

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 20 AOÛT 1955 SKIKDA

FACULTE DE TECHNOLOGIE

DÉPARTEMENT DE GÉNIE DES PROCÉDÉS



# Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER**

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Génie de l'environnement

**Etude par la méthode semi-empirique PM6-D3, la stabilité  
du complexe d'inclusion propanil –beta cyclodextrine**

Soutenu le 22/06/2023

Réalisé par :

TOUIL Soulaf

BAHRIA Amira

Encadré par

Dr. BOUHADIBA Abdelaziz

Année Universitaire 2022- 2023



## REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions « Dieu », le tout puissant et le miséricordieux pour la volonté et la patience qu'il m'a attribué. Qu'il soit loué pour l'aide qu'il m'a fournie afin d'achever mes études et pour m'avoir guide dans le droit chemin dans ma vie.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements a :

Encadreur « **Dr. BOUHADIBA Abdelaziz** », de m'avoir aidé a réalisé le travail demande dans ce projet de fin d'étude.

Toutes les membres de jury d'avoir participé à la Commission des examinateurs en vue d'une évaluation prompte et à sa juste valeur.

Toutes l'encadrement de département de génie des procédés qui j'ai recueillie tout l'année.

Toutes ceux qui ont contribué de loin ou près à la réalisation de ce travail.

Enfin, nous n'oublierions pas mes amis et mes proches pour leurs encouragements au cours de toutes ces années. Merci pour avoir su me soutenir jusqu' au bout.

## *Dédicace*

*Avant tout je remercie Dieu tout puissant pour m'avoir donné le courage, la foi et force de continuer mes études.*

*Dieu merci*

*Je dédie ce travaille à le mémoire à mes parents qui ont été toujours à mes côtés pour mes soutenir et me donner le courage pour terminer mes études. Merci beaucoup mon père et maman je vous aime beaucoup.*

*A ma soer MERIEM.*

*Ames frères HICHEM, DJAMEL, AHCEN ET FARIS.*

*A mon mari AYMEN.*

*Atout ma famille BAHRIA et MAHFOUD.*

*A tous mes amis pour m'avoir constamment soutenu et encouragé à aller de l'avant.*

*A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail.*

*A toute la promotion 2<sup>e</sup>ème année master génie de l'environnement.*

*AMIRA...*

## *Dédicace*

*Avant tout je remercie Dieu tout puissant pour m'avoir donné le courage, la foi et force de continuer mes études.*

*Dieu merci*

*Je dédie ce travaille à le mémoire à mes parents qui ont été toujours à mes côtés pour mes soutenir et me donner le courage pour terminer mes études. Merci beaucoup mon père et maman je vous aime beaucoup.*

*A ma soer SOUNDOUS.*

*Ames frères AYMEN ET NADIR.*

*A mon mari ISLAM.*

*Atout ma famille TOUIL et MEDJNOUN.*

*A tous mes amis pour m'avoir constamment soutenu et encouragé à aller de l'avant.*

*A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail.*

*A toute la promotion 2<sup>e</sup>ème année master génie de l'environnement.*

*SOULAF...*

## Résumé

Dans ce travail, nous avons étudié la complexation du propanil avec la bêta-cyclodextrine en utilisant la méthode semi empirique PM6-D3 dans le but de déterminer les plus importantes forces motrices de la complexation, et des énergies HOMO et LUMO.

Selon les résultats obtenus à partir de la méthode PM6-D3 dans le vide et dans l'eau, le complexe d'inclusion en modèle A est plus favorable que modèle B.

Une fois le complexe d'inclusion le plus stable est déterminé, une étude des différentes interactions entre les molécules a été réalisée en utilisant l'analyse NBO.

Les études théoriques proposent que l'interaction hydrophobe et la liaison hydrogène jouent un rôle significatif dans la détermination de la stabilité des complexes.

**Mots clés :** bêta-cyclodextrine, propanil, PM6-D3, NBO.

## ملخص

في هذا العمل، درسنا معقد البروبانيل مع بيتا سيكلوديكسترين باستخدام الطريقة شبيهة التجريبية PM6-D3 من اجل تحديد القوى الدافعة الأكثر أهمية لهذا المركب، وطاقات HOMO و LUMO. وفقاً للنتائج التي تم الحصول عليها من طريقة PM6-D3 في الفراغ وفي الماء، فإن معقد التضمين في النموذج A أكثر ملائمة من النموذج B.

بمجرد تحديد معقد التضمين الأكثر استقراراً، تم إجراء دراسة للتفاعلات المختلفة بين الجزيئات باستخدام تحليل NBO. تقترح الدراسات النظرية أن التفاعل كاره للماء والترابط الهيدروجيني تلعب دوراً مهماً في تحديد استقرار المجمعات. الكلمات المفتاحية: بيتا سيكلوديكسترين ، بروبانيل ، PM6-D3، NBO.

## Abstract

In this work, we studied the complexation of propanil with beta-cyclodextrin using the semi-empirical method PM6-D3 in order to determine the most important driving forces of the complexation, and the HOMO and LUMO energies.

According to the results obtained from the PM6-D3 method in vacuum and in water, the inclusion complex in model A is more favorable than model B. Once the most stable inclusion complex is determined, a study of different interactions between molecules was carried out using NBO analysis.

Theoretical studies propose that hydrophobic interaction and hydrogen bonding play a significant role in determining the stability of complexes.

**Keywords:** beta-cyclodextrin, propanil, PM6-D3, NBO.

## Liste des figures

---

<b>N°</b>	<b>Titres</b>	<b>Pages</b>
<b>Figure I.1</b>	Cyclodextrine	<b>4</b>
<b>Figure I.2</b>	Chronologie des événements pertinents dans l'histoire des CDs	<b>5</b>
<b>Figure I.3</b>	Structure des CDs	<b>7</b>
<b>Figure I.4</b>	Diagramme schématique des CDs	<b>8</b>
<b>Figure I.5</b>	Application des CDs	<b>9</b>
<b>Figure I.6</b>	Structure de propanil	<b>13</b>
<b>Figure II.1</b>	Schéma général des différentes méthodes et étapes d'une modélisation moléculaire	<b>18</b>
<b>Figure II.2</b>	Mécanisme du champ de force	<b>30</b>
<b>Figure II.3</b>	Energie de déformation des liaisons	<b>31</b>
<b>Figure II.4</b>	Surface d'énergie potentielle a une dimension	<b>32</b>
<b>Figure III.1</b>	Les structures géométriques du propanil (a) et la $\beta$ -CD (b) optimisées par méthode PM6-D3	<b>38</b>
<b>Figure III.2</b>	Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion les modèles A et B	<b>40</b>
<b>Figure III.3</b>	Les énergies de complexe	<b>41</b>
<b>Figure III.4</b>	La structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM6-D3 pour les deux modèles.	<b>42</b>

## Liste de tableaux

---

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Pages</b>
<b>Tableau I</b>	Propriétés de la CDs	<b>8</b>
<b>Tableau III.1</b>	Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des Complexes propanil / $\beta$ -CD dans le vide.	<b>43</b>
<b>Tableau III.2</b>	Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes propanil/ $\beta$ -CD dans l'eau.	<b>43</b>
<b>Tableau III.3</b>	Les orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et les énergies correspondantes $E^{(2)}$ , obtenus par le calcul NBO (mpw1pw91/6-31g(d,p)) pour le modèle A dans le vide et dans l'eau.	<b>45</b>

## Liste des abréviations

---

<b>CDs :</b>	cyclodextrines
<b><math>\alpha</math>-CD :</b>	Alpha-cyclodextrine
<b><math>\beta</math>-CD :</b>	Beta-cyclodextrine
<b><math>\gamma</math>-CD :</b>	Gamma-cyclodextrine
<b>MM :</b>	Mécanique moléculaire
<b>DM :</b>	Dynamique moléculaire
<b>PM3 :</b>	Parametric Method 3
<b>PM6 :</b>	Parametric Method 6
<b>HOMO:</b>	Highest Occupied Molecular Orbital
<b>LUMO:</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<b>AM1:</b>	Austin model 1
<b>MNDO:</b>	modified neglected of differential
<b>CNDO:</b>	Complete neglect of differential overlap
<b>DFT:</b>	density functional theory
<b>SCF:</b>	self-consistent field

## Sommaire

Résumé .....	I
Liste des figures.....	II
Liste des tableaux .....	III
Liste des abréviations .....	IV
Introduction générale.....	1

### Chapitre I : La molécule hôte et invité

I.1. Les cyclodextrines.....	3
I.1.1. Définition .....	3
I.1.2. Historique des cyclodextrines .....	4
I.1.3. Origine et nomenclature .....	6
I.1.4. Structure des CDs.....	6
I.1.5. Propriétés physico-chimiques des CD .....	7
I.1.6. Application des CDs .....	9
I.1.6.1. Domaine Pharmaceutiques .....	9
I.1.6.2. Domaine Environnement.....	10
I.1.6.3. Domaine Agroalimentaire et Alimentaire .....	10
I.1.6.4. Domaines industriels .....	11
1.6.4.1. Applications cosmétiques .....	11
I.1.7. Toxicité .....	11
I.2.La molécule invitée : Propanil .....	12
I.2.1. Introduction .....	12
I.2.3. Définition .....	12

I.2.4. Propriétés physiques et chimiques .....	13
I.2.5. Utilisation.....	13
Références bibliographique .....	14

## **Chapitre II : Modélisation moléculaires**

II.1. Introduction.....	16
II.2. Modélisation moléculaire .....	17
II.3. Méthodes de modélisation moléculaires .....	18
II.3.1. Mécanique quantique .....	19
II.3.1.1. La base de la chimie quantique .....	19
II.3.1.2. L'équation de Schrödinger.....	20
II.3.1.3. L'approximation de Bon-Oppenheimer.....	22
II.3.1.4. Méthode de Huckel.....	22
II.3.1.5. Méthode de champ auto-cohérent.....	23
II.3.1.5.1. Les méthodes ab-initio.....	23
II.3.1.5.2. Méthodes semi-empiriques .....	24
II.3.2. Dynamique moléculaire .....	26
II.3.2.1. Application de la dynamique moléculaire .....	27
II.3.3. La mécanique moléculaire .....	27
II.3.3.1 Champ de force.....	28
II.3.3.2. Les énergies inter et intramoléculaire .....	30
II.3.3.3. Minimisation de l'énergie.....	31
II.3.3.4. Algorithmes de minimisation.....	32
II.4. Energie des orbitales moléculaires (HOMO, LUMO).....	33

Références bibliographiques.....	34
----------------------------------	----

## **Chapitre III : Résultats et analyses**

III.1. Introduction .....	37
III.2. Méthodologie de calcul .....	37
III.3. Analyse des résultats .....	40
III.3.1. Recherche du minimum.....	41
III-4 Analyse NBO .....	45
Références bibliographique .....	48
Conclusion générale .....	50

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both ending in rounded, curled ends.

# **Introduction**

## **générale**

Les interactions supramoléculaires impliquant le système "hôte-invité" (host-Guest) suscitent une applicabilité potentielle et effective dans divers domaines industriels et biomédicaux, et constituent une complémentarité d'ordre stéréoélectronique des sites de liaison dans les molécules réagissantes. Leur intérêt croissant dans le domaine de l'encapsulation des substances actives attire de manière très saisissante l'attention des chercheurs.

Les cyclodextrines sont des molécules intéressantes dans le domaine de la Technologie Pharmaceutique vu leur capacité à former des complexes avec des molécules peu hydrosolubles. Elles sont notamment utilisées pour favoriser la solubilité de substances actives insolubles en milieu aqueux, pour augmenter leur biodisponibilité, pour améliorer dans certains cas la stabilité (de molécules ou de formulations), pour diminuer des effets indésirables ainsi que pour leurs propriétés promotrices d'absorption. L'encapsulation dans les cyclodextrines est gouvernée par des interactions entre les molécules invitées (la molécule complexée) et la molécule hôte ( $\beta$ -CD la molécule complexant) sans établissement d'aucune liaison covalente. Pour étudier la géométrie et identifier les différentes interactions entre ces deux partenaires la modélisation moléculaire retrouvait un grand intérêt dans l'étude des complexes d'inclusion.

La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions. Elle implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi-empirique, . . .) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire associée à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, mais ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

Toutes ces méthodes expérimentales et théoriques, lorsqu'elles sont correctement utilisées en combinaison les unes avec les autres, se sont avérées extrêmement puissantes dans la résolution des problèmes structurels, énergétique, et les problèmes dynamiques associées aux CDs et aux complexes de CDs.

## Introduction générale

---

Dans notre travail nous nous sommes intéressés à l'étude par modélisation moléculaire de l'inclusion de propanil dans le béta cyclodextrine, dans le vide et dans l'eau, ainsi que les changements géométriques de la molécule invitée au sein du complexe.

Nous avons utilisé lors de cette étude, la méthode semi-empirique PM6-D3. Pour le choix de la méthode, on a tenu compte la vitesse de calcul, la sophistication et la fiabilité.

Ce mémoire est divisé en trois chapitres précédés d'une introduction générale.

Le premier chapitre est consacré à la définition des acteurs du sujet à le propanil et cyclodextrine.

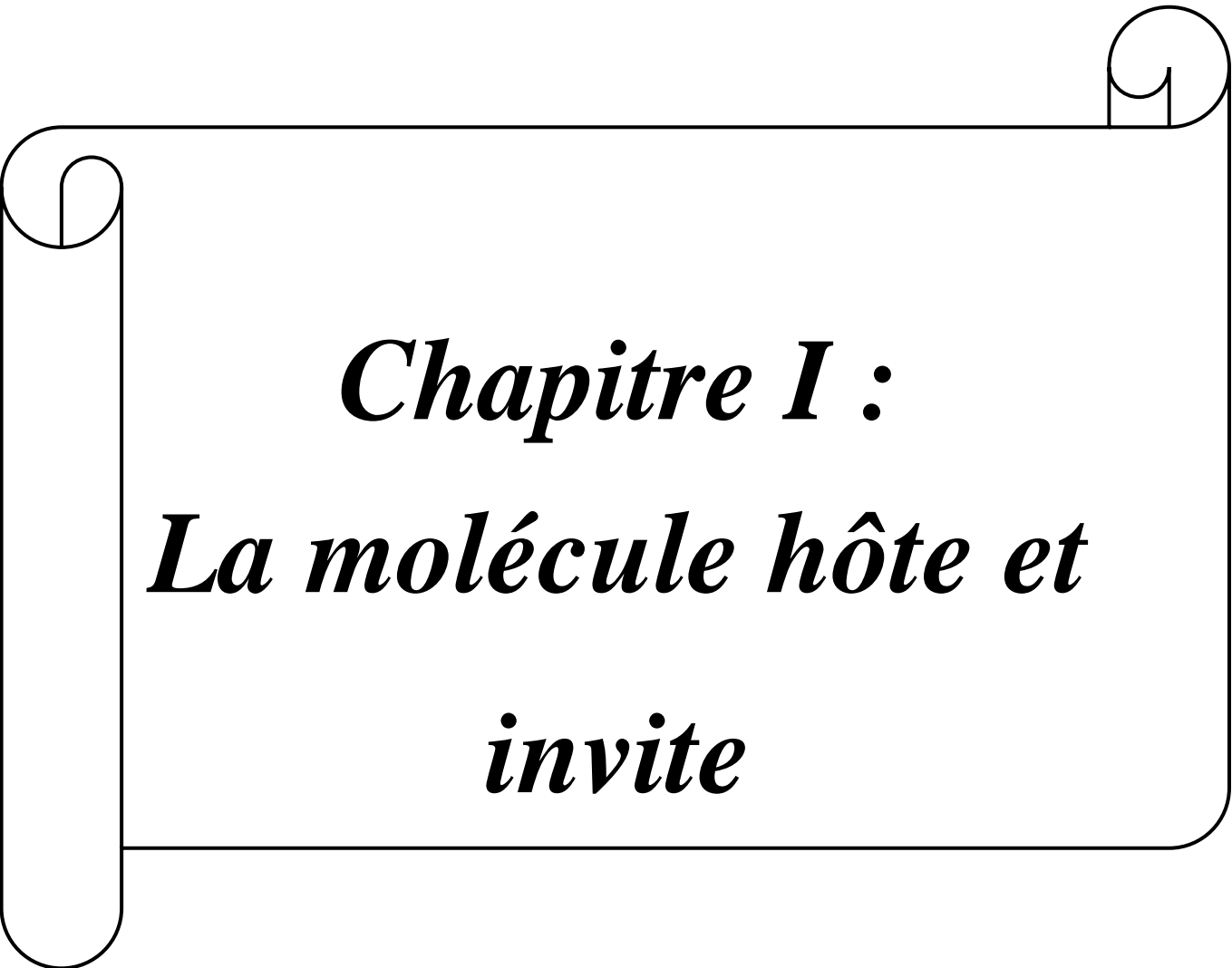
Une étude bibliographique sur la modélisation moléculaire est exposée dans le deuxième chapitre.

