

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ Dr MOULAY TAHAR – SAÏDA -

Faculté des Sciences

Département de Chimie

# MEMOIRE

Présenté par

***ABES Halima***

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER en Chimie**

Spécialité : Chimie computationnel et théorique

## Thème

**Etude structurale et énergétique du processus d'inclusion d'un acide benzoïque dans la  $\beta$ -cyclodextrine**

Soutenu le 02/07/2017 devant le jury composé de :

Présidente	<i>MOSTFAI Asmaa</i>	<i>M.C.B</i>	<i>Université de Saida</i>
Encadreur	<i>. Guendouzi Abdelkrim</i>	<i>M.C.B</i>	<i>Université de Saida</i>
Examineur	<i>HADJI Djebbar</i>	<i>M.A.A</i>	<i>Université de Saida</i>
Examineur	<i>HADJI DJEBAR</i>	<i>M.C.B</i>	<i>Université de Saida</i>

Année universitaire 2016/2017

# **REMERCIEMENT**

*Je tiens à remercier DIEU le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il me a offert pour réaliser ce travail.*

*Ce mémoire a été dirigé par Mr. **Guendouzi Abdelkrim** Maître de conférences à l'université de SAIDA, rapporteur de mon mémoire de Master. Je la remercie également pour ses précieux conseils en me dirigeant tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Je remercie chaleureusement à **MOSTFAI Asmaa**, Maître de conférences à l'université de SAIDA, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude au monsieur **HADJI Djebbar**, Maître de conférences et madame **YAHYA-Cherif Fatima** maître-assistant à l'université de SAIDA, pour avoir participé avec intérêt à mon jury de mémoire en qualité d'examineur.*

*Un grand merci à mes enseignants et mes collègues de la spécialité chimie computationnel et théorique de SAIDA.*

*Enfin je veux dire merci à toute ma famille; surtout à mes parents, mes frères et mes sœurs. Pour leur soutien tout au long de ces années.*

*Soyez assuré de ma profonde gratitude.*

## Tables des matières

Remerciement	
Liste Des Tableaux	
Liste des Figure	
❖ Introduction Générale .....	1

### Chapitre I :Etude Bibliographique

1.1 Introduction .....	5
1.2 Historique .....	5
1.3 Généralités : .....	6
I.4. Structures et propriétés .....	7
I.5. Complexes d'inclusion .....	11
I.5.1. L'inclusion .....	11
I.5.2. Energies mises en cause .....	12
I.5.3. Caractéristiques des complexes d'inclusion .....	12
I.5.4. Effets du complexe .....	13
I.5.5. Observation du phénomène de complexation par RMN : .....	13
1.6. Applications des cyclodextrines .....	14
1.6.1. Industrie pharmaceutique .....	14
1.6.2 Industrie cosmétique, alimentaire .....	14
1.6.3 Industrie chimique et agricole .....	15
1.6.4 Environnement .....	16
1.6.5 Catalyse .....	16
1.6.6 Analyse.....	16
1.6.7 Textile .....	17
Références bibliographiques .....	20

### Chapitre 2 : Méthodes de mécaniques quantiques

II -1-Généralités .....	25
II-1-1-Equation de Schrödinger .....	25
II-1-2-L'approximation Born-Oppenheimer.....	25
II-1-3-L'approximation spin-orbitale .....	26
II-2-Les méthodes ab initio .....	28

II-2-1-La méthode Hartree-Fock (HF) .....	28
II-2-1-a- l'approximation (LCAO) et les équations de Hartree-Fock Roothaan .....	30
II-2-2-Les méthodes post Hartree-Fock.....	31
II-3-Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) .....	31
II.3.1. Différents types de fonctionnelles.....	32
II.3.1.1. Approximation de la densité locale (LDA) .....	32
II.3.1.2. Approximation de la densité locale Spin (LSDA) .....	34
II.3.1.3. Approximation du Gradient Généralisé (GGA) .....	34
II.3.1.4. Méta GGA.....	35
II.3.1.5. Les fonctionnels hybrides .....	36
II.3.1.6. L'approximation LDA+U .....	36
II-4-Les méthodes semi-empiriques .....	37
II-5-Les méthodes empiriques.....	38
II-6- Erreur de superposition de base .....	38
Références bibliographiques .....	40

## Chapitre 3 : Résultats et Discussion

3. Introduction .....	43
1. Les méthodes quantiques en chimie des cyclodextrines .....	43
1.1. Les méthodes semi empiriques .....	43
1.2. Les méthodes ab initio et DFT .....	44
2. Le modèle moléculaire .....	45
2.1. Construction du modèle .....	45
2.2. Recherche du minimum .....	46
3. Résultats de calculs .....	46
Référence .....	50
Conclusion .....	52



## **INTRODUCTION GENERALE**

## Introduction générale

Les cyclodextrines sont des séduisantes macromolécules naturelles, composées uniquement d'atomes de carbone, d'oxygène et d'hydrogène, qui attirent les chercheurs de diverses disciplines (en biologie, en physique, en synthèse chimique, en chimie supramoléculaire, etc.).

Ces oligosaccharides cycliques ont aidé à développer la voie de la chimie supramoléculaire qui se situe à l'interface de la synthèse organique, de la physico-chimie et de la chimie-biologie, et qui a complètement explosé durant les deux dernières décennies.

Les cyclodextrines sont utilisées comme molécules hôtes capables d'encapsuler à l'intérieure de leur cavité un bon nombre de molécules, dites invitées. Pour cela, l'intérêt de leur utilisation n'a cessé de croître ces dernières années, et sont très souvent employées comme transporteurs de matière entre les phases organiques et les phases aqueuses. Leur utilisation dans les réactions bi phasiques, constitue dans le cadre de la catalyse, un domaine d'investigation très récent. Elles jouent le rôle de transporteur de matière entre les deux phases organique-aqueuse et cela par la formation d'un complexe d'inclusion entre un substrat insoluble en phase aqueuse et la cyclodextrine, permettant ainsi sa solubilisation.

La chimie supramoléculaire a été considérée comme l'une des plus importantes et les plus prometteuses de la science moderne. La formation et la stabilisation des structures supramoléculaires est basée principalement sur des interactions intermoléculaires telles que les forces électrostatiques, liaisons hydrogènes et les interactions de Van Der Waals.

De nombreuses études expérimentales et théoriques ont été réalisées ces dernières années pour mieux prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires des systèmes supramoléculaires. Une combinaison entre les approches, expérimentale et théorique, s'est avérée très efficace dans la résolution des problèmes liés à la formation des complexes d'inclusion [1].

Les complexes d'inclusions formés à partir des cyclodextrines sont considérés parmi les structures les plus intéressantes en raison de la diversité des structures et le nombre important de leurs applications.

Au début des années 80 la plupart des études théoriques développées sur ces complexes d'inclusion ont été réalisées à l'aide de la mécanique moléculaire (MM) [2-7] et la dynamique

moléculaire (DM) [8-12] basées sur les notions de champs de force empirique issues de la mécanique classique.

On considère maintenant que la modulation des taux de l'acide gallique via l'utilisation de cyclodextrines pourrait être mise à profit pour traiter des maladies ou infections impliquant ces micro domaines d'où leur intérêt thérapeutique potentiel' le cancer'.

Le but de nos travaux est d'étudier les interactions de  $\beta$ -cyclodextrines avec acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque pour mieux comprendre les conséquences de ces interactions au niveau cellulaire.

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

- ❖ **Chapitre I** : est d'exposer les propriétés des cyclodextrines ainsi que leurs caractéristiques, et de la, montrer leurs différents domaines d'applications. et représenter les propriétés de l'acide gallique et leurs activités biologiques.
- ❖ **Chapitre II** : 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 cette application effectuée.

Une conclusion et des perspectives clôtureront notre manuscrit.

## Référence:

- [1] : Jiang P., Sun H-W., Shen R-X., Shi J., Lai C-M., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2000**, 528, 211.
- [2] : Tabushi I., Kiyosuke Y-O., Sugimoto U., Yamamura K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 916-919.
- [3] : Armstrong D.W., Ward T.J., Armstrong R.D., Beesley T.E., *Science*, **1986**, 232, 1132.
- [4] : Thiem H.-J., Brandl M., Breslow R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8612.
- [5] : De Namor A.F.D., Traboulssi R., Lewis D.F.V., *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1990**, 10, 751.
- [6] : Ohashi M., Kasatani K., Shinohara H., Sato H. J., *Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5824.
- [7] : Khaldoun A. Al-Sou'od, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2006**, 54, 123-127.
- [8] : Koehler J.E.H., Saenger W., Van Gunsteren W.F., *Eur. Biophys. J.*, **1988**, 16, 153.
- [9] : Prabhakaran M., Harvey S.C., *Biopolymers* **1987**, 26, 1087-1096.
- [10] : Koehler J.E.H., Saenger W., Van Gunsteren W.F., *J. Mol. Biol.* **1988**, 203, 241.
- [11] : Van Helden S.P., Van Eijck B.P., Janssen L.H.M., *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1992**, 9, 1269-1283.
- [12] : Koehler J.E.H., Saenger W., Van Gunsteren W.F., *Eur. Biophys. J.* **1987**, 15, 197-211





## **Chapitre I :Etude Bibliographique**

## 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 Historique :

Les cyclodextrines (CD) furent découvertes il y a un peu plus d'un siècle. Le premier qui découvrit leurs structures fut **Villiers** [2] en 1891, il réussit à isoler une substance cristalline obtenue par la dégradation enzymatique de l'amidon par une amylase (cyclodextrine glucosyl transférase) qui est produite par différents bacilles dont le *Bacillus macerans*. Villiers isola 3g d'une substance de composition :  $[(C_6 H_{10} O_5)_3, 3H_2O]$  à partir de la digestion de 1 kg d'amidon. Du fait que leurs particularités physico-chimique soit proches de celles de la cellulose, il les baptisa « celluloses ».

**Schardinger** [3] en 1903, soit 20 ans plus tard, isola la souche microbienne responsable de la formation de ces « celluloses » ainsi que le mode de purification et de préparation de ces oligosaccharides cycliques, ou dans les premières publications traitant des cyclodextrines, elles sont nommées dextrines de Schradinger. Il met aussi en lumière la capacité de ces dextrines & former des adduits particuliers avec les molécules d'iode. La distinction entre l' $\alpha$ -dextrine et la  $\beta$ -dextrine est due à leur différence quant aux complexes cristallins formés avec d'iode, ou la couleur du complexe de l' $\alpha$ -dextrine est gris-vert et celui de la  $\beta$ -dextrine est rouge-brun.

En 1938 **Freudenberg** et al [4] ont mis en évidence que les cyclodextrines sont construites à partir d'unités de D-glucoses liées entre elles par des liaisons  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 4) glucosidiques. Ils

découvrirent que les cyclodextrines étaient capables de former des complexes d'inclusion, et ils déterminèrent la structure de la  $\gamma$ -cyclodextrine.

Après cette découverte, de nombreuses questions sur la formation de ces dextrines à partir d'unités glucopyranoses reliées par des liaisons osidiques furent posées, mais ces ambiguïtés furent vite éclaircies par les chercheurs entreprises dans ce domaine.

**French [5]** en 1961, fut le premier à apporter des éclaircissements sur la formation de ces dextrines, ainsi que l'existence de dextrines linéaires formées en même temps que les dextrines cycliques.

A partir de là, de nombreuses hypothèses furent émises sur les propriétés de ces dextrines. L'hypothèse qui persista longtemps, fut celle ou on supposa que les dextrines étaient toxiques, cette dernière fut émise par French suite à une expérience menée sur des rats de laboratoire qui moururent après ingestion de dextrine. Des années plus tard, on constata, que la cause de cette mort n'était pas imputable aux dextrines, mais au fait qu'elles contenaient des traces de solvants organiques.

A partir de ce moment, l'étude des cyclodextrines prend un essor considérable dans différents domaines et leurs utilisations se caractérisa entre autre, par l'élargissement à l'usage humain et cela dans l'industrie pharmaceutique. Ceci eut pour but, l'encapsulation de certains principes actifs insolubles en milieux aqueux à l'intérieure de ces dextrines afin d'obtenir une large gamme de médicaments.

### **1.3 Généralités :**

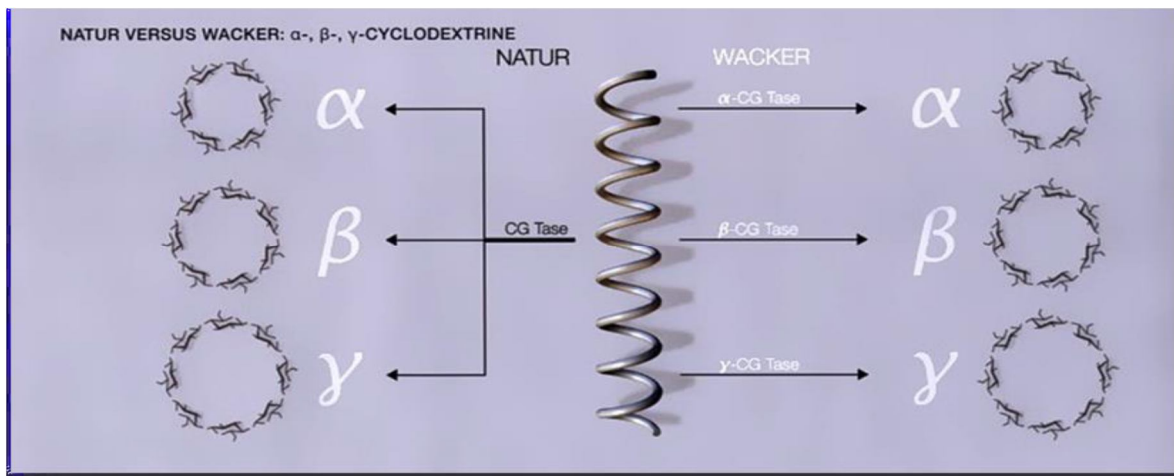
Cette dernière décennie, un important développement dans le domaine de la chimie supramoléculaire a été caractérisé par l'étude des mécanismes d'inclusion [6-8] utilisant des molécules hôtes pour le piégeage d'un nombre de molécules, et cela dans différents domaines. De nombreuses molécules minérales (Zéolithes, Argiles,..) ou organique (Ethers-couronnes, Cyclophanes, Cyclodextrines,...) présentent une « cavité » leur permettant de donner naissance à des complexes d'inclusion. Dans ce processus, la molécule "hôte" admet à l'intérieur de sa cavité une ou plusieurs autres molécules "invitées" pour former des complexes dit : 'hôte-invitées' (host-guest) [9-10] sans qu'aucune liaison covalente ne s'établisse [11]. La stabilité du complexe ne repose donc que sur la qualité de l'adaptation entre les partenaires. Ces propriétés de "piège moléculaire" sont mises à profit dans les

nombreux domaines pour réaliser des catalyseurs <sup>[12]</sup> ou pour séparer les composants de mélanges complexes [13].

Les cyclodextrines revêtent un intérêt capital du fait qu'elles peuvent former des complexes d'inclusion avec de nombreuses molécules invitées [14], cela est dû à leur grande solubilité dans l'eau [15], ajouter à cela des propriétés basées sur leurs conformations stériques qui leur confèrent la particularité d'avoir deux cavités : une surface externe très hydrophile due à la présence de groupements hydroxyles, et une cavité interne qui est hydrophobe ou apolaire [16], cela leur permet d'héberger des composés insolubles dans l'eau. L'inclusion par les cyclodextrines peut aussi se traduire par une protection de la molécule invitée vis-à-vis de dégradations prématurées d'origine chimique (oxydation) ou biologique [17-19] et d'assurer ainsi sa libération lente et contrôlée. Elles peuvent aussi être employées pour la séparation d'isomère de composés organiques [13].

