partie dite d'échange et de corrélation. Cela signifie qu'une fonctionnelle approchée doit être utilisée dans les calculs moléculaires, comme celle décrite par Dirac [26] pour un gaz homogène d'électrons.

La dépendance explicite de la forme analytique de la fonctionnelle d'échange et de corrélation par rapport à la densité électronique equation (2.46) n'est pas connue. Toutes les expressions analytiques de la littérature sont des approximations plus ou moins sophistiquées.

2.7.2.1 Approximation de la densité locale (LDA)

L'expression la plus simple de l'énergie d'échange et de corrélation E_{xc} est celle provenant de l'approximation LDA (approximation de la densité locale) dans laquelle un gaz homogène d'électrons est pris en compte. La fonctionnelle d'échange et de corrélation peut se scinder en une somme sur l'énergie d'échange et sur l'énergie de corrélation, pour une densité électronique constante, l'énergie d'échange est définie de manière exacte par la fonctionnelle de Dirac [26]

Cependant des versions simplifiées de la LDA étaient connues longtemps avant le développement formel de la théorie de la fonctionnelle de la densité, la méthode de Hartree-Fock-Slater, ou X avec $\alpha = 2/3$, retient seulement la partie d'échange de l'expression v_{xc} , les équations relatives à cette méthode du calcul de l'énergie d'échange peuvent être trouvées dans les travaux de Dirac [26] et Slater [27].

Hohenberg et Kohn ont montré que si v_{xc} varie extrêmement lentement avec la position, l'énergie d'échange-corrélation $E_{xc}[\dots]$ peut s'écrire comme suit,

$$E_{xc}^{LDA}[\dots] = \int \dots(r) v_{xc}(\dots(r)) dr \quad (2.49)$$

v_{xc} étant l'énergie d'échange-corrélation par électron, cette quantité est exprimée comme la somme des deux contributions, énergie d'échange v_x et énergie de corrélation v_c :

$$v_{xc}(\dots) = v_x(\dots) + v_c(\dots) \quad (2.50)$$

Avec

$$v_x(\dots) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{f}\right)^{1/3} (\dots(r))^{1/3} \quad (2.51)$$

Donc

$$E_x^{LDA} = \int \dots V_x dr = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{f}\right)^{1/3} \int [\dots(r)]^{4/3} dr \quad (2.52)$$

Le terme de corrélation E_c a été déterminé dans l'expression de la fonctionnelle (VWN) développée par Vosko[28].

2.7.2.2 Approximation de la densité de spin locale LSDA

Pour les molécules à couches ouvertes et les géométries des molécules près de leur état de dissociation, l'approximation LSDA donne des résultats meilleurs que l'approximation LDA. Dans LDA, les électrons ayant des spins opposés ont les mêmes orbitales KS spatiales. En revanche, LSDA distingue entre les orbitales des électrons de spins opposés Φ_{ir}^{KS} pour les e^- de spin \uparrow et Φ_{is}^{KS} pour les e^- de spin \downarrow . Par conséquent,

$$E_{xc}^{LSDA} = E_{xc}[\dots^{\uparrow} \dots^{\downarrow}] \quad (2.53)$$

2.7.2.3 Approximation du gradient généralisé (GGA)

Les approximations LDA et LSDA sont basées sur le modèle du gaz électronique uniforme dans lequel la densité électronique n varie très lentement avec la position. La correction de cette approximation, plus au moins grossière, nécessite l'inclusion des gradients des densités des spin n^{\uparrow} et n^{\downarrow} . L'énergie d'échange-corrélation, dans le cadre de l'approximation du gradient généralisé GGA (Generalized gradient approximation), s'écrit alors:

$$E_{xc}^{GGA}[\dots^{\uparrow} \dots^{\downarrow}] = \int f(n^{\uparrow}, n^{\downarrow}, \nabla n^{\uparrow}, \nabla n^{\downarrow}) dr \quad (2.54)$$

Où f est une fonction des densités de spin et de leurs gradients. Et E_{xc}^{GGA} est la densité d'énergie d'échange-corrélation, la difficulté réside dès lors dans la recherche d'expressions analytiques de E_{xc}^{GGA}

E_{xc}^{GGA} est divisée en deux contributions : échange et corrélation

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (2.55)$$

Terme d'échange En 1988, Becke [29] a utilisé le terme d'échange pour apporter une correction de l'approximation LSDA :

$$E_x^{B88} = E_x^{LSDA} - b \sum_{\dots=\uparrow, \downarrow} \int \frac{(n^{\dots})^{4/3} t^2}{1 + 6bt^2 Y(t)} dr \quad (2.56)$$

Avec :

$$t_{\dots} = \frac{|\nabla_{\dots}^r|}{(\dots^r)^{4/3}}$$

$$Y(x) = \ln[x + (x^2 + 1)^{1/2}]$$

Et

$$E_x^{LSDA} = -\frac{3}{4} \left(\frac{6}{f}\right)^{1/3} \int [(\dots^r)^{4/3} + (\dots^s)^{4/3}] dr \quad (2.57)$$

Terme de corrélation La fonctionnelle de l'énergie de corrélation E_c [], corrigée à l'aide de l'approximation GGA, est exprimée à l'aide de la formule de Lee-Yang-Parr[32]

$$E_c^{GGA} = E_c^{LYB} \quad (2.58)$$

2.7.4 Nomenclature des fonctionnelles

Les fonctionnelles d'échange et de corrélation peuvent adopter des formes mathématiques souvent complexes. De manière à simplifier les notations, la convention est de noter les fonctionnelles du nom de leur(s) auteur(s) suivi de la date de publication dans le cas où un même groupe a publié plusieurs fonctionnelles différentes. La fonctionnelle d'échange électronique développée par Axel Becke en 1988 est ainsi notée B88[29] et la fonctionnelle de corrélation publiée par le même auteur en 1995 est notée B95. la fonctionnelles de Perdew en 1986 (P86)[30] Dans le cas où plusieurs auteurs sont impliqués dans le développement, les initiales de ceux-ci sont utilisées pour symboliser la fonctionnelle. la fonctionnelle de Perdew et Wang en 1991 (PW91)[31], la fonctionnelle de corrélation (LYP)[32]-[34] est ainsi nommée du nom de ses trois auteurs Lee, Yang et Parr. les fonctionnelles hybrides telles B3LYP[32],[33] ou G96LYP[32]-[36].

2.7.5 Fonctionnelle hybride B3LYP

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-parameters 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

$$E_{xc}^{B3LYP} = (a)E_x^{HF} + (1-a)E_x^{LSDA} + (b)E_x^{GGA} + (c)E_c^{GGA} + (1-c)E_c^{LSDA} \quad (2.59)$$

Dans cette expression, E_x^{LSDA} est l'approximation la densité de spin locale(LSDA) dont la partie de corrélation est celle proposée par J.P. Perdew et Y. Wang[31], E_x^{HF} l'énergie d'échange exact, E_x^{GGA} la correction de gradient pour l'échange à la LSDA proposée par A. Becke en 1988 (E_x^{B88})[29], et E_c^{GGA} est exprimée en E^{LYP} équation (2.58),

(E_c^{LSDA}) est la correction de gradient pour la corrélation de J.P. Perdew et Y. Wang de 1991[32] E_c^{VWN} .

