

N° d'ordre :



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE & POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR & DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DJILLALI LIABES  
FACULTE DES SCIENCES EXACTES  
SIDI BEL ABBÈS

# ***THESE DE DOCTORAT***

***Présentée par*** Mr : BEKRI Lahcène

***Spécialité :*** Chimie

***Option :*** Chimie théorique et modélisation moléculaire

*Intitulée*

**Étude des Conformations d'alginate et  
prédiction de leur réactivité par la méthode  
DFT.**

*Soutenue le* 26/06/2019

*Devant le jury composé de :*

***Président :*** Mr. GUEMRA Kaddour, Professeur, UDL Sidi -Bel-Abbès

***Examineurs :*** Mr. RAHMOUNI Ali, Professeur, Université de Saida

Mr. MEKELLECHE Sidi Mohammed, Professeur, Université de Tlemcen

Mr. BENOSMAN Abdelhakim, MCA, Université de Tlemcen

Mme. TALEB-MOKHTARI Ilham, Professeur, UDL Sidi Bel-Abbès

***Directeur de thèse :*** Mme .RAHAL-SEKKAL Majda, Professeur, UDL Sidi Bel-Abbès

***Année universitaire*** 2018-2019

## *Remerciements*

*Je dois tout d'abord remercier et me prosterner devant **ALLAH**, Dieu Le Tout Puissant, qui m'aide et m'offre tout ce que j'ai aujourd'hui.*

*Le travail présenté dans ce mémoire a été dirigé par Mme le Professeur, Majda RAHAL-SEKKAL et a été au département de Chimie, Faculté des Sciences, Université de Sidi Bel Abbes.*

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Mme Pr, Majda RAHAL-SEKKAL pour m'avoir guidé durant ces années avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances et sa grande expérience dans le domaine de la Chimie théorique.*

*Je tiens à exprimer ma sincère gratitude au Pr. GUEMRA Kaddour, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.*

*J'exprime également toute ma gratitude au Pr. S.M. MEKELLECHE, au Pr. A. RAHMOUNI, au Docteur. A. BENOSMAN, au Pr. Ilham TALEB-MOKHTARI d'avoir participé à mon jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Mes salutations vont également à tous les membres du groupe de Chimie Théorique pour l'ambiance exceptionnelle et la passion communicative qui les anime dans leur travail.*

*Enfin, je tiens plus particulièrement à saluer tous mes collègues de l'Université de Sidi Bel Abbes.*

*Merci à tous ceux que j'oublie. . .*



# Table des matières

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b>	<b>1</b>
<b>1 GÉNÉRALITÉS SUR LES POLYSACCHARIDES D'ALGUES : Les Carraghénanes, Agars et Alginates</b>	<b>7</b>
1.1 Introduction . . . . .	7
1.2 Les carraghénanes . . . . .	8
1.3 Les agars . . . . .	9
1.4 Les alginates . . . . .	10
1.4.1 Les différentes sources d'alginates . . . . .	11
a) Les bactéries . . . . .	11
b) Les algues . . . . .	11
1.4.2 Propriétés physico-chimiques . . . . .	12
a) Masses molaires moyennes . . . . .	12
b) Rapport M/G . . . . .	13
c) Solubilité et viscosité . . . . .	13
d) Stabilité . . . . .	13
1.4.3 Conformation d'alginate . . . . .	14
a) Structure de la chaîne . . . . .	14
b) Formation des hydrogels d'alginate de calcium . . . . .	16
1.4.4 Principales applications des alginates . . . . .	19
a) Applications dans le domaine alimentaire . . . . .	19
b) Applications dans le domaine textile . . . . .	19
c) Applications dans le domaine pharmaceutique . . . . .	20