#### I.4. Structures et propriétés :

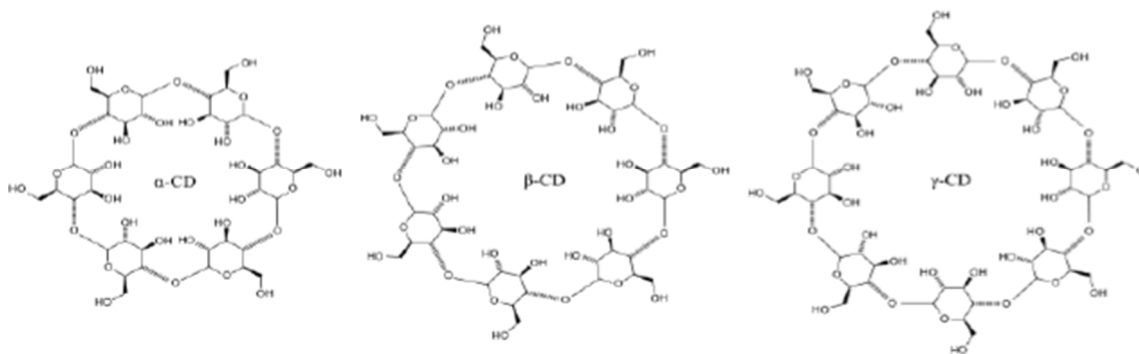
Les CDs sont obtenus à grande échelle par la dégradation enzymatique de l'amidon, par une enzyme spécifique : la CD-glucosyltransférase ou CGT ase d'origine bactérienne (Bacillus macerans, Alkalophylic Bacillus,...). Lors de ce processus, la structure en hélice de l'amidon est dégradée en plusieurs fragments de longueurs inégales, puis il s'ensuit une cyclisation intramoléculaire conduisant à la formation de la structure de ces oligosaccharides.



**Figure 1.1 : Représentation schématique de la formation des CDs.**

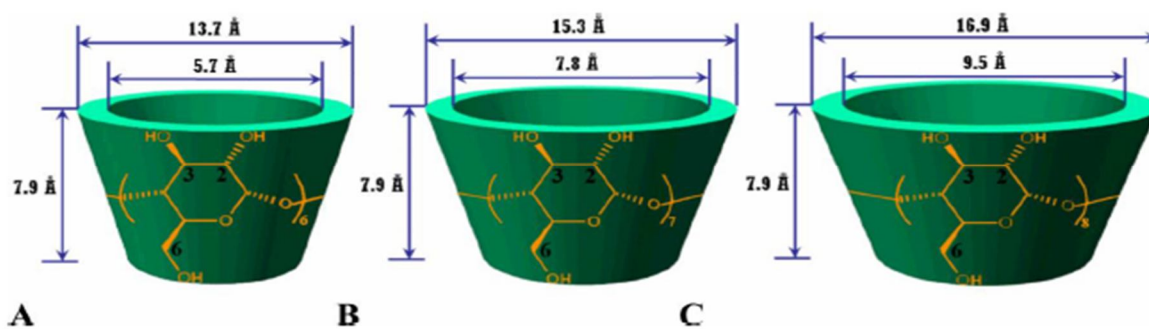
Par ce traitement, on obtient majoritairement trois composés cycliques nommés  $\alpha$ ,  $\beta$ - et  $\gamma$ -CDs comprenant respectivement six, sept ou huit unités de D-glucose.

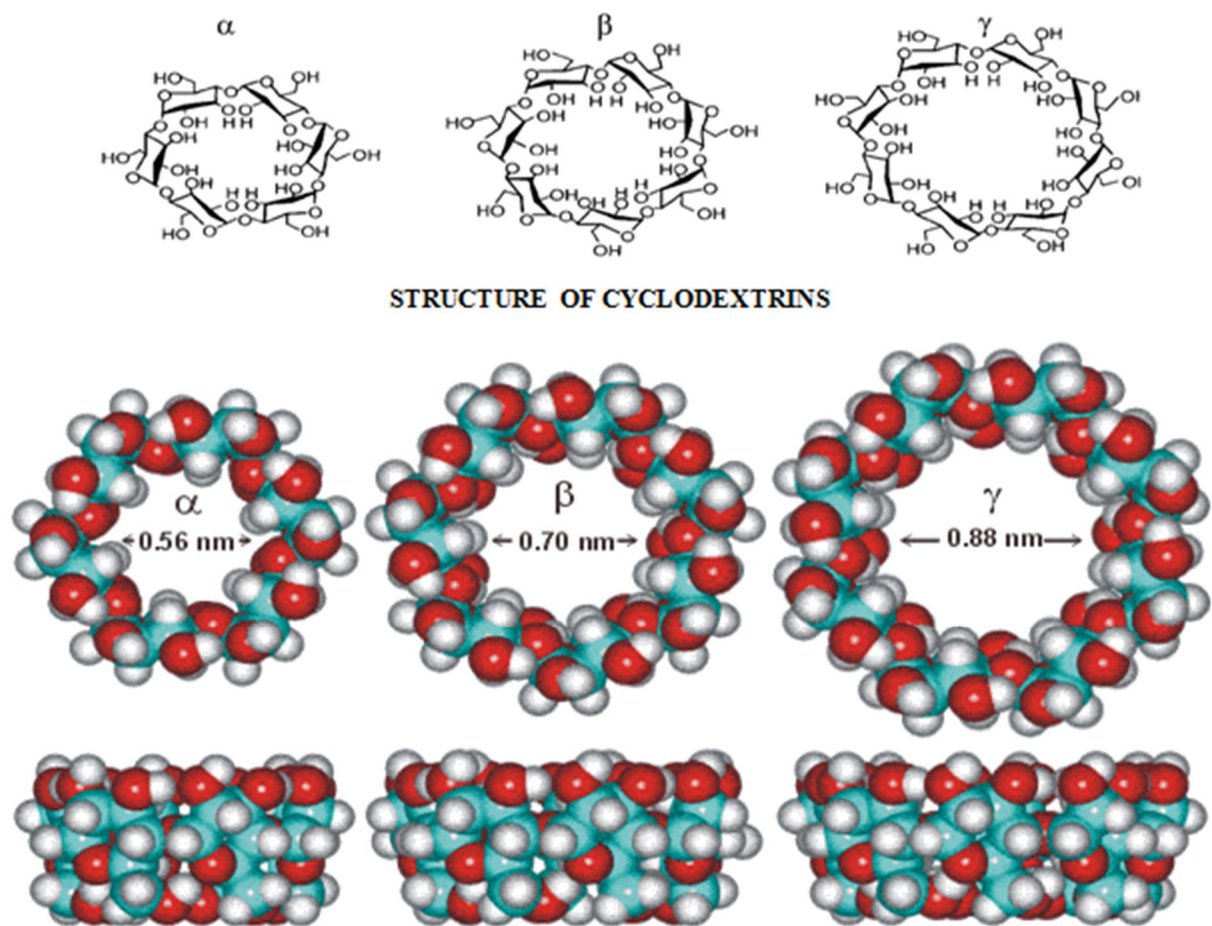
Cette conversion enzymatique produit également des produits minoritaires souvent appelés CDs géantes pouvant contenir jusqu'à 100 unités de D-glucose [20].



**Figure 1.2 : Structures chimiques des  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -CDs.**

Grâce aux structures tridimensionnelles obtenues par diffraction des rayons X, la forme tronconique des CDs a pu être déterminée [21], ainsi que le réseau de liaisons hydrogènes interglucosidiques des hydroxyles primaires et des hydroxyles secondaires. Chaque unité de glucose se trouve ainsi dans la conformation “chaise” [22]. Ainsi les CDs sont des molécules chirales, dans les quelles chaque unité de glucose possède cinq centres asymétriques. Cette conformation rigide donne alors à ces macrocycles leur forme tronconique caractéristique.

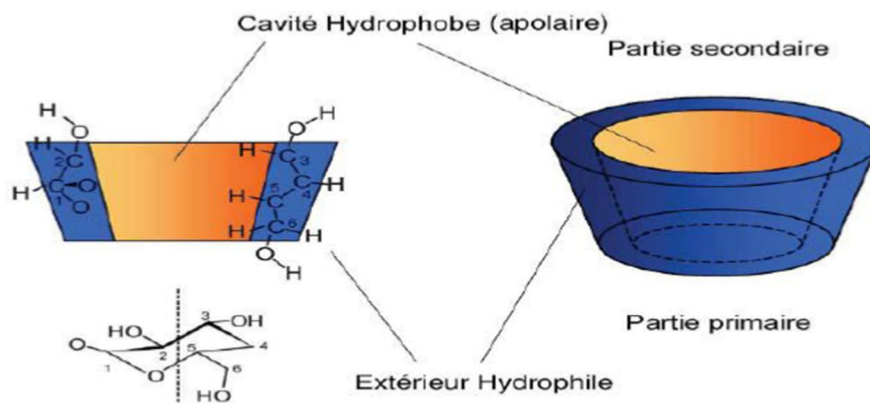




**Figure 1.3: Structure tridimensionnelles des CDs naturelles ( $\alpha$ - $\beta$ - et  $\gamma$ -CD de gauche à droite) [23]**

La structure du cône est formée autour d'un squelette carboné construit par les unités de glucoses, reliées entre elles par les atomes d'oxygène glucosidiques. Ce squelette crée une cavité moléculaire possédant des propriétés très originales dues aux positions spatiales des différents groupements constitutifs de la CD.

Tous les hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3) sont situés sur le côté le plus grand du tronc conique (face secondaire) alors que les hydroxyles primaires (OH-6) sont localisés sur le petit côté (face primaire). De plus, la présence de ces groupements hydroxyles sur les deux bords de la couronne, confère à la partie extérieure de la CD un caractère hydrophile (surface en contact avec le solvant) ceci favorise sa solubilisation dans des solvants très polaires, en revanche l'intérieur de la cavité, tapissée d'atomes d'hydrogène (H-3, H-5, H-6) et d'oxygène interglycosidique (O-4), est hydrophobe (surface en contact avec la molécule invitée) [24]



**Figure 1.4: Représentation tridimensionnelle d'une CD native [25].**

Les propriétés physico-chimiques essentielles et les dimensions moléculaires des trois principales CDs sont données dans le Tableau (1), qui montre une progression régulière des principales caractéristiques en fonction du nombre d'unité de glucose de la CD.

Néanmoins la solubilité dans l'eau de la  $\beta$ -CD fait figure d'exception puisqu'elle est extrêmement faible comparée à celle des autres CDs. Cette faible valeur peut être expliquée par la formation d'une ceinture continue de liaisons hydrogène entre les groupements hydroxyles O2 et O3 d'unités de glucose adjacentes qui rend la molécule de  $\beta$ -CD plus rigide que les molécules de  $\alpha$ - ou  $\gamma$ -CDs [26]

Propriétés	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
nombre de D-glucoses	6	7	8
Formule brute (anhydre)	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse atomique (anhydre)	972.85	1134.99	1297.14
Longueur de cavité $\text{Å}^\circ$	$7.9 \pm 0.1$	$7.9 \pm 0.1$	$7.9 \pm 0.1$
Diamètre de la cavité $\text{Å}^\circ$	4.7-5.3	6.0-6.6	7.5-8.4
Diamètre extérieure $\text{Å}^\circ$	$14.6 \pm 0.4$	$15.4 \pm 0.4$	$17.5 \pm 0.4$
Volume de la cavité ( $\text{Å}^\circ$ ) <sup>3</sup>	174	262	427
Pka, 25°C	12.33	12.20	12.08
$\Delta H^\circ$ (solution) $\text{Kcal.mol}^{-1}$	7.67	8.31	7.73
$\Delta S^\circ$ (solution) $\text{cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$	13.8	11.7	14.7
Solubilité (eau, 25°C) $\text{mol.l}^{-1}$	0.1211	0.0163	0.168
Solubilité (eau, 25°C) g/l	145	18.5	232

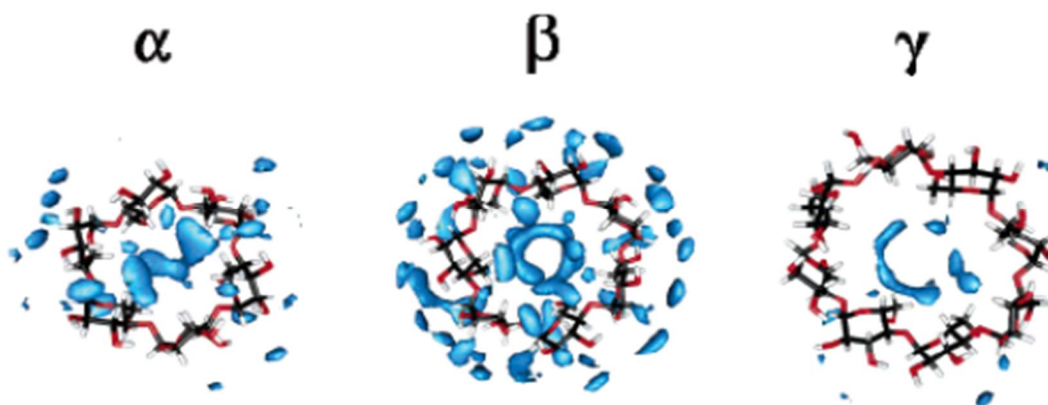
**Tableau 1 : propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines**

## I.5. Complexes d'inclusion :

Les CDs sont souvent utilisés en reconnaissances chirale des molécules invitées (guest) ou bien comme catalyseurs [27]. Par ailleurs, étant donné leur structure particulière de « piège moléculaires » et la dualité de leur polarité découverte par **Freudenberg et col**, les CDs sont capables d'augmenter la solubilité aqueuse d'une substance apolaire en formant des complexes d'inclusion.

### I.5.1. L'inclusion :

Les CDs sont, de ce fait, des composés de choix pour l'inclusion de molécules hydrophobes qui doivent satisfaire à priori deux conditions [28] : Comporter un groupement moins polaire que l'eau et de taille adapté aux dimensions de la cavité hôte.



**Figure 1.5 : Densités de probabilité de présence des molécules d'eau au voisinage des CDs.**

Car, une molécule trop petite pouvant passer facilement au travers de la cavité n'est que peu ou pas du tout complexée. Seul un ajustement spatial étroit entre l'hôte et l'invité conduit à des complexes d'inclusion stables [29].

Les résultats obtenus d'après la formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée confèrent à ce dernier des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la CD et de la molécule incluse prises séparément :

- Les propriétés spectrales des molécules sont modifiées, comme par exemple, décalage et élargissement des déplacements chimiques de l'invité en RMN, ceci est due à l'anisotropie de l'environnement. Aussi, lorsqu'une molécule achirale est incluse dans la cavité chirale de la CD, le complexe devient optiquement actif. Les spectres UV sont très modifiés.
- La réactivité de la molécule invitée diminue souvent.
- La diffusion et la volatilité de la molécule incluse sont fortement diminuées.



- La molécule invitée initialement hydrophobe devient, sous forme de complexe, hydrophile. Sa mobilité en chromatographie sera changée.

### **I.5.2. Energies mises en cause :**

Depuis que les complexes d'inclusion utilisant les CDs sont connues, les interactions intermoléculaires responsables de leur stabilité ont souvent été discutés et critiqués. En fait, plusieurs contributions énergétiques [30], ont été mises en évidence pour expliquer les interactions en jeu lors de la formation de ces structures supramoléculaires.

