

République algérienne démocratique et populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique

Ecole Normale Supérieure de l'Enseignement
Technologique-Skikda-



Département de Technologie

Filière : génie des procédés

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme d'Enseignement Secondaire

Thème:

**Etude computationnelle des complexes d'inclusion d'Acridine
Orange avec la β -cyclodextrine et avec le cucurbit[7]uril.**

Présenté par : *Djebbar Aya*

Chikh Nada

Encadreur : *Djilani Imane*

Jury de Soutenance :

Nom et prénom	Grade	Université	Role
Kherief Nacereddine	Professeur	ENSET SIKKDA	Président
Djilani Imane	MCA	ENSET SIKKDA	Encadreur
Aloui Amel	MCA	ENSET SIKKDA	Examineur
Boulemche Hakima	MCA	ENSET SIKKDA	Examineur

Année Universitaire : 2023/2024

Remerciements

En tout premier lieu, nous remercions le bon Dieu, tout puissant, de nous avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

*Nous tenons à remercions spécialement notre encadrante Madame **Djilani Imane** d'avoir bien assuré la direction et l'encadrement de notre travail de mémoire. Merci pour sa gentillesse, sa patience et ses précieux conseils. Nous avons beaucoup apprécié de travailler à ses côtés tant sur le plan scientifique que sur le plan humain. Nous gardons toujours beaucoup de plaisir à discuter avec elle et à bénéficier de ses conseils.*

*Je remercie vivement Monsieur le directeur **Boujaadar Djamel**.*

*Nous tenons également à remercier le chef du département de technologie, Monsieur **Rahmouni Salih**, pour ses efforts.*

*Nous tenons à exprimer notre sincère gratitude à Messieurs le Professeur **Kherief Nacereddine Abd El Malek**, pour avoir accepté de présider le jury de cette étude.*

*Nous remercions également chaleureusement Mes dames **Aloui Amel** et **Boulemche Hakima**, M.C.A à l'Ecole Normale Supérieure de l'Enseignement Technologique de Skikda, pour avoir accepté d'examiner ce mémoire de fin d'études.*

Nous tenons particulièrement à remercier nos copines pour leur soutien et encouragement.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à

Ma chère mère, qui a adouci les épreuves par ses prières, Merci pour ton amour inégalé et ton soutien constant à chaque étape de ma vie.

Mon père, ma source de force et mon modèle dans la vie : Merci pour tes innombrables sacrifices, pour ta tendresse qui m'a entourée depuis mon enfance et pour ta foi inébranlable en moi.

Mon frère aîné, Islam, mon pilier : Merci d'avoir été à mes côtés à chaque instant, pour ton sens de responsabilité envers moi. Tu es à la fois mon ami, mon frère et mon père.

Ma petite sœur, Youssra Malgré nos désaccords et nos différences, tu as toujours été ma source de bonheur. Tu resteras à jamais mon trésor le plus précieux.

Mon chat, Michou : Merci de me rendre heureuse et d'être mon fidèle compagnon tout au long de ces longues années d'études.

Mes amis ; Merci pour votre présence à mes côtés, durant les périodes d'études les plus difficiles, de partager les nuits blanches et les moments de joie. Merci pour votre amitié et votre amour.

À toutes les personnes chères qui m'ont soutenue et m'ont donné la force de continuer : Merci pour votre soutien et vos encouragements.

Avec toute ma gratitude

AYA

Dédicaces

Je dédie ce travail modeste

A Mon père source de ma force et mon modèle dans la vie, merci pour vos sacrifices incommensurables et votre tendresse dont vous vous m'avez couvert depuis ma tendre enfance ainsi que votre foi en moi.

A celle qui par ses prières m'a rassuré dans les moments difficiles, ma mère, merci pour ta douceur sans pareille et ton soutien sans faille à chaque pas de ma vie.

A mes frères et sœurs, merci pour votre amour inconditionnel et pour votre force dont je tire d'ailleurs ma détermination dans les temps difficiles. Vous avez été toujours la source de mon bonheur et de ma joie, merci pour votre soutien incessant.

A mes petits neveux et nièces qui remplissent la maison de joie, vous êtes ce que j'ai de plus cher.

A mes chers amis, qui étaient toujours à mes côtés aux moments difficiles au temps des études et ont partagé mes moments doux tout comme mes moments aigres, vous qui étaient toujours d'un grand soutien pour moi, merci pour votre amitié et votre estime.

A toute personne chère qui m'a soutenue et m'aura donné la force pour aller de l'avant, merci pour votre appui et vos encouragements.

Nada

Sommaire

Sommaire.....	IV
Liste des Figures.....	IV
Liste des tableaux	IV
Liste Des Abréviations.....	IV
Résumé.....	IV
Introduction générale	1
Partie A : Etude Bibliographiques	
Chapitre I : Molécules Hôtes, invitée et complexes d'inclusion	
I.1.Introduction	4
I.2. Les molécules Hôtes	
I.2.1.Les Cyclodextrines	
I.2.1.1.Historique	4
I.2.1.2.Définition	4
I.2.1.3. structure	5
I.2.1.4.Propriétés des Cyclodextrines	5
I.2.1.4.1.Cyclodextrines natives.....	5
I.2.1.4.2.Toxicit.....	7
I.2.1.5.Applications des cyclodextrines	7
I.2.2.Les Cucurbituriles	
1.2.2.1. Définition et généralités	8
1.2.2.2. Synthèse des cucurbituriles	9
1.2.2.3. Propriétés physico-chimiques générales des cucurbituriles	10

SOMMAIRE

1.2.2.3.1. Taille des cucurbituriles	10
1.2.2.3.2. Propriétés physico-chimiques	11
1.2.2.4. Applications des cucurbituriles	11
I.3. La molécule invitée « L'acridine Orange »	
I.3.1. Nomenclature	12
I.3.2. Propriétés	13
I.3.3. Utilisation.....	13
I.4. Complexe d'inclusion	
I.4.1. Définition	14
I.4.2. Structure et stœchiométrie du complexe d'inclusion	15
I.4.3. Résultats de la complexation.....	16
I.4.4. Forces impliqués dans les complexes d'inclusion	17
A. L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques)	17
B. Les interactions de Van der Waals	17
C. Liaison hydrogène	18
D. Les interactions hydrophobes	18
Références bibliographiques	19
Chapitre II : La modélisation moléculaire	
II 1. Introduction	22
II.2. Méthodes de la modélisation moléculaire	22
II.2.1. La mécanique moléculaire	22
II.2. 2. La dynamique moléculaire	23
II.2.3. Les méthodes quantiques	23

SOMMAIRE

II.2.3.1. L'équation de Schrödinger	24
II.2.3.2. L'approximation Born-Oppenheimer	25
II.2.3.3 Les méthodes ab_initio (détermination de la fonction d'onde)	26
II.2.3.4. Méthodes semi-empirique	27
II.2.3.5. Théorie de la fonctionnelle de densité DFT	27
a. La Densité Electronique.....	28
b. L'objectif	29
c. Approximations en DFT.....	29
1. Approximation locale de la densité (LDA)	29
2. Approximation du gradient généralisé (GGA)	30
3. Fonctionnelles hybrides	30
4. Les bases des orbitales atomiques	31
II. 2.3.6. Les Orbitales Frontières HOMO-LUMO	32
Références bibliographiques	33
Partie B : étude computationnelle	
Chapitre III : Calculs, Résultats et Discussions	
III .1. Introduction	35
III.2. Stratégies et Méthodologies de calculs	35
III.2.1. Stratégies	35
III.2.2. Méthodologies de calculs	36
III.3. Calculs	37
III.4. Résultats et discussions	38
III.4.1. Calculs semi-empiriques	38

SOMMAIRE

III.4.1.1.L'énergie de complexation	38
III.4.1.2.L'énergie de déformation.....	39
III.4.2. L'énergie "Single point"	40
III.4.3. Les énergies HOMO-LUMO	40
III.4.4. Les descripteurs globaux.....	41
III.4.5.Transfer de charge.....	43
III.4.6. Liaisons hydrogène.....	44
III.4.7. Structures géométriques	45
III.4.8. Paramètres thermodynamiques.....	48
III.5. conclusion.....	49
Référence bibliographiques.....	50
Conclusion générale.....	51

Liste des Figures

N°	Intitulé de la figure	Page
Chapitre I : Molécules hôtes, invitée et Complexes d'inclusion		
Figure I.1	Représentation tridimensionnelle d'une β -cyclodextrine	5
Figure I.2	Propriétés structurales et forme tridimensionnel des cyclodextrines natives.	6
Figure I.3	La structure des cucurbituriles CB[5], CB[6], CB[7] et CB[8].	8
Figure I.4	Préparation générale du glycoluril (1).	9
Figure I.5	Procédé général de préparation du polymère de Behrend	9
Figure I.6	Synthèse d'homologues CB[n] par condensation de glycolurile (1) et du formaldéhyde dans des conditions acides.	10
Figure I.7	Dimensions des cucurbit[n]uriles.	11
Figure I.8	Structure de l'Acridine Orange.	13
Figure I.9	Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion CD/AO (a) et CB/AO (b).	15
Figure I.10	Représentation schématique des différents types du complexe d'inclusion de cyclodextrine	16
Chapitre II : Modélisation moléculaire		
Figure II.1	Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.	32
Chapitre III : résultats et discussion.		
Figure.III.1	Les structures géométriques, de l'AO (a), du CB[7] (b) et de la β -CD(c).	36
Figure.III.2	Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion pour les deux complexes β -CD/AO (a) et CB[7]/AO(b).	37

Liste des figures

Figure III.3	Variation de l'énergie de complexation pour β -CD /AO(a) et CD[7]/AO (b) à différentes positions (Z) calculées par la méthode PM6.	38
Figure III.4	Liaisons hydrogène de β -CD/AO (a), CB[7]/AO (b).	44
Figure III.5	La structure géométrique de la β -CD avant (a) et après l'inclusion (b) optimisée par la méthode semi empirique PM6.	46
Figure III.6	Structure géométrique du CB[7] avant (a) et après (b) l'inclusion.	47

Liste des tableaux

Liste des tableaux

<i>N°</i>	<i>Titre du Tableau</i>	<i>Page</i>
<i>Chapitre I : Molécules hôtes, invitée et Complexes d'inclusion</i>		
<i>Tableau I.1</i>	Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines.	6
<i>Tableau I.2</i>	Dimensions et propriétés physiques des cucurbit[n]uriles.	11
<i>Tableau I.3</i>	Caractéristiques physico-chimiques de l'Acridine orange.	13
<i>Chapitre III : résultats et discussion.</i>		
<i>Tableau III.1</i>	Grandeurs énergétiques selon la méthode PM6 pour les complexes β -CD/AO et CB[7]/AO.	39
<i>Tableau III.2</i>	Les énergies des complexes d'inclusion β -CD/AO et CB[7]/AO calculées avec B3LYP et PM6.	40
<i>Tableau III.3</i>	Les descripteurs globaux des complexes d'inclusion β -CD/AO et CB[7]/AO calculées par la méthode B3LYP/6-31G*.	41
<i>Tableau III.4</i>	Les Millikan Charges des atomes de l'AO seul et dans les deux complexes β -CD/AO et CB[7]/AO calculées par les méthodes PM6 et B3LYP/6-31G*.	43
<i>Tableau III.5</i>	Les liaisons d'hydrogène dans les structures de β -CD/AO, CB[7]/AO.	45
<i>Tableau III.6</i>	Distance (Å) entre les atomes d'oxygène glycosidiques dans la β -CD avant et après l'inclusion.	46
<i>Tableau III.7</i>	Quelques distances (Å) entre des atomes du CB[7] avant et après l'inclusion.	47
<i>Tableau III.8</i>	Paramètres géométriques (longueurs de liaisons, angles et angles dièdres) de l'AO avant et après l'inclusion.	48
<i>Tableau III.9</i>	Grandeurs thermodynamiques calculées par la méthode PM6 pour les complexes d'inclusion β -CD/AO et CB[7]/AO.	48

Liste Des Abréviations

BLYP: Becke - Lee, Yang, Parr.

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

B88: Becke 88.

CB[n]: Cucurbiturils (nunités glycoluril).

CB [5] : Cucurbit [5] uril.

CB [6] : Cucurbit [6] uril.

CB [7] : Cucurbit [7] uril.

CB [10] : Cucurbit [10] uril.

CDs : Cyclodextrines.

α -CD : Alpha – Cyclodextrine.

β -CD: Beta – Cyclodextrine.

γ -CD : Gamma – Cyclodextrine.

DFT : la théorie de la fonctionnelle de la densité.

EDA : l'analyse d'énergie de décomposition.

GGA : Approximation du gradient généralisé.

HF : Hartree Fock.

MM : Mécanique Moléculaire.

QM/MM : Quantum mechanics/Molecular mechanics.

PM3: Parametric Méthode 3.

HOMO : La plus Haute Orbitale Moléculaire Occupé.

LCAO : d'Orbitales Atomiques Combinaisons Linéaires.

LDA : Approximation de la densité locale.

LUMO : La plus Basse Orbitale Moléculaire Vacante.

NCI : les interactions non- covalentes.

OM : Orbitale Moléculaire.

PEM : le potentiel l'électrostatique moléculaire.

PW91: Perdew et Wang 1991.

AO : acridine orange.

$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$: Laplacien de la densité électronique.

ΔH : La variation de l'enthalpie.

ΔS : La variation de l'entropie.

ΔG : Enthalpie libre

Résumé

Le présent travail s'articule autour de l'application des différentes méthodes de calcul de la modélisation moléculaire pour étudier les complexes d'inclusion hôte/invité formés par la molécule invitée Acridine orange **AO** et les deux molécules hôtes la β -cyclodextrine (**β -CD**) et le Cucurbit[7]urile (**CB[7]**) ; en utilisant les méthodes semi-empirique PM6 et la fonctionnelle de la densité DFT (Densité Fonctionnel Théorie) avec la base B3LYP/ 6-31G(d) .

Les résultats indiquent que le complexe d'inclusion **β -CD/AO** est plus stable que le complexe d'inclusion **CB[7]/AO** reposant sur plusieurs critères (énergie de complexation, paramètres thermodynamique, liaisons hydrogène...)

Mots clés: β -Cyclodextrine, Cucurbit[7]urile, Acridine Orange, complexes d'inclusion, PM6 ,B3LYP.

Abstract

The present work is based on the application of different molecular modeling calculation methods to study the host/guest inclusion complexes formed by the guest molecule Acridine orange and the two host molecules β -cyclodextrin (β -CD) and Cucurbit[7]uril (CB[7]); using the semi-empirical PM6 and Density Functional Theory (DFT) methods incorporating various hybrid exchange correlation functional: B3LYP with the basis set 6-31G(d).

The results indicate that the β -CD/AO inclusion complex is more stable than the CB[7]/AO inclusion complex based on several criteria (complexation energy, thermodynamic parameters, hydrogen bonds...).

Key words: β -Cyclodextrin, Cucurbit[7]uril, Acridine Orange ,Inclusion complex , PM6 , DFT.

ملخص

يعتمد العمل الحالي على تطبيق طرق حساب النمذجة الجزيئية المختلفة لدراسة مجمعات التضمين المضيف/الضيف التي شكلها جزيء الضيف الاكريددين البرتقالي AO و جزيئان مضيفان β -CD و CB[7]؛ باستخدام الطرق شبه التجريبية PM6 و نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) التي تضم مختلف وظائف الارتباط التبادلي الهجين B3LYP مع قاعدة 6-31G(d).

تشير النتائج إلى أن معقد الإدراج β -CD/AO أكثر استقرارًا من معقد الإدراج CB[7]/AO بناءً على عدة معايير (طاقة التكوين، المعلمات الديناميكية الحرارية، الروابط الهيدروجينية...).

الكلمات المفتاحية: بيتاسكلودكسترين، كيكيغبيت [7]ايغيل، الاكريددين البرتقالي , معقدات التضمين , PM6, نظرية الكثافة الوظيفية .

Introduction
générale

Introduction générale

La chimie supramoléculaire, domaine en plein essor depuis deux décennies, s'appuie sur les interactions non covalentes pour assembler des structures moléculaires complexes. Cette approche repose sur le concept hôte-invité, initiée par les travaux de Jean-Marie Lehn, D. J. Cram et C. J. Pedersen (Prix Nobel de chimie 1987) [1,2]. Dans ce modèle, une grande molécule hôte (enzyme, composé cyclique, etc.) encapsule une molécule invitée (cation monoatomique, protéine, chaîne de polymère).