d) Applications dans les techniques de moulage . . . . .	20
1.5 Conclusion . . . . .	20
1.6 Références . . . . .	21
<b>2 MÉTHODES QUANTIQUES ET RÉACTIVITÉ CHIMIQUE</b>	<b>23</b>
2.1 MÉTHODES QUANTIQUE . . . . .	23
2.1.1 Généralité . . . . .	23
2.1.2 Approximation de Born-Oppenheimer . . . . .	25
2.1.3 Méthode pour la solution du problème électronique . . . . .	26
a) La méthode auto-cohérente de Hartree-Fock . . . . .	28
b) Fonctions atomiques de base utilisées dans l'approximation LCAO	31
c) Méthodes Post-SCF . . . . .	32
d) Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) . . . . .	33
e) Les grandes familles de fonctionnelles . . . . .	36
2.2 Descripteurs quantiques de la réactivité chimique . . . . .	39
2.2.1 Introduction . . . . .	39
2.2.2 Problèmes de la dérivabilité par rapport à N . . . . .	40
2.2.3 Descripteurs globaux, locaux et non-locaux . . . . .	40
2.3 Conclusion . . . . .	42
2.4 Références . . . . .	44
<b>RÉSULTATS ET DISCUSSIONS</b>	<b>47</b>
<b>3 ETUDE CONFORMATIONNELLE</b>	<b>49</b>
3.1 Introduction . . . . .	49
3.2 Détails de calcul . . . . .	50
3.3 Résultats et discussion . . . . .	51
3.3.1 Optimisation complète des composés dans le vide (isolé) . . . . .	51
3.3.2 Les conformères préférés du disaccharide MM . . . . .	52
3.3.3 Les conformères préférés du disaccharide MG . . . . .	54
3.3.4 Les conformères préférés du disaccharide GM . . . . .	56

3.3.5	Les conformères préférés du disaccharide GG . . . . .	57
3.3.6	L'effet de la fonction diffuse sur la géométrie . . . . .	59
3.3.7	Structures de GG, MM, GM et MG en présence de cations monovalents	61
3.4	Conclusion . . . . .	65
3.5	Références . . . . .	66
<b>4</b>	<b>ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ</b>	<b>69</b>
4.1	Introduction . . . . .	69
4.2	Détails de calcul . . . . .	69
4.3	Résultats et discussion . . . . .	70
4.3.1	Étude de la réactivité globale . . . . .	70
4.3.2	Étude de la régiosélectivité . . . . .	73
4.3.3	Les orbitales frontières et MESP . . . . .	75
4.3.4	Analyse Liaisons hydrogène . . . . .	79
4.4	Conclusion . . . . .	82
4.5	Références . . . . .	84
<b>5</b>	<b>COMPLEXATION DES ALGINATES PAR LES MÉTAUX ALCALINS.</b>	
	<b>RÉACTIVITÉ ET ÉTATS EXCITE</b>	<b>87</b>
5.1	Introduction . . . . .	87
5.2	Détails de calcul . . . . .	87
5.3	Résultats et discussion . . . . .	92
5.3.1	Étude conformationnelle . . . . .	92
5.3.2	Etude de la réactivité globale . . . . .	94
5.3.3	Analyse des orbitales frontières et les surfaces MESP . . . . .	96
5.3.4	Les états d'excitation et les transitions électroniques . . . . .	101
5.4	Conclusion . . . . .	104
5.5	Références . . . . .	106
	<b>CONCLUSION GÉNÉRAL</b>	<b>107</b>
	<b>ANNEXES</b>	<b>I</b>