Les paramètres a, b et c sont ajustés par la méthode des moindres carrés, leurs valeurs sont, respectivement de 0,20, 0,72 et 0,81[33].

$$E_{xc}^{B3LYP} = (0.20)E_x^{HF} + (0.80)E_x^{LSDA} + (0.72)E_x^{B88} + (0.81)E_x^{LYP} + (0.19)E_c^{VWN} \quad (2.60)$$

2.7.6 Résolution pratique : procédé autocohérent

Selon le théorème de Hohenberg et Kohn[21] . la valeur exacte de la densité de l'état fondamental est celle qui minimise l'énergie du système. La densité de charge est calculée donc selon un processus itératif sur la variable (k) en utilisant un cycle auto cohérent (abrégé SCF pour "self consistent field"). En introduisant une densité de départ $(k=1)(r)$ pour déterminer $eff(k=1)$, ce procédé est utilisé pour trouver des solutions aux équations de Kohn-Sham l'équation (2.41).

$$V_{eff} = \frac{u_{ne}}{u_{...}(r)} + \frac{u_{J_{ee}}}{u_{...}(r)} + \frac{u_{E_{xc}}}{u_{...}(r)} \quad (2.61)$$

Et permet de définir une nouvelle densité $(k+1)(r)$ en résolvant les n équations à un électron :

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + \hat{v}_{eff}(r)\right]W_i = \epsilon_i W_i \quad (2.62)$$

Le processus est repris jusqu'à convergence de la densité, et de l'énergie ϵ_i c'est-à-dire que les fonctions propres W_i et les valeurs propres ϵ_i soient pratiquement inchangées par rapport au cycle précédent (k-1).

En conclusion Les méthodes DFT ont connu un succès foudroyant. On estime généralement que leur qualité équivaut à MP2, pour un coût un peu supérieur au HF. En particulier, la fonctionnelle hybrides B3LYP une des fonctionnelles les plus utilisées, elle s'est avérée très efficace pour un grand nombre de systèmes organiques. Elles souffrent cependant d'un certain nombre de faiblesses par rapport aux méthodes HF et «Post-HF».

2.8 Les fonctions pour la description des orbitales atomiques

N'importe quel ensemble complet de fonctions peut servir à la formation de l'ensemble de fonctions de base, dans la pratique, le choix de la fonction repose sur deux critères: le taux de convergence des orbitales paramétrisées et la facilité d'évaluation des intégrales moléculaires impliquant ces fonctions. Chacune des fonctions proposées dans la littérature aura des caractéristiques particulières qui deviendront des avantages, ou des désavantages, selon l'application. Nous décrirons les deux type de fonctions les plus couramment employées soient les fonctions de type exponentiel et les fonctions de type gaussien.

2.8.1 Les fonctions de type exponentiel

Les fonctions de type exponentiel sont le plus souvent employées pour les calculs atomiques et des systèmes diatomiques et polyatomiques linéaires. Leur forme, déterminée par le nombre quantique principal n , angulaire l et de spin électronique m , est

$$W_{n,l,m}(r, \theta, \phi) = N_n Y_l^m(\theta, \phi) r^{n-1} e^{-r} \quad (2.63)$$

Avec n , l et m des nombres quantiques associés à l'orbitale atomique, N_n est le facteur de normalisation, n est l'exposant orbitalaire ou l'exposant de Slater déterminant la taille de l'orbitale et appelée aussi la constante de la charge effective du noyau, et Y_{lm} sont les harmoniques sphériques décrivant la partie angulaire de la fonction, les combinaisons formées à partir de ces fonctions convergent rapidement, c'est-à-dire qu'un petit nombre de fonctions est requis pour décrire convenablement les orbitales atomiques, elles donnent une représentation juste de la fonction d'onde dans la région près du noyau et dans celle la plus éloignée.

Le désavantage principal de ces fonctions est que les intégrales moléculaires à plusieurs centres, en particulier les intégrales bi-électroniques, sont plus difficiles à calculer et nécessitent plus de temps. Ce problème s'aggrave lorsque la valeur du nombre quantique l augmente.

Les orbitales de type Slater (OTS), suggérées par Slater [37], ont la forme d'une fonction de type exponentiel, les (OTS) normalisées $1s$, $2s$ et $2p_x$ prennent, respectivement, les formes.

$$W_{1s} = \left(\frac{1}{\pi}\right)^{1/2} \exp(-r) \quad (2.64)$$

$$W_{2s} = \left(\frac{1}{96f}\right)^{1/2} \exp\left(-\frac{1}{2}r\right) \quad (2.65)$$

$$W_{2p_x} = \left(\frac{1}{32f}\right)^{1/2} \exp\left(-\frac{1}{2}r\right) \quad (2.66)$$

Où les paramètres 1 et 2 sont des constantes qui déterminent la taille des orbitales, les valeurs proposées par Slater permettent une bonne représentation de la partie radiale de l'orbitale atomique. Mais elles ne sont pas utilisées à grande échelle dans les programmes moléculaires ab-initio. Cela est dû à la complexité du calcul d'intégrales moléculaires sur la base STO.

2.8.2 Les fonctions de type gaussien

Les fonctions de type gaussien, proposées par Boys[38], sont présentement les fonctions les plus couramment employées pour les calculs électroniques moléculaires.

Les gaussiennes cartésiennes ont la forme,

$$W_{n,l,m}(x, y, z; f) = \left(\frac{f}{2}\right)^{3/2} \frac{(2n-1)!(2l-1)!(2m-1)!}{2^2(n+l+m)!} x^n y^l z^m \exp(-f r^2) \quad (2.67)$$

Où x , y et z sont les coordonnées de la position de la fonction.

La somme $(n+l+m)$ définit le type de l'orbitale atomique.

$n+l+m= 0$ (OA de type S)

$n+l+m= 1$ (OA de type p)

$n+l+m= 2$ (OA de type d)

Les fonctions gaussiennes sont largement utilisées dans les calculs ab initio, leur avantage principal réside dans la facilité avec laquelle les intégrales moléculaires à plusieurs centres sont évaluées. Cette caractéristique découle du fait que le produit entre deux gaussiennes, localisées sur des centres différents (A et B), est équivalent à une gaussienne centrée qui lorsque normalisée, est située sur la droite AB en un point C. Cette propriété mathématique permet de faciliter considérablement le calcul d'intégrales moléculaires multicentriques. est aussi une fonction gaussienne.

2.8.2.1 Les fonctions de type gaussien contractées

Actuellement, la grande majorité des calculs atomiques et moléculaires se fait à l'aide de contractions formées de fonctions de type gaussien. En général, les fonctions représentant les orbitales de cœur peuvent être contractées sans trop de conséquences alors qu'un certain nombre de fonctions représentant les orbitales de valence doivent rester libres afin de laisser une plus grande flexibilité à la fonction d'onde.

On appelle une fonction gaussienne contractée (CGTO) une combinaison linéaire de gaussiennes primitives (PGTOs) :

$$W^{CGTO} = N \sum_{\mu} d_{\mu} W_{\mu}^{PGTO} \quad (2.68)$$

Où $\{W_{\mu}^{PGTO}\}$ est l'ensemble de fonctions gaussienne primitives, de même symétrie et centrées à la même position, d_{μ} est l'ensemble des coefficients de contraction et N est la constante de normalisation.