Parmi les molécules cages les plus employées figurent les cucurbituriles (CB[n]) et les cyclodextrines (CDs). Les CB[n] sont des molécules synthétiques formées de plusieurs unités de glycoluril, tandis que les CDs sont des oligosaccharides cycliques obtenus par dégradation enzymatique de l'amidon. Ces deux types de molécules possèdent une cavité hydrophobe leur permettant de former des complexes d'inclusion avec une large gamme de molécules, modifiant ainsi leurs propriétés physicochimiques [3].

Ce mémoire explore les complexes d'inclusion formés par l'acridine orange (AO), un colorant utilisé en médecine pour se fixer sur les acides nucléiques des bactéries et d'autres cellules, avec les cucurbituriles (CB[7]) et les cyclodextrines (CDs). Des logiciels de chimie théorique, tels que **Gaussian**, **Hyperchem** et **Chem3D** sont employés pour déterminer les géométries les plus stables, les propriétés électroniques et les interactions non covalentes qui gouvernent la stabilité des complexes.

L'étude se concentre sur les propriétés des complexes d'inclusion (β -CD/AO) et (CB[7]/AO) en utilisant des approches semi-empiriques (PM6) et DFT, avec une optimisation complète des complexes à différentes positions. L'analyse de ces complexes formés par l'acridine orange avec le CB[7] et la β -CD vise à mieux comprendre les interactions non covalentes au sein de ces systèmes supramoléculaires

Les résultats obtenus pourraient avoir des implications importantes dans divers domaines, tels que la chimie supramoléculaire et la chimie médicinale [4].

Cette étude est divisée en deux parties précédées d'une **introduction générale** :

Partie A : étude bibliographique. Elle est théorique et comporte deux (02) chapitres :

Introduction Générale

- **Le premier chapitre** : donnera tout d'abord un aperçu sur les cyclodextrines, les cucurbituriles et l'acridine orange, leur structure et utilisation, formation des complexes d'inclusion et les forces responsables de la formation de ces complexes.
- **Le deuxième chapitre** : des rappels des différentes méthodes quantiques, semi-empiriques, et les méthodes hybrides sur lesquelles s'appuient nos calculs.

Partie B : étude computationnelle, elle comporte :

- **Le troisième chapitre** : présent une analyse des résultats computationnels obtenus dans cette étude.

Nous clôturons enfin notre travail par une **conclusion générale**.

Références

- [1]. J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27(1988) 89.
- [2]. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*, Weinheim VCH, New York (1995).
- [3]. F. Cramer, *Einschlussverbindungen*, Springer, Berlin, 1954.
- [4]. Christophe BUCHER, Jean-Pierre DUTASTA. *La chimie supramoléculaire - Concepts – Chimie hôte-invité*. Techniques-ingénieur.2021.

Partie A :

Etude Bibliographiques

CHAPITRE I :

*Molécules hôtes, invitée et
Complexes d'inclusion*

I.1.Introduction

«Hôte et invitée», sont là deux termes très utilisés en chimie supramoléculaire : discipline qui s'intéresse aux associations entre molécules, édifiées non pas à l'aide de liaisons covalentes, mais plutôt par des interactions intermoléculaires. On désigne par « hôte » l'espèce réceptrice qui présente généralement une cavité où sera incluse, plus ou moins profondément, une molécule de plus faible dimension appelée «invitée». L'association entre ces deux molécules donne lieu à la formation d'un complexe moléculaire. Parmi les multiples hôtes existantes, celles qui nous intéressent dans notre étude sont les « cyclodextrines et les cucurbituriles» et la molécule invitée est l'«acridine orange».

I.2. Les molécules Hôtes

I.2.1.Les Cyclodextrines

I.2.1.1.Historique

Les cyclodextrines ont été isolées pour la première fois en 1891 par Villiers[1], identifiant les α - et β -cyclodextrines. En 1903, Schradinger[2] isole un microorganisme capable de produire l'enzyme CGTase, essentielle pour la dégradation de l'amidon en cyclodextrines[3]. La structure cyclique est décrite en 1936 par Freudenberg et son équipe Al [4]. French découvre en 1957[5] les cyclodextrines de 9 et 10 unités de glucose, suivi par Thomas et Stewart en 1965 avec celles de 11 et 12 unités[6]. Les travaux de French[7] établissent la structure, les dimensions et la masse moléculaire des cyclodextrines. Enfin, Cramer[8] révèle la capacité toroïdale des molécules de cyclodextrines à accueillir d'autres molécules, ouvrant des applications dans divers domaines.

I.2.1.2.Définition

Les cyclodextrines (CDs) représentent des oligosaccharides cycliques adoptant une forme torique et comprenant de six à douze unités de glucose. Chaque unité de D-glucose, configurée en conformation chaise, est reliée à l'unité adjacente par des liaisons glucosidiques 1-4. Les CDs sont produites à l'échelle industrielle par la dégradation enzymatique de l'amylose (la forme linéaire de l'amidon) à l'aide de la cyclodextrine glucosyl transférase (CGTase) comme enzyme. Parmi les CD, les plus courantes sont les hexamères (α -cyclodextrine), les heptamères (β -cyclodextrine) et les octamères (γ -cyclodextrine)[9].

I.2.1.3. structure

Les CDs ont la forme d'un cône tronqué formant une cavité en leur centre[10]. Elles sont constituées d'une face primaire où se trouvent les hydroxyles primaires et d'une face secondaire sur laquelle se trouvent les hydroxyles secondaires (**Figure I.1**) [11]. Le caractère hydrophobe de la cavité est dû au squelette carboné apolaire. A l'inverse, ce sont les groupements hydroxyles qui apportent à la CD son caractère externe hydrophile, conduisant à une bonne solubilité de ces composés en milieu aqueux [12]. Le caractère amphiphile lié à leur structure tridimensionnelle donne aux cyclodextrines la propriété la plus intéressante, celle de former des complexes supramoléculaires en solution aqueuse avec une (des) molécule(s) invitée(s).

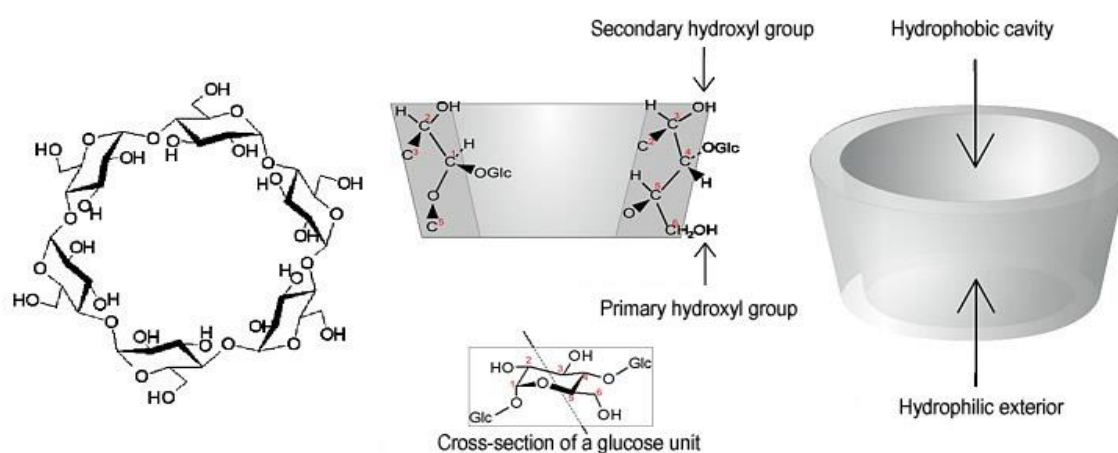


Figure I.1: Représentation tridimensionnelle d'une β -cyclodextrine.

I.2.1.4. Propriétés des Cyclodextrines

I.2.1.4.1. Cyclodextrines natives

Les trois principales CDs natives sont des composés cristallins, homogènes et non hygroscopiques. Leurs principales caractéristiques physico-chimiques sont rassemblées dans le **Tableau I.1** [13].

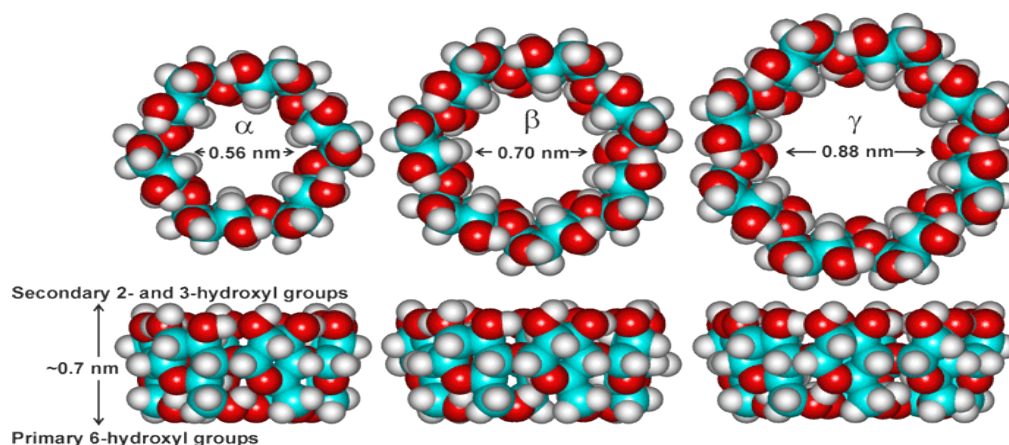


Figure I.2: Propriétés structurales et forme tridimensionnel des cyclodextrines natives.

Tableau I.1 : Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines.

Propriétés	α-CD	β-CD	γ-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 la cavité (Å)	7,9 ±0,1	7,9 ±0,1	7,9 ±0,1
Diamètre de la cavité (Å)	4,7-5,3	6,0-6,6	7,5-8,4
Diamètre extérieur (Å)	14,6±0,4	15,4±0,4	17,5±0,4
Volume de la cavité (Å)³	174	262	427
pKa, 25°C	2,33	12,20	12,08
Solubilité (eau, 25°C) mol.l⁻¹	0,1211	0,0163	0,168
Solubilité (eau, 25°C) g/l	145	185	232

Remarquons la faible solubilité de la β-cyclodextrine dans l'eau par rapport aux deux autres. Ceci s'explique par la rigidité de sa structure, résultant de la présence d'une ceinture complète composée de sept liaisons hydrogènes au niveau de la couronne secondaire. Ces liaisons hydrogènes impliquent le groupe hydroxyle d'une unité glucose (OH-2) avec un autre groupe hydroxyle (OH-3) de l'unité adjacente[14]. Dans le cas de l'α-cyclodextrine, cette ceinture de liaisons hydrogènes est incomplète en raison d'une distorsion d'une unité glucose par rapport aux autres moins rigide que la β-cyclodextrine, l'α-cyclodextrine présente ainsi une solubilité plus importante dans l'eau. De manière similaire, la solubilité très élevée de la γ-cyclodextrine est due à sa grande flexibilité.

I.2.1.4.2.Toxicité

Les cyclodextrines naturelles, tout comme l'amidon, subissent une hydrolyse lente en unités de glucose dans le côlon. Cependant, en raison de leur structure cyclique et de l'absence d'extrémité réductrice, ces dérivés montrent une résistance accrue aux enzymes amylolytiques (amylases salivaire et pancréatique) par rapport aux amidons natifs. Administrées par voie orale, elles sont généralement inoffensives, ne diffusant pratiquement pas à travers les membranes biologiques et n'étant pas absorbées lors du transit intestinal. En revanche, leur toxicité (α -, β -CD) se manifeste lors d'injections intraveineuses ou intramusculaires, provoquant des effets secondaires hémolytiques liés à la chélation du cholestérol et des acides biliaires [15], ainsi qu'une néphrotoxicité[16].

I.2.1.5.Applications des cyclodextrines

Les cyclodextrines jouent un rôle majeur en sciences environnementales, solubilisant des contaminants organiques et contribuant à l'enrichissement et au déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol, de l'eau et de l'atmosphère. Elles sont utilisées dans le traitement de l'eau pour éliminer des agents contaminants tels que le phénol, le p-chlorophénol et le benzène, et sont présentes dans la formulation de certains pesticides.

Dans l'industrie cosmétique, l'utilisation des cyclodextrines présente des avantages tels que la stabilisation et le contrôle des odeurs, la réduction de la volatilité des parfums, ainsi que la possibilité d'augmenter la conversion d'une substance liquide à sa forme solide par précipitation du complexe d'inclusion. Ces composés sont fréquemment employés dans divers produits tels que les dentifrices, les crèmes corporelles et les adoucissants.

Dans le domaine Alimentaires:

- Préservation lors du stockage.
- Réduction ou élimination des odeurs et goûts indésirables, ainsi que des contaminations bactériologiques.
- Stabilisation du goût des plats déshydratés.
- Prolongation de la durée gustative des chewing-gums[17].

En chimie organique

- Influence dans la synthèse stéréospécifique en chimie organique.
- Base pour construire des structures moléculaires complexes en chimie supramoléculaire.

- Facilitation de la synthèse de caténanes, rotaxanes, polyrotaxanes, et polymères tabulaires.
- Appréciées pour la reconnaissance moléculaire et le transfert de substrats.
- Avantages pratiques, notamment dans la séparation de composés.
- Adaptation particulière à l'utilisation en chromatographie.
- Capacité à former des complexes d'inclusion en solution aqueuse.
- Sélectivité de ces processus, les rendant attrayantes en chromatographie.
- Utilisation courante comme supports de chromatographie HPLC.

I.2.2. Les Cucurbituriles

I.2.2.1. Définition et généralités

Les cucurbituriles (CB n ou CB $[n]$) forment une famille de macrocycles (hôtes) obtenus par une réaction de condensation catalysée par un acide glycoril et du formaldéhyde, produisant des oligomères cycliques de n unités glycoluriles reliées par $2n$ groupes méthylène. La synthèse de ces composés a débuté en 1905 avec Behrend et ses collaborateurs, connue sous le nom de polymère de Behrend [18].

Cependant, leur nature est restée méconnue jusqu'en 1981, lorsque Mock et al [19] ont détaillé les propriétés chimiques et structurales de l'urine de cucurbitacées [6] (CB[6]). Leur appellation spécifique provient de la similitude structurale avec la famille des citrouilles (lat.: cucurbitacea). Au fil des années, d'autres membres de la famille CB $[n]$ ($n=5,7,8$ et 10) (Figure I.3) ont été isolés avec succès par Kim [20], Day [21], et Nau [22], élargissant considérablement le domaine de la chimie CB $[n]$ [23,24].

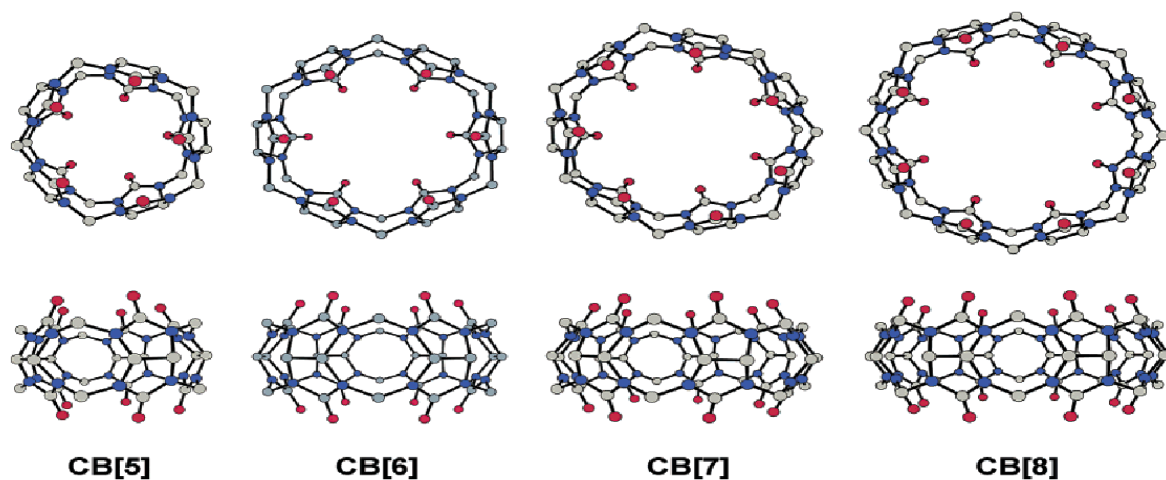


Figure I.3 : La structure des cucurbituriles CB[5], CB[6], CB[7] et CB[8].

1.2.2.2. Synthèse des cucurbituriles

Les cucurbituriles sont des oligomères cycliques composés d'unités de glycoluril. La synthèse du glycoluril, un bicyclic se fait avec un rendement de 80% en une seule étape, via une réaction de condensation impliquant un équivalent de glyoxal et deux équivalents d'urée en milieu acide à 85 °C. (**Figure I.4**) [25].