Ainsi une CD qui complexe une molécule invitée, dans un certain solvant peut n'avoir aucune activité complexante dans un autre solvant [31]. En plus, l'action simultanée de plusieurs interactions rend effective l'inclusion spécifique, ces effets comprennent :

- Formation de liaisons hydrogène entre l'hôte et l'invité.
- Interactions de Van der Waals.
- Interactions hydrophobes, dipôle-dipôle, de transfert de charges et électrostatiques.
- Relargage de molécules d'eau de la cavité de la CD.
- Relargage de molécules de solvant de la cavité de la CD.

Ce phénomène d'inclusion ne fait intervenir aucune liaison covalente mais uniquement des forces telles que les liaisons hydrogène ou des interactions de Van der Waals. La théorie la plus acceptée est l'interaction de Van Der Waals [32] qui serait prédominante. Le substrat est lié à la CD par des interactions faibles avec les hydrogènes H3 et H5. D'après cette théorie, si la forme générale de la molécule invitée complémente parfaitement la cavité, la complexation est favorisée.

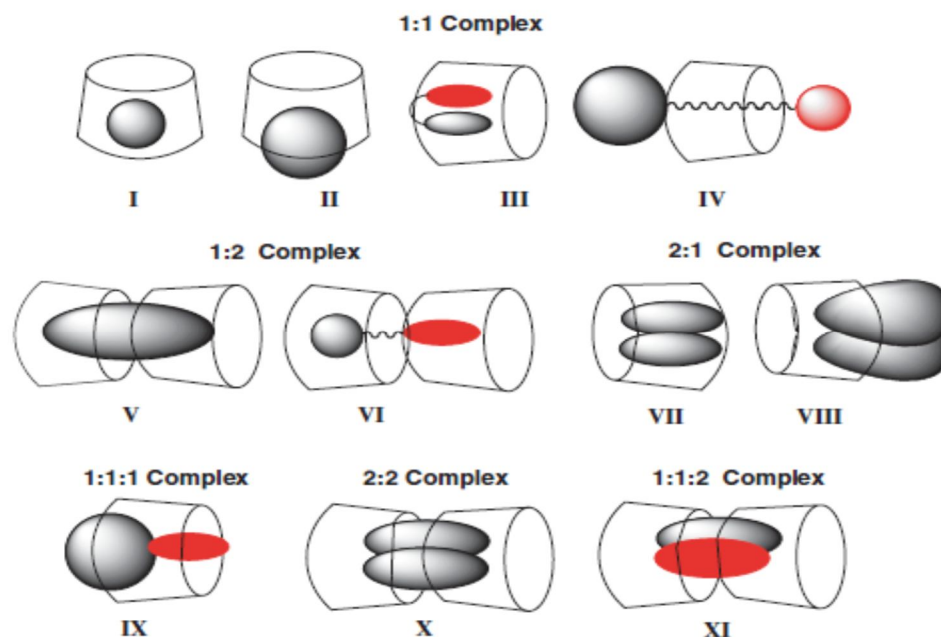
Une autre théorie, uniquement applicable aux composés polaires, évoque la formation de liaisons hydrogènes entre les hydroxyles de la CD et les hétéroatomes du substrat [33].

### **I.5.3. Caractéristiques des complexes d'inclusion :**

Le complexe d'inclusion est formé à partir d'une CD, qui inclut plus ou moins profondément un substrat moléculaire ou ionique sous l'effet d'interactions faibles.

Une ou plusieurs molécules peuvent être encapsulées dans une, deux, et même parfois trois molécules de CD. Les tailles respectives de la CD et du substrat conditionnent généralement la stœchiométrie du complexe [34].

Le cas le plus fréquent des complexes formés sont du type 1:1. Toutefois, il existe aussi des complexes d'inclusion, qui adoptent divers arrangements structuraux avec une stœchiométrie cage : invitée 2:1[37], 1:2, 2:2...ou d'ordre supérieur.



**Figure 1. 6 : Représentation schématique des différents types de complexes d'inclusion de CD [38]**

#### **I.5.4. 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'invite 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).

#### **I.5.5. Observation du phénomène de complexation par RMN :**

La RMN est une technique de choix, qui montre sans ambiguïté un phénomène de complexation entre deux molécules, par perturbation de leur environnement électronique et donc modification des fréquences de résonance de certains noyaux. Ainsi, dans la majorité des

cas, les protons H3 et H5 de la CD subissent un décalage vers les hauts champs lorsqu'une molécule invitée est complexée par la CD [39]. Ce décalage est plus notable pour les protons H5 que pour les protons H3 du fait de la structure tronconique rigide de la CD. Les protons H1, H2 et H4 situés à l'extérieur de la cavité ne présentent pour leur part qu'un décalage très limité à cause de leur très faible interaction avec la molécule invitée [40]. Le spectre de la molécule invitée sera, quant à lui, généralement décalé vers les bas champs par rapport à la molécule libre [41]

## **1.6. 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.

### **1.6.1. 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 [42].

### **1.6.2 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, la  $\alpha$ -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 [43].

### **1.6.3 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 mimés 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 [44].

Les CDs peuvent inclure dans leur cavité un grand nombre de produits chimiques agricoles tels 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 [45].

#### **1.6.4 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 [46]. Les cyclodextrines sont également utilisées dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminant [47]. 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 B-CD [48]. Un rôle important des CDs dans la protection de l'environnement est son utilisation dans la formulation d'insecticide.

#### **1.6.5 Catalyse**

Les cyclodextrines et leurs dérivés sont utilisés dans le domaine de la chimie catalytique. Par exemple, Atwood [49] a expliqué l'utilisation de l' $\alpha$ CD modifiée dans la réduction de porphyrine de Mn(III). Yee et al [50] ont constaté que l'utilisation d'un dérivé  $\beta$ -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'énantioselectivite. Le ventis et Sylvius [51] ont démontré que les  $\beta$ , -cyclodextrines accélèrent le taux de transfert de cholestérol entre les vésicules de lipide.

#### **1.6.6 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 [52]. 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 [53].

Actuellement, les séparations chirales sont un des domaines les plus importants de l'application de CDs et leurs dérivés [54].

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 [55] a réalisé l'énantioseparation de composés tétrazoles activité antifongique à l'aide d'une PSC  $\beta$ CD. Les travaux de Furfuta [56] ont montré que la PSD  $\beta$ 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 [57] a réalisé l'énantioseparation du tioconazole (antifongique) à l'aide des cyclodextrines hydroxylées. Différents composés à activité antiépileptique ou antifongique ont été séparés énantiomériquement par les cyclodextrines natives, hydroxylées, diméthyles ou sulfobutyl-éthérées. Les CDs ont été fréquemment utilisées dans l'électrophorèse capillaire [58] et l'électrophorèse sur gel [59], la chromatographie en phase gazeuse [60], la chromatographie d'échange ions la chromatographie d'affinité [61] et la séparation sur des membranes [62].

### **1.6.7 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 [63].

### **L'acide gallique**

L'acide gallique (acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque) est un composé organique aromatique, l'un des six isomères de l'acide trihydroxybenzoïque, largement répandu dans les plantes soit sous forme libre soit comme composant des gallo tanins.

Il est classé dans les acides-phénols (ou acides phénoliques) puisqu'il comporte à la fois une fonction carboxylique et des hydroxyles phénoliques. Et comme il est dérivé de l'acide benzoïque, on le classe aussi dans les acides hydroxy benzoïques.

On le trouve à l'état naturel dans des galles de chênes (ou noix de galle), de sumac, d'hamamélis, les feuilles de thé, l'écorce de chêne, entre autres plantes. Sa formule chimique est  $C_6H_2(OH)_3COOH$ . Les sels et esters tirés de cet acide sont appelés gallates.

Fréquemment utilisé dans l'industrie pharmaceutique, il est un précurseur pour la synthèse de la mescaline.

### **Historique**

Le chimiste suédois, Scheele, a été le premier à extraire « des sels essentiels de la noix de galle » [64]. Il laissait les moisissures se développer sur une infusion de noix de galle dans un vase [65]. Au bout de quelques mois, il en extrayait les cristaux qui s'y étaient déposés.

Le chimiste et directeur du Jardin Botanique de Nancy Henri Braconnot (1780-1855) améliora la technique d'extraction de Scheele en 1818, et montra que l'acide extrait n'était pas pur mais composé d'acide gallique et d'acide pyrogallique. C'est Braconnot qui dénomma cet acide.

Les propriétés chimiques de l'acide gallique furent étudiées par le chimiste Théophile-Jules Pelouze dans son Mémoire sur le tannin et les acides galliques, pyro-gallique, ellagique et méta-gallique [66] (thèse 1836).

### **Propriété**

L'acide gallique [67] se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche ou jaune pâle, inodore, de saveur astringente et acide.

L'acide gallique est soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'eau et l'acétate d'éthyle. La solubilité relative est dans l'ordre suivant :

méthanol > éthanol > eau > acétate d'éthyle

Il est très peu soluble dans l'eau froide mais sa solubilité croît avec la température.

Avec le chlorure de fer(III), il produit du gallate de fer de couleur bleu-noir. Chauffé à 220 °C, il perd son groupement -COOH pour donner du pyrogallol.

L'acide gallique existe en faible quantité dans les noix de galle mais peut être tiré facilement des tanins. Il s'obtient par hydrolyse des gallotanins avec de l'acide sulfurique. Ces gallotanins (ou tanins galliques) sont formés autour d'un sucre (glucose ou polyol) comportant plusieurs liaisons esters avec des acides galliques ou leurs dérivés.

### **Activité biologique**

- **Activités antioxydantes et pro-oxydantes**

On sait que des agents antioxydants comme la vitamine E ou le bêta-carotène, peuvent dans certaines conditions rompre l'équilibre fragile de synergie des antioxydants et devenir des agents pro-oxydants [68]. Il existe aussi des substances qui protègent les lipides de l'oxydation mais qui par ailleurs, peuvent augmenter les dommages occasionnés par les radicaux libres sur des non-lipides comme l'ADN ou les glucides [69]. C'est le cas du gallate de propyle (antioxydant E310) ou du gossypol qui réduisent  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$  et stimulent la dégradation des glucides et de l'ADN par les radicaux libres.

Il en est de même avec l'acide gallique [70] qui, à une concentration de 1,65 mM, accélère l'oxydation du désoxyribose induite par des radicaux hydroxyles  $\cdot OH$  (produits par  $Fe^{3+}$ -

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Au-delà de cette concentration, l'acide gallique se comporte en antioxydant capable de réduire les dommages du désoxyribose occasionnés par Fe<sup>3+</sup>- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. On observe aussi l'aptitude de l'acide gallique à générer des radicaux hydroxyles en présence de cuivre Cu(II) mais en quantité bien moindre que ne le fait l'acide tannique. Inversement, l'activité antioxydante se manifeste par son aptitude à réduire la dégradation de l'ADN. La riboflavine photosensibilisée est apte à dégrader l'ADN mais si on lui rajoute de l'acide gallique la dégradation est alors limitée [71]. L'acide tannique dans ce cas inhibe complètement la dégradation.

L'acide gallique est aussi un piègeur de radicaux libres [70]. À la concentration de 4,17 mM, il est capable de piéger 44 % des radicaux DPPH<sup>•</sup> et 60 % du peroxyde d'hydrogène.

- **Activité antitumorale**

L'acide gallique possède une activité cytotoxique contre les cellules cancéreuses (leucémie, cancer de la prostate, du poumon etc). Une culture de cellules de l'adénocarcinome pulmonaire exposée à l'acide gallique voit sa croissance diminuer en fonction du temps et de la dose [72]. L'observation suggère que la mort cellulaire induite par l'acide gallique soit liée au stress oxydant résultant de la production d'espèces oxygénées activées EOA. You *et al.* [72] ont observé que l'acide gallique provoquait une forte croissance des radicaux super oxyde O<sub>2</sub><sup>•-</sup> mitochondriaux. L'acide gallique semble donc se comporter comme un pro-oxydant sur les cellules cancéreuses du poumon.

- **Activité antibactérienne, antivirale**

Kratz et al [73] (2008) ont montré que l'acide gallique manifestait une activité anti-virale contre le virus de l'herpès HSV-2 : il réduit la réplication du HSV-2 d'une manière dépendante de la concentration.



## Références bibliographiques

- [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](http://www.uicchampagne-ardenne.fr/conférences/conférences-J-MLehn)
- [2] : A.C.Villiers. R.Acad.Sci 1981, 112,536.
- [3] : F. Schardinger. Wien. Klin. Wochenschr. 1904, 17, 207.
- [4] : K. Freudenberg, F. Cramer. Naturforsch. 1948, B3, 464.
- [5] : A.O. Pulley, D. French. Biochimie. Biophys. RES. Commun. 1961, 5, 11.
- [6] : E. Alvira, C.Ctiviela, J. I. Garcia, J. A. Mayoral. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2129.
- [7] : V. B. Luzhkov. C. A. Venanzi. J.Phys. Chem. 1995, 99, 2312.
- [8] : P. Ivanov. D. Salvatierra. C. Jaime. C. J. Org. Chem. 1996, 61, 7012
- [9] : Y.B.Jiang, X.Z.Huang, G.Z.Chen. Actaphysico-chimica (Chines J). 1991, 3, 289.
- [10] : M.X.Wu, Y.Z.Zheng. Acta Anal, ci. (Chines J) 1994, 10, 11.
- [11] : J. Szejtli, Cyclodextrin Technology. Kluwer Academic, Dordrecht, 1989.
- [12] : Tilloy S. Bertoux F. Mortreux A. Monflier E. Catal. Today. 1999, 48, 245.
- [13] : A.Yudiarto et al. Separation and Purification Technology. 2000, 19, 103-112.
- [14] : J. Gu, Y. Chang, J.H. Pan. Chines J. Appl. Chem. 1996, 13, 5.
- [15] : K. Uekama, T.Irie, in D.Duchene (Ed), Cyclodextrins and their Industrial Uses, Editions de santé, Paris, 1987, pp.395-439.
- [16] : K.A.Connors. Chem. Rev. 1997, 97, 1325.
- [17] : J. Szejtli. Cyclodextrins and their Inclusion Complexes. Akademiai Klado, 1982.
- [18] : K. H. Fromming and J. Szejtli, in Cyclodextrins in Pharmacy. Kluwer Academic, Dordrecht, the Netherlands, 1994.
- [19] : M. L. Bender and M. Komiyama, in Cyclodextrins Chemistry. Springer-Verlag, Berlin, 1978.
- [20] : K.Freudenberg, G.Blomquist, L.Ewald, K.Soff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, **1936**, 69, 1258.
- [21] : W.Saenger, J.Jacob, K.Gessler, T.Steiner, D.Hoffmann, H.Sanbe, K.Koizumi, S.M.Smith, T.Takaha, *Chem. Rev*, **1998**, 98, 1787.
- [22] : G.Raffaini, F.Ganazzoli, *Chem. Phys*, **2007**, 333, 128.
- [23] : Jianxiang. Zhang, X.Ma.Peter, *Adv Drug Deliv Rev*, **2013**, 65, 1215.
- [24] : J.Szejtli, *comprehensive supramolecular chemistry*, **1996**, 3, 57.
- [25] :E.M.M.Del Valle, *Process Biochemistry*, **2004**, 39, 1033.
- [26] : J.Szejtli, *Chem. Rev*, **1998**, 98, 1743.