La forme des contractions formées de fonctions de type gaussien de symétrie s, p et d, où l'orbitale atomique de type s est représentée par la contraction $s_i(r)$ formée de gaussiennes primitives g_{sj} , est

$$s_i(r) = \sum_{k=1}^{k_{s_i}} d_{s_i k} g_{s_i k}(r, K, r) \quad (2.69)$$

$$p_i(r) = \sum_{k=1}^{k_{p_i}} d_{p_i k} g_{p_i k}(r, K, r) \quad (2.70)$$

$$d_i(r) = \sum_{k=1}^{k_{d_i}} d_{d_i k} g_{d_i k}(r, K, r) \quad (2.71)$$

Où k_{l_i} est le nombre de primitives de symétrie l (le nombre quantique angulaire) et $d_{l_i k}$ et $l_i k$, sont, respectivement, les coefficients de contraction (où d'expansion) et les exposants de la fonction de base pour l'orbitale de symétrie l.

En pratique les orbitales atomiques OA de Slater (STO) sont approchées par une combinaison de plusieurs OA gaussiennes (GTO).

Dans certains ensembles de base, tels les STO-nG et d'autres ensembles optimisés selon la philosophie développée par Pople [39, 40], les primitives des couches électroniques avec le même nombre quantique principal, auront les mêmes exposants. Par exemple, les exposants des primitives représentant les orbitales de type 2s et 2p seront les mêmes et formeront la couche-sp. Cette approximation donne de bons résultats et permet une évaluation plus efficace des intégrales moléculaires. Les premières contractions de fonctions gaussiennes ont été obtenues en faisant un lissage des moindres carrés des orbitales de Slater. Cette approche donna naissance aux représentations Simple Zêta (SZ), Double Zêta (DZ), Triple Zêta (TZ).

1 contraction base Single Zeta (SZ)

2 contractions – base Double Zeta (DZ)

3 contractions – base Triple Zeta (TZ).

La base de ce groupe la plus simple est la base STO-3G encore appelée base minimale. Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes, pour approcher chacune des orbitales de type Slater.

2.8.3 Les ensembles de base du type $n - i jG$ et $n - i jkG$

Les ensembles de base de Pople et al. [41] font certainement parti des ensembles de base les plus utilisés jusqu'à aujourd'hui. La notation adoptée pour ces ensembles est du type $n-ijG$ et $n-ijkG$ où n est le nombre de primitives pour les orbitales de cœur et les ensembles (i,j) et (i, j, k) servent à représenter le nombre de primitives par contraction pour les orbitales de valence. Les ensembles $n-ijG$ et $n-ijkG$ sont de type DZV et TZV (Split Valence- Double Zeta et Split Valence-Triple Zeta), respectivement, pour la plupart, ces ensembles ont été construits en utilisant le concept d'exposants partagés pour les électrons de la même couche, et les coefficients des contractions seront différents.

Où

- n est le nombre de primitives pour les orbitales internes ;
- i, j, k sont les nombres de primitives pour les orbitales de valence.

2.8.4 Les fonctions diffuses

Ces fonctions sont principalement caractérisées par la valeur très petite que prennent les exposants des primitives. Ce sont souvent des fonctions de type s ou de type p . Ces fonctions sont nécessaires pour décrire correctement la partie externe de la densité (anions, liaisons faibles de type van der Waals, . . .) et pour le calcul de certaines propriétés telles le moment dipolaire et la polarisabilité électronique. Ou les anions sont volumineux à cause de la grande répulsion entre les électrons (Il y a plus de particules négatives que de particules positives ; le noyau est très écranté). Il faut donc des bases avec des orbitales particulièrement diffuses pour que les orbitales les plus hautes occupées restent liantes.

Dans la notation de Pople et al., ces fonctions sont dénotées par le symbole "+" ce qui conduit à la notation $n-ij+G$ ou $n-ijk+G$, des ensembles avec des fonctions diffuses de type s et de type p , respectivement, pour les atomes lourds. Les ensembles $n-ij++G$ ou $n-ijk++G$ auront en plus une fonction diffuse de type s sur l'atome d'hydrogène.

2.8.5 Les fonctions de polarisation

L'amélioration consiste à inclure des orbitales virtuelles dans le calcul : des orbitales p pour l'atome d'hydrogène, des orbitales d pour les atomes usuels, des orbitales f pour les

métaux de transition. Elles permettent des déformations dans un champ de ligand qui a une symétrie réduite par rapport à l'atome libre. Le rôle des orbitales polarisées est de permettre, lorsqu'un atome d'hydrogène est impliqué dans une liaison chimique, la symétrie sphérique est perdue. La présence d'une orbitale 2p confère au système la symétrie attendue.

Par exemple, la base 6-311+G est une base proche de la base 6-31G dans laquelle on a ajouté des fonctions polarisées sur les atomes lourds (première étoile) et sur les hydrogènes (deuxième étoile), elle très utilisée,

Exemple : la base 6-311G et 6-31+G* pour l'atome d'oxygène :

Orbitale	La base 6-311G		La base 6-31+G*	
	Contractions	Primitives	Contractions	Primitives
1s	1	6x1 = 6	1	6x1=6
2s	3	(3 + 1+1) x 1 = 5	2	(3 + 1) x 1 = 4
2p	3	(3 + 1+1) x 3 = 15	2	(3 + 1) x 3 = 12
s diffuse	/	/	1	1 x 1 = 1
p diffuse	/	/	1	1 x 3 = 3
d polarisante	/	/	1	1 x 5 = 5

Bibliographie

- [1] McWeeny, R., B.T. Sutcliffe, *Methods of Molecular Quantum Mechanics*, Academic Press, London and New York 1969.
- [2] Atkins, P.W., *Molecular Quantum Mechanics*, Oxford University Press, Oxford 1983.
- [3] Szabo, N.S Oslund, *Modern Quantum Chemistry*, Macmillan, New York 1982.
- [4] Rivail, J.L. *Eléments de chimie Quantique a l'Usage des Chimistes*, InterEditions, Paris 1994.
- [5] Jensen. F. *Introduction to computational Chemistry*. John Wiley, Sons Ltd. Chichester, 1999.
- [6] Schrödinger, E., Quantization as an Eigenvalue Problem, *Ann. Phys. Leipzig*. (1926) 79, 361
- [7] Born, M. R. Oppenheimer, *Zur Ouantentheorie der Molekeln*, *Ann. Phys.* (Leipzig),(1927),84,457
- [8] Pauli, W. Über den Zusammenhang des Abschlusses der Elektronengruppen im Atom mit der Komplexstruktur der Spektren, *Z. Phys.* (1925), 31, 765-783,
- [9] Slater, J.C. *The Theory of Complex Spectra*, *Phys. Rev.*, (1929), 34, 1293.
- [10] Minkine, V., B. Simkine, R. Minaev, *Théorie de la structure moléculaire* Edition Mir, Moscou, 1982.
- [11] Fock, V., *Z. Näherungsmethode zur Losung des quanten-mechanischen Mehrkörperprobleme*, *Physik*. 61 (1930) 126.
- [12] Hartree, D. R. "The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. I. Theory and methods," *Proc. Cambridge Philos. Soc.* (1928), 24, 89-110.
- [13] Roothaan, C. C. J. *New Developments in Molecular Orbital Theory*, *Rev. Mod. Phys.* (1951), 23, 69-89
- [14] Berthier, G., *J. Chem. Phys.*, (1954) 51 363, J.A. Pople and R.K. Nesbet, *J. Chem. Phys.*, 1954 22 571.
- [15] Shavitt, I., *Methods of Electronic Structure Theory*, H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York, (1977).
- [16] Jugl, A., *Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique*, (1978).
- [17] Scuseria, G. E., T. J. Lee, R. J. Saykally and H. F. Schaefer III, *Nitrogen Quadrupole Coupling Constants for HCN and H₂CN⁺*, *J. Chem. Phys.*,(1986) 84, 5711.
- [18] Møller, C., Plesset, M. S. "Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems," *Phys. Rev.* (1934), 46, 618-622.
- [19] Cramer, C. J., *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, Second Edition, John Wiley & Sons Ltd (2004).