# Table des figures

1.1	Structures des unités disaccharidiques répétitives dans les différents types de carraghénanes : $i$ , $\kappa$ , $\lambda$ , $\zeta$ et $\pi$ . . . . .	8
1.2	Représentation schématique du polymère d'agarose et dénomination de ses dimères respectifs . . . . .	9
1.3	Mécanisme de gélification de l'agarose . . . . .	10
1.4	Structure et arrangement moléculaire de l'alginate . . . . .	13
1.5	Monomères de la chaîne alginate . . . . .	14
1.6	Conformation des monomères . . . . .	15
1.7	Interactions entre les unités M . . . . .	15
1.8	Modèle de la boîte à œufs (Egg-box model) . . . . .	17
1.9	le modèle " Egg-box" : a. Chélation des cations divalents, b. Formation de la jonction entre les chaînes . . . . .	18
1.10	Interactions Ca-Alginate (guluronate) . . . . .	19
3.1	Structures chimiques des 4 types de blocs d'alginate . . . . .	50
3.2	Angles dièdres $\phi$ et $\psi$ autour de la liaison glycosidique . . . . .	51
3.3	Cartes iso-potentielles relaxées 2D et 3D au niveau B3LYP/6-31G(d,p) du composé MM. ( $\Delta E$ en kcal/mol) . . . . .	53
3.4	Cartes iso-potentielles relaxées 2D et 3D au niveau B3LYP/6-31G(d,p) du composé MG. ( $\Delta E$ en kcal/mol) . . . . .	55
3.5	Cartes iso-potentielles relaxées 2D et 3D au niveau B3LYP/6-31G(d,p) du composé GM. ( $\Delta E$ en kcal/mol) . . . . .	57



---

3.6	Cartes iso-potentielles relaxées 2D et 3D au niveau B3LYP/6-31G(d,p) du composé GG. ( $\Delta E$ en kcal/mol) . . . . .	58
3.7	Carte isoénergétique relaxée réalisée au B3LYP/6-31+G (d,p) pour le disaccharide ( $MG^{-2}$ , $2Na^{+}$ ) ( $\Delta E$ en kcal/mol) . . . . .	64
4.1	Structures optimisées des complexes 1a, 2a et 3a. 1b, 2b et 3b calculées avec B3LYP/6-31G(d,p) . . . . .	71
4.2	Relation entre la dureté et l'indice de nucléophile global $N$ pour toutes les molécules étudiées . . . . .	73
4.3	Potentiel électrostatique moléculaires représenté par des surfaces disodensité (MEPS) pour les complexes 1a,2a et 3a. . . . .	76
4.4	Potentiel électrostatique moléculaires représenté par des surfaces disodensité (MEPS) pour les complexes 1b,2b et 3b. . . . .	77
4.5	Les orbitales frontière HOMO-LUMO calculées avec la méthode b3lyp/6-31G(d,p) pour les complexes 1a,2a et 3a. (à droite pour HOMO et à gauche pour LUMO) . . . . .	78
4.6	Les orbitales frontière HOMO-LUMO calculées avec la méthode b3lyp/6-31G(d,p) pour les complexes 1b,2b et 3b. (à droite pour HOMO et à gauche pour LUMO) . . . . .	79
4.7	Les structures et les liaisons hydrogène, distance en (Å) de différents complexes dans le vide (gauche) et en présence de solvant (droite) . . . . .	81
5.1	Structures optimisées des complexes 1b(Li)-1b(K) calculées avec B3LYP/6-31G(d,p) . . . . .	89
5.2	Structures optimisées des complexes 2b(Li)-2b(K) calculées avec B3LYP/6-31G(d,p) . . . . .	90
5.3	Structures optimisées des complexes 3b(Li)-3b(K) calculées avec B3LYP/6-31G(d,p) . . . . .	91
5.4	Les orbitales frontière HOMO-LUMO calculées avec la méthode b3lyp/6-31G(d,p) pour les complexes 1b,1b(Li) et 1b(K). (à droite pour HOMO et à gauche pour LUMO) . . . . .	97

---

5.5	Les orbitales frontière HOMO-LUMO calculées avec la méthode b3lyp/6-31G(d,p) pour les complexes 2b,2b(Li) et 2b(K). (à droite pour HOMO et à gauche pour LUMO) . . . . .	98
5.6	Les orbitales frontière HOMO-LUMO calculées avec la méthode b3lyp/6-31G(d,p) pour les complexes 3b,3b(Li) et 3b(K). (à droite pour HOMO et à gauche pour LUMO) . . . . .	99
5.7	Potentiel électrostatique moléculaires représenté par des surfaces d'isodensité (MEPS) pour les 12 complexes . . . . .	100
5.8	Les spectres d'absorption UV-Vis dans l'eau des 12 complexes étudiés . . . . .	103
5.9	les orbitales frontières responsables des principales transitions calculées des 12 complexes . . . . .	105