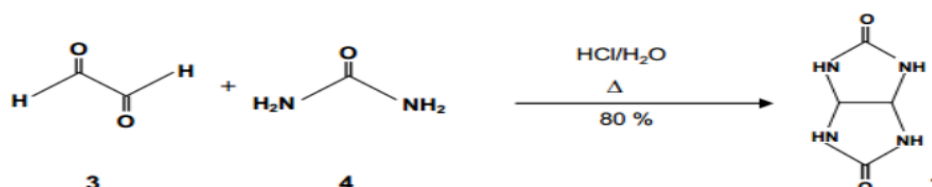


Figure I.4: Préparation générale du glycoluril (1).

En 1905, Behrend [26] a rapporté que la condensation du glycoluril (1) en présence d'un excès de formaldéhyde en milieu acide conduit à la formation d'un polymère à travers une série de précipitations. (**Figure I.5**)

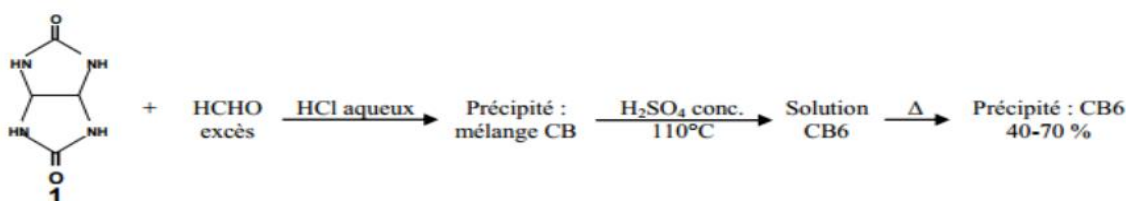


Figure I.5: Procédé général de préparation du polymère de Behrend [26].

À l'époque, la structure du précipité cristallin connu sous le nom de polymère "Behrend" n'avait pas été déterminée. Les chercheurs ont indiqué que ce produit, avec la formule brute $C_{10}H_{11}N_7O_4 \cdot 2H_2O$, probablement de nature polymérique, était stable et capable de former des complexes avec des composés tels que le permanganate de potassium ($KMnO_4$), le nitrate d'argent ($AgNO_3$), l'hydrate acide d'hexachloroplatine (H_2PtCl_6), le tetrachloroaurate de sodium ($NaAuCl_4$), ainsi que des colorants tels que le rouge de congo et le bleu de méthylène.

Il a fallu plus de 75 ans avant que l'équipe de Mock ne caractérise complètement ce polymère en 1981 [26].

Un complexe de cette molécule a été cristallisé en présence de $CaSO_4$ dans une solution d'acide sulfurique, puis analysé par diffraction des rayons X. Cette technique a révélé sa structure portails de tailles respectives de 5,5 Å et 4 Å.

Quelques années plus tard, des analogues structuraux de tailles différentes du CB[6], appelés CB[5], CB[7], CB[8] et CB[10], ont été identifiés lors de la réaction de formation du CB[6],[27]. Ils présentent 5, 7, 8 et 10 motifs glycolurils, et sont obtenus respectivement avec un rendement de 10%, 20%, 10% et 2%.

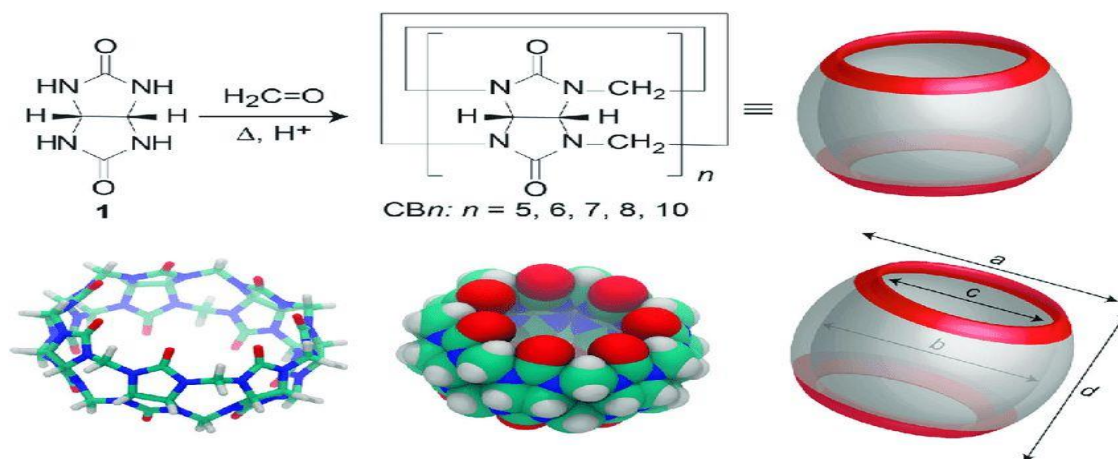


Figure I.6: Synthèse d'homologues CB[n] par condensation de glycolurile (1) et du formaldéhyde dans des conditions acides.

En 2001, l'équipe de Day a signalé la réalisation sélective du CB[6] et de ses analogues variés en ajustant le solvant, la quantité d'acide et la température [27]. En 2010, une avancée considérable a été accomplie dans la chimie des cucurbituriles avec une synthèse rapide de ces structures en quelques minutes, grâce à l'utilisation de microondes [28].

1.2 .2.3. Propriétés physico-chimiques générales des cucurbituriles

12.2.3.1. Taille des cucurbituriles

Les différentes cucurbituriles (CB[5] à CB[10]) partagent une hauteur commune de 9,1 Å, mais leur largeur équatoriale (diamètre de la cavité interne) varie significativement en fonction de la taille de la couronne. Les diamètres internes, ainsi que ceux des portails, augmentent d'environ 1,5 Å en passant à l'homologue supérieur. Les portails d'accès à la cavité hydrophobe sont plus étroits de 2 Å par rapport à la cavité elle-même, conférant ainsi un caractère constrictif à la couronne et créant une véritable barrière stérique pour l'association et la dissociation d'éléments dans la couronne [29].

Pour comparaison, la dimension de la cavité des CB[6], CB[7] et CB[8] est similaire à celle des cyclodextrines α , β et γ [30]. La **Figure I.7** et le **Tableau I.2** synthétisent quelques caractéristiques des diverses cucurbituriles.

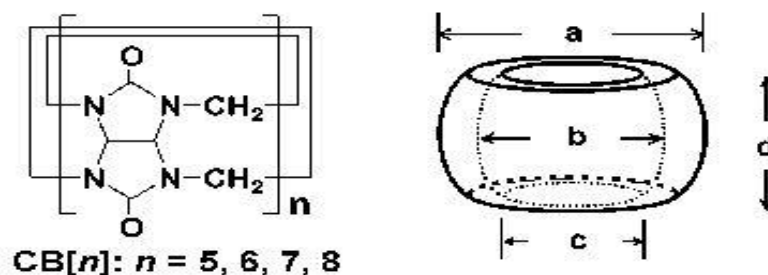


Figure I.7 : Dimensions des cucurbit[n]uriles.

Tableau I.2 : Dimensions et propriétés physiques des cucurbit[n]uriles.

	M(g/mol)	a(Å)	b(Å)	c(Å)	d(Å)	V.cavité(Å ³)	Solubilité dans l'eau(mM)
CB[5]	830	13.1	4.4	2.4	9.1	82	20-30
CB[6]	996	14.4	5.8	3.9	9.1	164	0.018
CB[7]	1163	16	7.3	5.4	9.1	279	20-30
CB[8]	1329	17.5	8.8	6.9	9.1	479	<0.01

1.2.2.3.2. Propriétés physico-chimiques

Il y a des variations dans les propriétés physiques parmi les membres de cette famille. Notamment, les CB[5] et CB[7] de nombres impairs présentent une solubilité raisonnable dans l'eau (20-30 mM L⁻¹), comparable à celle de la β-cyclodextrine, tandis que les CB[6] et CB[8] sont nettement moins solubles (<0,01 mM L⁻¹). Cependant, on peut considérablement améliorer les solubilités aqueuses en utilisant soit (a) des conditions acides fortes, soit (b) des sels métalliques [31].

De plus, les CB[5] à CB[7] démontrent une stabilité thermique remarquable, avec des études de chauffage jusqu'à 370 °C ne révélant aucune dégradation. En revanche, les CB[8] et CB[10] subissent une dégradation à des températures élevées, se transformant en analogues de taille plus réduite (CB[5] à CB[7]).

1.2.2.4. Applications des cucurbiturils

Les cucurbiturils ont trouvé des applications dans divers domaines, que ce soit en pharmacologie, en environnement ou en biologie. En pharmacologie, ils facilitent le transport des médicaments. On a signalé que le Cucurbit[7]uril (CB[7]) pouvait former un complexe avec

l'oxaliplatine, un médicament anticancéreux, en encapsulant une partie du principe actif à l'intérieur de sa cavité. D'autres recherches ont exploré différentes utilisations des cucurbiturils, notamment dans les réactions de catalyse chimique[32] Kim et al. ont démontré l'inclusion sélective de deux molécules différentes dans un Cucurbit[8]uril stabilisé par des interactions de transfert de charges, formant ainsi un polymère supramoléculaire.

Comme d'autres molécules cages mentionnées précédemment, les CB[n] sont utilisés dans la purification des eaux usées [33](Buschmann) et entrent dans la composition de phases stationnaires en chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Liu et al. ont synthétisé un perhydroxyCB[6] immobilisé sur un gel de silice permettant la séparation d'alcaloïdes en HPLC. Plus récemment, Cheong et al[34] ont développé une nouvelle phase stationnaire chromatographique par polymérisation croisée entre de la silice modifiée et un cucurbit[6]uril, permettant la séparation de composés polaires et non polaires. Enfin, ils peuvent être utilisés dans la composition de biocapteurs (Figure 8) pour réaliser de l'imagerie biomédicale RMN-¹²⁹Xe. Kim B. et al[35]. ont étudié un cucurbit[6]uril hydrosoluble (CB[6] ou CB6Cy[6] composé de six cyclohexyles en position équatoriale) capable de former un complexe stable cinétiquement et thermodynamiquement avec du xénon polarisé.

I.3. La molécule invitée « L'acridine Orange »

L'acridine orange, un colorant fluorescent, est un composé organique azoté de formule chimique $C_{17}H_{19}N_3$, se présentant sous forme de poudre orange. Il existe naturellement dans le charbon. On le prépare par dérivation du diméthylaminobenzaldéhyde et du N,N-diméthyl-1,3-diaminobenzène.

L'acridine orange est un colorant qui se fixe sur les acides nucléiques des bactéries et d'autres cellules, qu'elles soient dénaturées ou non. Lorsqu'ils sont observés en lumière UV, le pH de la solution tampon entraîne une coloration orange des bactéries et des champignons (les ADN et ARN monobrans), et une coloration allant du vert au jaune des cellules épithéliales et inflammatoires humaines ainsi que des débris de fond (les ADN double brins apparaissent en vert) [36].

I.3.1. Nomenclature

L'appellation de l'acridine orange est "N, N, N', N'-Tétraméthylacridine-3,6-diamine", et son nom systématique selon les règles de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) est "3-N, 3-N, 6-N, 6-N-Tétraméthylacridine-3,6-diamine". Ces désignations

fournissent une description structurale spécifique de la molécule en utilisant la nomenclature chimique systématique.

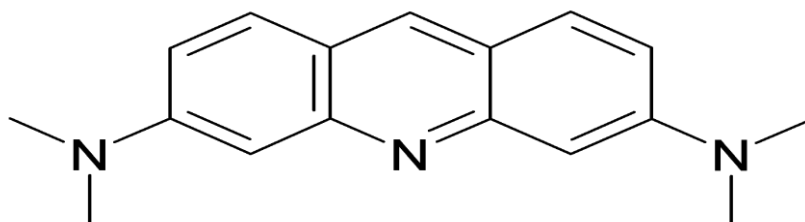


Figure I.8: Structure de l'Acridine Orange

I.3.2. Propriétés

Tableau I.3: Caractéristiques physico-chimiques de l'Acridine orange.

Masse molaire	265.360 g·mol ⁻¹
Densité	1,169 g / cm ³
Point de fusion	165 °C
Point d'ébullition	468,6 ° C à 760 mm Hg

I.3.3. Utilisation :

- L'orange d'acridine (**AO**) est largement utilisée en microscopie à fluorescence et en cytométrie de flux pour analyser la physiologie cellulaire et l'état du cycle cellulaire.
- Le colorant se distingue par ses propriétés distinctives lors de l'interaction avec les acides nucléiques.
- Elle est utilisée de manière sensible et rapide pour examiner les micro-organismes dans les hémocultures au début de l'incubation.
- Peut efficacement remplacer les sous-cultures en aveugle.
- Plus efficace que la coloration de Gram lorsque la quantité d'organismes est faible.
- Utilisée pour estimer la charge microbienne dans un échantillon grâce à son interaction avec l'acide nucléique des bactéries vivantes et mortes.

I.4. Complexe d'inclusion

I.4.1. Définition

Un complexe d'inclusion représente une liaison moléculaire entre plusieurs molécules, où l'une agit en tant qu'hôte (le récepteur) et l'autre en tant qu'invitée (le substrat). La molécule "invitée" est ainsi encapsulée partiellement ou entièrement, avec le récepteur agissant comme molécule « hôte »[37].

La β -CD et le CB[7], qui font l'objet de ce travail, sont des molécules qualifiées de "cages" car elles comportent au sein de leur structure une cavité hydrophobe (**Figure I.1**), leur permettant d'emprisonner ou d'encapsuler d'autres molécules.

Le principe d'inclusion d'un invité dans les cavités de la β -CD et/ou du CB[7] repose sur le gain énergétique réalisé par le système hôte-invité pendant le processus.

En effet, en solution aqueuse, la cavité légèrement apolaire de la cyclodextrine est occupée par des molécules d'eau qui génèrent des interactions énergétiques défavorables de type polaire/apolaire[38]. Du point de vue thermodynamique, ces molécules d'eau peuvent donc être facilement remplacées par une "molécule invitée" (AO) appropriée, moins polaire que l'eau, ce qui entraîne une diminution de l'enthalpie ($\Delta H < 0$), (L'état thermodynamiquement plus stable) [39].

Une des limitations possibles des CB[n] est leur faible solubilité dans l'eau, bien inférieure à celle des cyclodextrines. Cependant, la solubilité de ces composés est considérablement augmentée en milieu très acide.

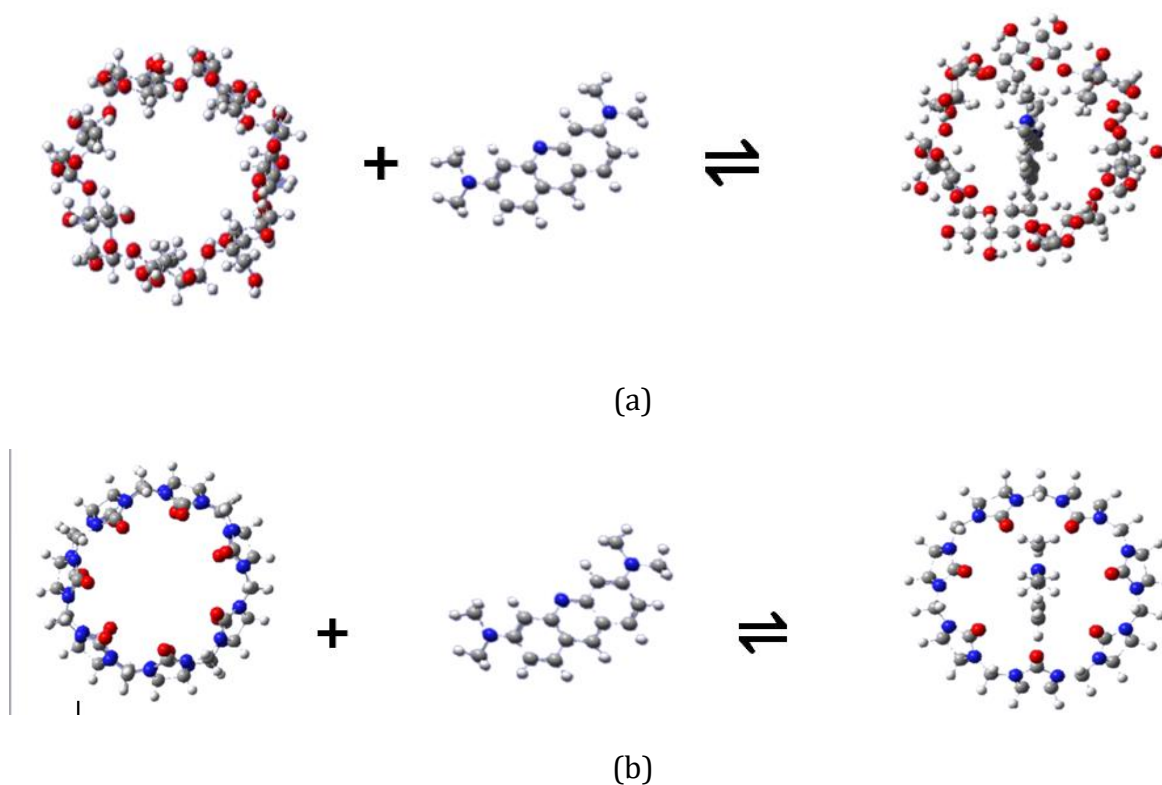


Figure I.9 : Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion β -CD/AO (a) et CB[7]/AO (b) .