Le troisième chapitre est consacré à l'étude théorique des complexes d'inclusion entre le propanil et les CDs et aux résultats de calculs obtenus par la modélisation moléculaire.

Finalement une conclusion générale a été tirée.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and horizontal lines at the top and bottom. The corners are rounded with scroll-like flourishes.

***Partie***  
***Théorique***



***Chapitre I :***  
***La molécule hôte et***  
***invite***

## Chapitre I : Molécule hôte et invitée (cyclodextrines et propanil)

### 1. Les cyclodextrines (CDs)

#### 1.1. Définition de cyclodextrine

Les cyclodextrines sont une série d'oligosaccharides cycliques naturels synthétisés à partir de l'union de monomères de glucose (glucopyranose) liés par des liaisons glycosidiques  $\alpha$ -1,4. Selon le nombre d'unités de glucopyranose, l'occurrence naturelle des cyclodextrines peut être classée en  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ -cyclodextrines, qui sont composées respectivement de 6, 7 et 8 unités de glucose.

Les cyclodextrines ont la forme d'un cône tronqué au lieu de cylindres parfaits (en raison de la conformation en chaise de unités de glucopyranose) avec une cavité conique de 0.79 nm de profondeur, tandis que les diamètres supérieur et inférieur augmentent avec le nombre d'unités de glucose. Les groupes hydroxyle sont orientés vers l'espace extérieur flanquant les bords supérieur et inférieur, avec les groupes hydroxyle primaires des résidus de sucre vers le bord étroit du cône et les groupes hydroxyle secondaires vers le bord plus large. La cavité centrale du cône est tapissée des carbones squelettiques et de l'oxygéné étheré des résidus de glucose, qui confèrent un caractère hydrophobe.

La cavité hydrophobe des cyclodextrines présente la capacité unique de piéger une molécule invitée à l'intérieur de sa cavité et a été largement exploitée par l'industrie pharmaceutique pour améliorer la biodisponibilité de médicaments peu aqueux solubles ou biodégradables, pour prévenir les effets indésirables ou pour améliorer la perméabilité de membranes biologiques. Il est à note qu'il existe actuellement plus de 30 produits commercialisés à base de complexes de cyclodextrines. [1]

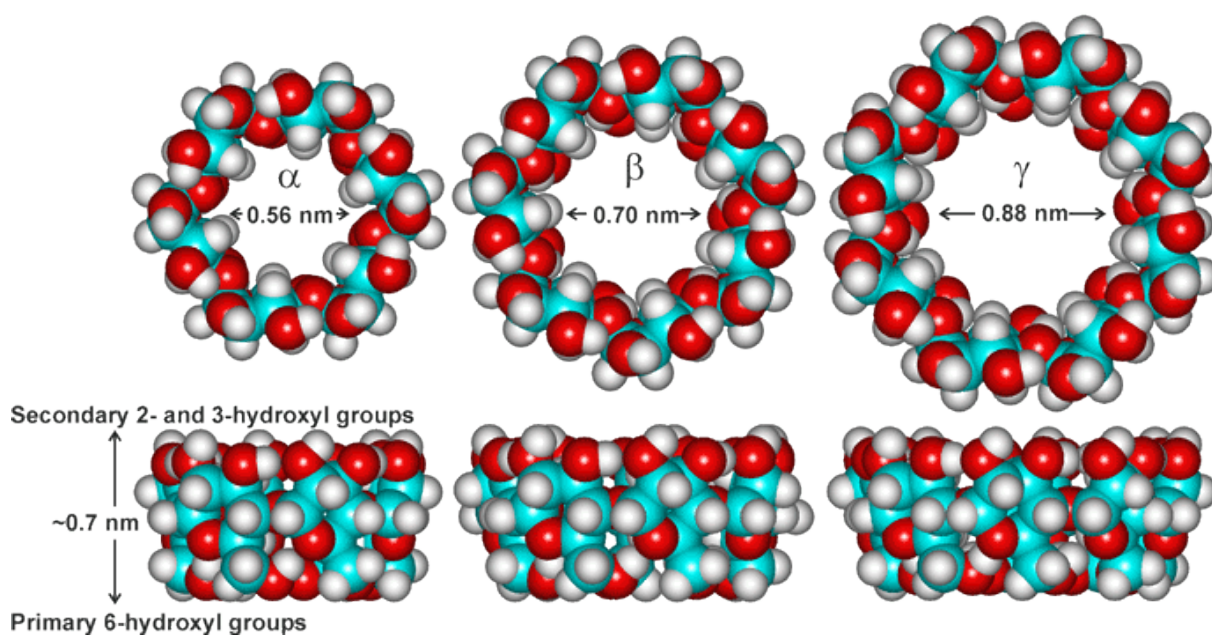


Figure I.1 : Cyclodextrine

## 1.2. Historique des cyclodextrines

Le professeur Jozsef Szejtli (1933-2004) a divisé le produit chimique et les développements industriels des cyclodextrins en trois étapes, la période de découverte, la période exploratoire et utilisation période (Szejtli, 1998,2004). Ces trois phases de développement suivent de près les avancées technologiques qui ont eu lieu pendant le siècle dernier, d'abord en instrumentation analytique puis en biotechnologie. [2]

L'histoire des cyclodextrines a commencé il y a plus d'un siècle. En 1891, A.Villiers rapporte l'obtention de 3g d'une substance cristalline, à partir de la digestion bactériologique de 1000g d'amidon. [3]

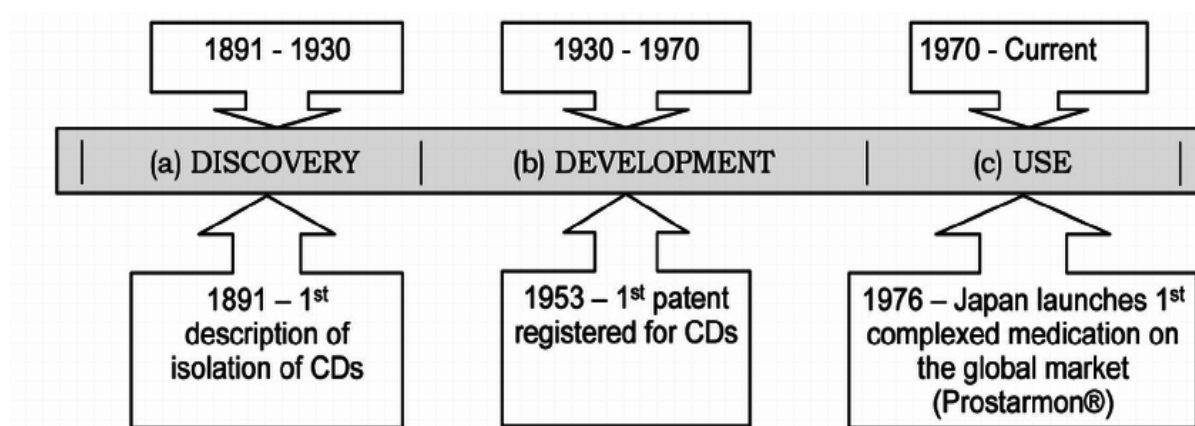
Selon d'autres auteurs, Villiers a probablement utilisé des cultures impures et les CD ont été produits par contamination de *Bacillus Mecerans*. La composition de la « Cellulosine » a été déterminée comme étant  $(CH_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$ . Elle n'avait pas de propriétés réductrices et était résistante à l'hydrolyse acide. [4]

En 1904, Schardinger isole la souche bactérienne *Bacillus Macerans* responsable de la formation de ces produits cristallins. En 1911, il distingue les 2 formes produites, désignées «  $\alpha$ -dextrin » et «  $\beta$ -dextrin » (les dextrines étant les produits de la dégradation partielle de l'amidon) grâce à la couleur de leurs complexes avec l'iode. [5]

Dans les années 1930, Freudenberg et ses collègues ont constaté que les dextrines cristallines de Schardinger ne contiennent que des liaisons  $\alpha$ -1 et 4-glycosidiques et sont construites à partir d'unités de maltose. En 1936, ils postulaient la structure cyclique de ces dextrines cristallines. En 1942, la structure de  $\alpha$ - et  $\beta$ -CD ont été déterminées par cristallographie aux rayons x. En 1948, il a été reconnu que les CD peuvent former des complexes d'inclusion. En 1953, Freudenberg, camer et plicinger ont obtenu un brevet utilisant la complexation de CD qui représentait l'application de CD dans des formulations de médicaments pour la protection contre l'oxydation, l'amélioration de la solubilité, la stabilisation de la substance volatile, etc. [4]

Il a été suivi par un examen en 1957, qui met l'accent sur la préparation, l'isolement et la séparation de ces molécules sur la base de la taille. Par la suite, on a découvert que ces molécules pouvaient non seulement former des complexes insolubles, mais aussi des complexes stœchiométriques en solution aqueuse diluée. La voie a donc été tracée pour l'utilisation de ces composés comme modèles enzymatiques. Cela a conduit à leur utilisation comme catalyseurs potentiels, à la fois dans les réactions enzymatiques et non enzymatiques. [6]

En 1970, la  $\beta$ -cyclodextrine n'était disponible qu'en tant que produit chimique fin rare à un prix d'environ 2000 dollars US le KG. Aujourd'hui, la production annuelle de  $\beta$ -cyclodextrine avoisine les 10000 tonnes et le prix du vrac a baissé à environ 5 dollars US le KG. [2]



**Figure I.2 :** Chronologie des événements pertinents dans l'histoire des cyclodextrines (CD).

### 1.3. Origine et nomenclature

Les cyclodextrines, parfois appelées dextrines de Schardinger, cycloamyloses ou cycloglucanes ; sont une série d'oligosaccharides produits par l'action de l'amylase de *Bacillus Macerans* sur l'amidon et les composés apparentés. Bien que les cyclodextrines aient été découvertes en 1891 par Villiers, la première description détaillée de leur préparation et de leur isolement a été faite par Schardinger.

Les cyclodextrines sont composées de liaisons  $\alpha$ -(1,4) d'un certain nombre d'unités D (+) -glucopyranose. Les cyclodextrines sont désignées par une lettre grecque pour désigner les nombres d'unités de glucose :  $\alpha$ - pour 6,  $\beta$ -pour 7,  $\gamma$ -pour 8 et ainsi de suite. Parfois, les  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -cyclodextrines sont appelées cyclohexaamylose, cycloheptaamylose et cyclooctaamylose. [6]

### 1.4. Structure de cyclodextrin

Ces molécules ont une forme torique tronconique. De façon très schématique, on peut représenter ces composés sous forme de godet, d'abat-jour (figure I.3), conséquence de la conformation chaise des résidus glucopyranoses et de leurs liaisons glucosidiques du type  $\alpha$ -1,4. La figure I.3 met bien en évidence la forme conique tronquée de la molécule de  $\beta$ -cyclodextrine ainsi que la répartition des différentes fonctions hydroxyles autour de la cavité. Les fonctions hydroxyles secondaires (position C2 et C3) bordent le côté large du cône tronqué, alors que les fonctions hydroxyles primaires (position C6) se situent sur le bord le plus étroit. Une rotation complète d'une unité glucose autour d'un axe C1-C4 est satiriquement impossible. La structure de la  $\beta$ -cyclodextrine est de ce fait relativement rigide. Les protons H3 et H5 sont toujours situés à l'intérieur du cône, alors que les protons H1, H2 et H4 sont toujours dirigés vers l'extérieur. Ainsi, alors que la paroi externe du tore possède un caractère hydrophile (trois fonctions OH par unité glucose), l'intérieur de la cavité, tapissé d'atomes d'oxygènes (liaisons glucosidiques), d'atomes de carbone (liaisons C-C) et d'atomes d'hydrogène (H3 et H5), présente une forte densité électronique, donc un caractère apolaire (base de Lewis). Signalons que les groupes hydroxyles primaires peuvent tourner légèrement de façon à bloquer l'accès au côté le plus étroit de la cavité alors que les hydroxyles secondaires sont dans une conformation bloquée. [7]

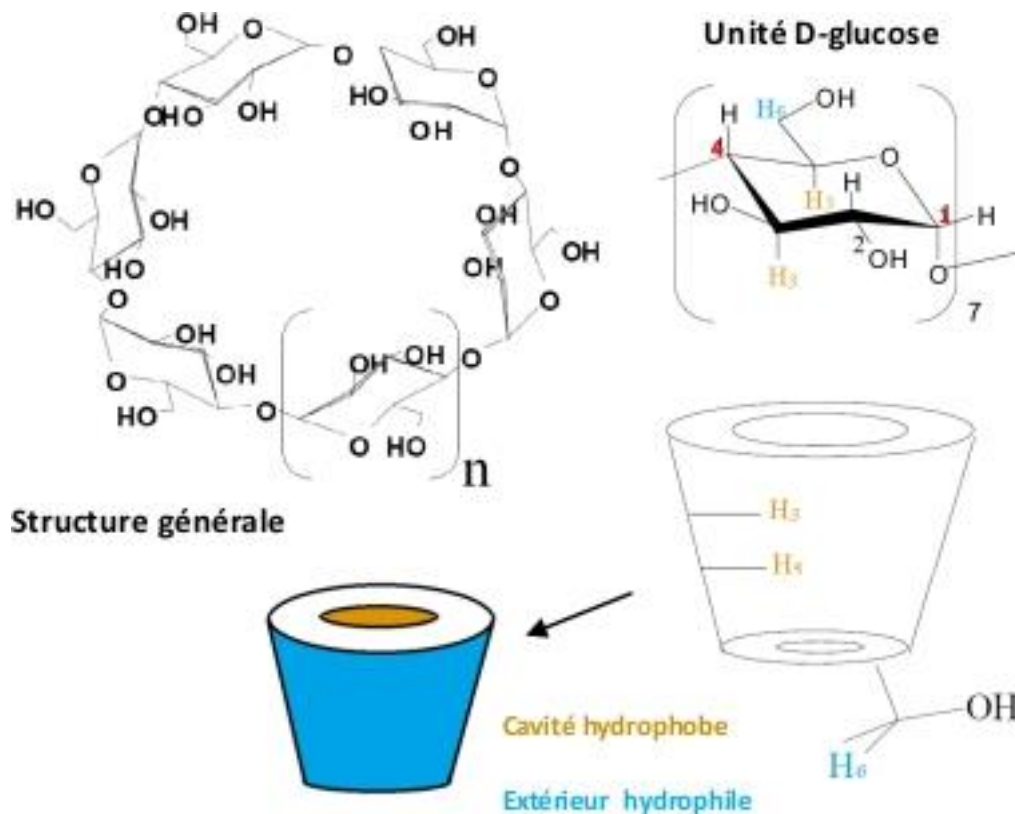
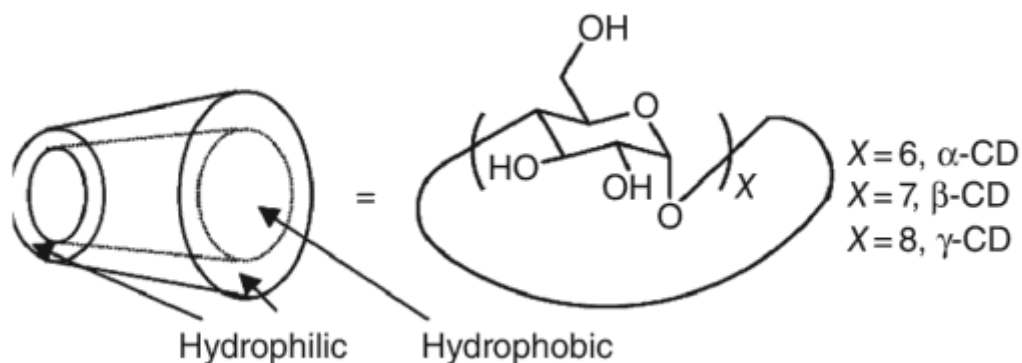