# Liste des tableaux

3.1	Valeurs des angles dièdres $\phi$ et $\psi$ ( $^\circ$ ) et les énergies (kcal/mol) . . . . .	51
3.2	Différents minima locaux calculés avec B3LYP/6-31G(d, p) correspondant au composé MM dans le vide, $\phi$ et $\psi$ ( $^\circ$ fixe); E et $\Delta E$ en (kcal/mol) . . . . .	52
3.3	Différents minima locaux calculés avec B3LYP/6-31G(d, p) correspondant au composé MG dans le vide, $\phi$ et $\psi$ ( $^\circ$ fixe); E et $\Delta E$ en (kcal/mol) . . . . .	54
3.4	Différents minima locaux calculés avec B3LYP/6-31G(d, p) correspondant au composé GM dans le vide, $\phi$ et $\psi$ ( $^\circ$ fixe); E et $\Delta E$ en (kcal/mol) . . . . .	56
3.5	Différents minima locaux calculés avec B3LYP/6-31G(d, p) correspondant au composé GG dans le vide, $\phi$ et $\psi$ ( $^\circ$ fixe); E et $\Delta E$ en (kcal/mol) . . . . .	59
3.6	Les angles dièdres ( $^\circ$ ) et l'énergie relative (kcal/mol) pour les conformères de basse énergie des disaccharides MM, GG, MG et GM obtenus à partir de la carte iso-énergétique et entièrement optimisé, en utilisant le niveau de la théorie B3LYP/6-31G (d,p) et B3LYP/6-31+G (d,p) . . . . .	60
3.7	Angles dièdres ( $^\circ$ ), cations ... carbone (groupe carboxylate), distance ( $A^\circ$ ), cation...oxygène (groupe carboxylate) distance( $A^\circ$ ) obtenue après l'optimisation complète au niveau B3LYP/6-31+G(d,p) des complexes de disaccharides considérés avec des cations monovalents. (a) réfère au type ionique, (b) réfère au type monodentate et (c) réfère au type de chélation bidenté . . . . .	62
3.8	Les angles dièdres ( $^\circ$ ) et l'énergie relative (kcal/mol) pour les conformères d'énergie minimum de $(MG^{-2}, 2Na^+)$ obtenus à partir de la carte isoénergétique et entièrement optimisés, en utilisant le niveau de la théorie B3LYP/6-31+G (d,p) . . . . .	63

---

4.1	Energies HOMO et LUMO, et indices de réactivité globaux $\mu$ , $\eta$ , $\omega$ , $N$ des composés 1a-3a, 1b-3b calculés avec la méthode B3LYP/6-31G(d,p) en eV . . .	70
4.2	Les fonctions de Fukui nucléophiliques $f_k^-$ et les valeurs des nucléophilies locales $N_k$ des six complexes calculées à partir des charges Mulliken par la fonctionnelle B3LYP 6-31G(d,p) . . . . .	74
4.3	Liaisons hydrogène des différents complexes en phase gazeuse et dans un solvant implicite (eau) . . . . .	80
5.1	Distance (Å) entre deux oxygènes qui sont reliés à un cation monovalent et les angles de torsion (O1- $M^{+2}$ -O3) pour les complexes 1b-3b(K), en utilisant le niveau de la théorie B3LYP/6-31G (d,p). . . . .	92
5.2	Energies HOMO et LUMO, et indices de réactivité globaux $\mu$ , $\eta$ , $\omega$ , $N$ en eV et énergie de solvatation $\Delta G_{solv}$ en kcal/mol des complexes calculés avec la méthode B3LYP/6-31G(d,p) . . . . .	94
5.3	Les énergies d'excitation $\Delta E_{H-L}$ (eV) calculées avec forces d'oscillateur ( $f_{osc}$ ), la longueur d'onde d'absorption maximale $\lambda_{max}$ (nm), principales configurations de transition électronique (H = Homo, L = LUMO), le moment dipolaire de transition (Debye), la contribution des orbitales moléculaires (%) des états excités des 12 complexes étudiés dans le solvant. . . . .	102

---

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

LCAO : Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques

DFT : La théorie de la densité fonctionnelle.