I.4.2. Structure et stœchiométrie du complexe d'inclusion

Les CDs et/ou CB[n] peuvent encapsuler partiellement ou entièrement un composé invité, ce qui peut conduire à la formation de complexes comprenant éventuellement plusieurs molécules de CDs et/ou CB[n] et de molécules invitées [40].

Les complexes d'inclusion les plus courants sont de type 1:1 (une molécule de CD (ou un CB[n]) : une molécule invitée (acridine orange)). Selon la taille de l'hôte et de l'invité, l'inclusion peut être soit totale soit partielle. En effet, lorsqu'une molécule est trop volumineuse pour s'intégrer entièrement dans la cavité, son autre extrémité laissée libre peut à son tour être encapsulée par une autre molécule hôte, conduisant ainsi à la formation d'un complexe 2 :1. On peut également observer des complexes de type 2:2, 3:1, 3:2 . Il est également possible qu'une seule molécule de cyclodextrine interagisse avec plusieurs molécules pour former des complexes 1:2 ou 1:3. Un rapport 1:2 est obtenu lorsque la cavité de la cyclodextrine est suffisamment spacieuse pour accueillir deux molécules. La taille de la cavité et de la molécule invitée jouent donc un rôle important dans le processus de complexation. Au-delà de la taille, des facteurs tels que l'encombrement stérique, la charge et la polarité de la molécule invitée sont importants pour

la formation des complexes d'inclusion. Il existe une corrélation directe entre le caractère hydrophobe de la molécule invitée ou de certaines parties de celle-ci et la stabilité du complexe formé[41].

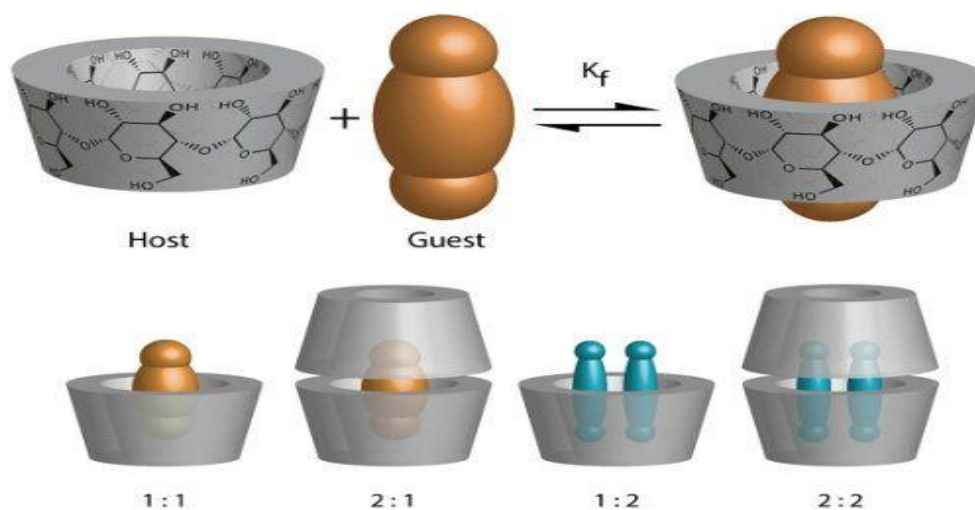


Figure I.10 : Représentation schématique des différents types du complexe d'inclusion de cyclodextrine

I.4.3. Résultats de la complexation

La formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte et une molécule invitée confère à ce complexe des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la molécule hôte et de la molécule invitée prises séparément [42].

1. Modification de la solubilité dans l'eau.
2. Modification de la fluorescence.
3. Modification des propriétés spectrales.
4. Altération de la réactivité chimique induite par la molécule.
5. Réduction de la diffusion et de la volatilité (dans le cas de substances volatiles).
6. Modification des propriétés chirales.
7. Altération des propriétés biologiques (par exemple, le caractère hémolytique).

L'exploitation des capacités d'inclusion et la biocompatibilité des molécules hôtes ont conduit à une augmentation du nombre et de la diversité des applications scientifiques et industrielles.

I.4.4. Forces impliqués dans les complexes d'inclusion

Les complexes d'inclusion se forment grâce à l'interaction entre une molécule hôte et une molécule invitée, principalement basée sur des forces non covalentes. Ces interactions, telles que les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes, les forces électrostatiques et les forces de van der Waals, jouent un rôle crucial dans la stabilisation de ces complexes, sans impliquer le partage ou la perte de paires d'électrons comme c'est le cas dans les liaisons covalentes.

Étant donné l'importance de ces interactions dans la formation et le maintien de la stabilité des complexes d'inclusion, elles ont fait l'objet de nombreuses études et recherches. Cependant, ces forces n'ont pas encore été bien définies.

Les principales forces agissantes:

A. L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques)

L'énergie électrostatique résulte de l'interaction entre les distributions de charge de deux molécules, englobant toutes les forces électrostatiques générées par les charges permanentes, les dipôles et les grands multi pôles présents dans le système. Ces interactions électrostatiques se subdivisent en trois types :

- _ L'interaction ion-ion.
- _ L'interaction ion-dipôle
- _ L'interaction dipôle-dipôle[43].

Les cyclodextrines sont des molécules neutres, donc l'interaction ion-ion ne se produit pas dans le processus de complexations, sauf si la cyclodextrine est substituée de manière appropriée.

B. Les interactions de Van der Waals

Les interactions entre molécules neutres se forment à partir d'interactions électrostatiques entre dipôles permanents et/ou dipôles induits. Ces forces sont responsables d'interactions multiples entre atomes voisins non liés et sont appelées communément force de Van der Waals[44].

C. Liaison hydrogène

La liaison hydrogène se forme par l'interaction électrostatique entre un atome d'hydrogène (H), covalentement lié à un autre atome électronégatif (le donneur), et un deuxième atome électronégatif possédant une paire d'électrons non partagés (l'accepteur). L'énergie de la liaison hydrogène est environ dix fois plus grande que celle de la force de Van der Waals[45].

Cette interaction non-covalente la plus importante dans la conception d'architectures supramoléculaires, en raison de sa force et de son haut degré de directivité.

D. Les interactions hydrophobes

Les effets hydrophobes sont également à prendre en considération [46]. Souvent considérés comme une force, les effets hydrophobes sont en fait la manifestation de l'exclusion des grosses molécules ou particules des solvants polaires (souvent l'eau). Ces effets ont un rôle très important dans la complexation de molécules organiques par des hôtes macrocycliques dans l'eau et peuvent être divisés en deux composantes: entropique et enthalpique.

- L'effet hydrophobe enthalpique consiste en la stabilisation des molécules d'eau qui ne solvant plus l'hôte après la complexation avec le substrat.
- L'effet hydrophobe entropique consiste en la plus grande continuité dans la structure du solvant après complexation entre la molécule hôte et la molécule invitée.

Références bibliographiques

- [1] A. Villiers, Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, vol 112, p.536, (1891).
- [2] F. Schardinger, Wien . Klin.Wochsch , Zentr. Bakteriolog. Parasitenk. Abt. III, 1904, 207.
- [3] M. Singh, R. Sharma, U.C. Banerjee, Biotechnology Adv, 20, 2002, 341–359.
- [4] K. Freudenberg, G. Blomquist, L. Ewald, K. Soff, Ber. Dtsch. Chem. Ges, 69, 1936, 1258–1966.
- [5] D. French, Adv. Carbohydr.Chem., 12, 1957, 189–260.
- [6] J.A Thoma, L. Stewart, Starch, Chemistry and Technology I, Wistler R.L. and Paschall E.F. (eds), Academic Press, New York, 1965.
- [7] D. French, M.L. Levine, J.H. Pazur, E.J. Norberg, J. Am. Chem. Soc., 71, 1949, 353–356
- [8] F. Cramer, Einschlussverbindungen, Springer Verlag, Berlin, 1954.
- [9] Sihem BENHADI "Mémoire de Magister" Greffage de cyclodextrines modifiées par traitement Corona sur matériaux cellulosiques " Université Henri Poincaré Nancy, (2010).
- [10] W. Saenger, Angew. Chem. Int. Ed. 1980, 19, 344-362.
- [11] G. Fleury, Des polyrotaxanes de haute masse moléculaire au réseau topologique : les gels à points de réticulation glissants, 2005, Université de Strasbourg.
- [12] W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, Chem. Rev. 1998, 98, 1787-1802.
- [13] R. JACQUET, Mémoire de Fin de Cycle "Cyclodextrines hydrophiles: caractérisation et étude de leurs propriétés énantiosélective et complexante. | -UNIV- ORLEANS; (2006).
- [14] Szejtli, J. , Pure Appl. Chem., 76.10 (2004) : 1825-1845.
- [15] M. Zhang, , D. C. Rees, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 9, (1999) 1697-1717.
- [16] T. Irie, K. Uekama, J. Pharm. Sci., 86, (1997) 147–162.
- [17] A. Douhal, Cyclodextrin Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology, volume 1, 2006 Elsevier B.V; p 29-30, 83-84.

- [18] R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, Justus Liebigs. Ann. Chem. 1(1905)339.
- [19] W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, J. Am. Chem. Soc. 103(1981)7367-7370.
- [20] J. Kim, I. S. Jung, S. Y. Kim, E. Lee, J. K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, J. Am. Chem. Soc. 122(2000)540-541
- [21] A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, B. J. Snushall, Org. Chem. 66(2001)8094-8100.
- [22] C. Marquez, H. Fang, W. M. Nau, IEEE Trans. NanoBiosci. 3(2004)39-45.
- [23] Kimoon Kim, N. Selvapalam and Dong Hyun Oh, J InclPhenomMacrocyclChem, 50(2004)31-103.
- [24] Jae Wook Lee, S. Samal, N. Selvapalam, HeeJoon Kim and Kimoon Kim, Acc. Chem. Res. 36(2003)621.
- [25] F.B. Slezak, H. Bluestone, T.A. Magee, J. H. Wotiz, J Org Chem, 1962, 27: 2181-2183
- [26] R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, Justus Liebigs Ann, Chem, 1905, 339: 1-37
- [27] A.I. Day, A. P. Arnold, R.J. Blanch, B. Snushall, J Org Chem, 2001, 66: 8094-8100
- [28] X.J. Cheng, L.L. Liang, K. Chen, N. N. Ji, X. Xiao, J.X. Zhang, Y.Q. Zhang, S.
- [29] C. Marquez, R. Hudgins, R. Nau, Chem, 2004, 126: 5806-5816
- [30] Szejtli J., Pure Appl. Chem., 2004, 76, 1825-1845.
- [31] H-J. Buschmann, E. Cleve, E. Schollmeyer (1992), "Cucurbituril as a ligand for the complexation of cations in aqueous solutions", Inorg. Chim.Acta, 193: 93-97.
- [32] Kim H-J. et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40, 1526-1529.
- [33] Buschmann, H.-J et al., E. J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem., 2001, 40, 117-120.
- [34] Cheong W. J. et al., Bull. Korean Chem. Soc., 2008, 29, 1941-1945.
- [35] Kim B.S. et al., Selvapalam N., Lee H.C. and Kim K., Chem. Commun., 2008, 2756-2758.
- [36] Thomson, R.B., Jr. and T.F. Smith. 1982. Acridine orange staining of *Pneumocystis carinii*. J Clin Microbiol. 16:191-192.

[37] Song, L. X., Bai, L., Xu, X. M., He, J., Pan, S. Z., Coord. Chem. Rev., 253.9 (2009) :
1276-1284.

[38] S. Muñoz-Botella, B. del Castillo, M.A. Martyn, Ars Pharm, 1995, 36: 187

[39] J. Szejtli, Chem Rev, 1998, 98:1743-1753.

[40] k. Tanaka, T. Miura, N. Umezawa, Y. Urano, K. Kikuchi, T. Higuchi, T. Nagano, J Am ChemSoc, 2001, 123: 2530-2536.

[41] Bruno A. Rezende, Steyner F. Cortes, International Journal of Pharmaceutics 367 (2009)
133–139.

[42] D. Kois, U.H. Brinker, J Am ChemSoc, 1998, 45: 4314-4319.

[43] I. Djilani, Etude théorique du complexe d'inclusion « ortho-anisidine /beta-cyclodextrine
» par les méthodes quantiques, Thèse de DOCTORAT 3ème cycle L.M.D en Sciences de la
Matière: Option : chimie physique et modélisation, université 08 Mai 1945, Guelma, 2014.

[44] A. Bondi J. Phys. Chem. 68(1964)441-451.

[45] ATTOUI YAHIA Ouassila, Etude théorique du complexe d'inclusion « Venlafaxine /β-
cyclodextrine au moyen de la méthode hybride QM/QM » UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-
ANNABA, 2010

[46] D. B. Smithrud, E. M. Sanford, I. Chao, S. B. Ferguson, D. R. Carcanague, J. D. Evanseck,
K. N. Houk, F. Diederich, Pure & Appl. Chem. 62(1990)2227-2236

CHAPITRE II :

Modélisation moléculaire

II. 1. Introduction

Le développement significatif des ressources informatiques (augmentation de la mémoire, performances des processeurs, graphismes, ...) au cours des dernières années a permis à la chimie de bénéficier d'outils informatiques dédiés à la représentation des molécules. Ainsi, une nouvelle discipline est apparue, offrant à tout chimiste une meilleure compréhension des problématiques liées au domaine moléculaire : la Modélisation Moléculaire[1].

La modélisation moléculaire, en tant qu'application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul, vise à résoudre des problèmes liés à la structure moléculaire et à la réactivité chimique. Cette technique permet non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques, mais aussi de manipuler les modèles de structures en deux ou trois dimensions. Cette approche implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques telles que[2] :

- La mécanique moléculaire
- La dynamique moléculaire
- La mécanique quantique

Ces méthodes peuvent être simples et rapides à utiliser, ou au contraire extrêmement complexes, nécessitant des centaines d'heures de calcul, même sur un superordinateur. De plus, elles font souvent appel à des moyens infographiques sophistiqués facilitant la conversion de grandes quantités de données numériques en représentations graphiques interprétables.

II. 2. Méthodes de la modélisation moléculaire

Il existe trois principales méthodes de modélisation moléculaire: la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire, et les méthodes quantiques [2].

II. 2.1. La mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire a vu le jour en 1930, mais son développement significatif a eu lieu à partir des années 1960, grâce aux progrès en termes d'accessibilité et de performance des ordinateurs[3].

La mécanique moléculaire (MM) ou mécanique newtonienne est une approche empirique utilisée pour obtenir des résultats concernant les géométries et les énergies moléculaires, en se basant sur les principes de la mécanique classique et en utilisant comme principal outil le "**champ de force**".

La principale caractéristique de la MM par rapport à d'autres méthodes est sa rapidité de calcul, résultant d'une simplification des équations du champ de force. Cette simplification permet de traiter des systèmes moléculaires de grande taille. Cependant, cette méthode ne prend pas en compte la structure électronique moléculaire, ce qui la rend inadéquate pour l'étude des systèmes où les effets électroniques sont prédominants.

En mécanique moléculaire, la molécule (dans le vide) est considérée comme un ensemble d'atomes soumis à des forces élastiques et harmoniques. Cette approche ne prend pas en compte les électrons, se concentrant uniquement sur les noyaux (atomes) représentés par des masses ponctuelles chargées, et les liaisons représentées par des ressorts de différentes forces. Chacune de ces forces est décrite par une fonction d'énergie potentielle, et la combinaison de toutes ces fonctions constitue le "champ de force" [4,5].