Figure I.3 : Structure des cyclodextrines

### 1.5. Propriétés de la cyclodextrine

Les cyclodextrines sont cristallines, homogènes, non hygroscopiques, non toxiques avec une forme tronquée et sont composées d'unités de glucopyranose. Elles sont classées en trois types courants :  $\alpha$ -cyclodextrine ( $\alpha$ -dextrine de Schardinger : cyclomaltohexaose, cyclohexagluane et cyclohexaamylose),  $\beta$ -cyclodextrine ( $\beta$ -dextrine de Schardinger : cyclomaltoheptaose, cycloheptagluane et cycloheptaamylose) et  $\gamma$ -cyclodextrine (Schardinger's  $\gamma$ -dextrine : cyclomaltooctaose, cyclooctagluane et cyclooctaamylose) et sont appelées cyclodextrines de première génération ou mères  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ -CD sont composés respectivement de six, sept et huit unités glycosyle liées en  $\alpha$ -(1-4). La  $\beta$ -cyclodextrine est la plus accessible. Prix le plus bas, et généralement le plus utile. Leurs principales propriétés sont données dans le tableau I.1.



**Figure I.4:** Diagramme schématique des cyclodextrines

**Tableau I.1:** Propriétés de la cyclodextrine

Propriétés	$\alpha$ -cyclodextrine	$\beta$ -cyclodextrine	$\gamma$ -cyclodextrine
Nombre d'unités de glucopyranose	6	7	8
Masse moléculaire (g/mol)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau à 25C (w/v)	14.5	1.85	23.2
Diamètre extérieur (Å)	14.7	15.3	17.5
Diamètre de la cavité (Å)	5.1	6.2	8.1
Hauteur de tore (Å)	7.8	7.8	7.8
Volume de la cavité (Å <sup>3</sup> )	174	262	427
Tension superficielle (MN/m)	71	71	71
Plage de température de fusion (°C)	255-260	255-265	240-245
Teneur en eau cristalline (en poids)	10.2	13-15	8-18
Molécules d'eau dans la cavité	6	11	17

Tous les groupes hydroxyle secondaires sont situés sur l'un des deux bords de l'anneau, tandis que tous les groupes hydroxyle primaires sont placés sur l'autre bord. Les liaisons h ont déterminé la rigidité des CD. Le  $\gamma$ -CD est non coplanaire et plus flexible ; donc, il est le plus soluble des trois CD. [8]

## 1.6. Application de la cyclodextrine

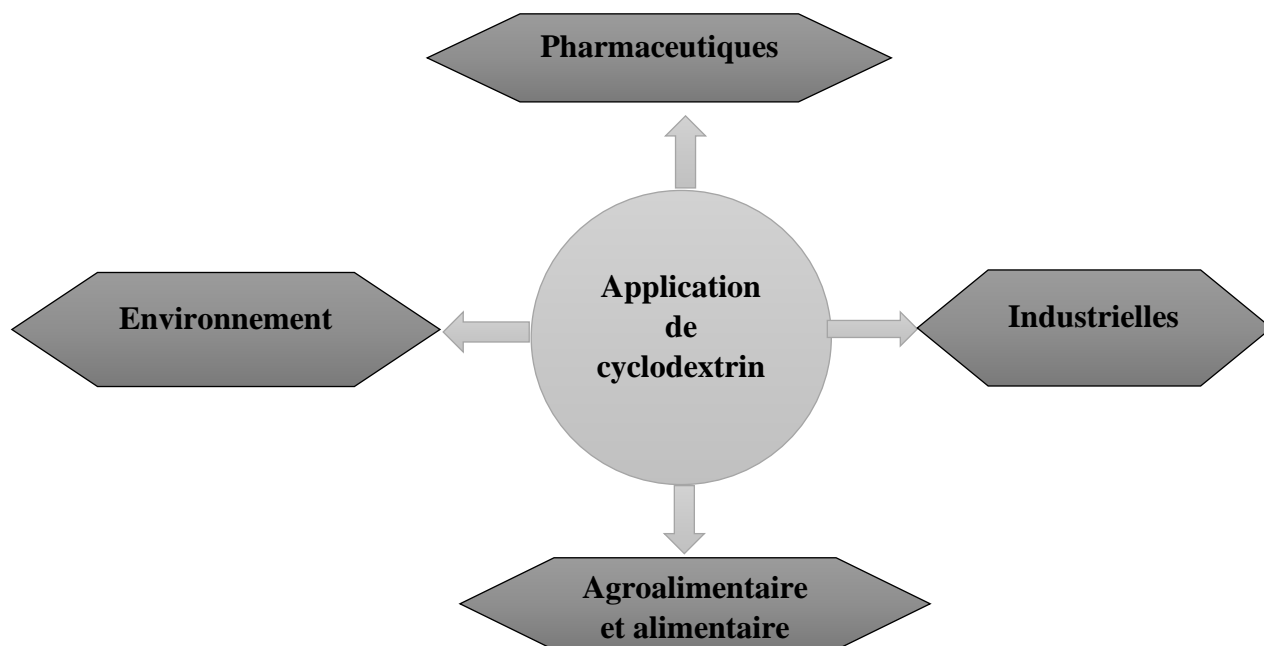


Figure I.5 : Applications des cyclodextrines

### 1.6.1. Domaine Pharmaceutiques

L'une des applications classiques des CD se situe dans le domaine pharmaceutique. Les industries pharmaceutiques ont toujours besoin de nouveaux auxiliaires de formulation, à la fois pour améliorer les propriétés physiques inadéquates de nouveaux principes actifs et pour reformuler des médicaments existants. Les cyclodextrines offrent des avantages significatifs par rapport aux aides à la formulation standard. [9]

Les Cyclodextrines (CD) peuvent être utilisées pour obtenir le suivant :

- Améliorer la solubilité ;
- Améliorer la biodisponibilité ;
- Améliorer la stabilité ;
- Convertit les liquides et les huiles en poudres fluides ;
- Réduit l'évaporation et stabilise les saveurs ;
- Réduit les odeurs et les goûts ;
- Déduire l'hémolyse ;

- Prévenir les incompatibilités de mélange. [10]

### **1.6.2. Domaine Environnement**

Les cyclodextrines peuvent jouer un rôle majeur dans les sciences de l'environnement en termes de solubilisation des contaminants organiques, d'enrichissement et d'élimination des polluants organiques et des métaux lourds du sol, de l'eau et de l'atmosphère (Gao et wang,1998), les CD sont également appliqués dans le traitement de l'eau pour augmenter l'action stabilisatrice, encapsulation et adsorption des contaminants (wu et fun.1998). En utilisant des cyclodextrines, des substances hautement toxiques peuvent être éliminées des effluents industriels par la formation d'un complexe d'inclusion dans la liqueur mère de l'insecticide trichlorfon, le trichlorfon non cristallisable peut être converti en un complexe 3-CD et en un seul traitement 90% de la matière toxique est éliminée (szetjli, 1989). Les eaux usées contenant des composés aromatiques inacceptables pour l'environnement tels que le phénol, le p-chlorphénol et le benzène après traitement avec du 3-CD ont des niveaux considérablement réduits de ces hydrocarbures aromatiques par rapport à leurs niveaux initiaux (Parrish, 1988). Les cyclodextrines sont utilisées pour laver les effluents gazeux des industries chimiques organiques (szetjli, 1989). Le phénomène d'amélioration de la solubilité des CD est utilisé pour tester l'assainissement des sols.

Un autre rôle important des CD dans la protection de l'environnement est son utilisation dans la formulation d'insecticides. Les CD sont utilisés dans la préparation d'un insecticide à partir d'extrait de graine de neem en formant un complexe d'inclusion soluble dans l'eau d'extrait de noyau de graine de neem contenant de l'azadirachtine-A dans une molécule porteuse de CD (subba et al.,2000). Les CD sont également utilisés dans la photodégradation des pesticides organophosphorés dans l'eau humique en catalysant les interactions des pesticides avec les radicaux réactifs générés par le photosensibilisateur humique et inclus dans la cyclodextrine (kamiya et al. 2001). [9]

### **1.6.3. Domaine Agroalimentaire et Alimentaire**

L'utilisation des complexes d'inclusion de cyclodextrines pour leur capacité à diminuer les effets nocifs des pesticides ont été largement rapportés. Les complexes utilisant la  $\beta$ -CD, ont suscité une attention particulière, du fait qu'ils peuvent, d'une part, stabiliser les pesticides, et d'autre part, améliorer leur persistance.

Les pesticides organophosphorés sont les plus employés et cela pour leur grande efficacité. Mais ils présentent un inconvénient, qui est, celui d'être très peu solubles. Pour cela l'inclusion de ce composé à l'intérieur de la  $\beta$ -CD augmente considérablement cette solubilité. Les avantages de la  $\beta$ -CD ne se limitent pas seulement à cela, d'autres études ont montré qu'elle pouvait augmenter la réactivité ainsi que la mobilité d'un nombre croissant de produits chimiques.

Dans l'industrie alimentaire, les cyclodextrines ont trouvé de nombreuses applications. Elles forment des complexes d'inclusion avec une variété de molécules comprenant des graisses, des arômes et des colorants. Elles sont utilisées pour supprimer et masquer les composants indésirables et pour protéger les arômes. Ces arômes naturels et artificiels sont des huiles ou des liquides volatils, et leur complexation avec des cyclodextrines fournit une alternative prometteuse aux technologies conventionnelles d'encapsulation pour leur protection. [11]

#### **1.6.4. Domaines industriels**

En raison de leurs remarquables capacités à complexer un large éventail de molécules, les CDs s'ouvrent un vaste champ d'applications industrielles. Si les premières applications étaient essentiellement à visée thérapeutique, dorénavant les CDs sont utilisés dans de nombreuses branches comme l'industrie pharmaceutique, agroalimentaire, cosmétique.

##### **1.6.4.1. Applications cosmétiques**

Les cyclodextrines sont encore employées dans les industries cosmétiques et parfumeries. Elles sont utilisées pour diminuer la volatilité des parfums et les reléguer instantanément en se reposant sur le phénomène de relargage contrôlé (Libération prolongée). Les principaux avantages des cyclodextrines dans ce secteur sont la stabilisation, le relargage, la protection et la livraison des arômes. [12]

#### **1.7. Toxicité**

Toutes les études de toxicité ont démontré que lorsque les cyclodextrines sont administrées par voie orale, elles sont pratiquement non toxiques en raison du manque d'absorption par le tractus gastro-intestinal. Cependant, les méthyl- $\beta$ -cyclodextrines lipophiles sont tensioactives et elles sont dans une certaine mesure (-10%) absorbées par le tractus gastro-intestinal et par conséquent des quantités limitées de ces dérivés de cyclodextrines lipophiles peuvent être incluses dans des formulations orales, et elles ne sont pas compatibles pour des

formulations parentérales. En raison de considérations d'ordre toxicologique les  $\beta$ -cyclodextrines ne peuvent pas être utilisées dans les formulations parentérales et l'utilisation de  $\alpha$ -cyclodextrine dans des formulations parentérales est très limitée même si elle se trouve déjà dans une formulation commercialisée. [2]

## **2. La molécule invitée : Propanil**

### **2.1. Introduction**

Les pesticides sont largement utilisés en agriculture et, par conséquent, ils sont dispersés à l'état de traces dans l'environnement, causant de graves problèmes de pollution dans l'atmosphère, les sols et eaux naturelles, qui peuvent de plus, comme les résidus de pesticides persistent dans l'environnement, ils peuvent être incorporés et bio-accumulé à travers la chaîne alimentaire, et devenir une source de préoccupation pour la santé humaine.

Par conséquent, il est très important de développer simple, des méthodes analytiques rapides, sensibles et précises, permettant de mesurer et surveiller ces résidus de pesticides, surtout dans les eaux naturelles.

Le propanil est un herbicide anilide de contact post-levée, est l'un des la plupart des pesticides appliqués, souvent en combinaison avec d'autres herbicides, pour protéger les rizières et améliorer les rendements céréaliers au Sénégal et de nombreux autres pays, ainsi que pour lutter contre les mauvaises herbes blé.

En raison de sa solubilité plutôt élevée dans l'eau, le propanil peut polluer les eaux environnementales, ou il est dégradé par des micro-organismes et est également connu pour causer effets toxicologiques aigus sur les organismes aquatiques. [13]

### **2.3. Définition de propanil**

Le propanil a été décrit pour la première fois en 1960 et a également été introduit cette année-là par Röhm and Haas Company. Il est utilisé comme herbicide dans les champs de riz ou de pommes de terre. [14]

Le propanil (N-(3,4-dichlorophényl) propanamide, ci-après PRP) est un contact post-émergence herbicide largement utilisé dans la culture du riz. Il agit comme un inhibiteur de la photosynthèse en bloquant les processus de transfert d'électrons impliqués dans la réduction du CO<sub>2</sub>, tuant les mauvaises herbes qui, contrairement au riz. [15]

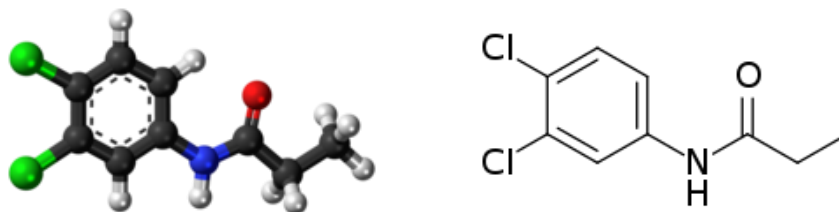


Figure I.6: Structure de propanil

## 2.4. Propriétés physiques et chimiques

La formule empirique pour le propanil est C, H, Cl, NO, et le poids moléculaire est de 218,09. Le propanil est un solide cristallin blanc avec un point de fusion de 92-93°C. La pression de vapeur est de  $9 \cdot 10^{-5}$  mm Hg à 60°C. Le produit technique est un solide cristallin brunâtre avec un point de fusion de 88-91°C. Le propanil est soluble dans l'éthanol, 54% à 25°C, et dans l'isophorone, 60% à 25°C. La solubilité dans l'eau à température ambiante est de 225 ppm. Le composé est stable dans les concentrés d'émulsion mais est hydrolysé en milieu acide et alcalin en 3,4-dichloroaniline et en acide propionique. [14]

## 2.5. Les utilisations de propanil

Le propanil est principalement utilisé comme herbicide pour contrôler les mauvaises herbes dans les cultures de riz, de coton, de canne à sucre, de maïs, de soja et d'autres cultures vivrières. Il est également utilisé pour contrôler les mauvaises herbes dans les vergers, les pâturages et les prairies.