TD-DFT : La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps

B3LYP : Becke, Lee, Yang, Parr.

B3PW91 : Becke, Perdew, Wang. LDA : l'approximation de la densité locale

GGA : l'approximation du gradient généralisé

MP2 : La théorie de la perturbation post-Hartree-Fock de Møller-Plesset du second ordre.

HF : Hartree-Fock.

RHF : Hartree-Fock restreinte.

UHF : Hartree-Fock non restreinte.

PCM : Polarisable Continuum Modèle.

SPE : Calcul d'énergie à point fixe pour « Single point Energy ».

CP-BSSE : Introduction de la correction « CounterPoise » de l'erreur de superposition des bases d'orbitales "BSSE".

UV-vis : ultraviolet visible

$\mu_i$  : moment dipolaire induit

E : énergie du système

H : opérateur de l'hamiltonien du système

$\Psi$  : fonction d'onde du système

$\hbar$  : constante de Planck

$\Delta E_{H-L}$  : l'écart énergétique

$\lambda_{max}$  : la longueur d'onde maximale

$f$  : force d'oscillateur

$\Delta G_{solv}$  : l'énergie libre de solvatation de Gibbs

HOMO : High occupied molecular orbital

LUMO : low unoccupied molecular orbital

M :acide manuronique

G :acide guluronique

MESP : Molecular Electrostatic Surfaces Potential

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les recherches scientifiques sur les alginates ont attiré l'attention des chercheurs ces dernières décennies du fait de leurs applications vastes dans l'industrie alimentaire, l'industrie médicale et dans la fabrication des gels et les Agents épaississants.[1,2] Les alginates sont caractérisés par des couts d'extractions faibles du fait de leurs abondances dans la nature.[3,4] Ces derniers sont des copolymères binaires linéaires dont les monomères : L'acide  $\beta$ -D-mannuronique (M) et L'acide  $\alpha$ -L-guluronique (G). Ils sont liés par des liaisons (1 $\rightarrow$ 4) glycosidiques.[5] La conformation des cycles monomères peut être déterminée par diffraction des rayons X.[6] L'étude d'alginates riches en mannuronate et en guluronate a montré que les blocs guluronates ont une conformation chaise  ${}^1C_4$  alors que les blocs mannuronates ont une conformation chaise  ${}^4C_1$ . De plus, les alginates possèdent les quatre types de liaisons glycosidiques possibles : diéquatorial (MM), diaxial (GG), équatorial-axial (MG) et axial-équatorial (GM).[7] Les alginates sont donc considérés comme de vrais copolymères à blocs composés de régions homopolymères de M (blocs MM) et G (blocs GG) séparées par des zones aux structures alternées (blocs MG). Plusieurs travaux ont été réalisés dans ce domaine. En effet, F. Davarc *et al.* ont observé que la viscosité des alginates est proportionnelle avec la profondeur de pénétration lors de sa complexation avec le cation  $Ca^{+2}$ .[8] D'un autre coté, Long-Feng Wang *et al.* ont trouvé que les films bionanocomposites d'alginate/CNW (Cellulose NanoWhiskers), complètement biodégradables et biocompatibles, ont un potentiel élevé pour être utilisés pour des emballages alimentaires biodégradables ou pour des applications biomédicales.[9] C. Menakbi *et al.* ont fait une étude sur la complexation des alginates avec plusieurs métaux, ils ont réalisé des complexes monodentés, bidentés et tridentés. Les résultats des complexes en présence de plusieurs molécules d'eau ont révélé des stabilités considérables. Par contre, Ils ont constaté que les distances des liaisons de coordination entre les cations métalliques trivalents et les oxygènes des unités uronate (COO et OH) étaient insensibles à la présence d'eau dans la sphère de coordination.[10] Il a ensuite été reporté que les alginates ont une réponse significative avec les métaux en