- [26] : J.Szetzli, *Chem. Rev*, **1998**, 98, 1743.
- [27] : (a) F.Hapiot, S.Tilloy, E.Monflier, *Chem. Rev*, **2006**, 106, 767; (b) E.Engeldinger, D.Armspach, D.Matt *Chem. Rev*, **2003**, 103, 4147. (c) J.M.Haider, Z.Pikramenou, *Chem. Soc. Rev*, **2005**, 34, 120; (d) E.Rizzarelli, G.Vecchio, *Coord. Chem. Rev*, **1999**, 188, 343.
- [28] : P.Farmer, M.M.Meier, M.Luiz, B.Szpoganicz, *J. Incl. Phenom*, **2001**, 40, 291.
- [29] : F.Djedaini-Pilard, B.Perly, S.Dupas, M.Miocque, H.Galons, *Tetrahedron*, **1993**, 34, 1145.
- [30] : A.John Wiley, *Inc. Hoboken*, **2011**.
- [31] : E.Fisher, *Chem. Ber*, **1894**, 27, 2985.
- [32] : W.Linert, L.Han, I.Lukovits, *Chem. Phys*, **1989**, 139, 441.
- [33] : J.H.Park, T.H.Nah, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2*, **1994**, 1359.
- [34] : W.Saenger, *Angew. Chem. Int*, **1980**, 19, 344.
- [37] : F.Cramer, W.Saenger, H.Spatz, *J. Am. Chem. Soc*, **1967**, 89, 14.
- [38] : A.Douhal, Chemical, physical and biological aspects of confined systems, Cyclodextrine Materials , Phtochemistry Photophysics and photobiology, *Elsevier*, **2006**, 1, 15.
- [39] : A.Villiers, *Rend. Acad. Sci*, **1891**, 112, 536.
- [40] :G.Wenz, B.Keller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*, **1992**, 31, 197.
- [41] : H.Saito, H.Yonemura, H.Nakumura, T.Matsuo, *Chem. Lett*, **1990**, 535.
- [42] : M Singh, R Sharma, and UC Banerjee. Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnology Aduances*, 20(5-6) :341-359, DEC2002.
- [43] : AR Hedges. Industrial applications of cyclodextrins. *Chem Reviews*, 98(5) :2035-2044, JUL-AUG 1998.
- [44] : Del Valle. Cyclodextrins and their uses: A review. *Process Biochemistry*, 39 :1033-1046,2004.
- [45] : H. Dodziuk. Cyclodextrins and their complexes. 2006.
- [46] : Wu. C, Fan. J, Shauichuli Jishu, 24,67-70,1998.
- [47] : Parrish.MA, cyclodextrins-a review available from sterling organics. Newcastleupon-Tyne NE3 3TT. England 1988.
- [48] : Kamiya. M, Kameyama.K, Ishiwata. S, *Chemophere*, 42,251-255,2001
- [49] : Atwood JL, *Inclusion phenomenon and recognition*. New York : Plenum ; 1990.
- [50] : Ye. H, Tong. W, Dsouza. VT, *J.Am. Chem.Soc*, 114, 5470-5472, 1992.
- [51] : Leventis. R, Silvius. JR, *Biophys. J*, 81, 2257-2267, 2001.

- [52] : Hun. SH, Biomed Chromatography, 11,259-271, 1997.
- [53] : Schnederman. E, Stalcup. AM, J. Chromatography. B, 745, 83-102,2000.
- [54] : Lu. X, Chen. Y, J. Chromatography A, 955,133-140, 2002.
- [55] : Kim. M. Kirkland, J. Chromatography A , 718,9 -26, 1995.
- [56] : Furfuta. R, Nakazawa. H, J. Chromatography , 625,231-235, 1992
- [57] : Penn. S.G, Goodall. D.M, Loran. J.S, Journal of Chromatography A, 875,163-178, 1993.
- [58] : Fanali . S, J. Chromatography, 875,89-122,2000.
- [59] : Stalcup. AM, Gahm. KH, Gratz. SR, Sutton. RM, Anal. Chem, 70.P.144-148.1998.
- [60] : Nie. MY, Zhou. LM, Wang. QH, Zhu. DQ, Anal. Sci, 17, 1183-1187,2001.
- [61] : Uekama. K, Hirayama. F, Ikeda. K, Inada. K, J.Pharm. Sci, 66,706-710, 1977.
- [62] : Hayden. BM, Engel. PC, Eur. J.Biochem, 268,1173-1180,2001.
- [63] : Hedges. RA. Chem. Rev, 98,2035-2044,1998.
- [64]: (en) (ed.) Richard W. Hemingway, Peter E. Laks, *Plant polyphenols: synthesis, properties, significance, Vol 1*, Plenum Press, Basic Life Sciences vol 59, 1992
- [65] : Jöns Jakob Berzelius, Antoine Jacques Louis Jourdan, traduit par Me Esslinger, *Traité de chimie, vol 2*, Firmin Didot frères, 1830
- [66] : UPMC [archive]
- [67] : ChemIDplus [archive]
- [68] : J.O. Defraigne, J. Pincemail, « Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités », *Rev. Med. Liège, Synthèse 2008*, vol. 63,18-10 p. ,2008
- [69] : C. SMITH, B. HALLIWELL and O. I. ARUOMA, « PROTECTION BY ALBUMIN AGAINST THE PRO-OXIDANT ACTIONS OF PHENOLIC DIETARY COMPONENTS », *Fd Chem Toxic*, vol. 30, n° 6,489-483 p. ,1992
- [70] : Gow-ChinYen, Pin-Der Duh, Hui-LingTsai, « Antioxidant and pro-oxidant properties of ascorbic acid and gallic acid », *Food Chemistry*, vol. 79,313-307 p. ,2002
- [71] : Khan NS, Ahmad A, Hadi SM., « Anti-oxidant, pro-oxidant properties of tannic acid and its binding to DNA. », *Chemico-Biological Interactions*, vol. 125,2000 , p. 177-189
- [72] : Bo Ra You,Woo Hyun Park, « Gallic acid-induced lung cancer cell death is related to glutathione depletion as well as reactive oxygen species increase », *Toxicology in Vitro*, vol. 24,1362-1356 p. ,2010

[73] : Kratz JM, Andrighetti-Fröhner CR, Leal PC, Nunes RJ, Yunes RA, Trybala E, Bergström T, Barardi CR, Simões CM., « Evaluation of anti-HSV-2 activity of gallic acid and pentyl gallate », *Biol Pharm Bull*, vol. 31, n° 5,



## **Chapitre 2 : Méthodes de mécanique quantiques**

## Les méthodes de la chimie quantique

### II -1-Généralités

#### II-1-1-Equation de Schrödinger

La mécanique quantique est basée sur une équation fondamentale, établie par Erwin-Schrödinger en 1925 [1]. Cette équation décrit la structure électronique d'un système à plusieurs noyaux et électrons, ainsi que les propriétés moléculaires qui en découlent. Elle s'écrit sous sa forme générale:

$$\mathbf{H}\Psi = \mathbf{E}\Psi \dots \dots \dots (1)$$

Où  $\Psi$  est la fonction d'onde du système,  $E$  est l'état énergétique associée à cette fonction et  $\mathcal{H}$  est l'opérateur hamiltonien de l'énergie qui prend généralement en considération cinq contributions de l'énergie totale : (1) l'énergie cinétique des électrons, (2) l'énergie cinétique des noyaux, (3) l'attraction des électrons aux noyaux, (4) la répulsion entre les électrons, et (5) la répulsion entre les noyaux.

Donc,

$$\mathbf{H} = \mathbf{T}_e + \mathbf{T}_N + \mathbf{V}_{eN} + \mathbf{V}_{ee} + \mathbf{V}_{NN} \dots \dots \dots (2)$$

Ainsi l'énergie du système peut être déterminée par intégration de l'équation de Schrödinger :

$$E = \frac{\int \Psi^* \mathbf{H} \Psi}{\int \Psi^* \Psi} \dots \dots \dots (3)$$

On peut résoudre l'équation de Schrödinger analytiquement seulement pour des problèmes très simple, tels qu'une particule dans une boîte de potentielle, l'oscillateur harmonique ou l'atome d'hydrogène isolé. Pour les autres systèmes, il est nécessaire d'introduire un certain nombre d'approximations pour pouvoir approcher des solutions convenables.

#### II-1-2-L'approximation Born-Oppenheimer

C'est la première et la plus fondamentale des approximations utilisées dans toutes les méthodes de mécanique quantique (MQ). Elle consiste à négliger le couplage entre les mouvements des noyaux et ceux des électrons. Ainsi, l'énergie cinétique des noyaux sera considéré comme négligeable par rapport à celle des électrons (un noyau est en effet 1836 fois plus lourd qu'un électron) et par conséquent l'énergie potentielle répulsive entre les noyaux est considérée comme constante pour une géométrie donnée (les noyaux sont figées) [2]. Une telle approximation équivaut à supposer que la fonction d'onde totale d'une molécule

s'exprime sous forme d'un produit des fonctions électroniques  $\Psi$  (électrons) et nucléaire  $\Psi$  (noyaux) :

$$\Psi_{\text{TOT}} = \Psi_{\text{électrons}} \Psi_{\text{noyaux}} \dots \dots \dots (4)$$

$$E_{\text{TOT}} = E_{\text{électrons}} + E_{\text{noyaux}} \dots \dots \dots (5)$$

Cela revient à étudier les mouvements des électrons dans un champ de noyaux fixes; et l'équation (1) devient :

$$H_{\text{el}} \Psi_{\text{el}}(r, R) = E_{\text{eff}}(R) \Psi_{\text{el}}(r, R) \dots \dots \dots (6)$$

$\Psi_{\text{el}}(r, R)$ : La fonction d'onde électronique qui dépend des coordonnées des électrons  $r$  aussi bien que des coordonnées des noyaux  $R$ .

$E_{\text{eff}}(R)$ : L'énergie effective qui dépend des coordonnées des noyaux  $R$ .

$H_{\text{el}}$  : L'hamiltonien électronique pour une molécule contenant  $n$  électrons, ayant une masse  $m_e$ , et  $N$  noyaux avec les indices  $i$  et  $\alpha$  respectivement comme indices de sommation sur tous les électrons et noyaux.

En introduisant les unités atomiques, l'hamiltonien électronique  $\mathcal{H}_{\text{el}}$  peut être décrit d'une manière plus simple :

$$H_{\text{el}} = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^N \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \dots \dots \dots (7)$$

$Z_{\alpha}$  désigne la charge nucléaire du noyau  $\alpha$ ,  $r_{i\alpha}$  est la distance entre l'électron  $i$  et le noyau  $\alpha$ .

$\nabla_i^2$  Représente l'opérateur laplacien, il est décrit dans l'espace cartésien par l'équation (8)

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \dots \dots \dots (8)$$

### II-1-3-L'approximation spin-orbitale :

L'hamiltonien électronique fait intervenir la répulsion électronique entre électrons. Ce terme empêche la séparation de la fonction d'onde à  $n$  électrons en  $n$  fonctions monoélectroniques et des approximations supplémentaires sont donc nécessaires sur la fonction d'onde multiélectronique.

Cette approximation suggère d'écrire la fonction d'onde multiélectronique comme un produit de  $n$  orbitales spatiales à un électron ( $\Phi$ ) (produit Hartree).

$$\Psi_{el} = \phi_1(r_1) \cdot \phi_2(r_2) \dots \dots \phi_n(r_n) \dots \dots (9)$$

De cette manière l'équation de Schrödinger à n électrons peut se séparer en n équations mono électroniques et l'énergie électronique totale du système est alors égale à la somme des énergies orbitales.

$$E = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i \dots \dots (10)$$

Cette approximation est valable lorsque les interactions entre électrons sont supposées nulles (hypothèse des particules indépendantes).

La fonction d'onde développée dans l'équation (9) n'a cependant pas de terme décrivant le spin, car celui-ci est absent dans l'expression de l'hamiltonien électronique. Donc, pour décrire complètement la distribution des électrons, la coordonnée de spin s doit être introduite, celle-ci prendra les valeurs  $+\frac{1}{2}$  ou  $-\frac{1}{2}$ .

Le spin est une propriété intrinsèque de l'électron de nature purement quantique, et n'a donc pas d'équivalent en mécanique classique. La fonction d'onde de spin pour le spin aligné le long de l'axe (+) Z est  $\alpha(s)$  et celle pour le spin aligné le long de l'axe (-) Z est  $\beta(s)$ .

Dans le cadre de l'approximation orbitale, un électron est représenté par une fonction d'onde spin-orbitale  $\phi(r)$ , produit d'une fonction d'onde spatiale (r) et d'une fonction d'onde de spin (s).

$$\phi(r, s) = \chi(r)\sigma(s) \dots \dots (11)$$

Avec  $\sigma(s) = \alpha(s)$  ou  $\beta(s)$  et r représente les coordonnées d'espace.

La fonction d'onde ainsi obtenue (éq. 11) ne satisfait plus le principe d'exclusion de Pauli, car elle ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons; cette fonction doit changer de signe lors de la permutation des coordonnées (spatiales r et de spin s) de deux électrons quelconques. Le problème est alors résolu en écrivant la fonction d'onde comme un déterminant de Slater<sup>[3]</sup>:

$$\Psi_{\text{determinant}} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{bmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \dots & \phi_n(1) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(n) & \phi_2(n) & \dots & \phi_n(n) \end{bmatrix} \dots \dots (12)$$

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



Les méthodes de mécanique quantique peuvent être divisées en quatre groupes principaux.

## II-2-Les méthodes ab initio

Avec les méthodes ab initio l'équation de Schrödinger est résolue sans l'apport de nouvelles approximations. Elles ne comportent pas de paramètres expérimentaux ou empiriques (à part les données usuelles de chimie physique) et sont uniquement basées sur les lois de la mécanique quantique.

La méthode ab initio la plus simple utilisée pour le calcul de structure électronique est la méthode Hartree-Fock (HF), dans laquelle la répulsion électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte, seul son effet moyen est inclus.

### II-2-1-La méthode Hartree-Fock (HF)

L'hamiltonien décrit précédemment (eq.6) renferme le terme lié aux répulsions inter-électroniques et la contribution de ce terme à l'énergie totale du système n'étant pas faible et doit être introduite et prise en compte (il est négligé dans la méthode de Huckel). Ce terme bi-électronique rend impossible la résolution analytique de l'équation de Schrödinger.

Dans le but de remédier à cette difficulté, Fock et Slater ont développés une nouvelle approche, en considérant que chaque électron se déplace dans un potentiel moyen créé par les noyaux immobiles et par les (n-1) électrons restants. L'hamiltonien sera alors composé de deux termes mono-électroniques : l'énergie cinétique et l'énergie d'attraction électron-noyaux et deux autres termes bi-électroniques : nommées les énergies de coulomb et d'échange.

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

Dans le cas des systèmes à couches fermées, les équations de Hartree-Fock <sup>[4]</sup> ont été simplifiées sous la forme suivante qui ne prend en compte que les orbitales spatiales  $\chi$ .

$$F_i(1)\chi_i(1) = \varepsilon_i\chi_i(1) \dots \dots \dots (13)$$

Où  $\varepsilon_i$  désigne l'énergie de l'orbitale i et  $F_i$  est l'opérateur de Fock décrit comme :

$$F_i = h(1) + \sum_j [2J_j(1) - K_j(1)] \dots \dots \dots (14)$$

$h(1)$  est l'opérateur qui prend en compte l'énergie cinétique de l'électron 1 et les interactions électron-noyaux :

$$h(1) = \frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \dots \dots \dots (15)$$

$Z_A$  représente la charge nucléaire du noyau A, M est le nombre d'atomes et  $r_{1A}$  étant la distance entre l'électron 1 et le noyau A.

Les termes  $J_j$  et  $K_j$  sont respectivement appelés opérateur de coulomb et opérateur d'échange, ils décrivent les interactions entre électrons.

L'énergie électronique totale est obtenue par la sommation sur toutes les orbitales occupées, et s'écrit dans l'hypothèse de systèmes à couches fermées comme:

$$E = 2 \sum_{i=1}^n H_{ii} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \dots \dots \dots (16)$$

Dans l'expression ci-dessus, le terme  $H_{ii}$  représente l'énergie d'un électron situé dans une orbitale  $\chi_i$  placé dans le champ des noyaux ; il est multiplié par deux car il y a 2 électrons par orbitales.