Le propanil agit en inhibant la croissance des plantes en interférant avec la photosynthèse et en perturbant le métabolisme de la plante. Il est souvent utilisé en combinaison avec d'autres herbicides pour améliorer son efficacité.

Bien que le propanil soit un herbicide sélectif qui ne devrait affecter que les mauvaises herbes cibles, il peut également être nocif pour d'autres plantes et animaux s'il est utilisé de manière incorrecte ou excessive. Par conséquent, il est important de suivre les instructions d'utilisation et les réglementations en matière d'utilisation de produits chimiques agricoles pour minimiser les risques pour l'environnement et la santé publique. [16,17,18,19,20]

**Références bibliographiques**

- [1] Szente, L., & Szejtli, J. (2004). Cyclodextrins as food ingredients. *Trends in Food Science & Technology*, 15(3-4), 137-142
- [2] Loftsson, T., & Duchene, D. (2007). Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *International journal of pharmaceutics*, 329(1-2), 1-11.
- [3] E. Deunf, préparation, caractérisation et activation électrochimique de nouveaux complexes métallo-cyclodextrines, thèse de doctorat, université pierre et marie curie, 2010.
- [4] Jin, Z. Y. (2013). *Cyclodextrin chemistry: Preparation and application*. World Scientific.
- [5] Jacquet, R. (2006). *Cyclodextrines hydrophiles: caractérisation et étude de leurs propriétés énanti sélective et complexante. Utilisation de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse (Doctoral dissertation, Université d'Orléans)*.
- [6] Bender, M. L., & komiyama, M. (2012). *Cyclodextrin chemistry (vol. 6)*. Springer science & Business media.
- [7] Djebnoune, F. (2012). *Etude théorique des complexes d'inclusion Edaravone/  $\beta$ -cyclodextrine par la mécanique quantique basée sur les méthodes PM3 et ONIOM (magister, université 08 mai 1945 Guelma)*
- [8] Amiri, S., & Amiri, S. (2017). *Cyclodextrins: properties and industrial applications*. John Wiley & Sons.
- [9] Singh, M., Sharma, R., & Banerjee, U. C. (2002). Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnology advances*, 20(5-6), 341-359.
- [10] Davis, M. E., & Brewster, M. E. (2004). Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nature reviews Drug discovery*, 3(12), 1023-1035.
- [11] Abdelaali, M. O. K. H. T. A. R. I. (2018). *Approche computationnelle de : l'étude des processus d'inclusion de Thymol avec la  $\beta$ -cyclodextrine*
- [12] Khawla, K. H. M. B. K. (2022). *Système hybride à base de principe actif/en  $\beta$ -cyclodextrine/en argile pour amélioration de la stabilité du Captopril et la solubilité de HCTZ (Doctoral dissertation, UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA)*.

[13] Mbaye, O. M. A., Seye, M. G., Coly, A., Tine, A., Oturan, M. A., Oturan, N., & Aaron, J. J. (2013). Photo-induced fluorescence properties of the propanil herbicide and analytical usefulness. *Microchemical Journal*, 110, 579-586.

[14] Laws Jr, E. R. (2013). *Classes of pesticides*. Elsevier.

[15] Carena, L., Minella, M., Barsotti, F., Brigante, M., Milan, M., Ferrero, A., ... & Vione, D. (2017). Phototransformation of the herbicide propanil in paddy field water. *Environmental Science & Technology*, 51(5), 2695-2704.

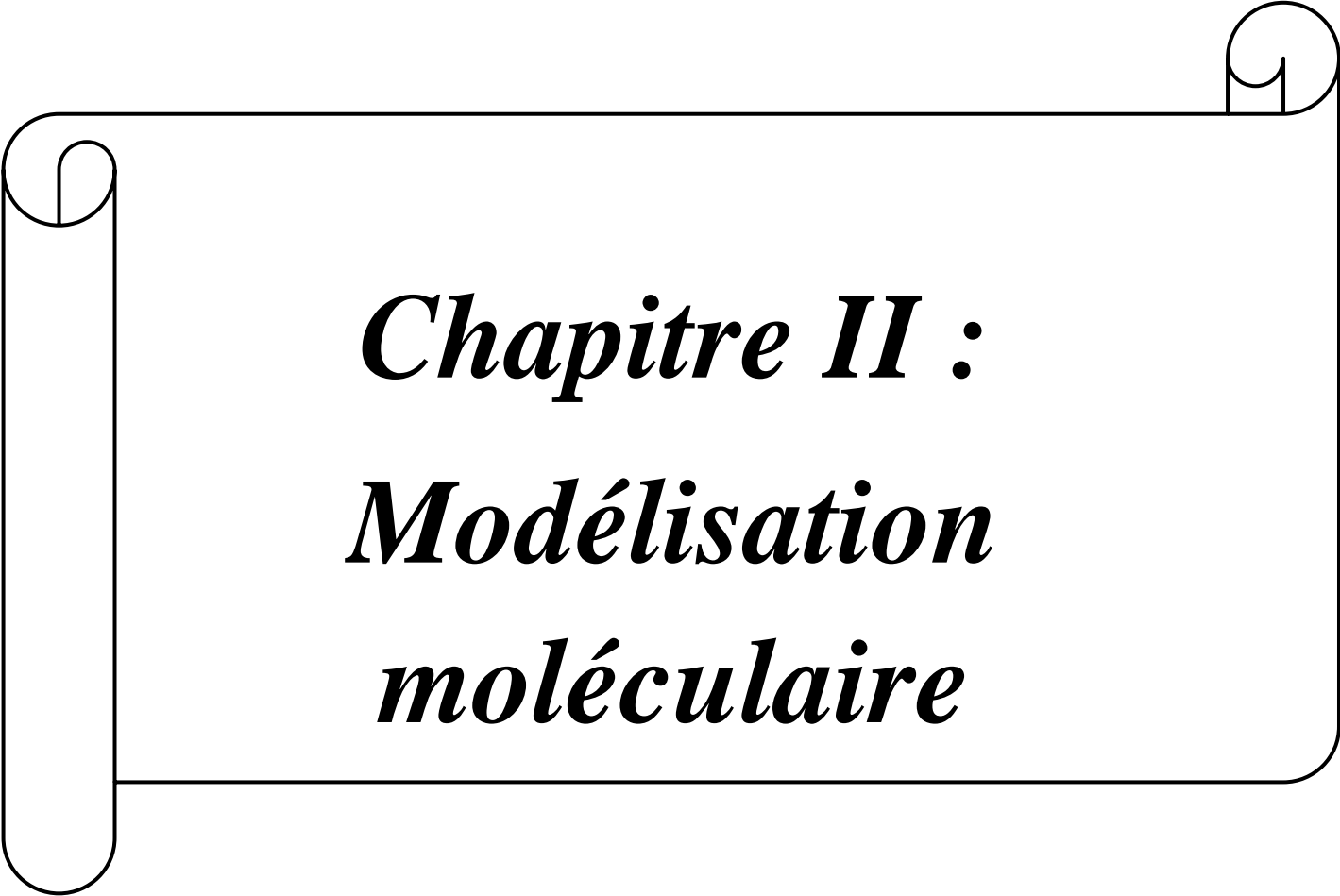
[16] Tachibana, S., et al. (1991). Environmental Behavior of Propanil: A Review. *Journal of Pesticide Science*, 16(4), 375-383. Doi : 10.1584/jpestics.16.375

[17] Mandal, K., et al. (2018). Assessment of Propanil Residue Levels in Rice Grains and Its Exposure Risk through Diet in West Bengal, India. *Environmental Monitoring and Assessment*, 190(4), 1-11. Doi : 10.1007/s10661-018-6560-1

[18] Young, B.G., et al. (2007). Propanil Interaction with Soil and Rice (*Oryza sativa*) Responses. *Weed Science*, 55(3), 297-305. Doi : 10.1614/WS-06-123.1

[19] Sanchis, J., et al. (2015). Propanil in Agricultural Soils: Occurrence, Behavior, and Environmental Implications. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 45(6), 607-637. Doi : 10.1080/10643389.2013.862620

[20] Schimmel, S.C., et al. (2018). Toxicity and Environmental Behavior of the Herbicide Propanil and Its Metabolites. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 48(7), 675-708. Doi : 10.1080/10643389.2018.1440670



***Chapitre II :***  
***Modélisation***  
***moléculaire***

**II.1. Introduction**

La modélisation moléculaire est axée sur l'application des lois fondamentales de la physique et la chimie à l'étude des molécules. Le but ultime est de créer des modèles et des simulations, qui peuvent aider en prédisant, rationalisant et estimant les propriétés des molécules et leurs interactions.

Aujourd'hui, les techniques de calcul effectuées par de puissants ordinateurs ont révolutionné la modélisation moléculaire à la mesure que la plupart des calculs ne pouvaient être effectués sans l'utilisation d'un ordinateur.

Il permet aux chimistes d'étudier les phénomènes chimiques en exécutant des calculs sur ordinateurs plutôt qu'en examinant expérimentalement les réactions et les composés. Quelques méthodes peuvent être utilisées pour modéliser non seulement des molécules stables, mais aussi des molécules à vie courte. Des intermédiaires instables et même des états de transition. De cette façon, ils peuvent fournir des informations sur les molécules et les réactions, impossibles à obtenir par observations. [1]

Les techniques informatiques en chimie avancée imitent les systèmes atomistiques pour étudier mathématiquement leur comportement et leurs propriétés. C'est une approche théorique de simplification des modèles graphique qui a longtemps inspiré les graphiques moléculaires dans les ouvrages publiés, les livres et, plus récemment, sur les ordinateurs. En d'autres termes, la modélisation moléculaire a révolutionné la compréhension de la chimie visuellement et quantitativement.

La modélisation moléculaire est utilisée comme outil de calcul pour interprètes, élucider et étudier les phénomènes existants et nouveaux dans plusieurs domaines de la chimie tels que la détermination de la structure moléculaire par spectroscopie RMN, la catalyse, la biométrie, la mutagenèse des protéines et études d'interaction nucléotides/protéines, 5,6. Il a changé le visage des produits pharmaceutiques en contribuant à l'étude de conception de médicaments et par conséquent, en créant des opportunités incroyables pour la recherche thérapeutique avancée dans les études de médicament-médicament ainsi que de médicament-organisme vivant interactions au niveau moléculaire. [2]

**II.2. Modélisation moléculaire**

La modélisation moléculaire est un terme générique utilisé pour désigner pratiquement tout ce qui est fait pour représenter, décrire ou évaluer tout aspect des propriétés ou de la structure d'une molécule qui nécessite l'utilisation d'un ordinateur. [3]

La modélisation moléculaire est un ensemble de techniques informatiques basées sur des méthodes de chimie théorique et des données expérimentales qui peuvent être utilisées soit pour analyser des molécules et des systèmes moléculaires, soit pour prédire des propriétés moléculaires, chimiques et biochimiques. Il sert de passerelle entre la théorie et l'expérience pour :

1. Extraire les résultats pour un modèle particulier.
3. Comparez les prédictions théoriques du modèle.
4. Aider à comprendre et à interpréter les observations expérimentales.
5. Corrélation entre les détails microscopiques au niveau atomique et moléculaire et les propriétés macroscopiques.
6. Fournir des informations non disponibles à partir d'expériences réelles.

La modélisation moléculaire consiste en la construction de modèles tridimensionnels à partir des données. Elle trouve sa raison d'être d'une part dans les limites expérimentales des méthodes de détermination de la structure des protéines et d'autre part dans l'impossibilité actuelle de prédire de la structure 3D à partir des seules informations de séquence. De plus, il permet d'étudier les changements de conformations liés aux mutations des structures 3D expérimentales.

La modélisation moléculaire est une application de méthodes théoriques et de méthodes informatiques pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique. Ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables. [4]

### II.3. Méthodes de la modélisation moléculaire

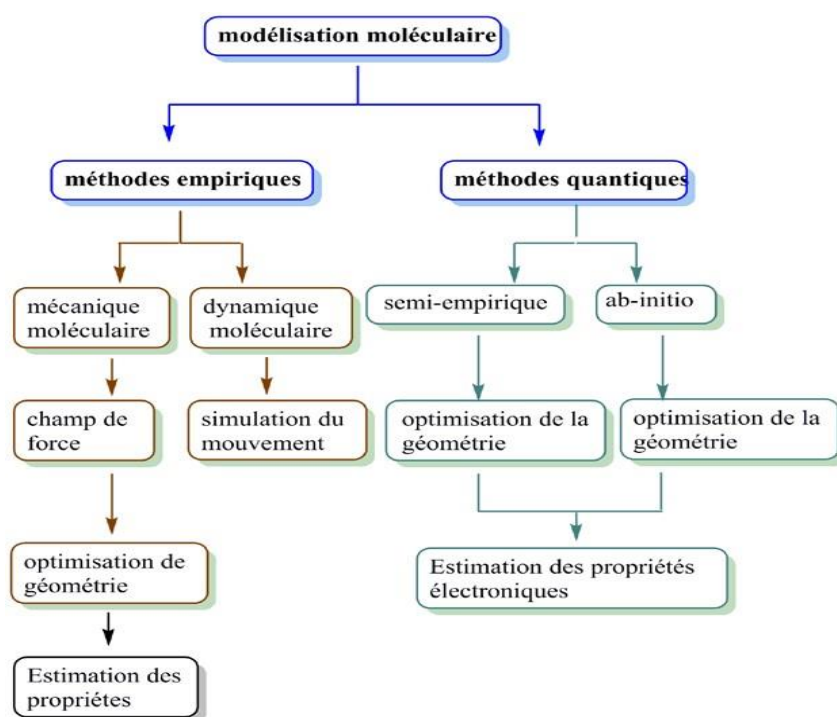
La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab initio ou semi-empirique, ...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée.

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [5]

Les méthodes quantiques.

La dynamique moléculaire.

La mécanique moléculaire.



**Figure II.1 :** Schéma général des différentes méthodes et étapes d'une modélisation moléculaire.

### II.3.1. Mécanique quantique

« Règles de quantification » et de la mécanique classique restait peu satisfaisant. W. Heisenberg et E. Schrödinger, indépendamment, ont en 1925 formulé deux théories quantiques plus systématiques, en apparence différentes mais qui se sont révélées équivalentes.

Sur cette base, grâce aux efforts de ces deux savants, de P. Dirac, J. Von Neumann, N. Bohr, M. Born et d'autres, une nouvelle mécanique a été créée : la mécanique quantique. [6]

La mécanique quantique décrit la matière comme un ensemble de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons, eux-mêmes décrits explicitement par leur probabilité de présence en un point et représentés par des fonctions d'onde. En d'autres termes, en appliquant les lois de la mécanique ondulatoire aux électrons, elle permet de déterminer l'état électronique d'un système d'atomes, mais aussi l'ensemble de ses propriétés observables (structurales : géométries, angles, longueurs... ; énergétiques : énergies de liaison, d'excitation... ; spectroscopiques : fréquences de vibration, spectres UV-visible, IR et microonde... ; électroniques, magnétiques et réactionnelles : barrières d'activation...). [7]

#### II.3.1.1. La base de la chimie quantique

La chimie quantique applique les principes de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour tenter de résoudre l'équation de Schrödinger. [8] distinguons trois approches :

**Les méthodes ab initio** : elles visent à résolution de l'équation électronique de Schrödinger pour déterminer la fonction d'onde approchée du système étudié ;

**La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)** : elle recherche la densité électronique la plus proche possible en partant du principe que la densité électronique d'un système d'électron détermine toutes les propriétés de ce système ;

**Les méthodes semi-empirique** : elles sont une simplification des méthodes ab initio et sont paramétrées de façon à reproduire des résultats expérimentaux. Les méthodes semi-empiriques sont surtout utilisées pour des systèmes moléculaires de très grande dimension ou pour une première optimisation de structures moléculaires. Les bases du calcul quantique ont été posées en 1925 par Heisenberg, Born et Jordan, puis finalisées en 1926 par Schrödinger et

sa fameuse équation (1), dont le formalisme permet de décrire rigoureusement la nature microscopique de la matière. [7]

### II.3.1.2. L'équation de Schrödinger

A la base, les méthodes de la chimie quantique, fondées sur les principes de la mécanique quantique, visent généralement la détermination de la fonction d'onde du système polyélectronique considéré, atome ou molécule, en résolvant l'équation de Schrödinger correspondante.