terme d'interactions, ceci est le résultat obtenu par l'approche DFT. En effet, les travaux de P. Agulhon *et al.* ont abouti aux constatations suivantes : Un ordre de stabilité inverse a été trouvé pour les énergies d'interaction d'affinité entre alginate et les cations alcalino-terreux. La formation des liaisons covalentes dans les gels d'alginate avec les cations de métaux de transition semble être prépondérante sur les interactions électrostatiques.[11] La complexation des alginates avec les métaux alcalins et alcalino-terreux a été fortement étudiée par les chercheurs, dont une étude faite par Y.G. Ko *et al.* a montré que les cations  $Na^+$  et  $NH_4^+$  se greffent sur les oxygènes des groupements carboxyliques, Par contre, le cation bivalent  $Ca^{+2}$  se complexe avec deux molécules d'alginates sur les sites cités avant. D'où, les molécules étudiées ont les caractères GG, MG et MM. [12] G.E. Giammanco *et al.* Ont fait une étude théorique et expérimentale sur la complexation des alginates et les pictâtes avec les cations  $Fe^{+2}$  et  $Fe^{+3}$ , les résultats obtenus ont montrés que les complexes réalisés à la base des alginates ont des stabilités énergétiques et des réactivités plus efficaces par rapport a celles des pictâtes.[13]

Notre travail a été focalisé sur l'étude des alginates à cause des travaux antérieurs réalisés dans notre laboratoire sur les saccharides. les publications correspondantes réalisées théoriquement sont résumés ci-dessous.

I.N. Taleb-Mokhtari *et al.* Ont fait une étude sur la molécule  $\alpha$ -L-fucose. Ils ont établi un champ de force pour cette molécule qui détermine de façon fiable les modes normaux vibratoires et qui peut a son tour être transféré pour l'étude d'autres molécules de plus grande taille et de structures plus complexes telles que les disaccharides, oligosaccharides et glycoprotéines.[14] Ils ont aussi d'autres travaux récents sur les calculs des modes normaux vibrationnels de monosaccharides méthylés[15], ainsi que les études théoriques sur les molécules de L-Sérine, L-Cystéine et acide L-aspartique [16]

De la même façon, autres études ont été réalisées par N. Sekkal *et al.*, C. Reguieg *et al.* et A. Mahdad-Benzerdjeb *et al.* sur les molécules  $\alpha$  et  $\beta$  methyl-D-galactopyranoside, les molécules  $\beta$ -D-allose et  $\alpha$ -D-talose et D-glucose, D-galactose et D-fructose respectivement.[17-19] Dans le même contexte, une autre étude théorique a été réalisé par N. Yousfi *et al.* sur la molécule k-carrabiose. Dans ce dernier travail, il a été réalisé des cartes iso-énergétiques relaxées sur des molécules en question. L'objectif été d'étudier

l'influence de la variation des méthodes et des bases sur l'exploitation des minimas reproduits sur les cartes obtenus.[20] Une étude récemment réalisée par N.

Bestaoui-Berrekchi-Berrahma *et al.* sur la molécule  $\beta$ -D-neocarrabiose, où le travail avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des fonctionnelles hybrides et des bases sur la reproduction des minima obtenus à partir des cartes iso-énergétiques. En plus la molécule a été soumise sous l'influence du solvant implicite par la méthode PCM.[21] mais aussi explicite.