L'intégrale de coulomb  $J_{ij}$  a un équivalent en mécanique classique, alors que l'intégrale d'échange  $K_{ij}$  provient de la nécessité d'anti symétriser la fonction d'onde.

$J_{ij}$  représente l'interaction coulombienne moyenne entre deux électrons dans les orbitales  $\chi_i$  et  $\chi_j$  sans tenir compte de leur spin. L'intégrale d'échange  $K_{ij}$  réduit l'interaction coulombienne entre deux électrons situés dans les orbitales  $\chi_i$  et  $\chi_j$  ayant des spins parallèles. Ce terme est une conséquence directe du principe de Pauli et conduit à une valeur d'énergie plus basse, donc à une stabilisation.

L'opérateur coulombien auquel correspond l'intégrale de coulomb ainsi que l'opérateur d'échange sont déterminés de la manière suivante par rapport à l'orbitale  $\chi_i(1)$  :

$$J_i \chi_i(1) = \chi_i(1) \int dr_2 \frac{\chi_j^*(2) \chi_j(2)}{r_{12}} \dots \dots \dots (17)$$

$$K_i \chi_i(1) = \chi_i(1) \int dr_2 \frac{\chi_j^*(2) \chi_j(2)}{r_{12}} \dots \dots \dots (18)$$

Les équations de Hartree-Fock sont donc un jeu d'équations intégral-différentielles couplées, et ne peuvent être résolues que par une méthode itérative. Le couplage se constate par le fait que les intégrales  $J_{ij}$  et  $K_{ij}$  sont définies en fonctions des orbitales  $\chi_i$  et  $\chi_j$  ce qui veut dire que pour déterminer  $F_i(1)$  dans l'équation (14) on a besoin de connaître les résultats pour les autres orbitales  $\chi_j$ .

Pour résoudre ces équations un jeu d'orbitales d'essais est donc choisi, l'opérateur de Fock est ensuite construit et le système d'équations (13) est résolu de façon à obtenir un nouveau jeu d'orbitales. Cette procédure est appelée « méthode à champ auto-cohérent » (SCF : Self Consistent Field) car les itérations sont continuées jusqu'à ce que le champ électrique ressenti par un électron reste stationnaire (convergence).

### II-2-1-a- l'approximation (LCAO) et les équations de Hartree-Fock Roothaan :

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

L'approximation LCAO (Linear Combinaison Atomic Orbital) proposée par Mulliken [5] consiste à construire un jeu limité d'orbitales atomiques  $\phi_\mu$  qui constituera la base sur laquelle seront développées les orbitales moléculaires  $\Psi_i$  (seule la partie spatiale des spinorbitales est considérée).

$$\Psi_i(r) = \sum_{\mu=1}^m c_{\mu i} \phi_\mu \dots \dots \dots (19)$$

Où  $c_{\mu i}$  sont les coefficients des orbitales moléculaires et  $\phi_\mu$  est l'ensemble d'orbitales atomiques servant comme base pour le développement de l'orbitale moléculaire  $\Psi_i(r)$

Hall et indépendamment Roothaan ont démontrés qu'en introduisant un jeu de fonctions spatiales connues, les équations de HF peuvent être converties en un système d'équations algébriques et résolues par des méthodes matricielles standard, très commodes pour le traitement informatique.

Les équations de Hall-Roothaan sont exprimées sous la forme matricielle suivante :

$$FC = SC\varepsilon \dots \dots \dots (20)$$

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

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

$$F_{\mu\nu} = \int \phi_\mu F \phi_\nu d\tau \dots \dots \dots (21)$$

S est la matrice de recouvrement avec les éléments suivants :

$$S_{\mu\nu} = \int \phi_\mu \phi_\nu d\tau \dots \dots \dots (22)$$

L'équation (20) est résolue d'une manière analogue à celle utilisée dans les équations HF. Un premier essai est fait en prenant une valeur pour les coefficients. La matrice de Fock est construite puis elle est diagonalisée pour obtenir de nouveaux coefficients et de nouvelles énergies. Les nouveaux coefficients sont utilisés pour construire une nouvelle matrice de Fock et la procédure est répétée jusqu'à convergence des énergies ou des coefficients.

### II-2-2-Les méthodes post Hartree-Fock

Dans la théorie Hartree, l'énergie la plus basse pouvant être obtenue est EHF, c'est la limite Hartree-Fock. Or cette théorie est approximative car elle néglige l'énergie de corrélation des électrons. Donc, il est important de rappeler que les électrons de spin opposés (particulièrement ceux situés dans des orbitales ayant des parties spatiales similaires) exercent les uns sur les autres des forces répulsives dépendant de leurs positions instantanées.

La contribution de cette interaction inter électronique d'origine quantique à l'énergie totale est faible, mais son calcul devient capital dans beaucoup de cas où les différences énergétiques entre états sont faibles.

D'après Löwdon l'énergie de corrélation d'un système correspond à la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie exacte du système [6]:

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{HF}} - E_{\text{exa}} \dots \dots \dots (23)$$

Habituellement, les méthodes post Hartree-Fock produisent des meilleurs résultats que les calculs Hartree-Fock, bien que le supplément de précision entraîne un coût de calcul supplémentaire.

Toutes les méthodes post Hartree-Fock sont basées sur un premier calcul HF, celui-ci permet d'obtenir la fonction d'onde qualitative qui peut ensuite être améliorée. Parmi ces méthodes on distingue :

- Méthode de perturbation Moller-Plesset [7] aux différents ordres (**MP2, MP3, MP4 et MP6**).
- Méthode de configuration-interaction (**CI**) [8].
- Méthode Coupled-Cluster (**CC**) [9].

### II-3-Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité ou DFT (Density Functional Theory) constitue actuellement l'une des approches les plus utilisées dans les calculs quantiques de la structure électronique de la matière.

La DFT trouve ces origines dans le modèle développé par Thomas et Fermi à la fin des années 1920, néanmoins il faudra attendre le milieu des années 1960 et les contributions de Hohenberg, Kohn et Sham [10, 11] pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode DFT.

L'objectif principale de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique  $\Psi$  par la densité électronique  $\rho(r)$  en tant que quantité de base pour les calculs. Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de  $3N$  variables (où  $N$  est le nombre de particules du système), la densité est seulement fonctions de 3 variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter.

Une autre simplification du calcul découle du fait que la DFT n'exige qu'une minimisation du potentiel d'énergie  $E[\rho(r)]$  au lieu de chercher la solution exacte de l'équation de Schrödinger comme c'est le cas dans les méthodes ab initio.

L'énergie électronique du système moléculaire est répartie en différents termes énergétiques selon l'équation (24) <sup>[12]</sup>:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \dots \dots \dots (24)$$

Où  $E^T$  représente la contribution en énergie cinétique,  $E^V$  est l'énergie potentielle due aux interactions électron-noyau, la répulsion interélectronique est évaluée par le terme  $E^J$ . La somme de ces trois termes décrit l'énergie classique d'une distribution électronique, alors que le terme  $E^{XC}$  comprend à la fois, l'énergie d'échange due au spin électronique et l'énergie de corrélation dynamique induite par le mouvement des électrons individuels.

L'évaluation de l'énergie échange-corrélation  $E^{XC}$  est obtenue en combinant une fonctionnelle d'échange et une fonctionnelle de corrélation. Les fonctionnelles les plus fréquemment utilisées en théorie DFT sont la fonctionnelle d'échange développée par Becke <sup>[13]</sup>, notée B88, la fonctionnelle de corrélation LYP (Lee, Yang, Parr) <sup>[14]</sup> et la fonctionnelle hybride B3LYP <sup>[15]</sup> qui signifie Becke-3paramètres-Lee, Yang, Parr.

Les calculs de la théorie DFT sont basés sur diverses approximations de la densité électronique, l'approximation de densité locale **LDA**, qui considère la densité électronique comme étant localement constante (milieu continu du nuage électronique), et l'approximation des gradients généralisés dite « **GGA** » pour laquelle le terme d'énergie d'échange-corrélation  $E^{XC}$  dépend de la densité électronique ainsi que son gradient.

### **II.3.1. Différents types de fonctionnelles**

#### **II.3.1.1. Approximation de la densité locale (LDA)**

L'approximation LDA est l'approximation la plus simple qui présente la continuité de la démarche de Kohn et Sham. L'idée de LDA est de considérer le potentiel d'échange-corrélation comme une quantité locale définie en un point  $r$ , dépendant faiblement des variations de la densité autour de ce même point  $r$ .

L'approximation LDA consiste à considérer la densité comme étant équivalente à celle d'un gaz d'électrons homogènes. Elle varie lentement en fonction de la coordonnée  $r_1$ . Le système est assimilé à un nuage d'électrons de densité constante fluctue assez lentement à l'intérieur du système étudié, alors on suppose qu'elle est localement uniforme. L'énergie d'échange-corrélation s'exprime selon l'équation suivante :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}^{hom}[\rho(\vec{r})] d^3\vec{r} \dots\dots\dots(25)$$

$\epsilon_{xc}^{hom}[\rho(\vec{r})]$ : L'énergie d'échange et de corrélation d'un gaz homogène d'électrons de densité constante est égale à sa valeur en  $\vec{r}$  .

Cet approximation est à la base de toutes les fonctionnelles d'échange-corrélation modernes ; Il nous faut de présenter une forme algébrique à  $E_{xc}$  qui permettant de prendre en compte de façon satisfaisante les corrélations entre les mouvements des différents électrons.

C'est la fonctionnelle pour laquelle une forme exacte est presque connue, l'approximation LDA est basée sur le modèle du gaz d'électron uniforme où le terme  $\epsilon_{xc}[\rho(\vec{r})]$  indique l'énergie d'échange-corrélation par particule du gaz d'électron uniforme de densité  $\rho(r)$  de plus  $\epsilon_{xc}[\rho(\vec{r})]$  peut être considérée comme la somme d'une contribution d'échange et de corrélation :

$$\epsilon_{xc}[\rho(\vec{r})] = \epsilon_x[\rho(\vec{r})] + \epsilon_c[\rho(\vec{r})] \dots\dots\dots(26)$$

Où  $\epsilon_x[\rho(\vec{r})]$  fonctionnelle d'échange et  $\epsilon_c[\rho(\vec{r})]$  Fonctionnelle de corrélation

Le terme d'échange, communément appelé échange de Dirac <sup>[16]</sup> (symbolisé par S fait que cette expression fut reprise par Slater) est connu exactement :

$$\epsilon_x^\delta[\rho(\mathbf{r})] = -\frac{3}{4} \left( \left( \frac{3\rho(\mathbf{r})}{\pi} \right) \right)^{\frac{1}{3}} \dots\dots\dots(27)$$

La partie corrélation  $\epsilon_c(\rho(r))$  ne peut pas être exprimée exacte. L'approximation de ce terme établie par **Vosko, Wilk** et **Nussair** (VWN)<sup>[17]</sup> a obtenu plus de succès. Elle est basée sur une interpolation des résultats de calculs Monte-Carlo quantiques très précis sur le gaz uniforme d'électrons réalisés par **Ceperly** et **Alder**<sup>[18]</sup>. L'efficacité de cette approximation est apparue à partir des années 1970 avec les travaux de **Zunger** et **Freeman**<sup>[18]</sup>, ainsi que ceux de **Moruzzi** & al <sup>[19]</sup>. Il existe à présent d'excellents ouvrages sur le sujet (Lundqvist et March <sup>[20]</sup>, **Callaway** et **March**<sup>[50]</sup>, **Dreizler** et **Provincia**<sup>[21]</sup>, **Parr** et **Yang**<sup>[22]</sup>). En particulier, l'approximation LDA est mieux adaptée pour les systèmes périodiques fortement liés <sup>[23]</sup>.

### II.3.1.2. Approximation de la densité locale Spin (LSDA)

*Khon* et *Sham* ont utilisé LSDA pour les systèmes magnétiques où le spin électronique introduit un degré de liberté supplémentaire et la LDA doit être alors étendue à LSDA, pour tenir en compte l'énergie d'échange et de corrélation. Il faut distinguer les deux électrons de même énergie, où l'énergie d'échange et de corrélation est fonctionnelle pour les deux densités de spin : haut et bas à savoir qui désigne respectivement les densités d'électrons associés aux états de spin up et down. L'équation (I.43) se met sous cette forme <sup>[24]</sup>:

$$E_{xc}^{LSDA}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}^{hom}[\rho_{\uparrow}(\vec{r}), \rho_{\downarrow}(\vec{r})] d^3\vec{r} \dots\dots\dots(28)$$

Avec  $\rho = \rho_{\uparrow} + \rho_{\downarrow}$

Où  $\epsilon_{xc}^{hom}[\rho_{\uparrow}(\vec{r}), \rho_{\downarrow}(\vec{r})]$  est l'énergie d'échange et de corrélation par particule d'un gaz d'électrons homogènes.

En général, les approximations LDA et LSDA donnent des bons résultats pour décrire les propriétés structurales, c-à-d qu'elle permet de déterminer les variations d'énergie avec la structure cristalline bien qu'elle surestime l'énergie de cohésion, aussi concernant le paramètre de maille pour la majorité de solides et de bonnes valeurs des constantes élastiques comme le module de compressibilité isotrope. Mais ce modèle reste insuffisant dans les systèmes inhomogènes.

### II.3.1.3. Approximation du Gradient Généralisé (GGA)

Au niveau moléculaire, les inhomogénéités de la densité peuvent se révéler les conséquences et le besoin d'introduire ces effets dans la fonctionnelle d'échange-corrélation.

Ainsi, dans le but de rechercher de meilleures performances et des résultats bien précis, et comme une tentative de hiérarchisation des approximations de la fonctionnelle d'échange-corrélation <sup>[24]</sup>. Une autre approximation très intéressante en LDA est l'approximation du gradient généralisé (GGA) <sup>[25]</sup> qui consiste à rendre dépendante non seulement de la densité électronique mais également de son gradient c-à-d inclure une correction de gradient, pour prendre en compte localement des inhomogénéités des densités dans le traitement de l'énergie d'échange-corrélation.

C'est l'approche GGA, aussi dénommée approche semi-locale dans la littérature, apparaît déjà dans l'article fondateur de Kohn et Sham <sup>[26]</sup> et reprise un peu plus tard par *Ma et Brueckner* <sup>[27]</sup> pour construire l'approximation d'Expansion de Gradient (GEA).

Cependant le trou d'échange, même s'il est mieux modélisé à courte distance que le trou LDA présente un sérieux défaut à longues distances, du fait l'apparition de fonctions oscillantes sans justifications physiques. Il ne respecte pas la règle de normalisation dans le modèle GEA

[28, 29]. Afin de remédier à ce comportement oscillant à longue distance, l'idée d'une troncature dans l'espace réel [29] se révèle être la base de l'approximation GGA.

Dans le même temps *Becke* propose la construction d'une fonctionnelle d'échange avec correction de gradient [30, 31] pour l'approche empirique, qui se révèle être de la même forme que celle proposée par *Perdew*, soit avec l'aide d'un gradient réduit.

Dans cette approximation, l'expression d'Exc s'écrit en fonction de la densité électronique et son gradient sera sous la forme suivante [32] :

$$E_{xc}^{GGA}(\rho(\vec{r})) = \int \rho(\vec{r}) f_{xc}(\rho(\vec{r}); \nabla\rho(\vec{r})) d^3\vec{r} \dots\dots\dots(29)$$

Où  $f_{xc}(\rho(\vec{r}); \nabla\rho(\vec{r}))$  est une fonction de la densité locale et du gradient de la densité.