L'énergie de la molécule est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des paramètres structuraux de référence:

$$E = \underbrace{E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dièdre}}}_{E_{\text{intramoléculaire}}} + \underbrace{E_{\text{van der waals}} + E_{\text{électrostatique}}}_{E_{\text{intermoléculaire}}} \quad (\text{II. 1})$$

II. 2. 2. La dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire est une technique de modélisation sur ordinateur qui consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en appliquant les lois de la mécanique classique newtonienne c'est à dire à simuler les mouvements atomiques au cours du temps [6]. Depuis 1980, l'accès à des moyens informatiques de plus en plus puissants a permis de développer des méthodes de calcul de dynamique moléculaire qui ont un double but:

- ✓ Simuler les mouvements intramoléculaires et si possible aboutir à une description thermodynamique du système étudié (entropie, énergie libre, chaleurs spécifiques...).
- ✓ Optimiser les structures d'une façon plus efficace en évitant plus facilement les minimas multiples en particulier lorsqu'on introduit dans le calcul un recuit simulé.

II. 2.3. Les méthodes quantiques

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, diverses approches sont disponibles. Les méthodes de mécanique classique, bien qu'efficaces pour les systèmes moléculaires de grande taille, présentent des limites en termes de précision dans le calcul des propriétés électroniques. En revanche, les méthodes quantiques, telles que les approches ab initio, semi-empiriques ou

basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité, sont plus appropriées pour étudier ces propriétés électroniques avec une meilleure précision. C'est pourquoi ces méthodes ont été privilégiées dans cette étude, permettant ainsi une exploration approfondie des caractéristiques électroniques des systèmes moléculaires étudiés.

II. 2.3.1. L'équation de Schrödinger

Les méthodes de chimie quantique, présentées par la suite, reposent toutes sur l'équation de Schrödinger [7], non relativiste (i.e. on néglige le couplage spin-orbite, sinon il faut ajouter dans l'hamiltonien le terme de couplage spin-orbite qui exprime l'interaction entre les moments magnétiques de spin et celui orbital) et indépendante du temps.

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (\text{II.2})$$

où Ψ est la fonction d'onde décrivant le système à N noyaux et à n électrons, \hat{H} est l'opérateur Hamiltonien relatif à ce même système et E est l'énergie correspondante, valeur propre de l'équation (1).

L'hamiltonien \hat{H} total est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme de répulsions électrons-électrons, terme de répulsions noyaux-noyaux et terme d'attractions électrons-noyaux).

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i - \frac{\hbar^2}{2M_k} \sum_K^N \Delta_K + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{K>L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{r_{kl}} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{ki}} \quad (\text{II.3})$$

Avec :

m_e : masse de l'électron;

M :masse du noyau K;

e: charge élémentaire;

\hbar : constante de Planck;

∇_i : laplacien $= \frac{\delta^2}{\delta x^2} + \frac{\delta^2}{\delta y^2} + \dots$

II. 2.3.2. 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) [8]. 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 $\Psi_{(noyaux)}$:

$$\Psi_{Tot} = \Psi(électrons)\Psi(noyaux) \quad (\text{II.4})$$

$$E_{Tot} = E(électrons) + E(noyaux) \quad (\text{II.5})$$

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

$$H_{el}\Psi_{el}(e, R) = E_{eff}(R)\Psi_{el}(r, R) \quad (\text{II.6})$$

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

E_{eff} : L'énergie effective qui dépend des coordonnées des noyaux R .

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

En introduisant les unités atomiques, l'hamiltonien électronique H_{ele} peut être décrit d'une manière plus simple :

$$H_{ele} = - \sum_{n=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^N \frac{Z\alpha}{r_{i\alpha}} + \sum_{i<j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{II.7})$$

∇_i^2 : représente l'opérateur laplacien, il est décrit dans l'espace cartésien par l'équation suivante :

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$$

II. 2.3.3 Les méthodes ab-initio(détermination de la fonction d'onde) :

Dès 1927, les premiers modèles simplifiés pour la résolution de l'équation de Schrödinger sont apparus, visant à simplifier l'hamiltonien : Born et Oppenheimer ont publié un travail proposant de découpler le mouvement des noyaux très lent de celui des électrons. Les nucléons étant beaucoup plus massifs que les électrons (environ 1800 fois), leur inertie est considérée comme nulle ($T_N = 0$) et leur énergie potentielle $V_{N,N}$ est constante. On ne s'intéresse qu'au nuage électronique décrit par l'hamiltonien (équation 8).

$$\hat{H} = \underbrace{T_e + V_{e,N}}_{\hat{H}_{el}} + V_{e,e} \quad (\text{II. 8})$$

En 1928, **Hartree** propose d'exprimer la fonction d'onde pour N électrons comme étant le produit de N fonctions d'onde électroniques individuelles (équation 9), soit N orbitales.

Cette approche suggère que chaque électron évolue dans un champ moyen généré par les noyaux et les autres électrons, caractérisant ainsi les méthodes SCF (Self Consistent Field, ou champ auto-cohérent).

$$\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n) = \Psi_1(\mathbf{r}_1)\Psi_2(\mathbf{r}_2)\Psi_3(\mathbf{r}_3) \dots \dots \Psi_n(\mathbf{r}_n) \quad (\text{II. 9})$$

Ce type de calcul produit des résultats précis, mais le temps de calcul nécessaire est très important, ce qui limite son application aux systèmes avec un petit nombre d'atomes. Il faut également noter que la méthode **Hartree-Fock**, fondée sur un modèle de particules indépendantes, peut ne pas fournir une fonction d'onde et une énergie entièrement satisfaisantes : la différence entre l'énergie exacte et celle obtenue avec la méthode Hartree-Fock correspond à l'énergie de corrélation négligée et à une surestimation des répulsions électroniques. Ce problème peut être résolu en tenant compte de la corrélation entre les mouvements des électrons, ce que font les méthodes **post-Hartree-Fock** [9].

II. 2.3.4. Méthodes semi-empirique :

Les méthodes semi-empiriques sont une approche intermédiaire entre les méthodes ab initio et les méthodes purement empiriques en chimie quantique. Inspirées par les méthodes ab initio, qui se basent uniquement sur les principes fondamentaux de la mécanique quantique, les méthodes semi-empiriques utilisent également des données expérimentales pour ajuster certains paramètres.

Contrairement aux méthodes ab initio, qui n'ont besoin d'aucun paramètre expérimental, les méthodes semi-empiriques intègrent ces ajustements pour simplifier les calculs. Elles se concentrent souvent sur les électrons de la couche de valence ou simplifient certaines intégrales, ce qui réduit les temps de calcul. Cette simplification permet d'étudier des systèmes de plus grande taille tout en maintenant un niveau acceptable de précision. En somme, les méthodes semi-empiriques offrent un compromis entre précision et efficacité computationnelle.

Parmi les méthodes semi-empiriques disponibles, on trouve:

CNDO , INDO , MINDO , AM1 , PM3 , SAM1 et PM6[10].

***/ La méthode PM6 (Parametric Model 6) :** est parmi les méthodes les plus récentes, proposée par James J. P. Stewart en 2007. Utilisée en chimie quantique, elle a été réécrite à partir de zéro avec un nouveau paramétrage plus précis pour tous les principaux éléments et les métaux de transition. Plus de 9000 composés ont été utilisés pour développer cette nouvelle méthode à partir de PM3 et PM5. En comparaison, seulement 39 composés ont été utilisés avec MNDO, environ 200 avec AM1, et environ 500 avec PM3. Cette méthode est largement utilisée pour les complexes d'inclusion[11].

II. 2.3.5. Théorie de la fonctionnelle de densité DFT

L'examen détaillé des propriétés électroniques d'un système moléculaire nécessite la prise en compte des effets de corrélation électronique, en particulier lorsque celui-ci contient des métaux. Nous avons constaté que les méthodes Post Hartree-Fock permettent d'intégrer ces effets mais sont souvent lourdes et limitées en ce qui concerne la taille des systèmes étudiés. C'est pourquoi, au cours des trente dernières années, **la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)** a été considérablement développée pour l'étude des systèmes chimiques, se positionnant comme une alternative performante aux méthodes Post HF.

Initialement conçue et appliquée pour les problèmes de l'état solide, plusieurs raisons ont contribué à sa popularité dans les applications chimiques :

1. Cette théorie inclut dans son formalisme une grande part de corrélation électronique.
2. La méthode peut être appliquée à tout type de système : covalent, ionique ou métallique.
3. Les ressources informatiques requises sont moins importantes que pour les calculs de type Post HF, rendant ainsi accessibles les études des systèmes moléculaires de plus grandes tailles.
4. L'aspect mono déterminant permet une interprétation "chimique" de la fonction d'onde issue de ce type de formalisme[12].

a. La Densité Electronique

Nous avons défini les électrons comme des particules indissociables et indiscernables. En effet, il est impossible de localiser un électron en tant que particule individuelle [12], cependant sa probabilité de présence dans un volume donné peut être estimée, correspondant ainsi à la densité électronique (ρ). Par conséquent, les électrons doivent être envisagés dans leur aspect collectif (le nuage électronique), et la densité électronique permet de déterminer les régions de l'espace où les électrons se trouvent le plus fréquemment.

La densité électronique $\rho(r)$ est une fonction positive qui dépend uniquement des trois coordonnées (x, y, z) de l'espace. Cette quantité tend vers zéro à l'infini et atteint la valeur de N (le nombre total d'électrons) lorsqu'elle est intégrée sur tout l'espace

$$\begin{cases} \rho(r \rightarrow \infty) = 0 \\ \int \rho(r) dr = N \end{cases} \quad (\text{II.10})$$

La densité électronique $\rho(r)$ représente par définition, la probabilité de trouver un électron dans un volume unitaire dr défini par r . Contrairement à la fonction d'onde, la densité électronique est une observable. En effet, on peut remarquer que $\rho(r)$ semble contenir suffisamment d'informations pour décrire le système, tandis que la fonction d'onde ψ contient beaucoup plus d'informations, dont certaines ne sont pas nécessaires pour la description de la liaison chimique[12].

b. L'objectif

Le principal objectif de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique Ψ par la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ en tant que 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 dépend seulement de 3 variables, ce qui la rend plus facile à traiter. Une autre simplification découle du fait que la DFT ne nécessite qu'une minimisation du potentiel d'énergie $E[\rho(\mathbf{r})]$ plutôt que 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 (11) [13] :

$$\mathbf{E} = \mathbf{E}^T + \mathbf{E}^V + \mathbf{E}^J + \mathbf{E}^{XC} \quad (\text{II.11})$$

Où \mathbf{E}^T représente la contribution en énergie cinétique,

\mathbf{E}^V est l'énergie potentielle due aux interactions électron-noyau,

\mathbf{E}^J est la répulsion interélectronique.

La somme de ces trois termes décrit l'énergie classique d'une distribution électronique,

\mathbf{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.

c. Approximations en DFT :**1. Approximation locale de la densité (LDA)**

Par le biais du concept de LDA (approximation de densité locale), il est possible d'estimer l'énergie d'échange-corrélation d'un système inhomogène en utilisant les résultats d'un gaz homogène d'électrons avec une densité égale à celle du système inhomogène local. Cependant, l'énergie de corrélation d'un gaz uniforme d'électrons n'est pas déterminée exactement. Malgré cela, certaines expressions approximatives permettent de décrire les densités électroniques faibles ou élevées. Cette approximation, considérée localement, permet de décrire correctement les systèmes présentant une faible variation de densité électronique dans l'espace[14].

Cependant, la LDA présente des inconvénients : certaines grandeurs sont surestimées, telles que les énergies de cohésion, tandis que d'autres sont sous-estimées, telles que les longueurs de liaison.

Cette approximation atteint ses limites pour les systèmes où la densité électronique varie fortement et où des liaisons à longue portée (telles que les liaisons hydrogène) sont présentes.

2. Approximation du gradient généralisé (GGA)

L'approximation du gradient généralisé (GGA) permet d'améliorer en prenant en compte les variations locales de la densité (gradient), regroupées sous le nom de GGA (Generalized Gradient Approximation). Ces approximations, définies comme semi-locales, impliquent à la fois l'échange et la corrélation. Ainsi, l'énergie prend la forme générale suivante:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho(\vec{r})] = \int \varepsilon_{xc}[\rho(\vec{r}), \vec{\nabla} \rho(\vec{r})] \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (\text{II.12})$$

Ces fonctionnelles améliorent souvent les résultats structurels et énergétiques. Parmi les plus utilisées figurent celles proposées par Perdew (P86)[15], Becke (B88)[16], Perdew et Wang (PW86 et PW91)[17], ainsi que par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) dans leur forme initiale ainsi que dans leur forme modifiée. Bien que la fonctionnelle d'échange-corrélation reste la seule approximation liée à la DFT, sa qualité s'améliore constamment, notamment avec l'introduction de fonctionnelles non locales. Cependant, d'autres approximations sont nécessaires pour étudier nos systèmes.

3. Fonctionnelles hybrides :

À grande distance, les fonctionnelles de type LDA et GGA décroissent exponentiellement plutôt que de suivre une décroissance en $-1/r$. Ce comportement insatisfaisant est corrigé par les fonctionnelles hybrides. Cette approche permet une meilleure représentation de l'énergie d'échange. En effet, elle calcule un terme d'échange exact similaire à celui de Hartree-Fock, mais à partir des orbitales de Kohn-Sham. Les fonctionnelles hybrides combinent un terme d'échange LDA avec le terme d'échange exact. Les plus utilisées sont celles connues sous le nom de B3 [18] en raison de leurs trois paramètres a , b , c ajustés en fonction des énergies d'atomisation incluses dans leur forme générale:

$$E_{xc} = a E_x^{HF} + (1 - a) E_x^{LSDA} + b E_x^{GGA} + c E_c^{LSDA} + c E^{GGA} \quad (\text{II.13})$$

- **la fonctionnelle B3LYP :**

Cette fonctionnelle affiche de bonnes performances, ce qui en fait l'une des plus populaires. Le bon comportement de la fonctionnelle B3LYP(Lee, Yang et Parr)est attribué à la compensation des erreurs entre les composantes HF et BLYP de la fonctionnelle[19]. Le modèle B3LYP est défini par :

$$E_x^{B3LYP} = 0.2E_x^{HF} + 0.8E_x^{LSDA} + 0.72E_x^B + 0.19E_c^{VWN} + 0.81E^{LYP} \quad (\text{II.14})$$

4. Les bases des orbitales atomiques :

Les orbitales moléculaires, obtenues par des méthodes ab initio ou DFT, sont représentées comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (LCAO)[20].

Une orbitale peut être représentée mathématiquement par une ou plusieurs fonctions.

Les deux fonctions de base généralement employées sont :

- des fonctions de type Slater (Slater-Type Orbitals ou STO).
- des fonctions gaussiennes (Gaussian-Type Orbitals ou GTO)

- **La base 6-31G:**

La base 6-31G se compose de deux familles de fonctions : une fonction de base approximée par 6 gaussiennes pour décrire les électrons du cœur, et deux fonctions de base approximées respectivement par 3 et 1 gaussienne pour décrire les électrons de valence, où G désigne une gaussienne.

Parmi les exemples de ces bases, on trouve 6-31G* et 6-31+G*. La présence d'orbitales diffuses est indiquée par le signe « + », tandis que les orbitales de polarisation sont marquées par un astérisque « * ». Par exemple, la base 6-31G* ou 6-31G(d) signifie qu'un jeu de fonctions « d » a été ajouté à tous les atomes, sauf l'hydrogène. En revanche, une base 6-31G** ou 6-31G(p,d) signifie qu'un jeu de fonctions « p » a été ajouté aux atomes d'hydrogène, et des fonctions « d » ont été ajoutées aux autres atomes. Dans cette étude, la base 6-31G(d) a été utilisée pour tous les calculs[21].

II. 2.3.6. Les Orbitales Frontières HOMO-LUMO :

Lorsque deux atomes se combinent, deux orbitales atomiques se combinent pour former deux orbitales moléculaires (OM) : une orbitale de plus basse énergie (orbitale liante) et une autre de plus haute énergie (orbitale antiliante). Si n_A et n_B représentent le nombre d'OM de A et B respectivement, le calcul des OM revient à résoudre $n_A n_B$ problèmes à deux orbitales.

Une première simplification peut être faite en observant qu'une interaction à 2 électrons est stabilisante tandis qu'une interaction à 4 électrons est déstabilisante. Fukui (lauréat du prix Nobel en 1981) a introduit en 1952 une approximation [22] selon laquelle plus les orbitales sont proches, plus leur interaction est forte. Ainsi, on ne considère que les interactions correspondant aux deux paires d'OM occupées-vacantes les plus proches, en négligeant le reste.

Les orbitales moléculaires de plus haute énergie occupées (HOMO) et de plus basse énergie vacantes (LUMO) sont appelées par Fukui "orbitales frontières" car elles séparent les orbitales occupées des orbitales vacantes (**Figure II.1**).