La problématique dans cette thèse est l'étude conformationnelle et réactionnelle par DFT de disaccharides d'alginate suivi d'une étude de la réactivité globale et locale des systèmes complexés avec des ions monovalents et bivalents. Dans ce contexte un état de l'art est présenté ainsi que l'importance de l'étude des alginate. Dans les deux premiers chapitres est présentée une étude bibliographique et les méthodes quantiques ainsi que les approches théoriques de la réactivité chimique des alginate. La première contribution dans cette thèse est présentée dans le troisième chapitre où sont déterminées les structures les plus favorables des quatre disaccharides MM, MG, GM et GG à partir des alginate en construisant des cartes iso-énergétiques relaxées réalisées au niveau énergétique. Dans le quatrième chapitre une fois les conformations les plus stables localisées le but a été d'étudier la réactivité de ce système complexé avec des ions monovalents et bivalents. Il a été démontré que la stabilité de ces molécules est inversement proportionnelle par rapport à la réactivité et que la concordance entre la réactivité et les résultats obtenus par les orbitales frontières. Enfin la dernière contribution est décrite dans le cinquième et dernier chapitre et porte sur la réactivité des molécules en ajoutant des métaux alcalins aux sites les plus réactifs. L'étude TD-DFT a montré que tous les transferts de charge électroniques dans les 12 complexes étudiés sont de type intra-ligand sauf deux où le transfert de charges électroniques est de type ligand-metal.

## References

- [1] Ribeiro, A. C. F.; Fabela, I.; Sobral, A. J. F. N.; Verissimo, L. M. P.; Barros, M. C. F.; Rodrigo, M. M.; Estes, M. A. E. Diffusion of Sodium Alginate in Aqueous Solutions at  $T = 298.15$  K. *J. Chem. Thermodynamics*. 2014, 74, 263–268.
- [2] Stewart, M. B.; Gray, S. R.; Vasiljevic, T.; Orbell, J. D. Exploring the Molecular Basis for the Metal-Mediated Assembly of Alginate Gels. *Carbohydrate Polymers*. 2014, 102, 246–253.
- [3] Agulhon, P.; Robitzer, M.; Habas, J. J.; Quignard, F. Influence of Both Cation and Alginate Nature on the Rheological Behavior of Transition Metal Alginate Gels. *Carbohydrate Polymers*. 2014, 112, 525–531.
- [4] Deze, E. G.; Papageorgiou, S. K.; Favvas, E. P.; Katsaros, F. K. Porous Alginate Aerogel Beads for Effective and Rapid heavy Metal Sorption from Aqueous Solutions : Effect of Porosity in  $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Cd}^{2+}$  Ion Sorption. *Chemical Engineering Journal*. 2012, 209, 537–546.
- [5] Stewart, M. B.; Gray, S. R.; Vasiljevic, T.; J. D. Orbell. The Role of Poly-M and Poly-GM Sequences in the Metal-Mediated Assembly of Alginate Gels. *Carbohydrate Polymers*. 2014, 112, 486–493.
- [6] Atkins, E. D. T.; Isaac, D. H.; Nieduszynski, I. A.; Phelpst, C. F.; Sheehan, d. K. The Polyuronides : Their Molecular Architecture. *Polymer*, 1974, 15, 263–271.
- [7] Crudales, H.; Larsen, B.; Smids, O.  $^{13}\text{C}$ -N.M.R. Studies of Monomeric Composition and Sequence in Alginate. *Carbohydrate Research*. 1951, 89, 179–191.
- [8] Davarci, F.; Turan, D.; Ozcelik, B.; Poncelet, D. The Influence of Solution Viscosities and Surface Tension on Calcium Alginate Microbead Formation Using Dripping Technique. *Food Hydrocolloids*. 2017, 62, 119–127.
- [9] Wang, L.(Long-Feng); Shankar, S.; Rhim, J.(Jong-Whan) Properties of Alginate-Based Films Reinforced with Cellulose Fibers and Cellulose Nanowhiskers Isolated from Mulberry Pulp. *Food Hydrocolloids*. 2017, 63, 201-208.
- [10] Menakbi, C.; Quignard, F.; Mineva, T. Complexation of Trivalent Metal Cations to Mannuronate Type Alginate Models from a Density Functional Study. *J. Phys. Chem. B*
-

2016, 120, 3615-3623.