Comme le terme  $\epsilon_{xc}^{hom}$  en LDA (et LSDA) est paramétrée,  $f_{xc}$  doit être aussi paramétrée sous forme analytique. Il existe de nombreuses paramétrisations de la fonction  $f_{xc}$  en GGA [33, 34, 35]. Ces derniers dépendent du choix de l'étude (propriétés structurales, électroniques, structure de bande). La GGA conduit à une augmentation significative des paramètres de maille de certains matériaux contenant des éléments lourds (métaux de transition).

L'approche locale est la mère de toutes les approximations, qui utilise que les densités de spin sous la forme LSDA, suivant par l'approximation GGA qui amène une meilleure précision.

#### II.3.1.4. Méta GGA

L'approche de méta-GGA est une extension qui ajoute les laplaciens de la densité ainsi que les densités d'échange cinétique associées aux orbitales  $\tau$  défini comme :

$$\tau(\vec{r}) = \sum_i^{occupée} \frac{1}{2} |\nabla\phi_i(\vec{r})|^2 \dots\dots\dots(30)$$

Où les  $\phi$  sont les orbitales auto-cohérents déterminés par Kohn et Sham [36].

Le calcul de la densité d'énergie cinétique orbitale est plus stable numériquement que le calcul de Laplacien de la densité. Une des premières tentatives pour inclure des fonctionnelles d'échange fut celle de *Beck et Roussel* [37]. Suite aux travaux de *Proynov & Slahub* qui ont étudié la même possibilité pour la fonctionnelle de corrélation.

Ces fonctionnelles demeurent semi-locales dans la mesure où elles dépendent uniquement de la densité et des orbitales de Kohn-Sham en un point donné  $\vec{r}$ , et dans un intervalle infinitésimal autour de ce point.



### II.3.1.5. Les fonctionnels hybrides

La prise en considération explicite du caractère de non-localité ne peut être atteinte si on utilise des fonctionnelles DFT « pures » (LDA, GGA, meta-GGA) qui traitent le potentiel d'échange-corrélation, alors on fait l'appel aux fonctionnelles appelées « hybrides ».

Le terme hybride fait référence à l'utilisation combinée de l'énergie d'échange exacte du modèle Hartree-Fock et de l'énergie d'échange-corrélation au niveau DFT. La construction des fonctionnels hybrides a constitué un bon avancement dans le domaine du traitement de l'énergie d'échange-corrélation en permettant une incorporation explicite du caractère nonlocal à travers l'utilisation du terme exact de l'énergie d'échange.

Afin d'améliorer encore les performances de la DFT, une troisième génération de fonctionnelles a été définie. Ces fonctionnelles comportent un certain pourcentage de l'échange non local Hartree-Fock, l'énergie d'échange et de corrélation s'écrit :

$$E_{xc}^{hybride} = \alpha E_x^{HF} + (1 - \alpha) E_x^{LDA} + b E_x^{GGA} + E_c^{LDA} + c E_c^{GGA} \dots\dots\dots(31)$$

D'où des méthodes hybrides basées sur une combinaison empirique de ces énergies avec l'énergie GGA. La plus répandue est la méthode de « Becke à trois paramètres » (B3) ; ainsi, la fonctionnelle **B3LYP** utilise la fonctionnelle **LYP** pour la partie GGA. Les paramètres ont été ajustés pour reproduire les valeurs des énergies d'atomisation. La partie GGA peut être également les fonctionnelles PW91 et PW8. Ces fonctionnelles sont appelées fonctionnelles hybrides. Elles donnent d'excellents résultats, notamment dans l'étude des complexes organométalliques de métaux de transition <sup>[38]</sup>.

### II.3.1.6. L'approximation LDA+U

Dans l'approche de kohn et Sham, le problème le plus durable est le fait qu'il y a des méthodes non symétriques développées pour améliorer les fonctionnelles d'échange et de corrélation. Les problèmes sont plus durs dans les matériaux où les électrons ont des tendances d'être localisés et fortement en interactions, tel que la transition métal oxydes. Ces systèmes expliquent le phénomène associé à la corrélation tel que les transitions métal isolant <sup>[39]</sup>. Une tentative pour améliorer les résultats a été proposée dans le cadre de la corrélation dite

LDA+U (Anisimov, al 1991) <sup>[40]</sup>, en combinant les calculs de l'approximation (GGA ou LDA) avec le terme de répulsion d'Hubbard U <sup>[41]</sup>. Les modèles de type Hamiltonien (modèle de Mott-Hubbard <sup>[19]</sup> ou d'impureté d'Anderson <sup>[21]</sup> par exemple) semblent être une voie plus naturelle pour traiter des systèmes présentant de fortes corrélations. Le modèle de Mott-Hubbard exprime de façon explicite l'opposition entre l'énergie cinétique (qui dépend de la

largeur de bande définie par l'intégrale de saut  $t$ ) et la répulsion de Coulomb  $U$  entre électrons appartenant à un même atome. C'est le rapport entre ces deux énergies qui va déterminer la nature localisée ou non d'un électron.

#### II-4-Les méthodes semi-empiriques

Dans un calcul *ab initio* la plus grande proportion du temps de calcul est invariablement pour l'évaluation des intégrales. Le nombre d'intégrales à évaluer augmente rapidement d'environ  $N^4$ , où  $N$  est le nombre de fonctions de base des orbitales atomiques. Certains de ces intégrales sont faciles à calculer, telle que les intégrales monoélectroniques, tandis que d'autres sont beaucoup plus difficiles, en particulier les intégrales biélectroniques à trois et quatre centres qui apparaissent au cours du processus de résolution. La voie la plus évidente pour réduire ce temps de calcul est de négliger un certain nombre de ces intégrales à évaluer ou encore de les approximer d'une manière efficace, c'est la principale motivation des méthodes semi-empiriques.

Les particularités des méthodes semi-empiriques sont :

- Seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs ; cette approximation se base sur le fait que ce sont les électrons de valence qui interviennent dans les liaisons chimiques et définissent donc les propriétés du système.
- Un grand nombre d'intégrales biélectroniques sont négligées (celles à 3 et 4 centres dont la valeur est souvent voisine de zéro).
- Les intégrales restantes sont remplacées par des paramètres empiriques.

Les méthodes semi-empiriques sont fondées sur deux types d'approximations qui portent essentiellement sur l'évaluation des intégrales biélectroniques <sup>[6]</sup>. Ainsi on distingue l'approximation **ZDO** (Zero Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre les paires d'orbitales différentes. Une deuxième approximation nommée **NDDO** (Neglect Diatomic Differential Overlap) dans laquelle les interactions électron-électron sont prises en compte seulement si les orbitales atomiques sont situées sur des atomes différents.

Basées sur ces types d'approximations, plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées telles que CNDO, MNDO, NDDO, ...etc. Les méthodes les plus connues sont **Austin Model 1 AM1** <sup>[42]</sup> et **Parametrization Model 3 PM3** <sup>[43]</sup> qui offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier (les biomolécules).

Généralement les paramètres utilisés dans un calcul semi empirique, peuvent être obtenus, par exemple, à partir des caractéristiques spectrales des atomes, de calcul ab initio de haut niveau ou d'autres méthodes expérimentales [44].

## II-5-Les méthodes empiriques

Les méthodes empiriques, comme, par exemple, la méthode de Hückel [45] **HMO** (Hückel Moléculaire Orbital) ou la version étendue [45] **EHT** (Extended Hückel Theory) réduisent considérablement les temps de calcul en négligeant toutes les intégrales biélectroniques. Cela mène à une diminution de la précision, par conséquent ces méthodes sont très rarement utilisées.

## II-6- Erreur de superposition de base

L'erreur de superposition de base (BSSE, pour Basis Set Superposition Error) est due au fait que les bases de fonctions gaussiennes utilisées ne sont pas complètes. Nous allons voir pourquoi.

Lorsque, par un calcul de chimie quantique, on modélise l'interaction de deux atomes formant une molécule, on obtient à chaque distance  $R$  l'énergie potentielle de tous les électrons explicitement pris en compte dans le calcul. Comme une énergie potentielle est repérée par rapport à une origine arbitraire, il est généralement plus convenable de transformer cette énergie totale en une énergie d'interaction, correspondant à la différence entre l'énergie de la molécule  $AB$  et la somme des énergies des atomes séparés  $A$  et  $B$  :

$$E_{AB}^{liaison}(R) = E_{AB}^{(AB)}(R) - E_A^{(A)}(R) - E_B^{(B)}(R) \dots\dots\dots(32)$$

Où les exposants désignent les bases dans lesquelles les grandeurs sont calculées. *A priori*, il semble qu'il suffise de calculer  $E_A^{(A)}$  et  $E_B^{(B)}$  une fois pour toutes, que l'on soustrait ensuite à  $E_{AB}^{(AB)}$  pour chaque distance internucléaire  $R$ . Cependant, en faisant cela, on entache l'énergie d'interaction d'une erreur, que l'on peut comprendre comme suit : si l'on sépare  $E_{AB}^{(AB)}$  en une contribution liée aux atomes et une contribution liée à l'existence d'une molécule, c'est-à-dire à la liaison, on a

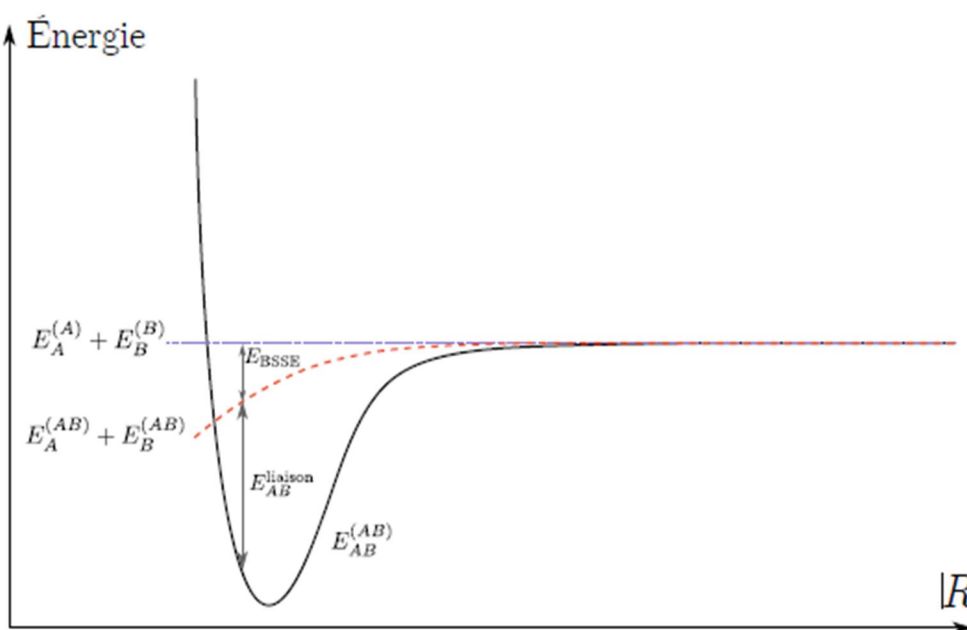
$$E_{AB}^{(AB)}(R) = E_{AB}^{liaison}(R) + E_A^{(AB)}(R) + E_B^{(AB)}(R) \dots\dots\dots(33)$$

Cette fois-ci, les énergies des atomes séparés dépendent de  $R$ , car la base  $(AB)$  dépend de  $R$ . En effet, les bases des systèmes  $A$  et  $B$  étant centrées sur leur système respectif, l'accès aux fonctions de base  $(B)$  (resp.  $(A)$ ) par le système  $A$  (resp.  $B$ ) est conditionné par la proximité du système  $B$  (resp.  $A$ ). Cela veut dire que, à mesure que les atomes s'approchent, chacun a accès

à une base de plus en plus grande, et comme les bases atomiques ne sont pas complètes, cela a un effet sur le calcul des énergies des atomes. Cette erreur s'écrit

$$E_{BSSE} = E_{AB}^{liaison} - E_{AB}^{liaison} = (E_A^{(A)} + E_B^{(B)}) - (E_A^{(AB)} + E_B^{(AB)}) \dots\dots\dots(34)$$

En d'autres termes, les atomes sont artificiellement mieux décrits en s'approchant l'un de l'autre, et selon le principe variationnel, applicable dans le cas du calcul de l'état fondamental de l'atome, on a  $E_A^{(AB)} < E_A^{(A)}$  et  $E_B^{(AB)} < E_B^{(B)}$  d'où  $E_{BSSE} < 0$ . La BSSE correspond donc à une surévaluation de l'énergie de liaison. Pour s'en affranchir, on calcule l'énergie de liaison en utilisant (33), c'est-à-dire que, pour chaque  $R$ , on calcule l'énergie du dimère, puis, séparément, les énergies des deux atomes dans la base du dimère. Il s'agit de la correction de la BSSE par "contreponds" (counterpoise) [47]. Les différentes grandeurs sont récapitulées sur la figure 1



**Figure 2.1 – Illustration des différentes grandeurs permettant de définir l'erreur de superposition de base, ou "Basis Set Superposition Error" (BSSE).**

- [1] : Schrödinger E., *Annalen der Physik*, **1926**, 79, 361-376.
- [2] : Born M., Oppenheimer R., *Annalen der Physik*, **1927**, 84, 457-484.
- [3] : Slater J.C., *Phys. Rev.*, **1929**, 34, 1293.
- [4] : (a) Hartee D.R., *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, **1928**, 24, 89.  
(b) Fock V., *Zeitschrift für Physik*, **1930**, 61, 126-148.
- [5] : Mulliken R.S., *J. Chem. Phys.*, **1955**, 23, 1833-1846.
- [6] : Rivail J.L., « *Eléments de chimie quantique à l' usage des chimistes* », 2<sup>ème</sup> édition **1998**.
- [7] : Møller C., Plesset M.S., *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618-622.
- [8] : Hehre W.J., Radom L., Schleyer P.V.R., Pople J.A., "*Ab Initio Molecular Orbital Theory*", **1986**, New York.
- [9] : Cizek J., *Journal of Chemical Physics*, **1966**, 45, 4256-4268.
- [10] : Hohenberg P., Kohn W., *Phys. Rev. B*, **1964**, 136, 864-871.
- [11] : Kohn W., Sham L.J., *Phys. Rev.*, **1965**, 140, A1133–A1138.
- [12] : Pople J., Gill P., Johnson B., *Chemical Physics Letters*, **1992**, 557-560.
- [13] : Becke A.D., *Physical Reviews A*, **1988**, 38, 3098-3100.
- [14] : Lee C., Yang W., Parr R.G., *Phys. Rev. B Condens. Matter.*, **1988**, 37, 785-789.
- [15] : Jensen F., "*Introduction to Computational Chemistry*". **1999**.
- [16]. P. A. M.Dirac, "Note on Exchange Phenomena in the Thomas Atom", *Proc. Camb. Phil. Soc.* 26- 376, 1930
- [19]. A. Zunger and A. J. Freeman, *Phys. Rev. B*15, 5049 (1977).
- [20]. V.L. Moruzzi, J. F. Janak and A. R. Williams, « Calculated electronic properties of 106 metals », pergamon, New York (1978).
- [21]. S. Lundqvist, and N. H. March, « Theory of the inhomogenous electron gas », Plenum, New York, (1983).
- [22]. J. Callaway and N. H. March, *Solid State Physics*, 38, 135 (1984).
- [23]. R. M. Dreizler and J. Província, « Density functional methods in physics », Plenum, New York, (1985).
- [24]. R. G. Parr and W. Yang, « Density functional theory of atoms and molecules », Oxford University Press, New York, (1989).
- [25]. S.H.Vosko.L.Wilk,and M.Nussair “spin dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations :a critical analysis *Can.J.Phys.*58(8):1200-1211.1980.
- [26]. D. Langreth, J. Perdew, *Phys. Rev. B* 21 (1980) 5469
- [32].J.A.White and D.M.Bird “Implementation of gradient \_corrected exchange correlation potentielin Car-Parinelle total-energy calculations, *Phys.Rev.B.*50(7): 4954-4957.Aug 1994.
- [33]. John P,Perdew.J.A
- [34].John. P.Perdew,Kiern Burke „and Matthias Ernzerhof Generalized gradient approximation Made Simple .*Phys.Rev .Lett* 77(18):3865-3968 ,oct 1996.
- [35]. A.D.Becke.Density-functional exchange –energy approximation with correct asymptotic behavior , *Phys. Rev.A*38(G ):3008-3100.Sep.1988
- [36]. Christofer J. Cramer, *Essentials of Computational Chemitry* 2nd ed, Wiley (2004).
- [37]. Frank Jensen, *Introduction to Computatinal Chemistry* 2nd ed, Wiley (2007).
- [38].
- [39]. R.M.Martin, "Electronic Structure" (Cambridge university press, 2004).