- [20] Parr, R. G., R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, Electronegativity- the density functional viewpoint. *J. Chem. Phys.*, (1978), 68, 3801-3807.
- [21] Hohenberg, P. ; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas, *Phys. Rev.* (1964), 136, 864-871.
- [22] Parr. R. G., W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, 1989, Oxford University press New-York
- [23] Kohn, W. ; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Phys. Rev. A* (1965), 140, 1133-1138.
- [24] Ziegler. T., Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics, *Chem. Rev.*, 1991, 91, 651
- [25] Becke. A. D., Correlation energy of an inhomogeneous electron gas : A coordinatespace model *J. Chem. Phys.*, (1988), 88, 1053
- [26] Dirac, P. A. M., Note on exchange phenomena in the Thomas-Fermi atom, *Proc. Camb. Phil. Soc.*, (1930) 26, 376
- [27] Slater. J. C., A simplification of the Hartree-Fock method, *Phys. Rev.*, (1951), 385-390
- [28] Vosko, S. H., L. Wilk, M. Nusair, Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: A critical analysis, *Can. J. Phys.*, 58 (1980) 1200-11
- [29] Becke, A. D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct asymptotic Behavior, *Phys. Rev. A* (1988), 38, 3098-3100.
- [30] Perdew. J. P., Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas, *Phys. Rev. B*, 33 (1986) 8822-24
- [31] Perdew. J. P., Y. Wang, in *Electronic Structure of Solids '91*, ed. P. Ziesche, H. Eschrig, Akademie Verlag, Berlin, 1991, p.11
- [32] Lee. C., W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B*, 37 (1988) 785-89.
- [33] Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange, *J. Chem. Phys.* (1993), 98, 5648-5652.
- [34] Miehlich. B., A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, Results obtained with the correlation-energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr, *Chem. Phys. Lett.*, 157 (1989) 200-06
- [35] Adamo. C., V. Barone, Implementation and validation of the Lacks-Gordon exchange functional in conventional density functional and adiabatic connection methods, *J. Comp. Chem.*, 19 (1998) 418-29
- [36] Gill. P. M. W., A new gradient-corrected exchange functional, *Mol. Phys.*, 89 (1996) 433-45
- [37] Slater, J.C., Atomic Shielding Constants, *Phys. Rev.* (1930) 36, 57.

- [38] Boys, S.F. Electronic wave functions. I. A general method of calculation for stationary states of any molecular system. *Proc. R. Soc. London Ser. A*, (1950) 200, 542–554.
- [39] Ditchfield, R., W. J. Hehre, J. A. Pople, *Self-Consistent Molecular Orbital Methods*. 9. Extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules, *J. Chem. Phys.*, 54 (1971) 724.
- [40] Hehre, W. J., R. Ditchfield, J. A. Pople, *Self-Consistent Molecular Orbital Methods*. 12. Further extensions of Gaussian-type basis sets for use in molecular-orbital studies of organic-molecules, *J. Chem. Phys.*, 56 (1972) 2257.
- [41] (a) McLean, A. D., G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.* 72, 5639 (1980) ; (b) R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, and J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* 72, 650 (1980) ; (c) A. J. H. Wachters, *J. Chem. Phys.* 52, 1033 (1970) ; (d) P. J. Hay, *J. Chem. Phys.* 66, 4377 (1977)
- [42] Cramer, C. J., D. G. Truhlar, *Implicit Solvation Models : Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics*, *Chem. Rev.* 99(8), 2161 (1999).
- [43] Tomasi, J., B. Mennucci, R. Cammi, *Quantum Mechanical Continuum Solvation Models*, *Chem. Rev.* 105, 2999 (2005).
- [44] Kirkwood. J.G., *J. Chem. Phys.* 2 (1934) 351.
- [45] Baldrige. K., A Klamt, *J. Chem. Phys.* 106 (1997) 6622.
- [46] Onsager. L., *J. Am. Chem. Soc.* 58 (1936) 1486.
- [47] Cossi. M., *J. Comp. Chem.* 19 (1998) 833.
- [48] Miertus. S., E. Scrocco, j. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 55 (1981) 117.
- [49] Tomasi. j., M. Pérsico, *Chem, Rev.* 94 (1994) 2027.
- [50] Cammi. R., j. Tomasi, *J. Comp. Chem.* 16 (1995) 1449.
- [51] Marenich, A.V. C.J. Cramer, D.G. Truhlar, Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *J. Phys. Chem. B.*, 113 (2009), pp. 6378-6396
- [52] Laurant. A. D., Thèse de doctorat, Université de Henri Poicare, Nancy 2010.
- [53] (a) Uhlig.H. H. J., *Phys. Chem.* 41 (1937) 1215. (b) I.Tunon, E. Silla, J. L. Pascual-Ahuir, *Chem.Phys. Lett.* 203 (1993) 289.
- [54] London. F. Z. *Phys.* 60 (1930) 245.
- [55] Amovilli. C, B. Mennucci, Self Consistent Field Calculation of Pauli Repulsion and Dispersion Contributions to the Solvation Free Energy in the Polarizable Continuum Model, *J. Phys. Chem.* 101 (1997) 1051.

CHAPITRE III : Résultats & discussions	47
3.1 Construction du modèle	51
3-2 Analyse des résultats	52
3-2-1-Résultats de la mécanique moléculaire	53
3-2-Résultats du traitement semi-empirique PM6	54
3-3-Résultats du DFT	57
Bibliographie	58

PARTIE I

La liste des figures :

Figure 1 : structures du thymol et β -cyclodextrine.

Figure 2 : structures du complexe thym/ β -CD pour les deux orientations.

Figure 3 : structures du complexe carvacrol/ β -CD pour les deux orientations.

Figure 4 : les Energies d'interaction des complexes d'inclusion dopamine / β -CD à différentes positions Z (\AA) pour les orientations Head et Tail utilisant la méthode.PM6e B3LYP/ 6

PARTIE II

La liste du tableau :

Tableau 1 : E binding et E compl. du minimum énergétique dans deux orientations.

Tableau 2 : Chaleur de formation, énergie binding et énergie de complexation du système avec les énergies de déformation du hôte et invitée pour les deux orientations.

Tableau 3: Ebinding et Ecomp du complexe thym/ -CD et DEF du thymol calculés pour les deux orientations 1 et 2.

PARTIE III

Abbreviations employees

CD: Cyclodextrine.

Thy: thymol.

Bin: binding.

HF: Hartree-Fock.

DFT: Density Functional Theory.

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

MM: mécanique moléculaire.

PM6: semi-empirique.