Le problème devient encore plus simple dans le cas d'une réaction à fort caractère ionique. En effet, un réactif nucléophile (ou tout composé riche en électrons) cède facilement des électrons. Il réagit donc principalement par sa HOMO, qui est particulièrement élevée en énergie. En revanche, un réactif électrophile (composé pauvre en électrons) tend à recevoir des électrons qu'il ne peut loger que dans une orbitale vacante.

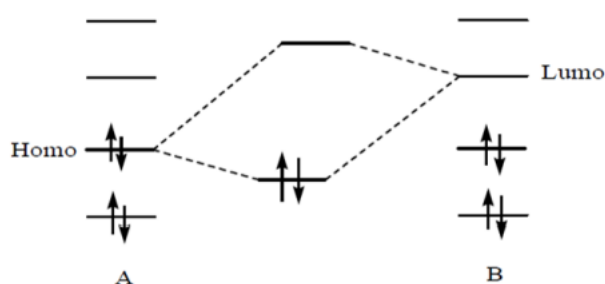


Figure II.1 : Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.

Un électrophile réagit principalement par sa LUMO, qui est particulièrement basse en énergie. La stabilité dépend de l'écart énergétique entre HOMO et LUMO, ainsi que du chevauchement entre les orbitales en interaction[23].

Références bibliographiques

- [1]ATTOUI YAHIA Ouassila, Etude théorique du complexe d'inclusion « Venlafaxine / β -cyclodextrine au moyen de la méthode hybride QM/QM » UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA, 2010.
- [2] J. Debord. : Introduction à la modélisation moléculaire. (2004) 37-41.
- [3] Andrews, D. H. Phys.Rev. 36, (1930), 544.
- [4]LOMAS J.S, (1986). L'actualité chimique, la mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaire 7-22p.
- [5]Burkert U., Allinger N. L., (1982). Molecular Mechanics.Journal of the American.
- [6] J. Tirado-Rives & W.L. Jorgensen, J. Am. Chem. Soc. , 1990,112, 2773
- [7]E. Schrödinger, Ann. Phys. Leipzig. 1926, 76,361.
- [8]J.A. CHEMELLE, Thèse, université Claude Bernard Lyon 1, 2010.
- [9] R. André Fernandes da Mata, Local Correlation Methods in Classical and Quantum Mechanics Hybrid Schemes, univ Stuttgart2007.
- [10]E. Klein, M. Matis, V. Lukes, Z. Cibulkova, PolymerDegradation and Stability 91 (2006) 262-270.
- [11]k. Hafidi ,optimisation et modélisation moléculaire de la synthèse de nouveaux analogues De l'azométhine à base de de D- β -glucosamine,mémoire de Master academique ,Spécialité : Chimie ,université mouhamedboudiaf-m' sila,2020.
- [12]Maylis Orio,Etude par la Théorie de la Fonctionnelle de la Densitédes propriétés électroniques et magnétiques decomplexes de fer. Application aux systèmes de typesCatalase et Fer-Soufre,Docteur de l'Université Joseph Fourier Grenoble I,2007.
- [13]Pople J., Gill P., Johnson B., Chemical Physics Letters, 1992, 557-560.
- [14]M. Rahim, Thèse de Doctorat soutenue le (26/05/2015) à l'université de Guelma.
- [15]Becke, A.D., Phys. Rev. A, 38.6 (1988): 3098.

- [16] Perdew, J. P., Wang, Y., Phys. Rev.B. 33.12 (1986) : 8822.
- [17] Perdew, J. P., Wang, Y., Phys. Rev.B., 45.23 (1992) : 13244
- [18]Becke, A.D. J. Chem. Phys., 98 (1993): 5648-5652
- [19] Koch, W. , Holthausen, M.C. in A Chemist's guide to Density Functional Theory, OxfordUniversity Press, New-York, (1989).
- [20]A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold, Chem Rev, 88(1988)899–926.
- [21]Sapse A.-M., Oxford University Press, 1998, 233.
- [22]I.Djilani, Etude théorique du complexe d'inclusion « ortho-anisidine /beta-cyclodextrine » par les méthodes quantiques, Thèse de DOCTORAT 3ème cycle L.M.D en Sciences de la Matière : Option : chimie physique et modélisation, université 08 Mai 1945, Guelma, 2014.
- [23]Abdelmalek Omar.: Etude structurale et électronique par modélisation moléculaire de nouveaux matériaux organiques à base de TTF (TetraThiafulValene). Univ. Batna. 2007.

Partie B :

Étude computationnelle

Chapitre III :
Calculs, Résultats et
Discussions

III. 1. Introduction

Dans une étude expérimentale, Indrajit Ghosh et Werner M. Nau[1] ont proposé un modèle d'inclusion pour le complexe β -cyclodextrine/acridine orange (β -CD/AO) et cucurbit[7]uril /acridine orange (CB[7]/AO). Cette étude confirme la formation d'un complexe d'inclusion avec une stœchiométrie de 1:1. Nous proposons donc une étude théorique des complexes d'acridine orange avec deux molécules cage: la bêta-cyclodextrine et le cucurbit[7]uril en utilisant une série de méthodes de calculs computationnels pour déterminer sa structure géométrique optimale et la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôtes et invitée. Ces méthodes serviront également à décrire les modifications subies par l'AO suite à la complexation, ainsi que certaines propriétés électroniques et thermodynamiques.

III. 2. Stratégies et Méthodologies de calculs

III. .2.1. Stratégies

Le travail a été divisé en trois étapes :

Première étape

1. Construction et Optimisation des Molécules Hôtes et Invitée : la bêta-cyclodextrine (β -CD), le cucurbit[7]uril (CB[7]) et l'Acridine orange (AO) .
2. Formation et Optimisation des Complexes : les complexes β -CD/AO et CB[7]/AO ont été formés et optimisés en utilisant la méthode semi-empirique PM6, pour localiser les configurations de plus basse énergie .

Deuxième étape

L'énergie des complexes les plus stables obtenus par les calculs PM6 a été calculée en utilisant le niveau théorique B3LYP avec la base 6-31G(d), sans imposer de restrictions, en plus des calculs des paramètres thermodynamique afin de se rapprocher de la géométrie idéale de ces complexes.

Troisième étape

Analyse et discussion des résultats.

III.2.2. Méthodologies de calculs

Les structures initiales des molécules hôtes β -CD et CB[7] ont été extraites de la base de données des composés du ChemOffice 3D Ultra (version 10, Cambridge Software) [2], tandis que la structure initiale de la molécule invitée AO a été construite par le logiciel HyperChem[3]. Les trois structures β -CD, CB[7] et AO ont été optimisées à l'aide des méthodes PM6. Les structures optimisées des hôtes et de l'invité sont présentées dans la **Figure.III.1**.

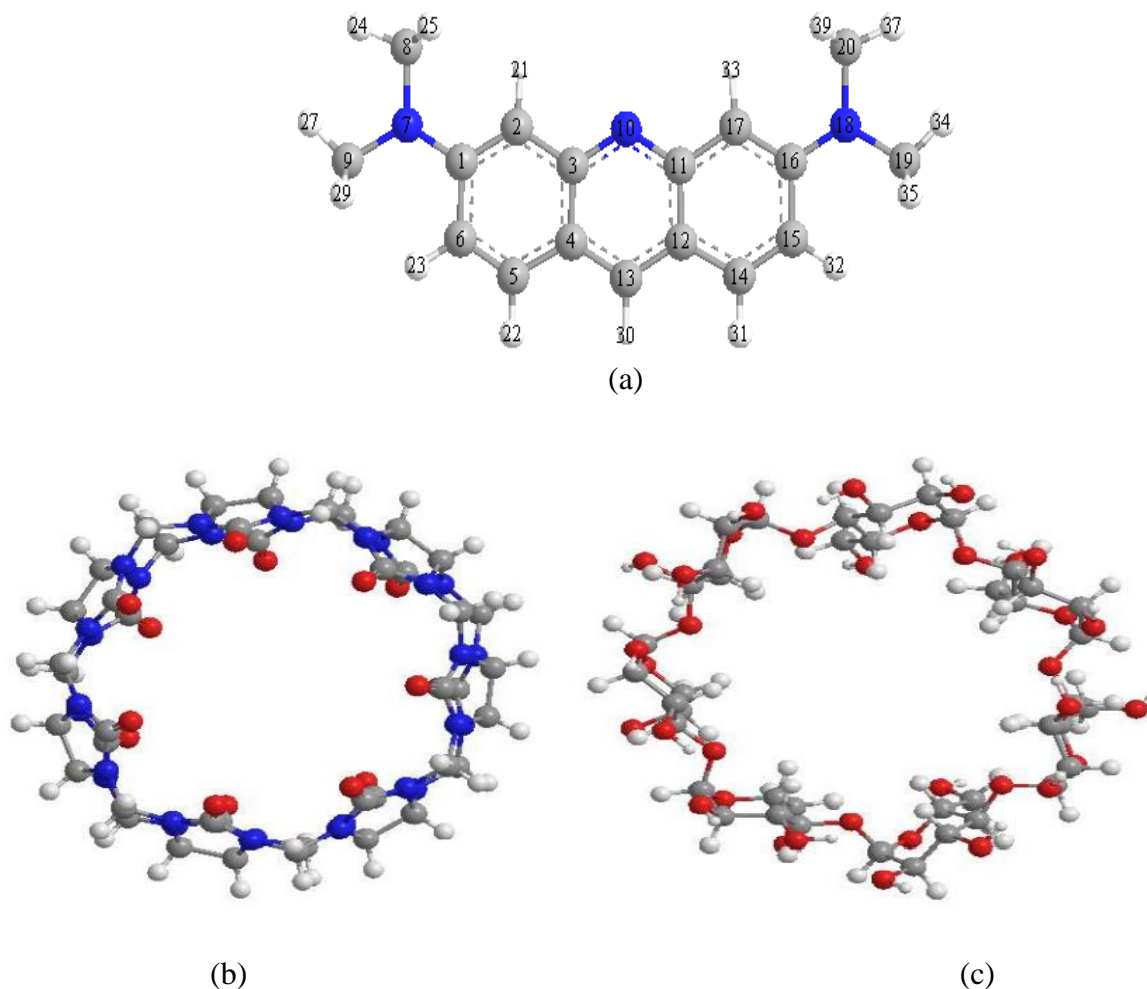


Figure.III.1. Les structures géométriques, de l'AO (a), du CB[7] (b) et de la β -CD (c).

Tous les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel Gaussian 09W[4].

Pour le complexe β -CD/AO, Les atomes d'oxygène glycosidiques de la β -CD ont été positionnés sur le plan XY, leur centre étant défini comme l'origine du système de coordonnées.

La molécule invitée a été placée sur l'axe Z, autorisée à s'approcher du côté large de la cavité de la β -CD à une distance de 8 Å du centre (**Figure.III.2**). L'inclusion a été réalisée le long de l'axe Z de 8 Å à -8 Å avec un intervalle de 1 Å en prenant l'atome (N10) de l'AO comme atome

de référence. Chaque complexe dérivé a été entièrement optimisé sans aucune restriction en utilisant la méthode semi-empirique PM6.

Pour le CB[7], la même méthode de complexation a été utilisée.

En raison de la symétrie de la molécule invitée, sa pénétration dans la cavité des molécules hôtes peut être faite d'une seule façon et donc un seul complexe a été généré.

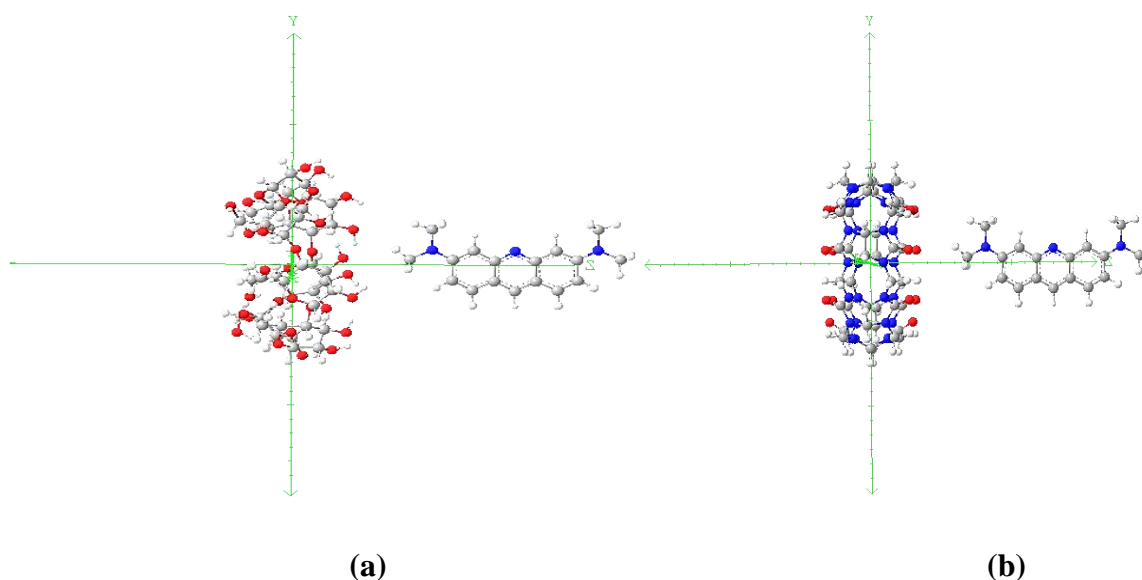


Figure.III.2: Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion pour les deux complexes β-CD/AO (a) et CB[7]/AO(b).

III.3. Calculs

Dans le cadre de cette étude, nous avons employé différentes formules pour caractériser les complexes d'inclusion. Afin de quantifier l'interaction entre l'hôte et l'invité dans des géométries optimisées, nous avons évalué les énergies de complexation ($\Delta E_{Complexation}$ ou ΔE) en utilisant la formule suivante [5,6] :

$$\Delta E_{Complexation} = E_{Complexe} - (E_{hôte libre} + E_{invité libre}) \quad (\text{III. 1})$$

$E_{hôte libre}$ et $E_{invité libre}$ représentent respectivement l'énergie des deux hôtes (CB [7] et β-CD) et de l'invité (AO) avant la complexation.

$E_{Complexe}$ est l'énergie du complexe formé.

Nous avons également calculé l'énergie de déformation pour chaque composant tout au long de la formation du complexe. Cette énergie est définie comme la différence entre l'énergie du

composant (la molécule hôte ou la molécule invitée) totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe. (Eq.III.2)[7].

$$E_{déformation} (\text{Hôte ou invité}) = E^{SP} (\text{Hôte ou invité}) - E (\text{Hôte ou invité}) \text{ optimisé. (III.2)}$$

Où :

$E^{SP}(\text{Hôte ou invité})$: représente l'énergie ponctuelle du composé (hôte ou invité) dans le complexe optimisé.

$E (\text{Hôte ou invité}) \text{ optimisé}$: est l'énergie lorsque l'hôte ou l'invité est optimisé avant complexation.

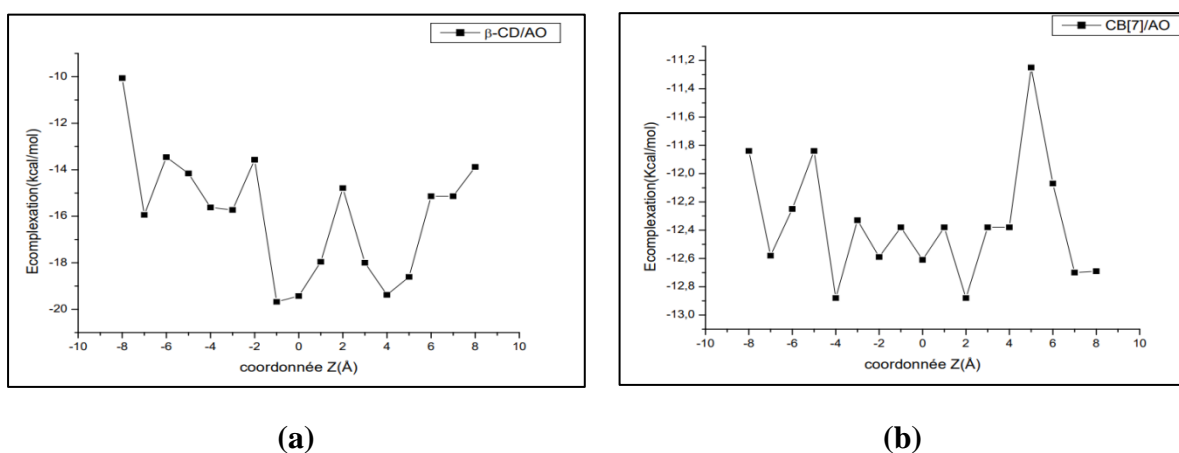
III.4. Résultats et discussions

III.4.1. Calculs semi-empiriques

III.4.1.1. L'énergie de complexation

Dans cette étude, nous avons considéré seulement le complexe d'inclusion de stœchiométrie 1:1 formé entre une molécule hôte de β -CD (ou CB[7]) et une molécule d'AO, abrégé β -CD /AO et CD[7]/AO.