- [40]. V.I.Anisimov.J.Zaanen. Et O.K.Andersen, " Band théorie and Mott insulators : Hubbard U instead of stoner I ", Phys. Rev. B44 : 943, 1991.
- [41]. J.Kohanoff, "Electronic structure calculations for solids and molecules" (New York: Cambridge university press)
- [42] Dewar M.J.S., Zoebisch E.G., Healy E.F., Stewart J.J.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 107, 3902-3909.
- [43] Stewart J.P.P., *J. Comput. Chem.*, **1989**, 10, 209-264.
- [44] Young D.C., "Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems", **2001**.
- [45] Hückel E., *Zeitschrift für Physik*, **1931**, 70, 204-310.
- [46] Leach A.R., "Molecular Modelling: Principles and Applications", **2001**.
- [47] C David Sherrill. Counterpoise correction and basis set superposition error. 2010



## **Chapitre 3 : Résultats et Discussion**

### III. Introduction

**III .1.1. Les méthodes quantiques en chimie des cyclodextrines :** Nous allons donner un aperçu bibliographique sur les différentes recherches réalisées sur les complexes d'inclusion par rapport aux méthodes de la modélisation moléculaire utilisées.

**III.1.1.2 Les méthodes semi empiriques** La méthode CNDO a été la première méthode quantique, de type semi empirique, à être appliquée aux complexes d'inclusion. En effet, Sakurai et collaborateurs, [1], l'ont utilisé pour déterminer les moments dipolaires de complexes d'inclusion à base de cyclodextrine et molécules aromatiques.

Puis, avec l'apparition des méthodes AM1 et PM3, mieux paramétrisés et qui devraient donner des résultats plus performants et des géométries plus fiables. La raison pour laquelle les travaux utilisant ces deux méthodes pour les complexes d'inclusion ont pris de l'ampleur. On peut citer les travaux de trois groupes qui ont relaté les performances de ces deux méthodes.

Bodor et coll. [2], en 1995, ont pu démontrer les performances de la méthode AM1 dans la détermination des géométries de  $\alpha$ - et  $\beta$ - CDs alkylés et natives.

En 1999, Avakyan et coll. [3] ont obtenu de structures optimisées de CDs à l'aide de la méthode PM3 comparable à la structure cristallographique.

Dans les années 2000 Lui et Guo [4] ont pu démontrer, lors de différents travaux sur les complexes d'inclusion, que la méthode PM3 reproduit mieux les structures cristallines et prédit plus efficacement les interactions de liaison d'hydrogène que la méthode AM1.

Récemment, la nouvelle méthode semi empirique PM6 a été utilisée, par plusieurs chercheurs [5]. Pour une meilleure prise en compte des interactions de Van der Waals et les liaisons d'hydrogène.

Bien que les machines disponibles soient de plus en plus puissantes, le temps de calcul reste une variable importante à prendre en compte lors du choix de la base. Et avec l'arrivée des ordinateurs puissants et les stations de calculs, rendrait possible des calculs avec des méthodes quantiques plus performants telle que la DFT et ab-initio et les méthodes semi empirique ne sont utilisé que dans la recherche systématiques du minimum du processus de complexation. Une fois obtenu, il sera l'objet d'une optimisation avec une méthode quantique sophistiquée.

#### **III.1.1.2. Les méthodes ab initio et DFT :**

Par rapport aux méthodes semi empiriques, les méthodes ab initio et la théorie des fonctionnelles de densité (DFT) exigent des CPU puissants pour les systèmes de CD qui contiennent plus de 60 atomes non hydrogène. A titre d'exemple, le coût computationnel



d'optimisation du complexe d'inclusion THYMOL@B-CD avec la B3LYP/6-31G(d), dépasserait les 24 heures. Néanmoins, ces méthodes ont été exploitées pour modéliser les complexes d'inclusion.

Ainsi, en 2004, Jose´ A. Dobado et coll. [6] ont pu proposer des structures géométriques pour une série de cyclodextrines modifiées et les caractérisées par spectroscopie RMN en utilisant la méthode B3LYP/6-31G en combinaison avec la méthode GIAO pour l'estimation des déplacements chimiques en  $^{13}\text{C}$  et  $^1\text{H}$ .

Veronica Jimenez et coll. [7], en 2005 ont élucidé le rôle des interactions de transfert de charge dans les complexes d'inclusion de 30 acides carboxyliques et leurs bases conjuguées (invités anioniques) avec la  $\alpha$ -cyclodextrine par la DFT.

Dans les années 2007-2008, les géométries et les structures électroniques des complexes  $\beta$ -CD : Diclofénac et  $\alpha$  CD :butylparabane, ont été proposées par Diana Bogdan et coll. [8,9] au moyen de la DFT avec la base DZP en combinaison avec la fonctionnelle d'échange-corrélation GGA.

En 2009, Fatiha Madi et coll. [10] ont proposé une géométrie pour le complexe CENS- $\beta$  CD en agrément avec la géométrie expérimentale en utilisant les méthodes B3LYP/6-31G (d) et MPW1PW91/6-31G(d).

En 2009, Les géométries des complexes d'inclusion de la  $\beta$ -cyclodextrine(CD) avec diverses formes tautomères de méloxicam ont été déterminées par le calcul DFT (B3LYP/6-31G (d, p) [11]

L'étude des spectres de vibration de l'état fondamental du complexe d'inclusion  $\beta$  CD : permethrin en 2010, par Wei et coll. [12] au niveau B3LYP/6-31 G(d) leur a permis de proposer un mécanisme pour la formation du complexe d'inclusion et la détermination des différentes interactions intermoléculaires.

En 2011 [13] Wei et coll. ont pu à l'aide d'une analyse de spectres théoriques UV-Vis obtenu avec la méthode B3LYP//6-31 G(d) déterminer les « driving » force de formation du complexe d'inclusion Cypermethrine :  $\beta$  CD.

### III.2. Le modèle moléculaire :

Les calculs effectués dans ce travail ont été réalisés au centre de calcul **ALTAIR, HPC de l'Université Aboubekr Belkaïd de Tlemcen** et en utilisant le logiciel Gaussian 09.

Le logiciel Cambridge ChemBio-3D Ultra (version 13.0) a été utilisé pour la construction des structures de départ de l'acide gallique et  $\beta$ -cyclodextrine qui sont optimisées ensuite avec la

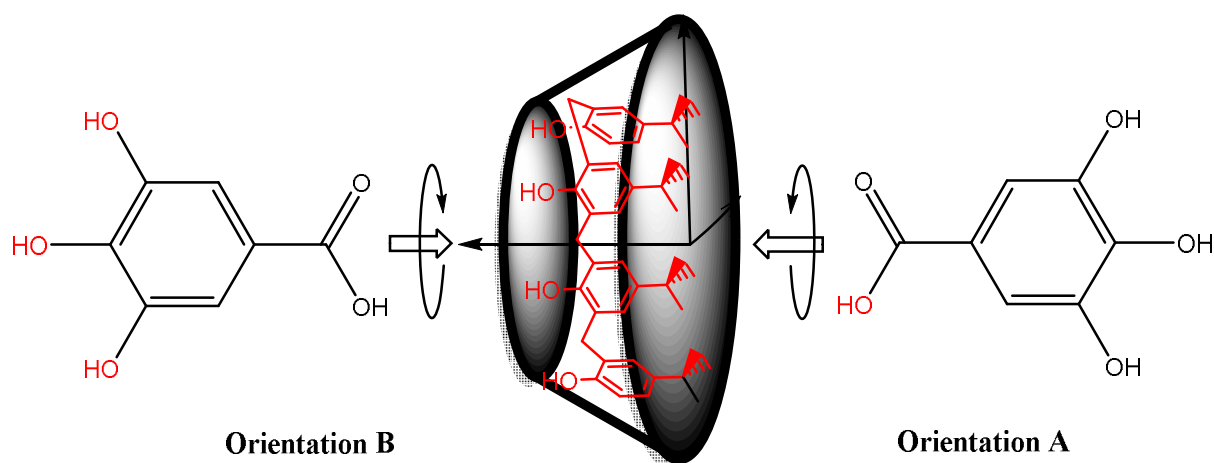
méthode B3LYP/6-31G(d), et la construction de tout le processus de formation des différents complexes d'inclusion a été faite à l'aide de Gaussview.

### III.2.1. Construction du modèle

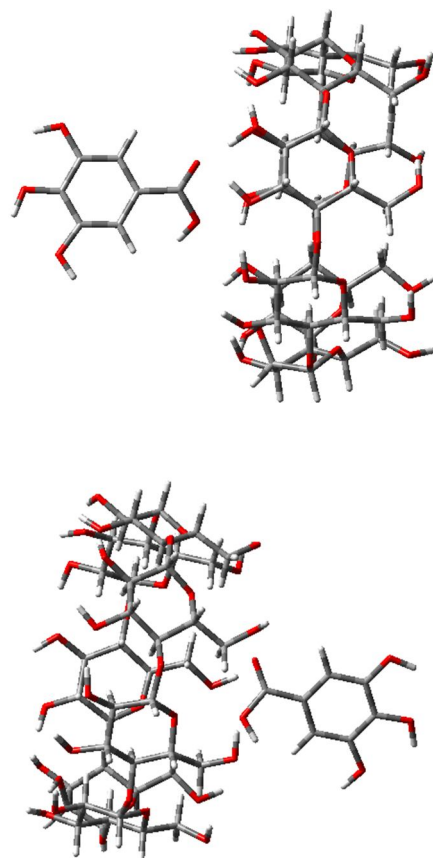
La modélisation a été réalisée par Docking de la structure optimisée de la molécule invitée dans la cavité de la  $\beta$ -CD. Les atomes d'oxygène de la  $\beta$ -cyclodextrine sont placés sur le plan XY et leurs centre a été défini comme le centre du système de coordination puis l'invité a été placé sur l'axe Z. [21] La molécule de la  $\beta$ -cyclodextrine a été maintenue dans une position fixe tandis que la molécule invitée approche de cavité de la  $\beta$ -CD le long de l'axe Z.

Deux modèles d'inclusion ont été pris en compte et l'invitée a été insérer graduellement dans la cavité de la  $\beta$ -CD. Figure 3.1 avec deux orientations A et B,

L'inclusion a été imitée en déplaçant la molécule invitée à partir de  $-7.5\text{\AA}$  au  $7.5\text{\AA}$  par paliers de  $0.3\text{\AA}$ . Afin de trouver une structure encore plus stable du complexe, nous faisons tourner la molécule invitée pour trouver l'angle optimale à chaque étape, par balayage  $\theta$  tournant autour de l'axe Z, à intervalle de  $1^\circ$  à partir de  $0^\circ$  à  $360^\circ$ .



**Figure 3.1 : Les deux orientations du complexe cyclodextrine : a) orientation Head et b) orientation tail**



### III.2.2. Recherche du minimum

L'optimisation de la géométrie des complexes de la CD est un problème à multiples minimas. La détermination du minimum est une opération très difficile, car il existe une infinité de point à l'intérieur de la cavité qu'il faut explorer. Donc, nous pouvons seulement l'approcher. Nous avons contribué au développement d'une procédure de recherche systématique du minimum propre à nos complexes d'inclusion.

Lors de ce mémoire pour déterminer la structure optimale, on suppose que notre complexe contenant deux fragments en interaction, nous avons utilisé la méthode de contreponds (CP) [Boys 1970]. Et l'énergie de liaison se calcule comme :

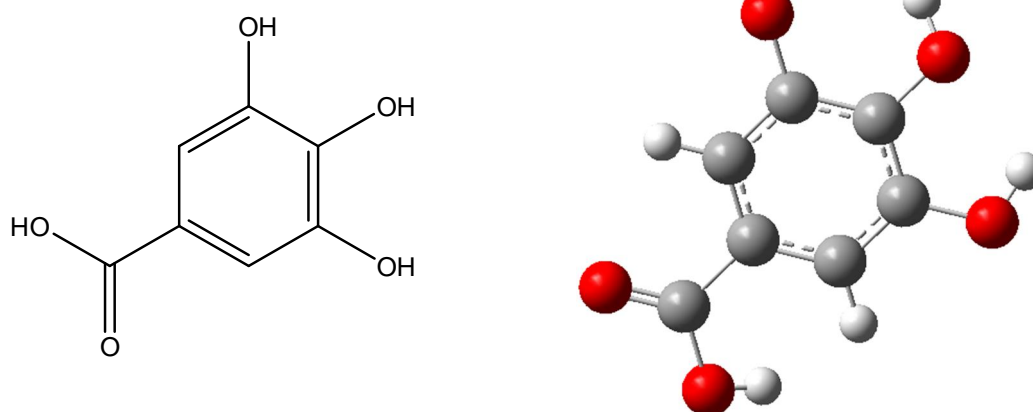
$$C_{\text{complexation}} = C_{\text{complexe}} - (E_{\beta\text{-CD}} + E_{\text{invité}}) \quad (2)$$

A noter, enfin, que la correction BSSE a été incluse dans les calculs

### 3. Résultats de calculs :

Nous avons choisi d'étudier l'acide gallique comme molécule invité.