CHAPITRE III: RESULTATS & DISCUSSIONS

Dans une étude expérimentale, Kostas et al (2013) ont proposé un modèle d'inclusion du complexe thymol & carvacrol / α -cyclodextrine. Selon cette étude basée sur des observations RMN et rayon X, ils confirment la formation du complexe d'inclusion en solution avec une stoechiométrie 1 :1 et suggèrent un mode d'inclusion à travers la phase primaire. La forme géométrique ainsi proposée semble très imprécise, on distingue uniquement une incorporation totale du groupement phényle du thymol et du carvacrol à l'intérieur de la cavité hydrophobe, alors que le reste de la molécule invitée est localisé à l'extérieur du cône. La structure du modèle a été mise en évidence et caractérisée en se basant sur diverses techniques d'analyses physico-chimiques comme la spectroscopie IR et la RMN du proton. Les résultats obtenus ne peuvent pas élucider d'une manière parfaite la géométrie exacte du complexe et expliquer la nature des liaisons intermoléculaires impliquées dans la formation de ce dernier.

Nous nous sommes donc proposé, d'envisager une étude théorique du complexe thymol & carvacrol / α -CD en utilisant un ensemble de méthodes de calculs computationnels

3.1 Construction du modèle

La structure initiale du Thymol a été obtenue en utilisant l'interface graphique du logiciel ChemOffice 3D Ultra (version 12, Cambridge Software), la minimisation d'énergie est développée avec la fonctionnelle hybride B3LYP/6-31G*. Quant à la structure de la α -Cyclodextrine, elle a été extraite du même logiciel, en se basant sur les différentes données cristallographiques fournis par les auteurs. Ce conformère de départ présente 3 liaisons hydrogène intraglycosidiques localisées sur la face secondaire, il servira dans la construction du complexe sans traitement conformationnel préalable.

Le processus d'inclusion adapté dans ce travail a été décrit par Liu et collaborateurs [1] dont lequel les oxygènes glycosidiques de la molécule hôte (α -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.

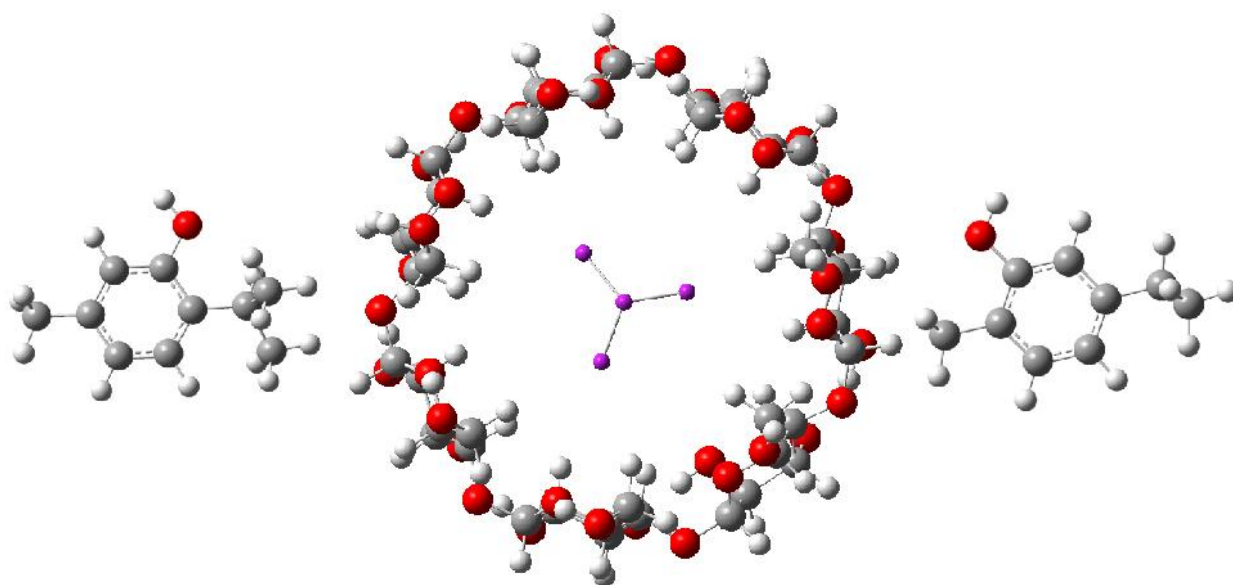


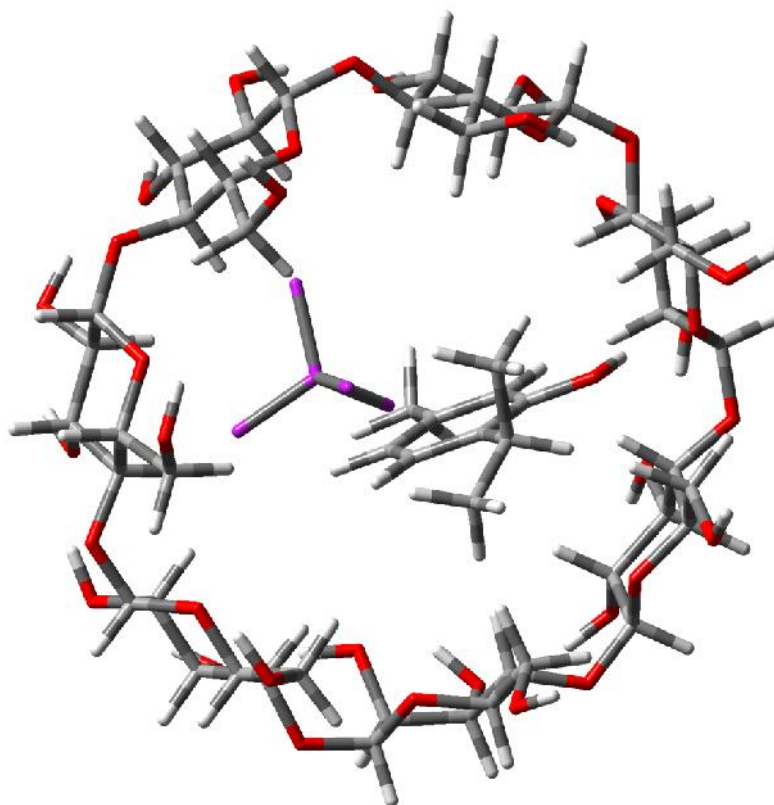
Figure 1 : Structures des Thymol et -cyclodextrine

Le procédé d'inclusion est exécuté en maintenant fixe les coordonnées du -CD et en déplaçant la molécule invitée, placée sur l'axe OZ, par translation. Les différentes positions relatives entre la Thymol et la -CD sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de référence (C6) dans la molécule invitée et l'origine des coordonnées (du plan équatorial du -CD). Il existe diverses orientations pour s'introduire dans la cavité du -CD, nous envisageons les deux modes d'inclusion suivants :

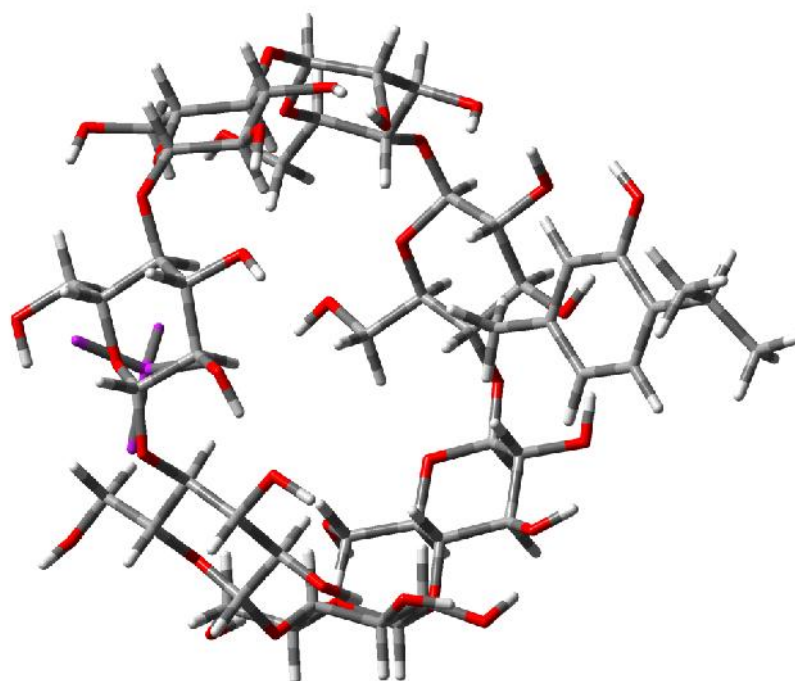
- * Le cycle aromatique est orienté vers le centre de masse du -CD, nommée orientation-1.
- * Le cycle aliphatique est orienté vers le centre de masse du -CD, nommée orientation-2.