Pour un système donné, dans un état stationnaire, c'est-à-dire d'énergie constante, elle prend la forme de l'équation aux valeurs propres suivante :

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

$E$  : énergie de l'état stationnaire. [9]

$\hat{H}$  est l'opérateur hamiltonien non relativiste du système.

$\Psi$  est la fonction d'onde du système.

Cette équation ne peut être rigoureusement résolue que pour les systèmes mono-électroniques. La description de systèmes plus complexes nécessite la mise en œuvre d'un certain nombre d'approximations. [10]

L'hamiltonien peut s'écrire sous la forme (2) :

$$\hat{H} = T_N + T_e + V_{e,e} + V_{e,N} + V_{N,N} \dots\dots\dots (2)$$

Où  $T_N$  et  $T_e$  sont les opérateurs énergie cinétique respectivement des noyaux et des électrons explicites par les équations (3) :

$$T_N = - \sum_A^M \frac{\hbar^2}{2m_A} \nabla^2 \dots\dots\dots (3)$$

$$T_e = - \sum_i^N \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2 \dots\dots\dots (4)$$

$V_{e,e}$ ,  $V_{e,N}$  et  $V_{N,N}$ , décrits par les relations (5, 6,7) sont les opérateurs énergie potentielle (termes d'interactions coulombiennes) électron-électron, électron-noyau et noyau-noyau :

$$V_{e,e} = \sum_i^N \sum_{j>i}^N \frac{e^2}{|r_j - r_i|} \dots\dots\dots (5)$$

$$V_{e,N} = - \sum_A^M \sum_i^N \frac{Z_A e^2}{|r_i - R_A|} \dots\dots\dots (6)$$

$$V_{N,N} = - \sum_A^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B e^2}{|R_B - R_A|} \dots\dots\dots (7)$$

La résolution de l'équation peut, en toute rigueur, décrire parfaitement la matière dans toute sa complexité. Cette équation extrêmement complexe a pour première application la molécule de dihydrogène en 1927, menée pareillement par Heitler et London d'une part, et Condon d'autre part. Ces premiers calculs laissent alors entrevoir l'impossibilité d'une résolution analytique exacte pour des systèmes plus complexes et donc la nécessité d'établir des modèles et des approximations.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont multiples. On peut citer entre autres :

- Structures et énergies moléculaires
- Energies et structures des états de transition
- Fréquences de vibration, spectres IR et Raman
- Propriétés thermochimiques
- Energies de liaison
- Chemins réactionnels
- Orbitales moléculaires
- Charges atomiques
- Moments multipolaires
- Déplacements chimiques RMN et susceptibilités magnétiques
- Affinités électroniques et potentiels d'ionisation
- Polarisabilités et hyperpolarisabilités
- Potentiels électrostatiques et densités électroniques
- Etc. [11]

### II.3.1.3. L'approximation de Born-Oppenheimer

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (1) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde  $\Psi$ . Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux. [12]

Nous poserons :

$$H^{el} = T_e + V_{eN} + V_{ee} \dots \dots \dots (8)$$

Cette opération qui porte le nom d'hamiltonien électrons rassemble toutes les contributions électroniques à l'énergie totale de la molécule.

On peut définir de même un opérateur  $H'$  par :

$$H' = H_{el} + V_{NN} \dots \dots \dots (9)$$

Ce serait l'hamiltonien d'une molécule dès la quelles les noyaux seraient fixe (donc sans énergie émetique) et il suffit de résoudre :

$$H_{el} \psi_{el} = E_{el} \psi_{el} \dots \dots \dots (10)$$

On a alors :

$$H' \psi = (E_{el} + V_{NN}) \psi \dots \dots \dots (11)$$

L'énergie totale est obtenue en ajoutant à  $E$  et le terme  $V_{NN}$  de répulsion nucléaire. [13]

### II.3.1.4. Méthode de Hückel

La méthode de Huckel ou méthode d'orbitales moléculaires de Huckel (HMO pour Huckel molecular orbital method), proposée par Erich Huckel en 1930, est une méthode de combinaison linéaire d'orbitales atomiques (CLOA) qui sert à déterminer les énergies des orbitales moléculaires des électrons  $\pi$  dans les systèmes d'hydrocarbures conjugués. Elle constitue la base théorique de la règle de Huckel. Cette méthode étendue, développée par Roald Hoffmann a été plus tard amplement étendue à des molécules conjuguées contenant des atomes autres que le carbone, dénommés dans ce contexte des hétéroatomes.

C'est une méthode qui constitue un excellent outil pédagogique pour l'introduction à la chimie théorique. [14]

### II.3.1.5. Méthodes de champ auto-cohérent : (self consistent Field, SCF)

Ces méthodes reposent sur des calculs basés sur les électrons  $\sigma$ . On distingue deux variantes, suivant la manière dont les termes d'énergie électroniques sont calculés. [15]

#### II.3.1.5.1. Les méthodes ab-initio

Les méthodes ab-initio sont des méthodes non empiriques, il n'y'a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OMCLOA (combinaison linéaire d'orbitales atomiques). Dans les méthodes ab-initio, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement. Le mouvement des noyaux est déterminé par les forces générées lors de la réalisation de l'équilibre entre le système d'électrons et une distribution de noyaux donnée, cela représente l'élément majeur qui permet une étude ab-initio. [16]

Les méthodes ab-initio se divisent en deux sous familles : les méthodes Hartree-Fock (HF, RHF, UHF, ROHF) (Hartree, 1928 ; Fock, 1930), et les méthodes post Hartree-fock, (MPn, CAS, ...) (Moller, 1934). La principale différence entre ces deux méthodes est que les interactions électroniques sont négligées dans les méthodes HF et réintroduites dans les méthodes post HF. Ces méthodes ne peuvent être appliquées qu'à des systèmes de quelques dizaines d'atomes pour les méthodes HF et d'une dizaine d'atomes seulement pour les méthodes post HF. [17]

#### a. La méthode Hartree-Fock (HF)

Malgré l'approximation de Born Oppenheimer, une solution exacte l'équation de Schrödinger n'est pas trouvable pour des systèmes contenant 2 électrons ou plus. D'autres approximations sont nécessaires. La théorie d'Hartree-fock (HF) est basée sur le principe variationnel qui postule que si  $E_1$  est l'énergie de l'état fondamental d'un système, alors pour toutes les fonctions d'onde possibles du système la valeur moyenne de l'énergie est supérieure ou égale à  $E_1$ .

Une solution approximative de l'équation de Schrödinger est alors obtenue en cherchant la fonction d'onde qui minimise la valeur moyenne de l'énergie. Dans le cadre de la théorie

d'Hartree-Fock on fait appel à une approximation spécifique aux systèmes multiélectroniques : l'approximation du champ auto cohérent (SCF). Elle consiste à considérer que chaque électron se déplace dans le champ moyen des autres. En conséquence, la fonction d'onde peut être écrite comme un produit de fonctions mono-électroniques appelées orbitales moléculaire (OM).

$$\Psi_{el}(\vec{r}) = \Psi_1(\vec{r}_1)\Psi_2(\vec{r}_2)\dots\Psi_n(\vec{r}_n) \dots\dots\dots (12)$$

Les fonctions d'ondes mono-électroniques  $\Psi_i$  sont les solutions de l'équation :

$$\hat{H}\Psi_1 = E_i\Psi_i \dots\dots\dots (13)$$

Où  $\hat{H}$  joue le rôle d'un hamiltonien monoélectronique effectif (opérateur de Fock) dont la forme est issue de l'application du principe variationnel. Dans les cas d'une molécule à couches électroniques complètes, chaque orbitale est doublement occupée. [18]

### b. Limites de la méthode de Hartree-Fock

Si l'on considère que chaque électron se déplace dans un champ moyen créé par les autres, cela revient à négliger les corrélations entre les mouvements des électrons. Cet inconvénient provoque dans la plupart des cas des erreurs non négligeables dans le calcul d'énergie. [14]

### II.3.1.5.2. Méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger de dispositifs à plusieurs électrons. Contrairement aux méthodes ab initio, les méthodes semi-empiriques utilisent des données ajustées sur des résultats expérimentaux pour simplifier les calculs. La longueur et la difficulté des calculs est en grande partie due aux intégrales bioélectroniques qui apparaissent aux cours du processus de résolution.

Les particularités des méthodes semi-empiriques sont :

Seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs (cette approximation se base sur le fait que ce sont les électrons de valence qui interviennent dans les liaisons chimiques et définissent donc les propriétés du système).

Un grand nombre d'intégrales bioélectroniques sont négligées (celles à 3 et 4 centres dont la valeur et souvent voisine de zéro).

Les intégrales restantes sont remplacées par des paramètres empiriques. [19]

L'avantage des calculs semi-empiriques est qu'ils sont donc plus rapides que les autres méthodes quantiques. Leur inconvénient réside dans le fait qu'elles sont soumises à de nombreuses approximations. En fait, peu de propriétés peuvent être prédites de manière fiable, en particulier, pour des molécules de structures trop éloignées de celles utilisées pour la paramétrisation des méthodes. En général, celle-ci est réalisée afin de reproduire différentes propriétés : géométries, énergies de formation, ou encore énergies de réaction, moments dipolaires, potentiels d'ionisation voire des propriétés spécifiques telles que des spectres électroniques ou des déplacements chimiques RMN. [20]

- **La méthode AM1** : La méthode Austin Model est la seconde théorie semi empirique présentée par le groupe Dewar (1985). Elle a été conçue dans le but d'éliminer les problèmes liés à la surestimation des interactions des répulsions entre les électrons lors des calculs MNDO. L'utilisation des fonctions gaussiennes pour la répulsion et l'attraction était la base de la modification des termes cœur-cœur.
- **La méthode PM6** : C'est la cinquième méthode du groupe James J P Stewart après, MNDO, AM1, PM3 et SAM1 (Les méthodes PM4 et PM5 n'ont pas été publiées). La PM6 a permis de paramétriser plus de 70 éléments, c'est donc une méthode plus complète. Malgré la difficulté apparente des méthodes semi-empiriques il y a seulement trois sources d'erreurs possibles :
  - Les données de référence peuvent être inexactes ou inadéquates.
  - Le set d'approximation peut inclure des prétentions peu réalistes ou inflexibles.
  - Le processus de paramétrisation peut être incomplet. [21]
- **CNDO** : (Complete Neglected of Differential Overlap) Première méthode semi-empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Cette méthode repose sur des hypothèses simplificatrices beaucoup plus sévères. Elle tire son nom du fait que toutes les intégrales bioélectroniques qui dépendent du recouvrement et densités de charge entre des atomes différents sont nulles.
- **MNDO** : (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977, Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques

sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.

- **PM3** : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1. [22]
- **PM6-D3** : La méthode PM6-D3 est une méthode de calcul semi-empirique utilisée en chimie computationnelle pour prédire les propriétés moléculaires et les interactions moléculaires. Cette méthode combine la méthode de calcul PM6, qui est une approximation semi-empirique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité, avec des corrections de dispersion de type DFT-D3.

PM6 est une méthode semi-empirique développée pour les calculs rapides et approximatifs des structures moléculaires et des énergies. Elle utilise une approximation simplifiée du formalisme quantique, en se basant sur des paramètres empiriques obtenus à partir de données expérimentales et théoriques. D3, quant à lui, fait référence à une correction de dispersion développée par Stefan Grimme. Cette correction est utilisée pour tenir compte des interactions de dispersion (ou forces de van der Waals) entre les atomes, qui jouent un rôle important dans les propriétés structurales et les interactions moléculaires. En combinant PM6 avec la correction D3, la méthode PM6-D3 cherche à améliorer la prédiction des énergies d'interaction et des géométries moléculaires, notamment dans les systèmes impliquant des interactions de dispersion significatives.

Il convient de noter que la méthode PM6-D3 est une méthode semi-empirique et qu'elle est moins précise que les méthodes de calcul *ab initio* plus avancées. Elle est généralement utilisée pour des calculs rapides et préliminaires, ou lorsque des systèmes moléculaires de grande taille sont impliqués.

Il est important de choisir la méthode de calcul appropriée en fonction des besoins spécifiques de l'étude et de la précision requise. Des méthodes plus avancées, telles que la DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) ou la théorie des perturbations de second ordre (MP2), peuvent être utilisées pour des calculs plus précis et plus rigoureux. [23,24,25,26,27,28]

### II.3.2. Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire est une expérience numérique dans laquelle un échantillon prépare dans un état initial, évolue au cours du temps en fonction de contraintes externes

(température, pression, etc. ...). Au cours de l'évolution du système, la dynamique moléculaire suit la progression d'une observable. La moyenne de l'observable est calculée une fois que le système est stabilisé. Les moyennes ainsi obtenues par dynamique moléculaire sont des moyennes temporelles et selon le principe d'ergodicité elles sont identiques aux moyennes d'ensemble obtenues par Monte Carlo. Dans la dynamique moléculaire, l'évolution du système s'effectue suivant les lois de la mécanique classique. A chaque pas de simulation, les forces appliquées sur chaque particule sont calculées. Ensuite, les particules sont déplacées sur un intervalle de temps  $\delta t$  très petit par rapport à la durée totale de l'évolution du système. Cette durée est typiquement de l'ordre de 1-2 fs. Soulignons qu'une telle simulation peut s'étendre de quelques centaines de picosecondes à quelques dizaines de nanosecondes pour les systèmes complexes.