Elle est représentée ci- dessous :

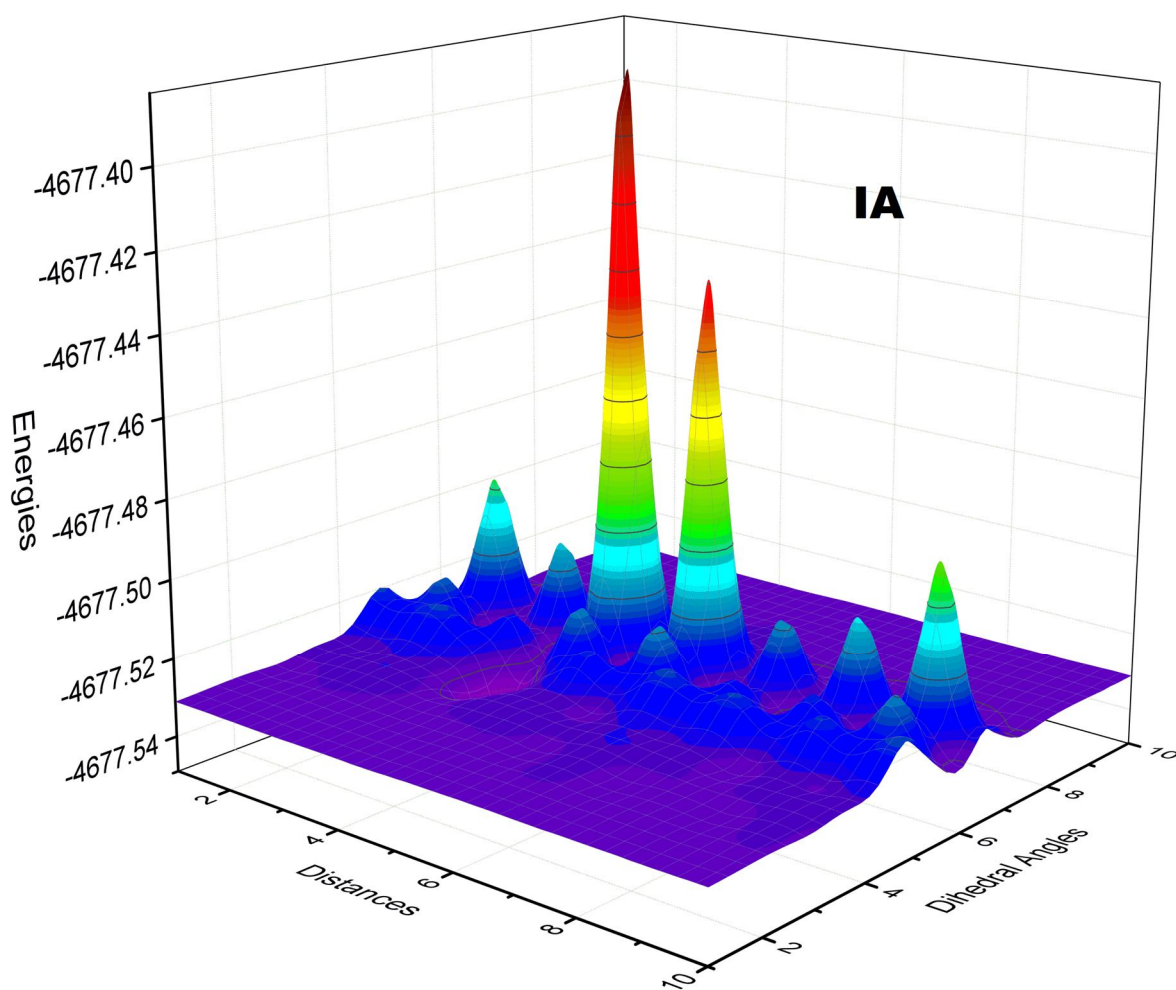


**Figure 3.2 : géométrie d'acide gallique**

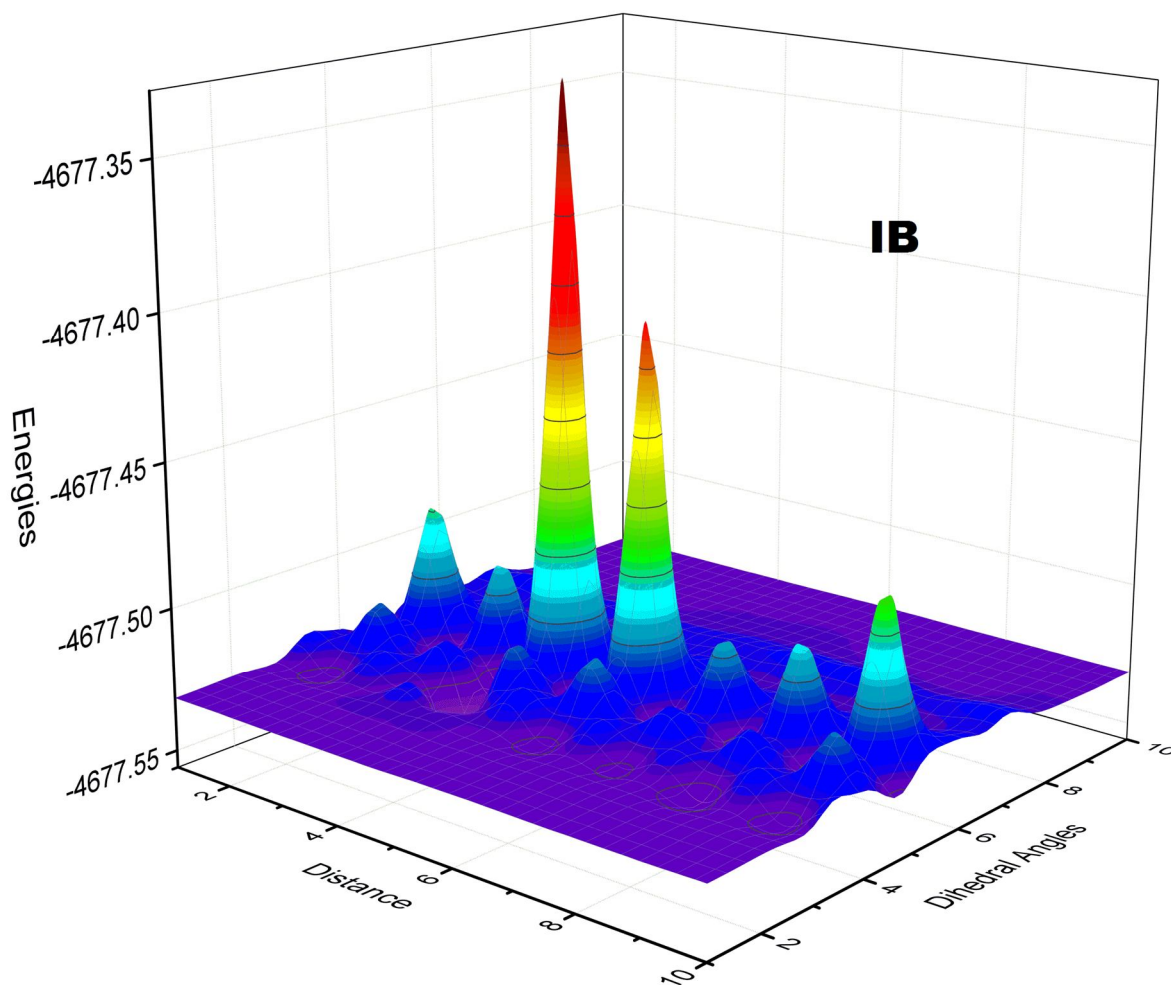
Tout d'abord nous avons étudié les processus de la formation des deux complexes d'inclusion et la recherche, d'une manière systématique, de la configuration du minimum énergétique de la complexation selon un axe passant par le centre de la cavité de la cyclodextrine et sur lequel est disposée la molécule de l'acide gallique. Comme il a été indiqué précédemment, cette recherche du minimum se ferait avec la méthode la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) qui devrait normalement donner des résultats plus performants que la méthode PM6 et HF.

La figure 2 présente la variation de l'énergie totale du complexe d'inclusion calculée en fonction deux paramètres 'variables' distances et l'angle de torsion (en fonction du déplacement et autour de la molécule invitée selon l'axe Z. 'la carte de la surface d'énergie potentielle' sur une matrice de (51x360) point

Deux dispositions initiales de référence de la molécule invitée par rapport à la cyclodextrine, ont été choisies pour démarrer le processus de complexation. L'orientation dans laquelle le noyau aromatique est disposé en face de la cyclodextrine est nommée « **Head** orientation » et la seconde et « **Tail** orientation ».



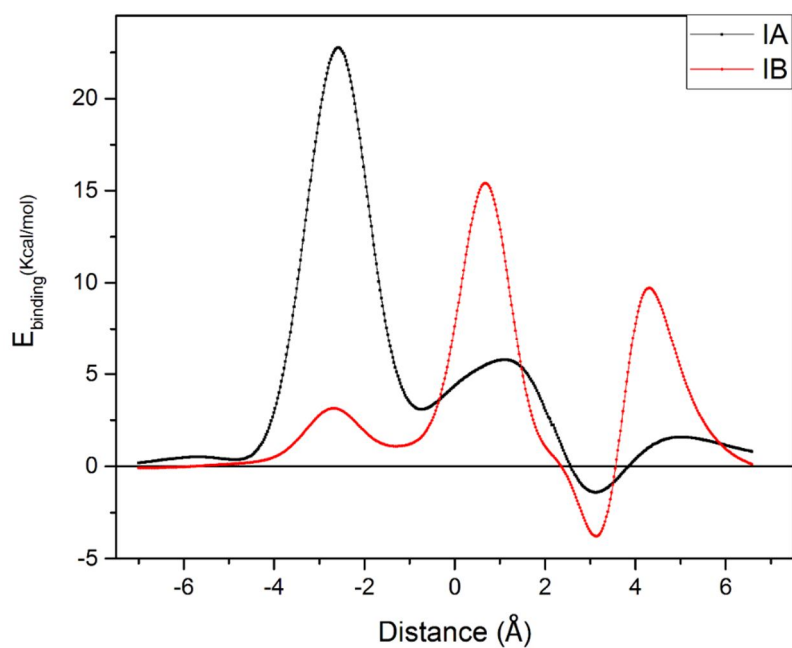
**Figure 3.3: Energies totales de complexe d'inclusion AG@β-CD à différentes positions Z (Å) pour l'orientation Head utilisant la méthode B3lyp**



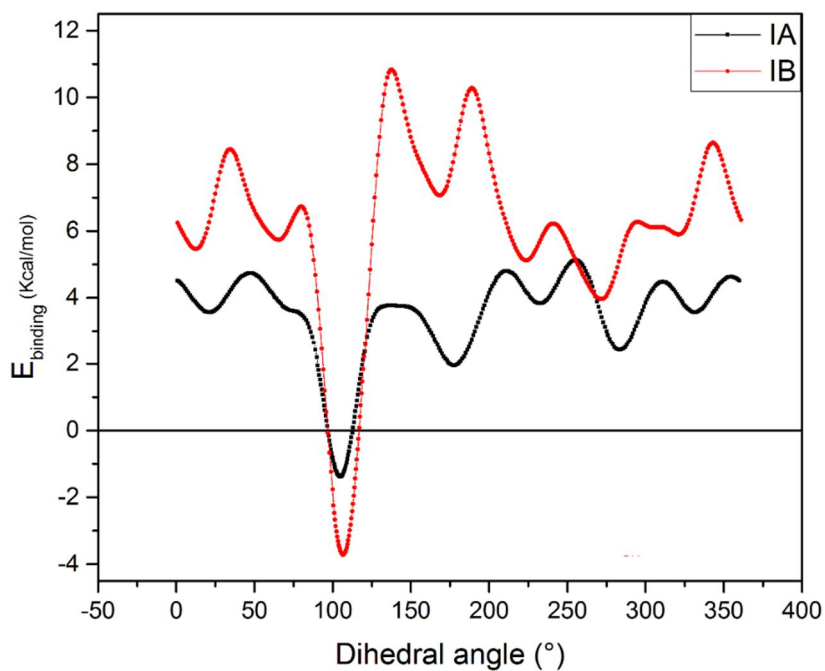
**Figure 3.4: Energies totales de complexe d'inclusion AG@ $\beta$ -CD à différentes positions Z (Å) pour l'orientation Tail utilisant la méthode B3lyp**

D'après cette première étude préliminaire, Une fois le minimum est déterminé, nous avons augmenté la précision de 0.3A a 0.01A pour les deux complexes 'orientation IA et IB'. Les premiers résultats ne donnent que l'énergie minimum pour les deux orientations respectivement, est localisés à  $(d, \theta) = (0,51\text{A } 103.0^\circ), (3,60\text{A } 220.0^\circ)$ .

Les figures 3.5 et 3,6 sont représentées la variation de l'énergie d'interaction du complexe d'inclusion, calculée à partir de la formule (1), D'après la courbe de l'énergie d'interaction, on constate que les valeurs énergétiques sont toutes négatives, ce qui prouve que les complexes d'inclusion formés, dans les deux orientations, sont thermodynamiquement stables et favorables.



**Figure 3.5: Energies d'interaction des complexes d'inclusion à différentes positions Z (Å) pour les orientations IA et IB utilisant la méthode B3lyp.**



**Figure 3.6: Energies d'interaction des complexes d'inclusion à différents angles de torsions  $\theta$  pour les orientations IA et IB utilisant la méthode B3lyp.**

Nous avons pu remarquer, au cours de cette étude, que les liaisons d'hydrogène sont formées dans les conditions géométriques les plus favorables.

## Référence:

- [1]. (a) Kitagawa, M.; Hoshi, H.; Sakurai, M.; Inoue, Y.; Chûjô, R. *Carbohydr.Research*, 1987, 163, Issue 1, Pages c1-c3 (b) Skurai, M.; Kitagawa, M. Hoshi, H.; Inoue, Y. et Chujo, R. *Chem.Lett.* 1988,89 ; (c). Kitagawa, M.; Hoshi, H.; Skurai, M.; Inoue, Y. et Chujo, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 4225.
- [2]. Bodor, N.S.; Huang, M. J. et Watts, J.D. *J. Pharm. Sci.* 1995, 84, 330
- [3]. (a). Avakyan, V. G. Nazarov, V. B.; Alfimov, M.V.; et Bagatur'syants, A. A. *Russ. Chem. Bull*, 1999, 48, 1833; (b) Avakyan, V. G.; Nazarov, V.B.; Alfimov, M.V.; Bagatur'yants, A. A. et Voronezheva, N.I. *Russ, Chem. Bull.* 2001, 50, 206.
- [4]. li, X. S.; Liu, L.; Mu, T. W. et Guo, Q-X. *Manatsh. Chem.* 2000, 131, 849
- [5]. Hadjar, S.; Khatmi, D. *Phys. Chem.* 2011, 6
- [6]. Dobado, J. A.; Benkadour, N.; Melchor, S.; Portal, D. *J. Mol. Struct. (Theochem)* 2004, 672, 127
- [7]. Jimenez, V. et Alderete, J. B. *Tetrahedron.* 2005, 61, 5449.
- [8]. Bogdan, D. ; Morari, C. *Phys. Lett. A* 2007, 366, 454
- [9]. Bogdan, D. *Phys. Lett. A* 2008, 372, 4257
- [10]. Madi, F.; Khatmi, D.; Dhaoui, N.; Bouzitouna, A.; Abdaoui, M.; Boucekkine, A. *C. R. Chimie.* 2009, 12 1305.
- [11]. Snora, W.; Liedl, E.; Weiss-Greiler, P.; Viernsteinb, H.; Wolschanna, P. *Int. J. Pharm.* 2009, 381, 146
- [12]. Wei Li, Bitai Lu, Aiguo Sheng, Feng Yang, Zhendong Wang *J. Mol. Struct.* 2010, 981, 194.
- [13]. Wei Li, Bitai Lu, Feifei Chen, Feng Yang, Zhendong Wang *J. Mol. Struct.* 2011, 990, 244.
- [21]. Liu, L.; Guo, Q.X, *J. Incl.Phenom. Macrocycl. Chem.* 2004, 50, 95





# **Conclusions**

## Conclusions

On s'est fixé plusieurs objectifs en étudiant la complexation de l'acide gallique possède une activité cytotoxique contre les cellules cancéreuses avec le  $\beta$  cyclodextrine via les méthodes de la fonctionnelle de la densité : Proposer des modèles géométriques fiables en agrément avec les structures expérimentales, trouver la fonctionnelle DFT assurant le meilleur rapport précision et coût computationnel, déterminer les interactions intermoléculaires entre la molécule hôte et invitée.

Dans cette mémoire nous avons pu, en deux étapes, accéder à deux géométries de basse énergie pour les complexes d'inclusion 'les deux orientations IA IB@CD'. Une recherche systématique a permis de localiser le minimum préliminaire de la complexation par le biais de la méthode semi empirique PM6 qui par la suite a été optimisé avec les méthodes ab-initio et la DFT. Les géométries obtenues sont en accord avec les données expérimentales.

L'analyse de la géométrie de l'orientation la plus favorable montre que l'hydrophobicité est aussi un élément principal de la complexation.

Pour augmenter les performances des modèles obtenus il serait nécessaire d'utiliser la méthode de la super molécule avec la correction de la BSSE.