Nous avons utilisé la méthode PM6 pour rechercher des structures de plus basse énergie. Différents minima ont été localisés pour l'ensemble du système. La représentation graphique des changements énergétiques impliqués au cours du processus d'inclusion aux différentes positions Z est illustrée dans la figure III.3.



La figure III.3 : Variation de l'énergie de complexation pour β -CD /AO (a) et CD[7]/AO (b) à différentes positions (Z) calculées par la méthode PM6.

D'après la **Figure III.3**, les énergies de complexation obtenues ont des valeurs négatives, ce qui signifie que la complexation d'AO dans les deux molécules hôtes est énergétiquement favorable. Nous avons remarqué la présence de plusieurs minimums locaux et un minimum global pour chaque complexe.

Les structures les plus stables pour les complexes β -CD/AO et CB[7]/AO sont localisées, respectivement à $Z = -1\text{\AA}$ et 2\AA , avec les valeurs énergétiques correspondantes $-19,68$ et $-12,88\text{kcal/mol}$ respectivement.

Nous remarquons que l'énergie du complexe β -CD/AO est plus faible que celle du complexe CB[7]/AO avec une différence de (6.8kcal/mol) . Par conséquent, nous pouvons dire que l'AO à l'intérieur de la β -CD est plus stable qu'à l'intérieur du CB [7].

III.4.1.2. L'énergie de déformation

La déformation des molécules hôtes et invitée est un facteur important lors de la formation et la stabilité des complexes[8]. L'énergie de déformation des molécules est calculée par l'équation (III.2) et notée dans le **tableau III.1**.

Tableau III.1 : Grandeurs énergétiques selon la méthode PM6 pour les complexes β -CD/AO et CB[7]/AO.

	AO	β -CD	β -CD/AO	CB[7]	CB[7]/AO
$E(\text{Kcal/mol})$	71,49	-1564,63	-1512,81	-333,006	-274,39
$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	–	–	-19,68	–	-12,88
$E_{\text{déformation}}(\text{AO})$	–	–	10,32	–	10,16
$E_{\text{déformation}}(\beta - \text{CD})$	–	–	23,68	–	–
$E_{\text{déformation}}(\text{CB}[7])$	–	–	–	–	1,55

Les résultats du **tableau III.1** montrent que l'énergie de déformation de la molécule β -CD dans le complexe β -CD/AO (23.68 kcal/mol) est supérieure à celle de la molécule AO (10.32).

Cela confirme que la flexibilité de la structure de la β -CD joue un rôle crucial dans l'augmentation de l'interaction intermoléculaire et la stabilité globale du système lors de la complexation.

Pour le complexe CB[7]/AO, l'énergie de déformation de la CB[7] (1.55kcal/mol) est inférieure à celle de la molécule AO (10.16kcal/mol). De plus, l'énergie de déformation de la β -CD est plus élevée que celle du CB[7], ce qui confirme que la β -CD est la plus flexible parmi les deux molécules hôtes. Ainsi, le complexe β -CD/AO est plus stable.

III.4.2. L'énergie "Single point"

Ensuite, nous avons procédé au calcul de l'énergie de "Single point" des géométries minimales obtenues par PM6 en utilisant la méthode DFT avec la base B3LYP/6-31G* [9], dans le but de comparer les résultats avec ceux obtenus par la méthode PM6. Les résultats trouvés sont illustrés dans le **tableau III.2**.

Tableau III.2 : Les énergies des complexes d'inclusion β -CD/AO et CB[7]/AO calculées avec B3LYP et PM6.

	AO	β -CD	β -CD/AO	CB[7]	CB[7]/AO
B3LYP					
E(kcal /mol)	-516445,01	-2682649,17	-3199106,74	-2641551,89	-3158005 ,21
ΔE(kcal/mol)	-	-	-12,56	-	-8 ,31
PM6					
E(kcal /mol)	71,49	-1564,63	-1512,81	-333,006	-274,39
ΔE(kcal/mol)	-	-	-19,68	-	-12,88

Le tableau montre que les énergies calculées par la méthode DFT (B3LYP/6-31G(d)) sont négatives, indiquant ainsi la possibilité d'inclusion. De plus, ces résultats confirment ceux obtenus précédemment avec la méthode PM6, indiquant que le complexe formé par la β -CD est plus stable que le complexe formé par le CB[7] avec un intervalle de 4,25kcal/mol.

III.4.3. Les énergies HOMO-LUMO

L'écart ($|E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}|$) revêt une importance capitale en matière de stabilité [9], et les composés affichant des valeurs élevées de cette différence ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) ont tendance à présenter une plus grande stabilité. Par conséquent, nous avons procédé à une analyse de la structure électronique du complexe en utilisant la méthode B3LYP. Les énergies HOMO et LUMO des complexes d'inclusion les plus stables sont consignées dans le **Tableau III.3**.

On peut remarquer que la valeur de l'écart pour le complexe β -CD/AO est plus grande (4,859ev) que celle du complexe CB[7]/AO (3,158ev). ce qui indique que β -CD/AO est plus stable que CB[7]/AO.

III.4.4. Les descripteurs globaux

Les descripteurs globaux, tels que le potentiel chimique, la dureté, la mollesse et l'électrophilicité, ne dépendent pas de l'emplacement spatial, ce qui signifie qu'ils conservent la même valeur en tout point du système auquel ils se rapportent. Par conséquent, ils servent à décrire la stabilité ou la réactivité globale d'une molécule.

Les résultats de ces quatre paramètres sont résumés dans le **tableau III.3**

Tableau III.3: Les descripteurs globaux des complexes d'inclusion β -CD/AO et CB[7]/AO calculées par la méthode B3LYP/6-31G*.

	β -CD/AO	CB[7]/AO
$E_{HOMO}(ev)$	-9,465	-7,904
$E_{LUMO}(ev)$	-4,606	-4,746
$ E_{HOMO} - E_{LUMO} (ev)$	4,859	3,158
μ	-7,035	-6,325
χ	7,035	6,325
η	2,4295	1,579
S	0,411	0,633
ω	24,74	20,002

Le potentiel électrochimique (μ)[10,11] est un descripteur global qui est étroitement lié à l'électrophilicité et à la nucléophilie d'une molécule. Il est défini comme l'inverse de l'électronégativité de Mulliken (χ)[12].

En utilisant les énergies de la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) conformément au théorème de Koopmans[13], le potentiel électrochimique peut être exprimé en fonction du potentiel d'ionisation (PI) et de la première affinité électronique (AE) de la manière suivante :

$$\mu = \frac{1}{2}(PI + AE) = \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) = -\chi \quad \text{(III.4)}$$

D'après les résultats présentés dans le **Tableau III.3**, Les valeurs des potentiels chimiques des divers complexes d'inclusion sont négatives. Ce constat suggère que l'encapsulation se déroule de manière spontanée.

Les valeurs du potentiel chimique dans le complexe β -CD/AO sont inférieures à celles observées dans le complexe CB[7]/AO. On peut donc en déduire que le transfert de charge est plus favorable dans le complexe β -CD/AO que dans le complexe CB[7]/AO. Cela suggère que l'interaction entre AO et β -CD est plus forte que celle entre AO et CB[7], ce qui conduit à une plus grande stabilité du complexe β -CD/AO par rapport au complexe CB[7]/AO.

Lorsque l'AO est combinée avec le CB[7] et la β -CD, les électrons passent d'une électronégativité inférieure à une électronégativité supérieure.

La dureté globale (η) [14] exprime la résistance d'une molécule au transfert de charge, qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte. En d'autres termes, elle mesure la stabilité de la molécule [14]. Son inverse, la mollesse globale (S), décrit la réponse de la molécule à un changement de densité électronique. Plus la dureté globale (η) d'un système est élevée, moins ce système résiste à un transfert d'électrons (charge), ce qui le rend plus stable.

En utilisant les énergies (HOMO) et (LUMO), la dureté et la mollesse globales peuvent être décrites comme suit :

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})/2 \quad (\text{III.5})$$

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (\text{III.6})$$

D'après les résultats présentés dans le **Tableau III.3** nous avons remarqué que la valeur la plus élevée de la dureté chimique est pour le système β -CD/AO (2,4295eV), alors que pour le système CB[7]/AO est de (1,579) eV. Cette différence confirme la supériorité de la stabilité du système β -CD/AO.

Les études expérimentales menées en 1998 [15,16] ont suggéré que l'indice d'électrophilicité ω pourrait être un bon indicateur de la réactivité d'une molécule. L'électrophilicité (eq.III.7) est définie comme la capacité d'une molécule à se lier fortement à une entité nucléophile par un transfert d'électrons. En d'autres termes, c'est la capacité à acquérir des électrons pour se stabiliser.

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (\text{III.7})$$

III.4.5. Transfer de charge

L'interaction par transfert de charge est une forme d'interaction de van der Waals. Selon Liu et Guo [17], les interactions de transfert de charge jouent un rôle crucial dans la stabilisation de leurs complexes d'inclusion. Les charges de Mulliken de l'AO et le transfert de charge calculé par les méthodes PM6 et B3LYP/6-31G* des deux complexes sont résumés dans le **Tableau III.4.**

Tableau III.4: Les **Mulliken Charges** des atomes de l'AO seul et dans les deux complexes β -CD/AO et CB[7]/AO calculées par les méthodes PM6 et B3LYP/6-31G*.

	AO		β -CD/AO		CB[7]/AO	
	PM6	B3LYP	PM6	B3LYP	PM6	B3LYP
1 N	0,31	0,37	-0,29	-0,48	-0,32	-0,46
2 C	-0,30	-0,12	0,16	0,15	0,14	0,11
3 C	0,37	0,26	0,17	0,19	0,16	0,12
4 C	-0,28	0,14	0,13	-0,05	0,19	-0,06
5 C	0,14	-0,07	-0,16	-0,05	-0,24	-0,05
6 C	-0,18	-0,06	-0,29	-0,08	-0,25	-0,01
7 C	-0,26	-0,48	0,35	0,27	0,38	0,26
8 C	0,18	0,17	-0,20	0,15	-0,25	0,15
9 C	0,16	0,16	0,03	-0,06	0,14	-0,04
9 C	-0,46	-0,64	-0,13	0,11	-0,29	0,11
10 C	0,38	0,26	0,34	0,27	0,38	0,26
11 N	-0,24	0,14	-0,48	-0,67	-0,48	-0,68
12 C	0,14	-0,11	-0,51	-0,03	0,10	-0,14
13 C	0,12	-0,07	-0,04	-0,05	-0,15	-0,03
14 C	-0,15	-0,06	0,32	-0,11	0,36	0,36
15 C	0,31	0,37	-0,31	-0,48	-0,34	-0,15
16 N	-0,32	-0,12	-0,29	0,16	-0,26	-0,47
17 C	-0,25	-0,48	0,17	0,17	0,16	0,15
18 C	0,16	0,16	0,17	0,30	0,16	0,16
19 C	0,18	0,17	0,34	-0,47	0,35	0,25

Les données indiquent que l'AO accepte les électrons du β -CD et du CB [7] Cela suggère qu'il y a un échange d'électrons entre la molécule invite et les molécules hôtes dans les complexes.

Nous pouvons également observer qu'en utilisant les deux méthodes que ce soit PM6 ou DFT, l'échange de charge dans le complexe β -CD/AO est beaucoup plus important que dans le complexe CB[7]/AO. Cet échange peut être remarqué dans la diminution remarquable des charges des atomes N1, C5, C8, C13, C15 et l'augmentation des charges des atomes C2, C4, C7, C17, C19.

Étant donné que cet échange contribue de manière significative à la stabilisation de ces complexes, nous pouvons conclure que le complexe avec le plus d'échange de charge est le plus stable, c'est-à-dire que le complexe β -CD/AO est le plus stable.

III.4.6. Liaisons hydrogène

Selon la **figure III.4** qui présente les structures les plus stables des deux complexes d'inclusion, nous avons pu observer que les complexes β -CD/AO et CB[7]/AO présente plusieurs liaisons hydrogène intermoléculaires. Une liaison hydrogène est définie comme O-H...O et N-H...O, avec une longueur de liaison inférieure à 3 Å [18].

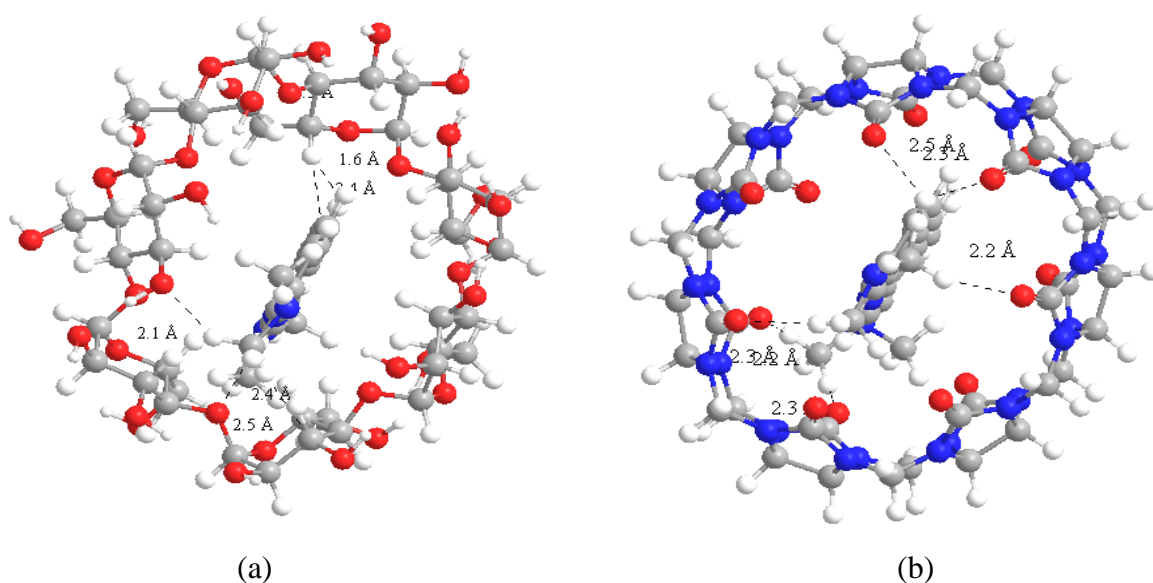


figure III.4: Liaisons hydrogène de β -CD/AO (a), CB[7]/AO (b).

Tableau III.5 : Les liaisons d'hydrogène dans les structures de β -CD/AO, CB[7]/AO.

CB[7]/AO		β -CD/AO	
O(9)-H(165)	2.4701	O(51)-H(178)	2.3165
O(9)-H(164)	2.4530	O(71)-H(176)	2.4065
O(13)-H(162)	2.4053	C(27)-H(173)	2.5481
O(14)-H(161)	2.2496	O(75)-H(172)	2.1323
O(12)-H(158)	2.4587	H(109)-N(159)	2.3587
O(3)-H(155)	2.3413	H(90)-C(156)	2.4269
O(2)-H(151)	2.2974	H(114)-C(150)	2.5265
		H(109)-N(159)	2.3587
		H(135)-N(148)	2.6140
		H(169)-O(74)	2.4786

D'après la **figure III.4** et le **tableau III.5**, est évident que les liaisons hydrogène dans le complexe β -CD/AO sont plus nombreuses que celles du complexe CB[7]/AO] donc on peut dire que l'AO est fortement lié à la β -CD qu'au CB[7]. Cela explique pourquoi l'énergie de complexation du complexe β -CD/AO est inférieure à celle du complexe CB[7]/AO.

Par conséquent, nous pouvons dire que l'AO à l'intérieur de β -CD est beaucoup plus stable qu'à l'intérieur de CB.

III.4.7. Structures géométriques

❖ La β -CD

Les structures géométriques de la β -CD avant et après l'inclusion sont présentées dans la **Figure III.5**. Le **Tableaux III.6** comporte une comparaison des distances entre les atomes d'oxygène glycosidiques de la molécule β -CD avant et après l'inclusion. On remarque que les longueurs de liaisons représentées par des lignes pointillées dans la **Figure III.5(b)** sont plus courtes que dans la **Figure III.5(a)**. La cavité ronde de la β -CD a subi une déformation en prenant une forme ovale.