L'avantage de la dynamique moléculaire réside dans le fait qu'elle est capable de calculer les propriétés dynamiques du système comme la viscosité ou les coefficients de diffusion. Ces grandeurs ne sont pas accessibles par la méthode de Monte Carlo. La dynamique moléculaire est aussi capable de donner des informations sur la façon dont le système atteint l'équilibre grâce à la dynamique moléculaire hors équilibre. [28]

### II.3.2.1. Applications de la dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire peut maintenant être appliquée en routine dans l'étude d'un large éventail de dynamiques propriétés et processus par des chercheurs dans de nombreux domaines, dont la biochimie structurale, biophysique, enzymologie, biologie moléculaire, chimie pharmaceutique et biotechnologie. En utilisant simulations MD, on est capable d'étudier les propriétés thermodynamiques et dépendant du temps (c'est-à-dire cinétique) phénomènes. Cela permet de développer une compréhension des différents aspects dynamiques de Structure, reconnaissance et fonction biomoléculaires. Cependant, lorsqu'il est utilisé seul, le MD a un effet limité utilitaire. Une trajectoire MD (c'est-à-dire la progression de la structure simulée par rapport au temps) généralement fournit des données uniquement au niveau des positions atomiques, des vitesses et des énergies ponctuelles. Obtenir les propriétés macroscopiques auxquelles on s'intéresse habituellement nécessite l'application de la mécanique, qui relie simulations microscopiques et observables macroscopiques. [29]

### II.3.3. La Mécanique moléculaire (MM)

La mécanique moléculaire est apparue en 1930, mais s'est développée à partir des années 1960, avec les progrès d'accessibilité et de performance des ordinateurs. Elle permet de déterminer l'énergie d'une molécule en fonction de ses coordonnées atomiques et de chercher des minima de l'énergie correspondant à des conformères stables. Les méthodes de la mécanique moléculaire permettent le calcul de propriétés structurales et thermodynamiques de systèmes moléculaires comportant jusqu'à plusieurs milliers d'atomes. Les électrons n'y sont pas traités explicitement comme dans un calcul de mécanique quantique, mais les atomes y sont représentés par des masses ponctuelles chargées reliées les unes aux autres par des ressorts. Contrairement à la mécanique quantique, l'énergie des systèmes moléculaires ne provient pas de la résolution de l'équation de Schrödinger, mais elle est basée sur les lois de la mécanique classique (newtonienne) et l'utilisation d'un champ de force empirique dont les constantes décrivent les interactions entre atomes liés et non liés, obtenues par étalonnage de résultats expérimentaux. 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 :

$$E = \underbrace{E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dièdre}}}_{E_{\text{intramoléculaire}}} + \underbrace{E_{\text{van der waals}} + E_{\text{électrostatique}}}_{E_{\text{intermoléculaire}}} \dots\dots\dots (14)$$

Les variables du calcul sont les coordonnées internes du système : longueurs de liaisons, angles de valence, angles dièdres, ainsi que les distances entre atomes non liés dont les interactions sont représentées par un potentiel de Van der Waals et un potentiel électrostatique le plus souvent de type Coulombien. Habituellement, on distingue dans l'équation de l'énergie du champ de force les termes intramoléculaires concernant les atomes liés chimiquement (liaisons, angle, dièdres etc.) des termes intermoléculaires concernant les interactions entre les atomes non liés chimiquement (électrostatiques, van der Waals, etc.).

Depuis les années 1970, de nombreux champs de force ont été développés et commercialisés, certains sont calibrés pour reproduire les propriétés de systèmes biologiques (CHARMM, AMBER, CVFF, .....), d'autres sont adaptés à de petites molécules organiques en phase condensée (OPLS, MM+, MM2, MM3, MM4...). Les champs de force diffèrent notamment par la fonction mathématique et les paramètres. [30]

### II.3.3.1. Champ de force

On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire. Il exprime réellement à la moyenne des interactions électroniques entre les atomes. Il permet d'accéder à l'hyper surface énergétique d'une molécule en établissant un lien entre les déformations structurales du système et son énergie potentielle. Il désigne à la fois l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle) et les paramètres qui la composent.

Les champs de force en mécanique moléculaire peuvent être groupés en trois classes principales :

- Champ de force contenant uniquement les termes harmoniques.
- Champ de force utilisant les termes d'ordre supérieur.
- Champ de force suggérés par Allinger et col.

Ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.

Les différents champs de force en mécanique moléculaire ;

- **MM2/MM3/MM4** : (molecular mechanics) est le premier champ de force développé par Allinger et Col.
- **OPLS** : optimized potentials for liquid simulations (optimized potential for liquid simulation), basé sur certains paramètres de AMBER, est plutôt utilisée pour les composés organiques. Il est développé par le groupe de Jorgensen.
- **CHARM (bio+)** : (chemistry at HARvard Macromolecular mechanics) développé par Karplus et Col.
- **AMOEBA** (Atomic Multipole Optimized Energetics for Biomolecular Applications), champ de force polarisable basée sur des multipôles atomiques.
- **UFF** (Universal Force Field), implantée dans le programme Gaussien 03 et développé par Goddard et collaborateurs.
- **AMBER**: (Assisted Model Building with Energy Refinement) été écrit par KOLLMAN. [31]

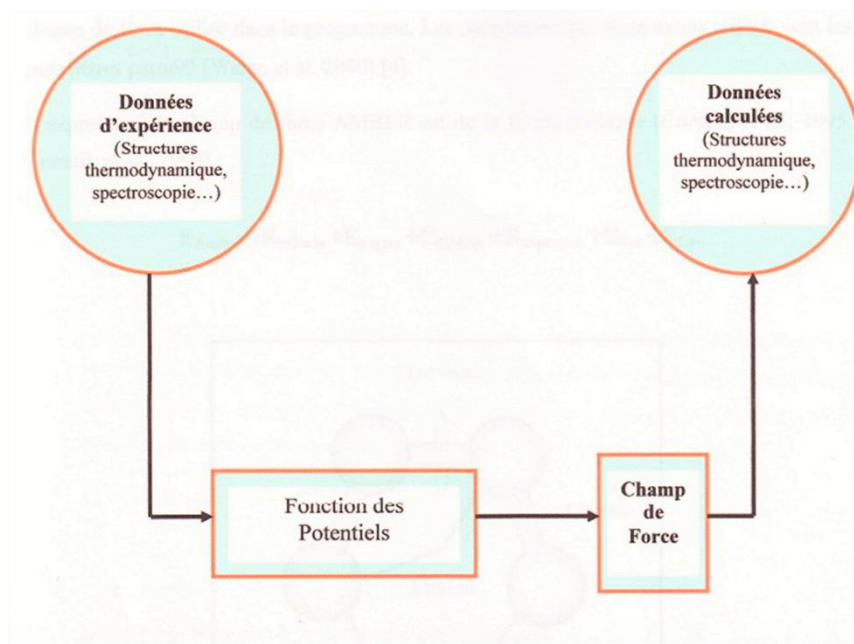
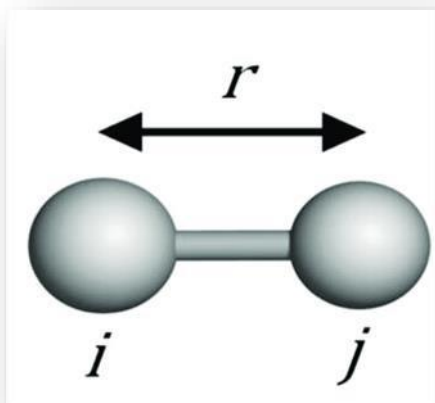


Figure II.2 : Mécanisme du champ de force.

### II.3.3.2. Les énergies inter et intramoléculaires

- **Energie d'élongation**

Définit l'énergie mise en jeu par les variations de la longueur  $r$  des liaisons après extension et compression de ressort, à partir de leurs valeurs d'équilibre (Figure II.3). La variation d'énergie potentielle résultante de l'élongation des liaisons a la forme d'une fonction de Hooke : cette déformation est régie en première approximation par loi de "Hooke" d'élongation des ressorts. On peut ainsi lui associer une énergie d'élongation de la forme :



**Figure II.3** : Energie de déformation des liaisons.

$$E(L) = 1/2 [K_i (L - L_0)^2] \dots\dots\dots (15)$$

Où :  $K_i$  : est la constante d'élongation ou la constante de Hook,

$L_0$  : la longueur de la liaison de référence (à l'équilibre),

$L$  : la longueur de la liaison dans le modèle. [32]

- **Energie électrostatique**

L'interaction électrostatique entre différents centres de force d'une même molécule ou de deux molécules, peut être calculée par la loi de Coulomb comme une somme d'interactions entre des paires de charges ponctuelles  $q_i$  habituellement localisées sur les atomes :

$$E^{coulomb} = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \dots\dots\dots (16)$$

Où  $\epsilon_0$  représente la permittivité du vide, et  $N_A$ ,  $N_B$  le nombre de charges ponctuelles dans les deux molécules. [33]

### II.3.3.3. Minimisation de l'énergie

La mécanique moléculaire nous permet de minimiser l'énergie calculée. Le rôle de la minimisation est essentiellement de relaxer la structure initiale et d'éliminer les mauvais contacts inter atomiques. Les structures « minimisées » correspondent généralement au minimum local le plus proche de la structure de départ plutôt qu'au minimum global d'énergie. La minimisation permet aussi de trouver le minimum d'énergie potentielle dans le

champ de force étudié et sous les contraintes imposées. Ces méthodes autorisent généralement des changements de conformation plus importants grâce à la réduction du nombre et de la nature des variables ou la simplification du champ de force. Les méthodes de minimisation sont basées sur le calcul des dérivées de la fonction d'énergie et utilisent des processus itératifs : à partir de l'énergie potentielle et du gradient, calculés pour un jeu de coordonnées, ces algorithmes génèrent un nouveau jeu de coordonnées correspondant à une énergie potentielle plus basse. [30]

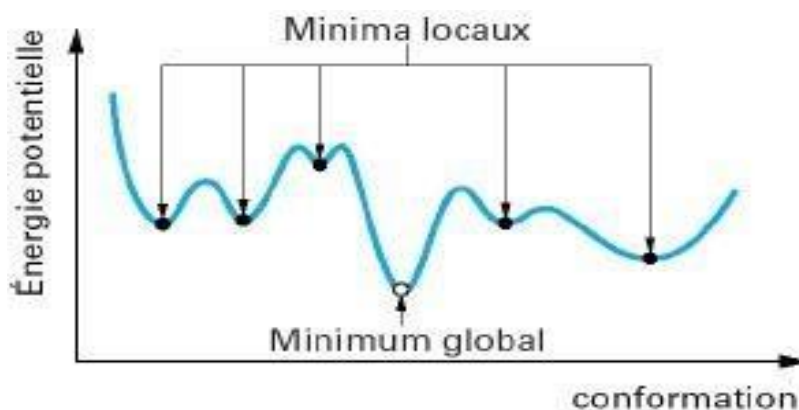


Figure II.4 : Surface d'énergie potentielle a une dimension

#### II.3.3.4. Algorithmes de minimisation

L'optimisation de la géométrie d'un système moléculaire consiste à trouver la géométrie de ce système qui correspond à l'énergie la plus basse du système. C'est pourquoi ces méthodes sont dites de minimisation. Il est important de préciser que ces dernières s'appliquent au voisinage des points stationnaires, donc pour des petites variations de la géométrie. Ceci est dû au fait que ces méthodes partent toutes du développement de l'énergie en série de Taylor qui n'est valable que pour un petit écart de la position d'équilibre recherchée. Elles peuvent être en défaut et déceler un minimum global englobant ainsi plusieurs minimums locaux, si la géométrie de départ est trop éloignée de celle de l'état d'équilibre. Plusieurs méthodes de minimisation existent, elles sont citées succinctement ci-après. [34]

**II.4. Energie des orbitales moléculaires (HOMO, LUMO)**

- **EHOMO** : est l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée, se réfère à l'aptitude électro-donneur de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons.

- **ELUMO** : est l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée, se réfère à l'aptitude électro-accepteur de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons. [13]

**Références bibliographiques**

- [1] Snor, W. (2009). Molecular modelling on cyclodextrin inclusion complexes. na.
- [2] Asiri, Y. (2017). Ab Initio and Semi-Empirical Calculations of Cyanoligated Rhodium Dimer Complexs (Doctoral dissertation, East Tennessee State University).
- [3] Pensak, D. A. (1989). Molecular modelling: scientific and technological boundaries. *Pure and Applied Chemistry*, 61(3), 601-603.
- [4] MOKHTARI, M. Molecular modeling of a compound of Dithiolethione family 4-p-tolyl-1, 2-dithiol-3-thione is a derivative (Doctoral dissertation, Kasdi Merbah Ouargla University).
- [5] MOSTEFAOUI, L. (2011). Contribution à la description et à la compréhension de la solvation des biomolécules.
- [6] Marle, C. M. (2003). De la mécanique classique la mécanique quantique : pourquoi et comment quantifier. Dans *Feuillets-Quantification gomtrique*, textes des journées d'étude des, 16, 1-18.
- [7] Harkati, D. (2013). Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique (Doctoral dissertation).
- [8] Cramer, C. J. (2013). *Essentials of computational chemistry: theories and models*. John Wiley & Sons.
- [9] G. Boucekkine, *Méthodes de la chimie quantique*, Techniques de l'Ingénieur, AF6050, 2007
- [10] Mellaoui, M. (2014). Analyse des relations structures propriétés pour des dérivés de la céphalosporine et de l'Oxazole (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra).
- [11] djebnour, F. (2012). Etude théorique des complexes d'inclusion Edaravone/  $\beta$ -cyclodextrine par la mécanique quantique basée sur les méthodes PM3 et ONIOM (magister, université 08 mai 1945 Guelma)
- [12] Bourezg Samah, S. S. Etude par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de la liaison d'hydrogène dans des dérivés de l'ADN.

[13] Bouchagour, M., & Lakehal, S. (2016). Etude théorique des composés organométalliques combinés à des ligands bidentates.

[14] DJILANI, I. (2014). Etude théorique du complexe d'inclusion « ortho-anisidine/beta-cyclodextrine » par les méthodes quantiques (Doctoral dissertation).

[15] Kadri, H., Kellai, S., Kebir, A., & Ladjimi, C. (2021). PLACE DE LA MODELISATION MOLECULAIRE DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE, ETUDE PAR DOCKING MOLECULAIRE DE DEUX NOUVELLES SERIES ANTIFONGIQUES.

[16] Ferdaous, H. A. S. N. I. Etude de l'inhibition de l'Acétylcholinestérase et le Butyrylcholinestérase (AChE/BuChE) par des méthodes de la modélisation moléculaire.

[17] Chemelle, J. A. (2010). Étude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactamines, tant sur le plan immédiat que retardé (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I).

[18] David, C. (2009). Mécanismes de réduction des ponts SS dans les protéines étudiés par spectroscopie Raman et modélisation moléculaire (Doctoral dissertation, Besançon).

[19] ELHASSASNA, K. (2010). Etude théorique du complexe d'inclusion du diméthylamino-4-benzal para-nitroalène/ $\beta$ -cyclodextrine (Doctoral dissertation).

[20] Fayet, G. (2010). Développement de modèles QSPR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques (Doctoral dissertation, Chimie ParisTech).

[21] BOUZIT, H. (2017). Synthèse, Structure, et Réactivité d'une série de sulfonamides couplés à l'acide lipoïque et étude de leurs complexes d'inclusion avec la  $\beta$ -cyclodextrine (Doctoral dissertation).

[22] Khalil, S. A. H. R. A. (2015). Contribution à l'étude des complexes moléculaires du diclofénac : Etudes expérimentales et par modélisation moléculaire (Doctoral dissertation).

[23] Grimme, S. (2006). Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *Journal of Computational Chemistry*, 27(15), 1787-1799.

[24] Karton, A., Tarnopolsky, A., Lamère, J. F., & Schatz, G. C. (2008). On the importance of the D3 dispersion correction and the underlying density functional approximations. *The Journal of Chemical Physics*, 129(24), 1-7.