La Thymol située à une distance de 10 Å de l'origine des coordonnées cartésiennes, est rapprochée « manuellement » de la cavité de la -CD tout au long de l'axe (à travers) OZ, par pas de 0,3 Å jusqu' au point -9 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 Thymol autour du même axe (OZ) de 0° jusqu'à 360° par pas de 1°. Chaque structure générée subit une géométrie en maintenant fixe les coordonnées spatiales de la -CD et celles de l'atome de référence.

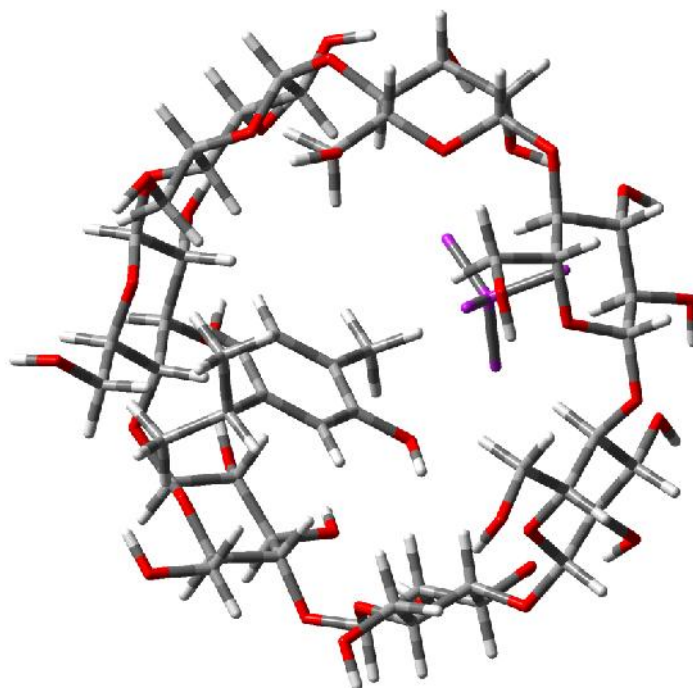


Orientation-1 thym

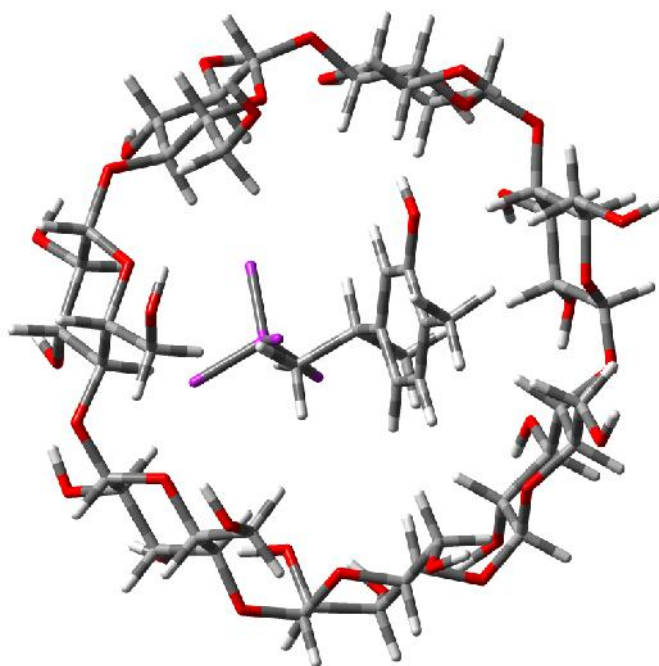


Orientation-2 thym

Figure 2 : Structures du complexe thym/ -CD pour les deux orientations.



Orientation-1 – car



Orientation-2 - car

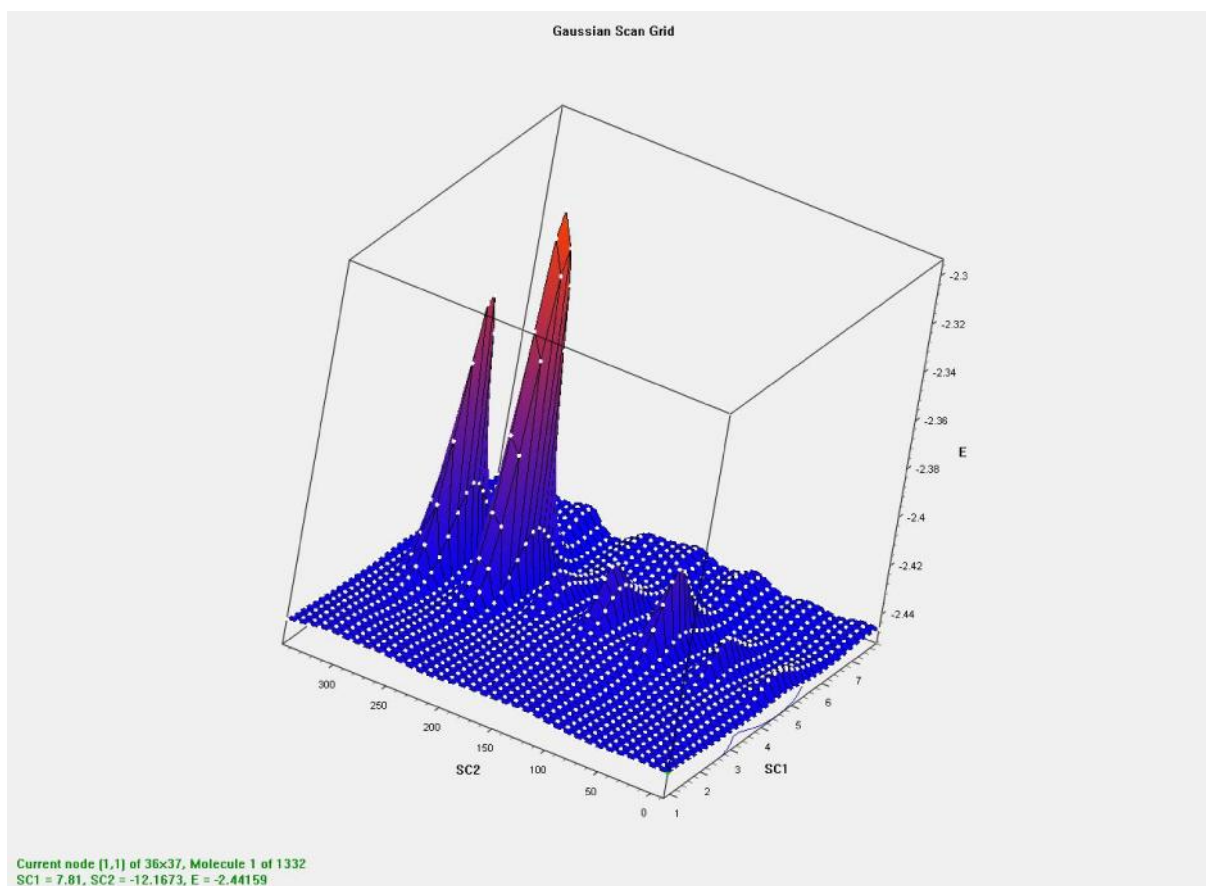
Figure 3 : Structures du complexe thym/ -CD pour les deux orientations.