Tableaux III.6: Distance (Å) entre les atomes d'oxygène glycosidiques dans la β -CD avant et après l'inclusion.

Complexe β -CD/AO		
Distance (Å)	Avant	Après
O(66)-O(50)	9.7561	9.4256
O(66)-O(45)	9.9627	8.6241
O(50)-O(71)	9.5715	9.9954
O(71)-O(56)	9.4936	9.5710
O(56)-O(45)	7.9940	7.0898

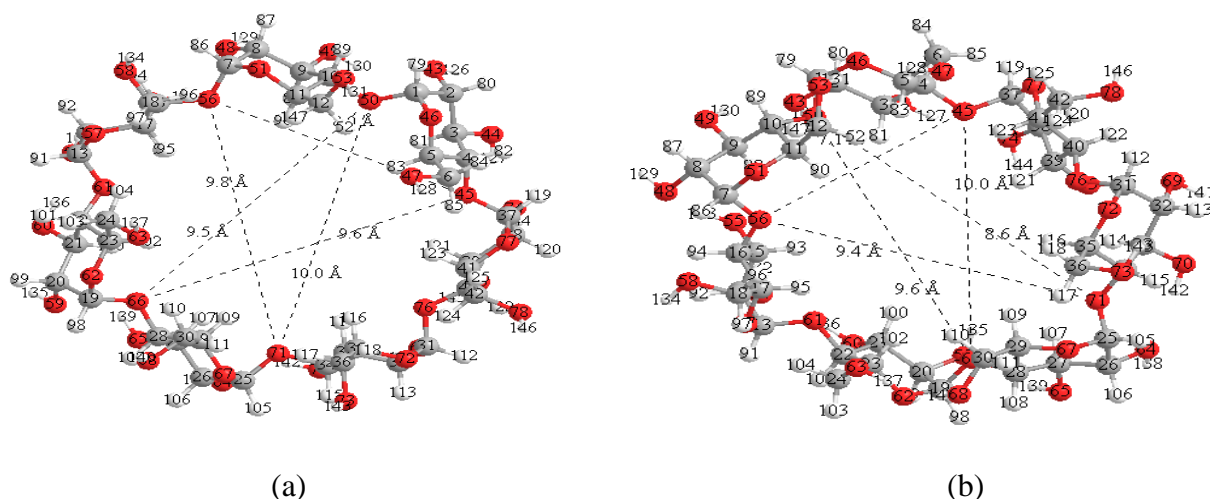


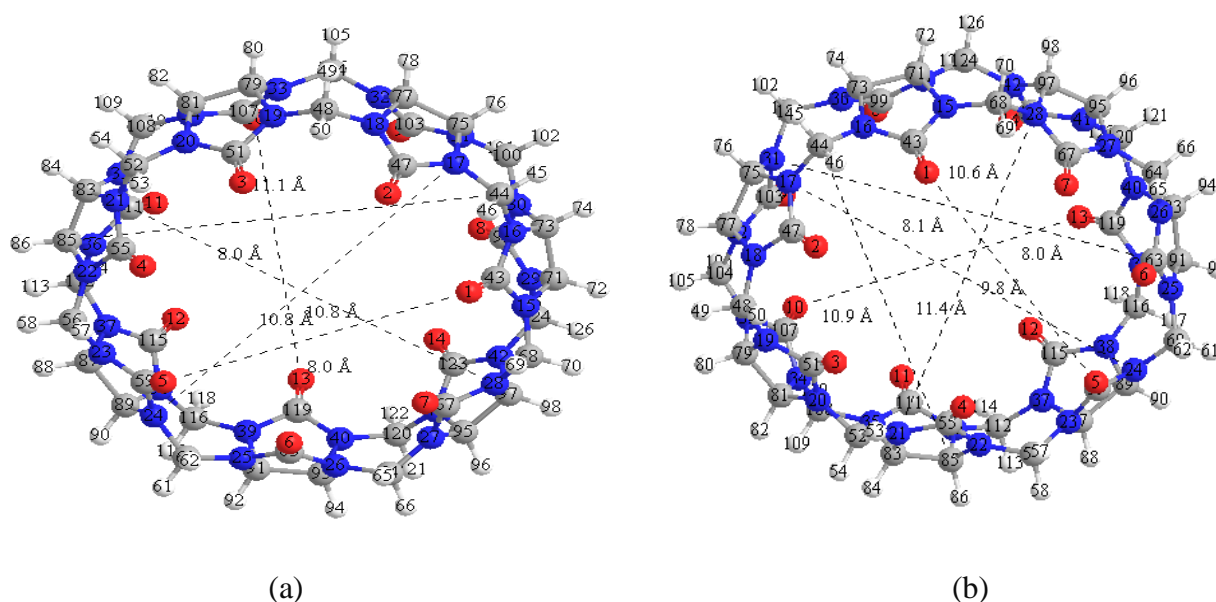
Figure III.5 : La structure géométrique de la β -CD avant (a) et après l'inclusion (b) optimisée par la méthode semi empirique PM6.

❖ Le CB[7]:

D'un autre côté, en ce qui concerne le CB[7], les longueurs des liaisons entre les atomes d'azote, de carbone et d'oxygène ont été sujettes à des modifications, soit par raccourcissement soit par allongement par rapport à leurs configurations initiales, comme indiqué dans la **Figure III.6** et le **Tableau III.7**.

Tableau III.7: Quelques distances (Å) entre des atomes duCB[7] avant et après l'inclusion.

Complexe CB[7]/AO		
Distance (Å)	Avant	Après
O(1)-O(5)	8.0265	7.9505
O(10)-O(13)	8.0285	8.1399
N(24)-N(17)	10.7794	11.3781
N(21)-N(28)	10.7825	9.7992
N(31)-C(63)	10.0854	10.5992
C(85)-C(44)	11.0761	10.8580

**Figure III.6 :**Structure géométrique duCB[7] avant (a) et après (b) l'inclusion .

D'après ces résultats, nous pouvons conclure que la flexibilité de la molécule hôte est une condition essentielle à la formation des complexes d'inclusion ou des associations stables.

❖ L'acridine orange :

Le **tableau III.8** présentent certains paramètres géométriques du composé acridine orange à l'état libre et encapsulé dans les hôtes β -CD et CB[7], calculés par la méthode PM6. Les résultats indiquent que la molécule d'acridine orange (AO) dans les deux complexes a subi des modifications par rapport à sa géométrie initiale. Ces modifications sont justifiées par les différences observées dans les valeurs des longueurs de liaison, des angles et des angles dièdres. Il a également été observé une distorsion significative des angles dièdres par rapport aux autres

paramètres. La modification des paramètres géométriques est un indicateur de la déformation de la molécule d'AO lors de la complexation afin de s'adapter aux cavités des hôtes β -CD et CB[7].

Tableau III.8: Paramètres géométriques (longueurs de liaisons, angles et angles dièdres) de l'AO avant et après l'inclusion.

	AO	β -CD/AO	CB[7]/AO
Longueurs de liaison (Å)			
N(18)-C(20)	1.47	1.48	1.49
N(18)-C(19)	1.47	1.49	1.49
C(16)-N(18)	1.39	1.42	1.45
C(1)-N(7)	1.39	1.41	1.40
Angles (°)			
C(9)-N(7)-C(8)	117.01	112.35	112.90
C(9)-N(7)-C(1)	122.13	118.16	117.86
N(18)-C(16)-C(17)	121.23	122.05	115.28
N(18)-C(16)-C(15)	119.24	119.49	115.28
Angles dièdres (°)			
C(15)-C(16)-N(18)-C(20)	179.99	167.20	-162.95
C(17)-C(16)-N(18)-C(19)	179.98	-153.54	-112.79
C(6)-C(1)-N(7)-C(9)	0.027	31.02	-31.20
C(2)-C(1)-N(7)-C(8)	-0.018	-166.13	166.59

III.4.8. Paramètres thermodynamiques

Pour analyser les paramètres thermodynamiques de la complexation, le calcul thermodynamique a été effectué sous une pression de 1 atm et à une température de 298,15 K en utilisant la méthode PM6[19]. Les grandeurs thermodynamiques : les variations d'enthalpie (ΔH), les changements d'énergie de Gibbs (ΔG) et les contributions d'entropie (ΔS) sont représentés dans le **Tableau III.9**.

Tableau III.9: Grandeurs thermodynamiques calculées par la méthode PM6 pour les complexes d'inclusion β -CD/AO et CB[7]/AO.

	AO	β -CD	β -CD/AO	CB[7]	CB[7]/AO
H (kcal/mol)	272,97	-834,58	-581,02	271,20	533,92
ΔH(kcal/mol)	-	-	-19,41	-	-10,25
G (kcal/mol)	230,11	-941,26	-719,21	164,70	402,56
ΔG(kcal/mol)	-	-	-8,06	-	7,75
S (kcal/mol)	143,85	404,01	627,99	357,44	404,84
ΔS(kcal/mol)	-	-	-80,128	-	-60,445

D'après ce tableau, nous avons remarqué que le changement d'enthalpie (ΔH) pour les deux complexes est négatif, ce qui signifie qu'ils sont exothermiques. Ceci confirme que la formation des complexes est thermodynamiquement favorable.

De plus, le changement de l'énergie libre de Gibbs (ΔG°) pour le complexe β -CD/AO est négatif (-8,06kcal/mol), tandis que pour le complexe CB[7]/AO est positif (7.75 kcal/mol) , ce qui suggère que la complexation de l'AO dans la β -CD est un processus spontané à une 1atm et à 298,15 K et non spontané dans le CB[7].

D'autre part, les variations d'entropie (ΔS°) pour les deux complexes sont négatives. Cela indique que la formation des complexes devient un processus exothermique guidé par l'enthalpie.

III.5. conclusion

Cette étude se concentre sur les structures stables et le processus d'inclusion de l'acridine orange (AO) avec la bêta-cyclodextrine (β -CD) et le cucurbit[7]uril (CB[7]). Les méthodes PM6 et DFT/B3LYP ont été utilisées pour mener cette analyse.

Les résultats calculés à la fois par les méthodes PM6 et DFT indiquent que l'énergie de formation du complexe β -CD/AO est plus favorable que celle du complexe CB[7]/AO, ce qui suggère une stabilité accrue pour ce complexe. Cette conclusion a été confirmée par le calcul de l'énergie de déformation et l'analyse des résultats d'échange de charge, en plus de l'extraction des liaisons hydrogène et des structures géométriques. En ce qui concerne les aspects thermodynamiques, les calculs indiquent que le processus d'inclusion de β -CD et de CB[7] avec AO est une réaction exothermique accompagnée d'une ΔS négative.

Référence

- [1]IndrajitGhosh, Werner M. Nau.: The strategic use of supramolecularpKa shifts to enhance the bioavailability of drugs J. Advanced Drug DeliveryReviews 64 (2012) 764–783 .
- [2]Chem-Office 3D ultra, Version 10 Cambridge Software, 2006.
- [3]Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc.
- [4]Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford (2009) (CT, Gauss View v 5.0.9 Visualizer and Builder).
- [5]Leila Nouar, SakinaHaiahem, Bouhadiba Abdelaziz, Madi Fatiha: Theoreticalstudy of inclusion complexation of 3-amino- 5-nitrobenzisothiazole with β -cyclodextrin. J. Mol. Liq.160 (2011) 8–13.
- [6]Lelia, N., Sakina, H., Bouhadiba, A., Madi, F.: Theoreticalstudy of the inclusion processes of the phenylurea herbicide metobromuron in β -cyclodextrin. J.Biol.Sci. 11 (2011) 1-9.
- [7]Subashchandrabose, S., Krishnan, A.R., Saleem, H., Parameswari, R., Sundaraganesan, N., Thanikachalam, V., Manikandan, G.: Vibrationalspectroscopicstudy and NBO analysis on bis (4-amino-5-mercapto-1, 2, 4-triazol-3-yl) methaneusing DFT method. Spectrochim. Acta A. 77 (2010) 877–884.
- [8]CHERIE M.,Etude par la méthode DFT des complexes d'inclusion de deux médicaments antituberculosePyrazinamide et Isoniazide avec la Cucurbit[7]uril,Université 8 Mai 1945 Guelma, 2018/2019.
- [9]Karelson, M., Lobanov, V.S., Katritzky, R.: Quantum-chemicaldescriptors in QSAR/QSPR studies. Chem. Rev. 96 (1996)1027–1044.
- [10]R.G. Parr and W. Yang.: Density-functionaltheory of atoms and molecules. Oxford UniversityPress, New York, Oxford. 1989.
- [11]P. Geerlings , F. De Proft, and W. Langenaeker. : ConceptualDensityFunctionalTheory. Chem. Rev. 103 (2003) 1793–1874
- [12]Robert S. Mulliken.: A New ElectroaffinityScale; Togetherwith Data on Valence States and on Valence IonizationPotentials and Electron Affinities. J. Chem. Phys. 2 (1934) 782-793.

- [13] T. Koopmans. : Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen eines Atoms. *Physica*. 1 (1934) 104-113.
- [14] Ralph G. Pearson. : Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases. *J. Chem. Educ.* 64 (1987) 561-567.
- [15] A. T. Maynard, M. Huang, W. G. Rice, and D. G. Covell. : Reactivity of the HIV-1 nucleocapsid protein p7 zinc finger domains from the perspective of density-functional theory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 95 (1998) 11578-11583.
- [16] Mingjun Huang, Andrew Maynard, Jim A. Turpin, Lisa Graham, George M. Janini, David G. Covell, and William G. Rice. : Anti-HIV Agents That Selectively Target Retroviral Nucleocapsid Protein Zinc Fingers without Affecting Cellular Zinc Finger Proteins. *J. Med. Chem.* 41 (1998) 1371-1381.
- [17] Liu L, Song KS, Li XS, Guo QX.: Charge-transfer interaction: A driving force for cyclodextrin inclusion complexation. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 40 (2001) 35-39.
- [18] Aki H, Niiya T, Iwase Y, Kawasaki Y, Kumai K, Kimura T. : Multimodal inclusion complexes of ampicillin with β -cyclodextrins in aqueous solution. *Thermochim. Acta*. 416 (2004) 87-92.
- [19] Uccello-Barretta, G., Balzano, F., Sicoli, G., Paolino, D., Guccione, S.: Combining NMR and molecular modelling in a drug delivery context: investigation of the multi-mode inclusion of a new NPY-5 antagonist bromobenzene sulfonamide into β -cyclodextrin. *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 447-458.

Conclusion générale

Conclusion générale

Durant cette recherche, nous avons mené une étude théorique sur l'inclusion de la molécule invitée « Acridine Orange (AO) » dans deux molécules hôtes, « la β -Cyclodextrine (β -CD) » et « le Cucurbit[7]uril (CB[7]) ». En utilisant les méthodes semi-empiriques PM6 et la fonctionnelle de la densité DFT, nous avons pu prédire, quantifier et caractériser les différentes interactions impliquées dans la formation des complexes d'inclusion.

Nos résultats, basés sur les calculs PM6, indiquent que le complexe β -CD/AO est plus favorisé que le complexe CB[7]/AO. Nous avons également observé que les énergies de déformation, tant pour les molécules hôtes que pour la molécule invitée AO, jouent un rôle crucial dans la stabilité des complexes, soulignant ainsi leur importance dans le processus de formation des complexes d'inclusion.

De plus, l'écart énergétique $\Delta(\text{EHOMO}-\text{ELUMO})$ du complexe β -CD/AO est supérieur à celui du complexe CB[7]-AO, ce qui est cohérent avec les résultats de l'énergie de complexation. La distribution des charges calculée par la méthode semi-empirique PM6 montre que l'interaction de la molécule invitée AO avec β -CD et CB[7] modifie la répartition des charges par rapport à sa forme libre.

Nos analyses ont également révélé que l'énergie libre de Gibbs ΔG est positive dans le complexe d'inclusion CB[7]/AO, indiquant un processus non spontané, tandis que dans le complexe β -CD/AO, elle est négative, suggérant une formation spontanée du complexe. De plus, les valeurs négatives de l'enthalpie ΔH et de l'entropie ΔS dans les deux cas confirment que le processus de formation des complexes d'inclusion est exothermique.

Après notre étude, nous avons observé que les molécules cages CB[7] et β -CD subissent des changements significatifs dans leurs structures après la complexation, leur permettant d'adopter une conformation spécifique pour accueillir la molécule invitée et former un complexe d'inclusion stable. En plus la structure de l'AO a subi des modifications pour s'adapter à l'intérieur de la cavité des molécules hôtes.

Ce travail représente une contribution importante à la compréhension du processus d'inclusion d'AO dans la β -CD et le CB[7], offrant ainsi des perspectives prometteuses pour de futures recherches dans ce domaine.