- [25] Kim, S., Park, S., & Nam, K. T. (2015). PM6-D3H4 for Accurate Predictions of Noncovalent Interaction Energies. *The Journal of Physical Chemistry A*, 119(30), 8352-8358.
- [26] Goerigk, L., Kruse, H., Grimme, S., & Hansen, A. (2011). A Thermochemical Benchmark of Highly Accurate DFT, MP2, and Composite Ab Initio Methods. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 7(3), 820-841.
- [27] Korth, M. (2014). Accurate Noncovalent Interaction Energies by a Single Hybrid DFT Approach: The Benchmark Interaction Energies, Binding Energies, and Structures of (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>X-TCNE (X = C, Si, Ge, Sn, Pb) Complexes. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 10(1), 91-103.
- [28] Namin, P. M. (2011). Perméation des gaz dans les polymères semi-cristallins par modélisation moléculaire (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).
- [29] Afroukh Sana, K. R. Contribution à la modélisation des biomolécules et leurs interactions : Cas des inhibiteurs de la monoamine oxydase B dans la maladie de Parkinson.
- [30] Hachicha Zakaria, Z. C. W. (2020). Etude DFT de l'effet de substitution de la Beta-cyclodextrine sur le phénomène de complexation.
- [31] Chelihi Ilhem, D. Y. (2015). Etude par modélisation moléculaire des réactions complexes.
- [32] Somia, B. Analyse in silico et in vitro dans des molécules hétérocycliques bioactives, appliquée à la conception de médicaments.
- [33] AICHE, A. (2020). Etude sur l'inclusion d'un sulfonurée avec la bêta-cyclodextrine : une approche modélisation moléculaire (Doctoral dissertation, University of Jijel).
- [34] SAKINA, H. (2013). Etude computationnelle des complexes d'inclusion de Métobromuron, Paeonol avec la β-Cyclodextrine (Doctoral dissertation, Université 8 mai 1945 de Guelma).



*Partie*

*pratique*

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both ending in rounded, curled ends.

***Chapitre III***  
***Résultats et Analyse***

### III.1. Introduction

Au cours de la dernière décennie, les calculs de la chimie quantiques ont joué un rôle majeur dans la prédiction des nouvelles structures aux côtés de l'expérience.

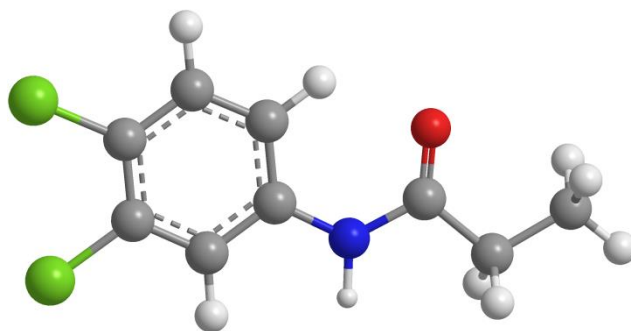
Le calcul à l'aide des méthodes de la chimie quantiques telles les approches semi-empiriques pourraient fournir un outil puissant pour la conception des systèmes supramoléculaires et les phénomènes d'inclusion [1-13].

Récemment, Martina Dragone et al. [14] ont étudié expérimentalement l'encapsulation pesticide (Propanil) avec la  $\beta$ -CD pour tester son affinité pour les CD. À notre connaissance, la complexation de  $\beta$ -CD avec propanil n'a pas encore été étudiée théoriquement. Cependant, leurs résultats ne peuvent pas élucider clairement la géométrie exacte du complexe et expliquer la nature des liaisons intermoléculaires impliquées dans la formation de ce dernier.

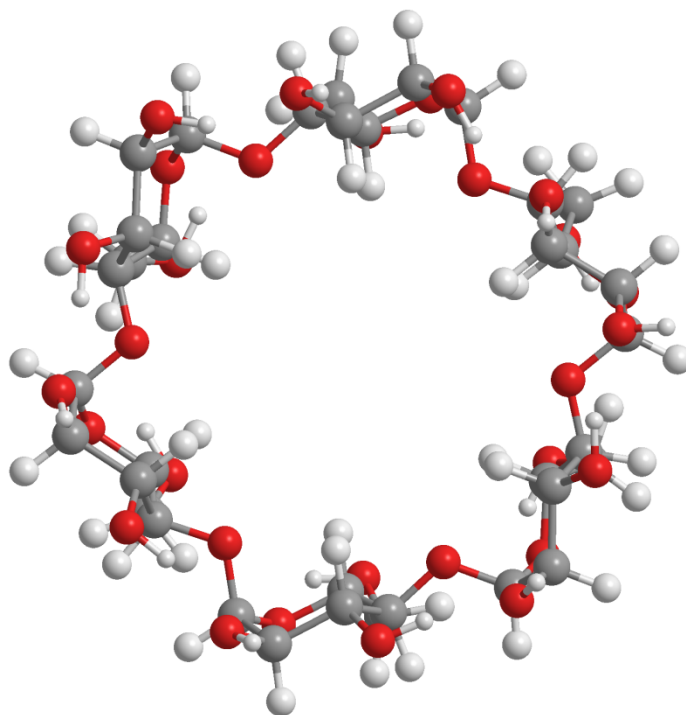
Ces travaux ont attiré notre attention et nous nous sommes proposés donc d'élaborer une étude théorique du complexe propanil/ $\beta$ -CD, afin d'apporter notre contribution conjointement avec l'expérience en adoptant une méthodologie de travail qui consiste à utiliser plusieurs méthodes de calcul de la chimie quantique, pour déterminer la structure géométrique optimale du complexe et caractériser la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôte et invitée.

### III.2. Méthodologie de calcul

Tous les calculs ont été effectués en utilisant les logiciels Gaussian 09 [15] et MOPAC 2016 package [16]. La structure initiale de  $\beta$ -CD est construite avec CS Chem3D Ultra (version 10, logiciel Cambridge) de la structure cristalline [17] et entièrement optimisée par la méthode semi empirique PM6-D3, tandis que la structure initiale de propanil a été construite par le constructeur du module Hyperchem [18]. (Figure III.1) ensuite optimisée avec la méthode PM6-D3.



(a)



(b)

**Figure. III.1** : Les structures géométriques du propanil (a) et la  $\beta$ -CD (b) optimisées  
Par la méthode PM6-D3.

Le processus d'inclusion suivi dans notre travail a été décrit par Liu et col [19] dont lequel les oxygènes glycosidiques de la molécule hôte ( $\beta$ -CD) sont placés dans le plan XY, leur centre est défini comme le centre d'origine des coordonnées du système total.

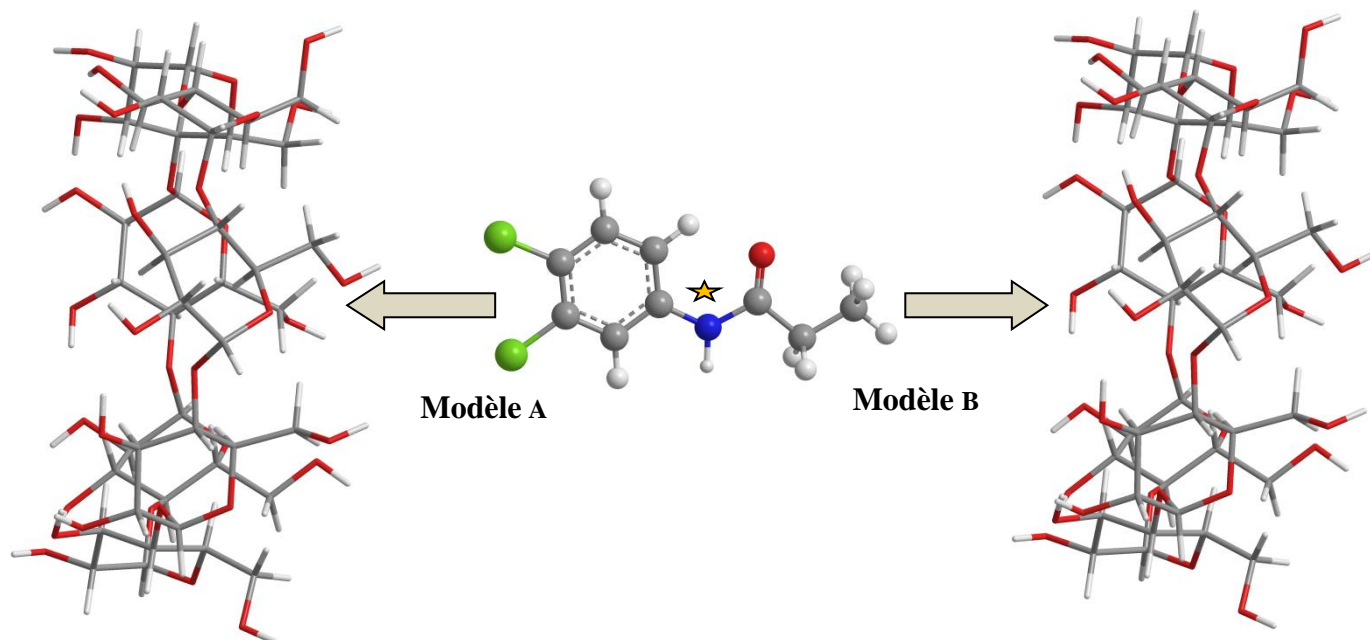
Le procédé d'inclusion est exécuté en maintenant fixe les coordonnées de la  $\beta$ -CD et en déplaçant la molécule invitée, placée sur l'axe OZ, par translation. Les différentes positions relatives entre propanil et la  $\beta$ -CD sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de référence ( $N^*$ ) dans la molécule invitée et l'origine des coordonnées (du plan équatorial du  $\beta$ -CD).

Nous avons envisagé deux modèles d'inclusion pour s'introduire dans la cavité de la  $\beta$ -CD (Figure III.2)

Le propanil située à une distance de  $8\text{Å}$  de l'origine des coordonnées cartésiennes, est rapprochée manuellement de la cavité de la  $\beta$ -CD tout au long de l'axe OZ, par pas de  $1\text{Å}$  jusqu' au point  $-8\text{Å}$ .

Après la localisation du minimum dans la translation, la molécule (propanil) a subi des rotations autour de l'axe OZ par angle de  $30^\circ$  de  $0^\circ$  à  $360^\circ$  afin d'explorer plus d'espace conformationnel. A chaque position le système est optimisé sans restriction en utilisant la méthode semi empirique PM6-D3. Ainsi il est possible de localiser le minimum absolu.

On note que l'utilisation de ces minimums locaux permet à la fois de tracer les courbes de l'énergie de complexation en fonction de la distance entre l'atome de référence et le centre de la  $\beta$ -CD selon l'axe OZ.



**Figure III.2** : Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion les modèles A et B.

### III.3. Analyse des résultats

On rappelle que l'énergie de complexation est obtenue à partir de l'équation (III.1) [20] :

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\beta\text{-CD}} + E_{\text{invitée}}) \quad (\text{III.1})$$

$E_{\beta\text{-CD}}$  : L'énergie de la  $\beta\text{-CD}$  avant la complexation.

$E_{\text{invitée}}$  : L'énergie de la molécule invitée avant la complexation.

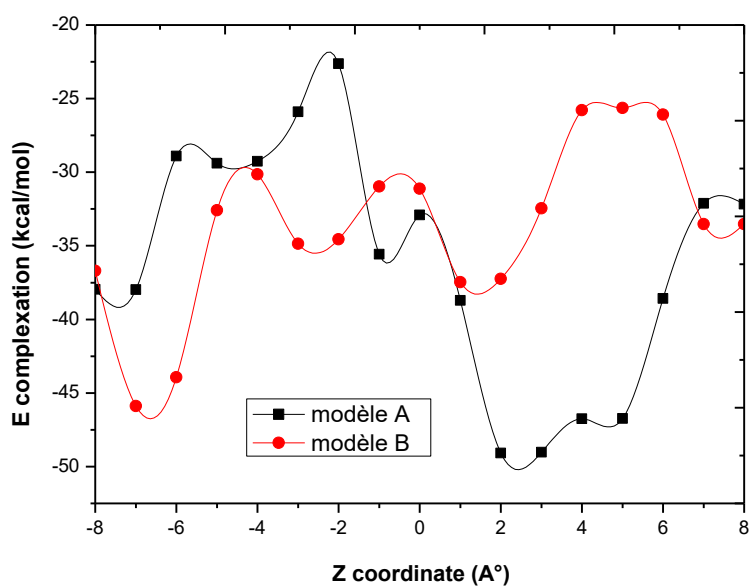
$E_{\text{complexe}}$  : L'énergie du complexe.

### III.3.1. Recherche du minimum

La recherche préliminaire du minimum global a été réalisée par la méthode semi empirique PM6-D3 car un grand nombre d'études théoriques sur les complexes d'inclusions ont été réalisés avec cette approche qui s'est avérée adéquate pour le traitement des macromolécules.

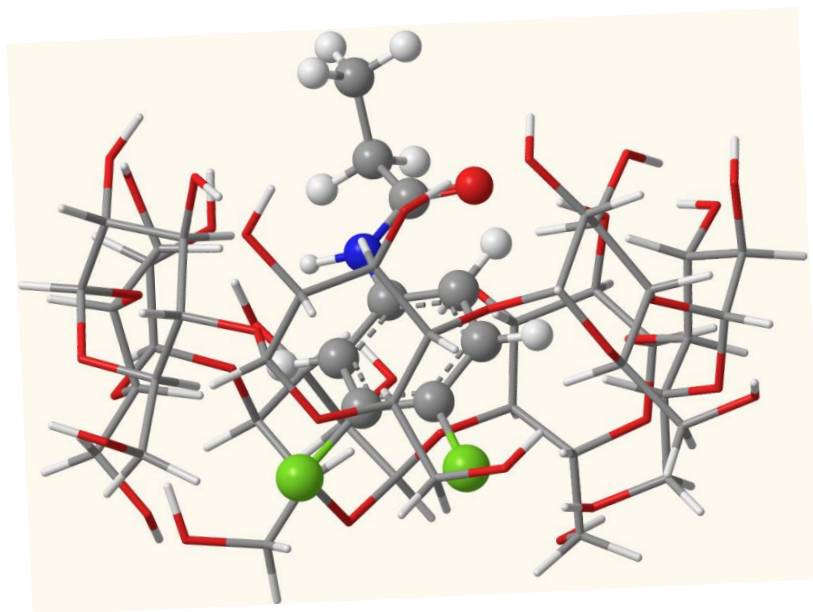
Le processus d'inclusion est illustré sur la **figure III.3**. Pour le modèle A le minimum est localisé au point  $Z = 2\text{Å}$ , l'énergie de complexation est de 49,07 kcal/mol.

Pour le modèle B, le minimum est localisé à la distance  $Z = -7\text{Å}$ , l'énergie de complexation est de -45,88 kcal/mol. On note que dans le processus d'inclusion, l'énergie de complexation est négative, ce qui nous permet d'affirmer que la complexation de propanil dans la  $\beta$ -CD est thermodynamiquement favorable.

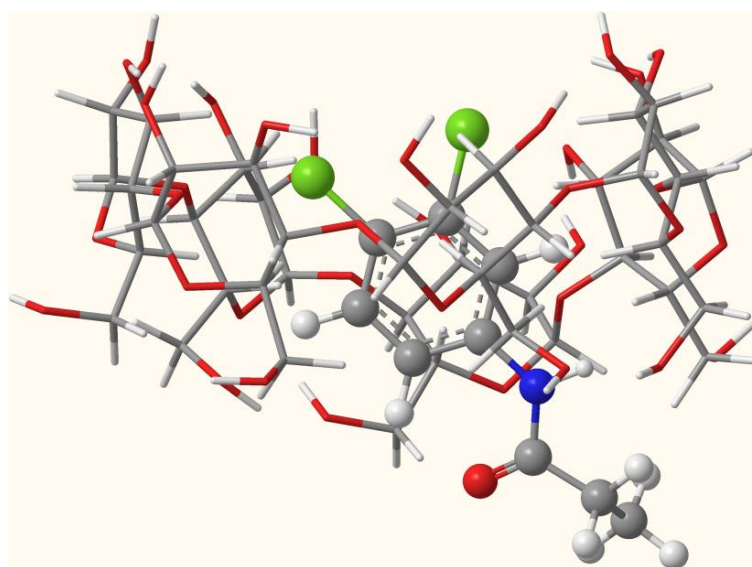


**Figure III.3:** Les énergies de complexation du complexe d'inclusion propanil / $\beta$ -CD à différentes positions (Z) pour les deux modèles, calculées avec la méthode PM6-D3.