3-2 Analyse des résultats

3-2-1-Résultats de la mécanique moléculaire

Les deux modes d'inclusion décrits précédemment ont été étudiés grâce à la théorie de la fonctionnelle de la densité avec la fonctionnelle B3Lyp, la minimisation d'énergie est effectuée jusqu'à un critère de convergence de 0.01 kcal/mole.

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



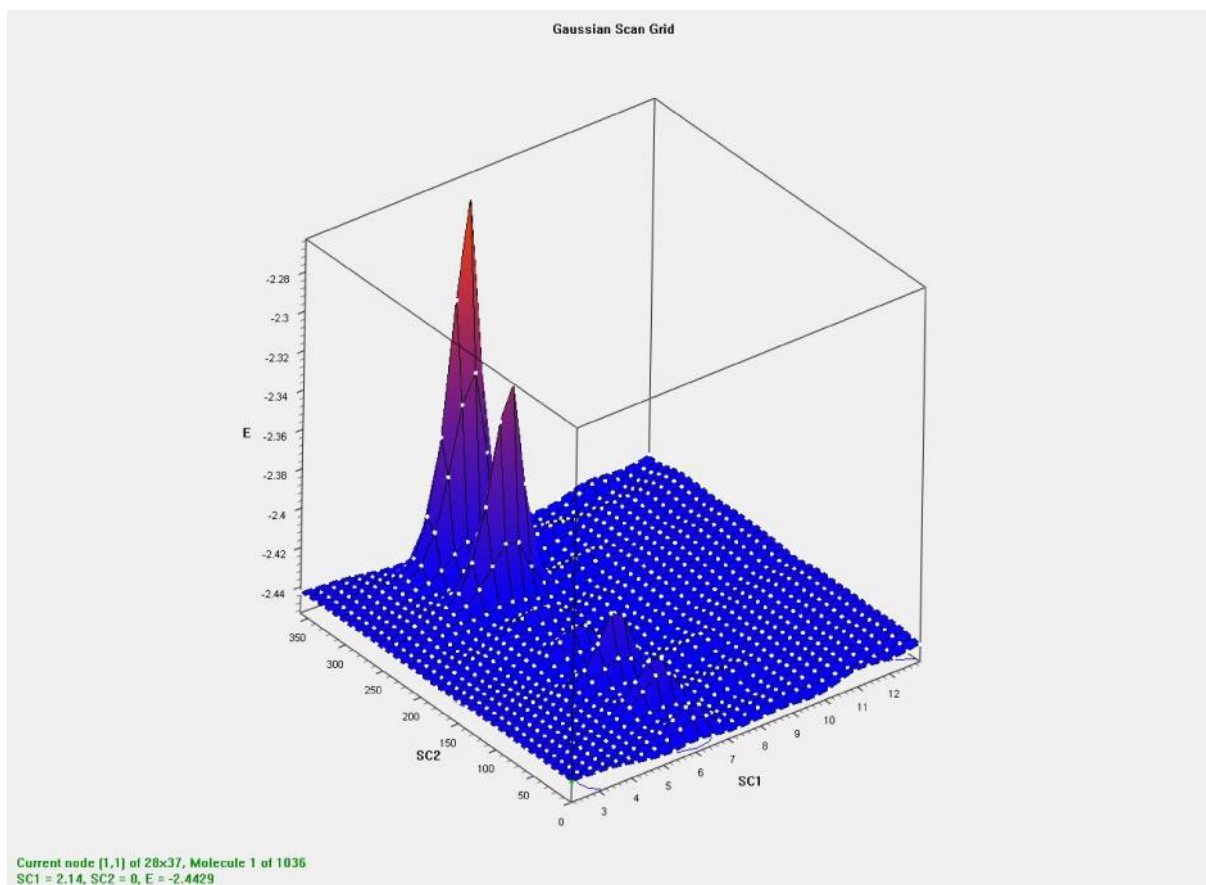


Figure 3: Energies binding du complexe d'inclusion thym/ β -CD à différentes positions (Z) pour les deux orientations

Selon l'orientation-1, la figure 3 présente un seul minimum énergétique localisé autour de 1.5 Å, alors que pour l'orientation-2, il existe une gamme de positions minimums entre 1.5 et 2 Å. Les valeurs négatives des énergies obtenues (E compl., E binding) démontrent clairement que la molécule Thymol peut former des complexes stables avec la β -CD.

Tableau 1 : E binding et E compl. du minimum énergétique dans les deux orientations.

Energies (kcal/mole)	Orientation-1	Orientation-2
Ecompl	-26.14	-25.49
Partie électrostatique	-0.11	-1.9
Partie V.der.Waals	-29.68	-29.52
Ebinding	-31.05	-31.90
Partie électrostatique	-0.02	-0.31
Partie V.der.Waals	-31.03	-31.59

Les résultats récapitulés dans le tableau 1, montre que l'énergie d'interaction « binding » est en faveur de l'orientation-2 de 0.85 kcal/mole, au contraire de l'énergie de complexation qui est en faveur de l'orientation-1 de 0.65 kcal/mole. Ce comportement contraire est dû essentiellement à l'estimation des termes énergétiques de Van der Waals et électrostatique comme l'indique les valeurs mentionnées dans le même tableau. L'estimation, de ces interactions au moyen de la mécanique moléculaire, est toujours discutable car les électrons ne sont pas traités explicitement avec l'approche MM. La stabilité du complexe est jugée à partir des énergies tirées des relations suivantes [3,4].

$$E_{binding} = E_{Venl|\beta CD} - (E_{isolated Venl} + E_{isolated \beta-CD})$$

$$E_{complexation} = E_{complex} - (E_{Opt \beta-CD} + E_{Opt Venl}) \dots$$

Ou $E_{thy/BCD}$ désigne l'énergie potentielle du complexe après optimisation géométrique et les termes correspondent respectivement aux énergies potentielles des composés Thymol et -CD dans le système.

D'après la deuxième relation, 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. Considérant l'écart énergétique faible entre les deux orientations, il n'est pas évident de déterminer la contribution relative et la nature des forces motrices conduisant à l'orientation favorable.

Généralement la mécanique moléculaire ne permet pas d'estimer, d'une manière précise, les différentes interactions intermoléculaires mises en jeu dans la stabilité du système, car les électrons ne sont pas traités explicitement avec l'approche MM. Afin d'avoir une compréhension approfondie sur la structure 3D du complexe la plus probable, on doit procéder à un traitement (plus précis) de mécanique quantique. Cependant, le système moléculaire étudié se compose de 194 atomes, et l'utilisation de méthodes de calculs telles qu'ab initio ou DFT nécessite un temps de calcul très important, donc pour franchir cet obstacle, on adapte un calcul moins coûteux, telle que la méthode semi empirique PM6.