Les structures qui correspondent au minimum d'énergie dans les modèles A et B obtenues avec PM6-D3 sont présentées sur la (**Figure. III.4**).



Modèle A



Modèle B

**Figure III.4:** La structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM6-D3 pour les deux modèles.

**Tableau III.1 :** Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des Complexes propanil / $\beta$ -CD dans le vide.

PM6-D3	Propanil	B-CD	Modèle A	Modèle B
E (Kcal/mol)	-53.86413	-1676.22268	-1779.15942	-1775.97461
$\Delta E$ (Kcal/mol)			-49.07261	-45.8878
E <sub>HOMO</sub> (eV)	-9.006	-10.588	-9.377	-9.154
E <sub>LUMO</sub> (eV)	-0.489	0.181	-0.840	-0.633
(E <sub>HOMO</sub> -E <sub>LUMO</sub> ) (eV)	-8.517	-10.769	-8.537	-8.521
M	-4.7475	-5.2035	-5.1085	-4.8935
$\eta$	-4.2585	-5.3845	-4.2685	-4.256
$\Omega$	-2.6463	-2.5142	-3.0569	-2.8132
S	-0.23482	-0.18571	-0.23427	-0.23496

**Tableau III.2 :** Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des Complexes propanil/ $\beta$ -CD dans l'eau.

PM6-D3	Propanil	B-CD	Modèle A	Modèle B
E (Kcal/mol)	-64.48949	-1755.09871	-1831.31174	-1838.72287
$\Delta E$ (Kcal/mol)			-140.70252	-148.11365
E <sub>HOMO</sub> (eV)	-9.184	-10.675	-9.552	-9.685
E <sub>LUMO</sub> (eV)	-0.664	0.040	-1.027	-1.135
(E <sub>HOMO</sub> -E <sub>LUMO</sub> ) (eV)	-8.52	-10.715	-8.525	-8.55
M	-4.924	-5.3175	-5.2895	-5.41
$\eta$	-4.26	-5.3575	-4.2625	-4.275
$\Omega$	-2.845748	-2.638899	-3.281971	-3.423169
S	-0.234741	-0.186654	-0.234604	-0.233918

Les énergies de complexation sont égales à 49.07261 kcal/mol pour le modèle A et -45.8878 kcal/mol pour le modèle B. On constate une différence d'énergie de 3,18 kcal/mol entre les deux orientations. En général, le complexe ayant la valeur d'énergie la plus négative est considérée comme le plus favorisé (modèle A).

Les énergies de la HOMO et LUMO sont des paramètres importants dans les calculs de la chimie quantique. L'HOMO représente la capacité pour donner un électron et LUMO représente la capacité pour gagner un électron. Le gap énergétique entre le HOMO et LUMO ( $E_{\text{HOMO-LUMO}}$ ) est un des facteurs de stabilité les plus importants des espèces chimiques [21]. La stabilité des produits chimiques est directement liée au gap énergétique  $E_{\text{HOMO-LUMO}}$  et de plus, les grandes valeurs du gap énergétique tendent à avoir de forte stabilité. Les résultats calculés sont rapportés dans les tableaux III.1 et III.2 Le gap énergétique  $E_{\text{HOMO-LUMO}}$  pour modèle A ' a été obtenu plus grand par rapport aux autres complexes, cela suggère que ce complexe est plus stable dans le vide et contrairement dans l'eau (modèle B plus stable).

Pour les complexes les plus stables, les paramètres physiques tels que le potentiel chimique électronique ( $\mu$ ), hardness ( $\eta$ ) et la stabilité (S), sont déterminées selon les formules si dessous

$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2 \quad (\text{III.2})$$

$$\eta = (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})/2 \quad (\text{III.3})$$

$$S = 1/\eta \quad (\text{III.4})$$

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (\text{III.5})$$

Les valeurs de  $\mu$  des complexes TAC /  $\beta$ -CD, diffèrent des molécules invité isolé et 'hôte comme indiqué dans les tableaux III.1 et III.2.

La molécule de propanil à une valeur de  $\mu = -4.7475$  eV supérieure à celles de la  $\beta$ -CD ( $\mu = -5.2035$  eV), le propanil agit comme donneurs d'électrons dans les complexes d'inclusion.

L'électrophilicité des composants a été calculé en utilisant l'équation (III.2)

La polarité de la cavité des CDs est également prise en considération avant et après la formation des complexes d'inclusion les plus stables. La polarité de la cavité des CDs a changé après l'inclusion de l'invité dans la cavité.

### III.4. Analyse NBO

Afin d'obtenir des informations supplémentaires sur la nature de l'interaction entre propanil et  $\beta$ -CD, nous avons entrepris une analyse de la population avec la technique NBO [22].

Le processus de complexation est accompagné de la formation de complexes étroitement liés invité-hôte où différentes interactions non covalentes jouent un rôle central, comme celles de Van der Waals et les liaisons hydrogène.

D'après le **tableau III -3**, on peut constater la présence d'un grand nombre d'interactions donneur et accepteur entre la cavité et la molécule hôte.

**Tableau III -3** Les orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et les énergies correspondantes  $E^{(2)}$ , obtenus par le calcul NBO (mpw1pw91/6-31g(d,p)) pour le modèle A dans le vide et dans l'eau

NBO (mpw1pw91/6-31g(d,p))			$E^{(2)}$ (Kcal/mol)	
			Dans le vide	Dans l'eau
<b>propanil donneur <math>\beta</math>-CD acceptrice</b>				
LP ( 2)Cl 148	BD*( 1) C 5	H 83	1.55	1.52
LP ( 3)Cl 148	BD*( 1) C 12	H 52	1.63	1.63
LP ( 3)Cl 148	BD*( 1) C 41	H 123	1.27	1.27
LP ( 2)Cl 149	BD*( 1) C 29	H 109	2.05	2.02
LP ( 3)Cl 149	BD*( 1) O 63	H 137	1.39	1.36
LP ( 1) O 150	BD*( 1) O 54	H 132	8.07	8.10
<b><math>\beta</math>-CD donneuse propanil accepteur</b>				
LP ( 1) O 43	BD*( 1) C 153 - H 162		1.51	1.53
LP ( 2) O 43	BD*( 1) N 151 - H 163		4.30	5.06
LP ( 1) O 50	BD*( 1) N 151 - H 163		2.30	2.32
LP ( 1) O 50	BD*( 1) C 155 - H 164		3.97	4.02
LP ( 1) O 55	BD*( 1) C 153 - H 161		1.84	1.84

Lorsque la molécule propanil est considérée comme ayant un caractère donneur, d'importantes liaisons H sont alors observées.

(i) La première entre l'atome d'oxygène (Cl<sub>149</sub>) et l'atome d'hydrogène (H<sub>109</sub>). L'énergie de cette liaison H est estimée à 2.05 kcal / mol dans le vide et 2.02 kcal / mol dans l'eau.

(ii) La deuxième entre l'atome d'oxygène (O<sub>150</sub>) et l'atome d'hydrogène (H<sub>132</sub>). L'énergie de cette liaison H est estimée à 8.07 kcal / mol dans le vide et 8.10 kcal / mol dans l'eau.

Dans le cas où  $\beta$ -CD est considéré comme un donneur, l'interaction la plus importante dans le cas du complexe A est observée entre l'atome d'oxygène (O<sub>43</sub>) et l'atome d'hydrogène (H<sub>163</sub>). L'énergie de cette liaison H est estimée à 4.30 kcal / mol dans le vide et 5.06 kcal / mol dans l'eau.

D'après les résultats des calculs NBO on peut conclure que, les interactions hydrogène intermoléculaires dans les complexes d'inclusion propanil/  $\beta$ -CD jouent un rôle essentiel en faveur de leur stabilité.

**Références bibliographiques :**

- [1] Huang, M.J., Watts, J.D., Bodor, N. *Int. J. Quantum Chem.* 65 (1997) 11.
- [2] Estrada, E., Lopez, I.P., Torres-Labandeira, J.J. *J. Org. Chem.* 65 (2000) 8510.
- [3] Huang, M.J., Watts, J.D., Bodor, N. *Int. J. Quantum Chem.* 64(1997) 71.
- [4] Yan, C., Xiu, Z., Li, X., Teng, H., Hao, C. *J Incl Phenom Macrocycl. Chem.* 58(2007) 337-344.
- [5] Avakyan, V.G., Nazarov, V.B., Alfimov, M.V., Bagaturyants, A.A., Voronezheva, N.L. *Chem. Bull.* 50(2001) 206.
- [6] Dos Santos, H.F., Duarte, H.A., Sinisterra, R.D., De MeloMattos, S.V., De Oliveira, L.F.C., De Almeida, W.B *Chem. Phys. Lett.* (2000) 319-569.
- [7] Liu, L., Li, X.S., Song, K.S., Guo, Q.X. *THEOCHEM* (2000) 531-127.
- [8] Song, K.-S., Hou, C.-R., Liu, L., Li, X.S., Guo, Q.-X.. *J. Photochem. Photobiol.* A139(2001) 105–109.
- [9] Yang, E.-C., Chen, J., Chen, J. *Russ. Chem. Bull.* 56 (2007), 430.
- [10] Djemil, R., Khatmi, D. *Can. J. Chem.* 89(2011) 1519-1524.
- [11] Holt, J.S. *J. Mol. Struct. (Theochem)* (2010) 965- 31.
- [12] Xing, S.K., Zhang, C., Ai, H.Q., Zhao, Q., Zhang, Q., Sun, D.Z. *J. Mol. Liq.* (2009) 146 -15.
- [13] Sakina, H., Abdelaziz, B., Leila, N., Imene, Djilani, Fatiha, M. Eddine, K.D. *J Incl. Phenom.Macrocycl.Chem.* 74(2012) 191–200.
- [14] Martina Dragone 1,† , Getasew Shitaye 1,2,† , Gianluca D’Abrosca 1 , Luigi Russo 1 , Roberto Fattorusso 1,Carla Isernia 1 , Gaetano Malgieri 1 and Rosa Iacovino 1 Inclusions of Pesticides by  $\beta$ -Cyclodextrin in Solution and Solid State: Chlorpropham, Monuron, and Propanil, *Molecules* 2023, 28, 1331

[15] Gaussian, Inc., Wallingford CT, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D.J. Fox (2009).

[16] MOPAC James J.P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, 2016 <http://OpenMOPAC.net2016>.

[17] Chem 3D Version 6.0, Cambridge software.

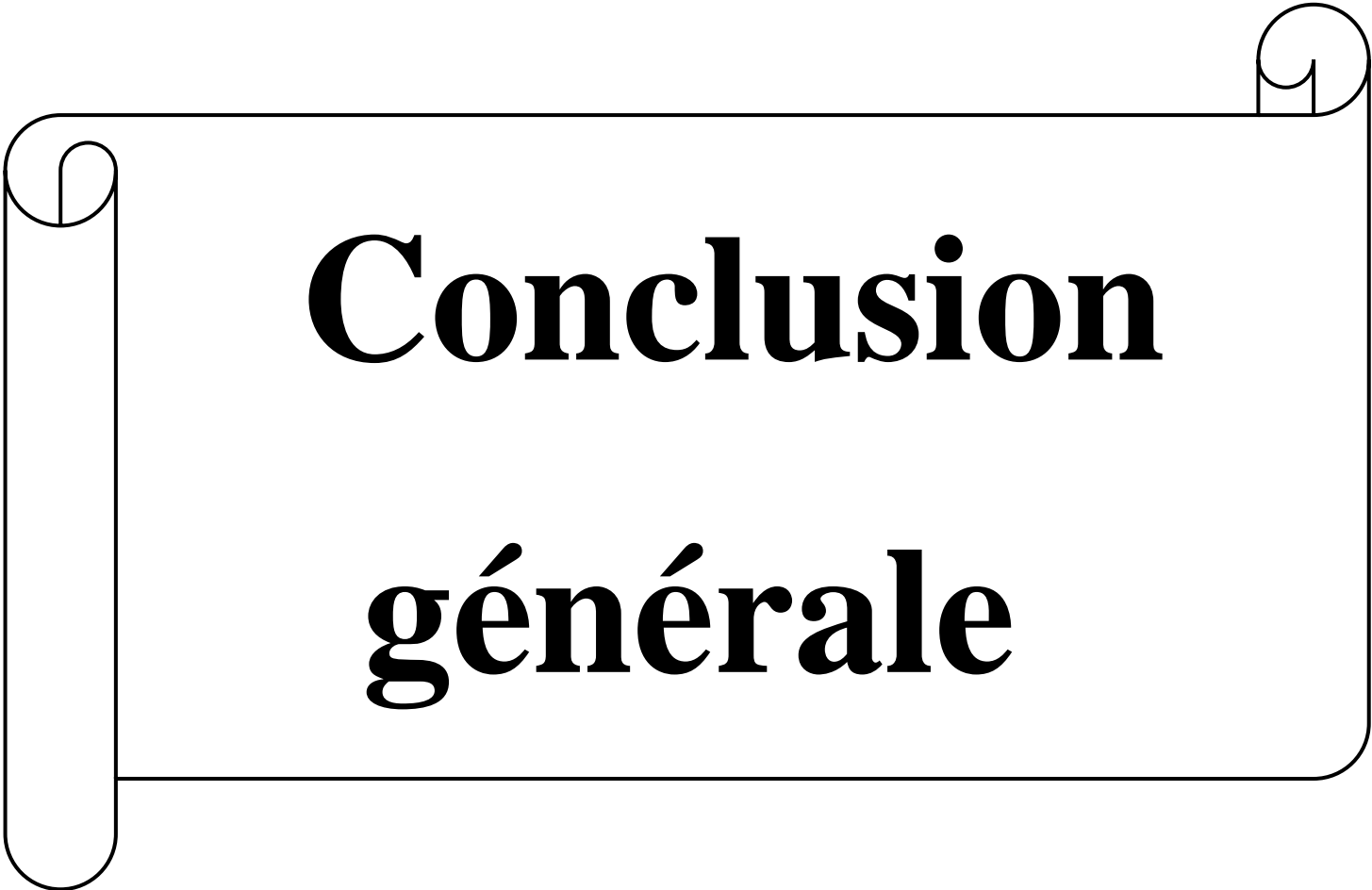
[18] Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc

[19] Chem 3D Version 6.0, Cambridge software.

[20] Liu, L., Guo, Q.-X.: Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 50, 95–103 (2004)

[21] Karelson, M., Lobanov, V.S., Katritzky, R. *Chem Rev* 96 (1996) 1027–1043.

[22] Samah Hadjar, Djameleddine Khatmi: Electronic structure and H-bond interactions in  $\beta$ -cyclodextrin/piroxicam complex, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 9 (2012) 1–6.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring rounded ends and a slight shadow effect.

# **Conclusion**

## **générale**

## Conclusion générale

---

Lors de ce travail nous nous sommes intéressées à une étude théorique de la complexation du propanil avec la  $\beta$ -cyclodextrine. Au cours de notre étude nous avons exploité méthodes développées.

Tout d'abord nous avons fait une étude par la méthode PM6-D3 pour localiser le minimum énergétique du complexe d'inclusion  $\beta$ -cyclodextrine/propanil pour les deux orientations A et B.

Les résultats obtenus avec la méthode semi empirique PM6-D3, confirment que le modèle A le plus favorable que le modèle B.

L'écart énergétique  $\Delta(E_{HOMO} - E_{LUMO})$  dans le vide la modèle A est supérieur à celui de modèle B. Ces résultats concordent bien avec les résultats de l'énergie de complexation, mais dans l'eau la modèle B est supérieur à celui de modèle A.

Les études théoriques proposent que l'interaction hydrophobe et la liaison hydrogène Jouent un rôle significatif dans la détermination de la stabilité des complexes.