En raison du fait qu'un certain nombre d'études théoriques sur les complexes d'inclusion avec la -CD sont réalisées à l'aide de la méthode PM6, et que les résultats obtenus ainsi n'ont pas montré de défauts majeurs, nous avons choisi d'utiliser cette méthode, qui s'est aussi avérée adéquate pour la modélisation des systèmes moléculaires de grandes tailles. La précision de la méthode PM6 est comparable à celle d'un calcul ab initio utilisant une fonction de base moyenne comme il a été indiqué dans de nombreuses études décrites dans la littérature [5-9].

3-2-Résultats du traitement semi-empirique PM6

L'analyse conformationnelle réalisée au moyen de la méthode de mécanique quantique MM2, fournit deux structures géométriques, identifiées comme les conformères les plus stables énergétiquement. Ces deux complexes constituent les structures de départ pour un calcul semi empirique.

Tableau 2 : Chaleur de formation, énergie binding et énergie de complexation du système avec les énergies de déformation du hôte et invitée pour les deux orientations.

Energies (Kcal/mole)	Orientation-1	Orientation-2
AH _f	-1566.07	-1561.58
E _{binding}	-28.23	-23.07
E _{compl}	-24.16	-19.18
DEF guest	1.97	0.86
DEF host	2.08	3.02

En accord avec MM2, l'examen des résultats du tableau 2 montre que la stabilité du complexe thym/ -CD est à nouveau en faveur de l'orientation-1 avec une différence d'énergie de 5 kcal/mole. Ce résultat est confirmé également par le calcul de l'énergie d'interaction « binding » où l'écart énergétique est au delà de 5 kcal/mole. L'énergie de déformation pour chaque composant, hôte et invité lors de formation du complexe a été définie comme la différence entre l'énergie de la composante totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe (eq.2) [9].

$$DEF (Component) = E(component)_{sp}^{opt} - E(component)^{opt}$$

La -CD présente des valeurs d'énergie de déformation assez importantes, ce qui explique sa disponibilité d'adapter une conformation plus flexible pour inclure la molécule invitée en exerçant des interactions mutuelles. Les structures optimisées des deux complexes (B1, B2) obtenues au moyen de la méthode PM3 sont représentées dans la figure 4.

La structure géométrique la plus probable (B1), montre bien l'inclusion totale du groupement phényle à l'intérieur de la cavité de la molécule hôte. La stabilité du complexe (B1) est probablement attribuée à la formation d'une liaison hydrogène O-H...O entre l'atome d'oxygène du groupement méthoxy (O-CH₃) et un hydroxyle secondaire de la -CD. La distance étant 2.54 Å avec un angle de 158.75°.

Ce résultat semble inattendu, car l'établissement des liaisons hydrogènes intermoléculaires est généralement reproduit avec les groupements hydroxyles primaires dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines. Leurs libres rotations autour de la liaison C5- C6 confèrent à ces hydroxyles une grande flexibilité, ils peuvent par conséquent contribuer dans la stabilité du système moléculaire.

Les liaisons hydrogènes intermoléculaires jouent un rôle important dans la stabilisation des complexes. Ce qui nous a conduits à nous interroger sur l'opportunité d'utiliser des méthodes hybrides afin de décrire cette interaction électrostatique. Notre choix s'est porté sur la théorie de la fonctionnelle de densité.

3-3-Résultats du traitement DFT

Tableau 3: E_{binding} et E_{comp} du complexe thym/ -CD et DEF du thymol calculés pour les deux orientations 1 et 2.

		Energies(kcal/mole)
Orientation-1	E _{Binding}	-28.75
	E _{comp}	-24.48
	DEF _{guest}	1.77
Orientation-2	E _{Binding}	-22.84
	E _{comp}	-17.18
	DEF _{guest}	0.86

Ces résultats révèlent l'importance de bien découper le système et justifie la nécessité d'augmenter le niveau de théorie du système réel et non seulement celui de la couche modèle. Il faut prendre en compte les effets électroniques des groupements hydroxyles par une méthode appropriée (ab initio Hartree-Fock ou DFT). Par contre un simple calcul PM3 suffit pour représenter les effets stériques et électroniques de la partie non active.

L'analyse de l'ensemble des résultats fournis dans cette étude, laissent présager que le niveau de calcul RHF/6-31G* avec lequel la molécule invitée a été traitée, est largement suffisant.

Les structures du complexe le plus stable énergétiquement dans les deux orientations (C1) et (C2) sont obtenues avec le niveau de théorie (DFT/6-31G*) pour lequel la fonctionnelle utilisée est la fonctionnelle hybride B3LYP.

Bibliographie

- [1] McWeeny, R., B.T. Sutcliffe, *Methods of Molecular Quantum Mechanics*, Academic Press, London and New York 1969.
- [2] Connors K.A., *J. Pharm. Sci.*, **1995**, 84, 843.
- [3] Liu L., Li X.S., Mu T.W., Guo Q.X., Liu Y.C., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2000**, 38, 199-206.
- [4] Cao Y., Xiao X., Lu R., Guo Q., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2003**, 46, 195- 200.
- [5] Yang E.C., Zhao X.J., Hua J.K., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2004**, 712, 75-79.
- [6] Morpurgo S., Bossa M., Morpurgo G.O., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1998**, 71, 429.
- [7] Barbiric D.J., Castro E.A., De Rossi R.H., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2000**, 532, 171.
- [8] Matei I., Nicolae A., Hillebrand M., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2007**, 57, 597-601.
- [9] Schwartz M.H., *J. Incl. Phenom.*, **1990**, 9, 1.

CONCLUSION GENERALE

Dans ce travail nous avons envisagé une étude théorique sur le processus d'inclusion d'une substance thérapeutique, le thymol dans la β -cyclodextrine. La structure du complexe a été établit expérimentalement au moyen de la méthode spectroscopique usuelle RMN du proton. L'étude confirme la formation du complexe thymol/ β -CD de stœchiométrie 1 :1 avec uniquement la pénétration du cycle aromatique dans la cavité hydrophobique du β -CD à travers le côté le plus étroit du cône. Notre objectif était de reproduire ces résultats expérimentaux et prédire les différentes forces motrices impliquées lors de la formation de ce complexe d'inclusion. Dans ce contexte, un ensemble de méthodes de calculs théoriques a été mis à profit. Tout d'abord, nous avons réalisé une recherche conformationnelle avec la méthode semi-empirique PM6 qui a généré deux minimas présentant des valeurs énergétiques presque adjacentes. Ensuite nous avons poursuivie l'étude en utilisant un niveau théorique supérieur issu des méthodes de la mécanique quantique, les méthodes DFT B3lyp, afin de mieux expliquer la nature des interactions mutuelles établit dans le complexe. La structure du complexe la plus favorable thermodynamiquement obtenue avec la méthode PM6, a montré la formation d'une liaison hydrogène intermoléculaire localisée sur le côté le plus large du cône. Toutefois, la contribution des hydroxyles secondaires dans la formation de ce type de liaison est inattendue. Pour tenter d'expliquer ce comportement et compte tenu de la taille importante du système étudié (194 atomes),

Perspectives Les complexes obtenus sont simplement modélisés en phase gaz, sans effet spécifique de solvant ni inclusion d'une méthode de type « continuum » diélectrique. En effet, il est possible de combiner la méthode ONIOM avec la méthode du modèle du « continuum » polarisable (PCM) pour inclure l'influence du solvant.