- [11] Agulhon, P. ; Markova, V. ; Robitzer, M. ; Quignard, F. ; Mineva, T. Structure of Alginate Gels : Interaction of Diuronate Units with Divalent Cations from Density Functional Calculations. *Biomacromolecules* 2012, 13, 1899-1907.
- [12] Ko, Y. G. ; Lee, H. J. ; Chun, Y. J. ; Choi, U. S. ; Yoo, K. P. Positive and Negative Electrorheological Response of Alginate Salts Dispersed Suspensions under Electric Field. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2013, 5, 1122-1130.
- [13] Giammanco, G. E. ; Sosnofsky, C. T. ; Ostrowski, A. D. Light-Responsive Iron(III)-Polysaccharide Coordination Hydrogels for Controlled Delivery. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2015, 7, 3068-3076.
- [14] Taleb-Mokhtari, I. N. ; Rahal-Sekkal, M. ; Vergoten, G. Modified UBFF Calculations of the  $\alpha$ -L-Fucopyranose Molecule in the Crystalline State. *Spectrochimica Acta, Part A* 2003, 59, 607-616.
- [15] Taleb-Mokhtari, I. N. ; Lazreg, A. ; Rahal-Sekkal, M. ; Bestaoui, N. Vibrational normal modes calculation in the crystalline state of methylated monosaccharides : Anomers of the methyl-D-glucopyranoside and methyl-D-xylopyranoside molecules. *Spectrochimica Acta Part A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 153 (2016) 363–373.
- [16] Lazreg, A. ; , Taleb-Mokhtari, I. N. ; Yousfi, N. and Sekkal-Rahal, M. Density Functional Theory Investigations on Vibrational Spectra, Molecular Structure, and Properties of the L-Serine, L-Cysteine, and L-Aspartic Acid Molecules. *J. Chin. Chem. Soc.* 2017.
- [17] Sekkal, N. ; Taleb-Mokhtari, I. N. ; Sekkal-Rahal, M. ; Bleckmann, P. ; Vergoten, G. Harmonic Dynamics of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Methyl-D-Galactopyranoside in the Crystalline State. *Spectrochimica Acta, Part A* 2003 , 59, 2883-2896.
- [18] Reguieg, C. ; Yousfi, N. ; Sekkal-Rahal, M. Normal Coordinates Analyses of  $\beta$ -D-Allose and  $\alpha$ -D-talose in the Crystalline State. *Spectrochimica Acta, Part A* 2007, 67, 966–975.
- [19] Mahdad-Benzerdjeb, A. ; Taleb-Mokhtari, I. N. ; Sekkal-Rahal, M. Normal Coordinates Analyses of Disaccharides Constituted by D-Glucose, D-Galactose and D-Fructose Units. *Spectrochimica Acta, Part A.* 2007, 68, 284–299.
- [20] Yousfi, N. ; Sekkal-Rahal, M. ; Sayede, A. ; Springborg, M. Relaxed Energetic Maps of  $\kappa$ -Carrabiose : A DFT Study. *J Comput Chem.* 2010, 31, 1312–1320.

[21] Bestaoui-Berrekchi-Berrahma, N.; Sekkal-Rahal, M.; Derreumaux, P.; Yousfi, N. MP2 and DFT Studies of  $\beta$ -D-Neocarrabiose and  $\beta$ -D-Neocarrabiose Monohydrate. Computational and Theoretical Chemistry. 2016, 1091, 24–30.

# Chapitre 1

## GÉNÉRALITÉS SUR LES POLYSACCHARIDES D'ALGUES : Les Carraghénanes, Agars et Alginates

### 1.1 Introduction

Il existe dans la nature de nombreuses variétés de polysaccharides répertoriées, auxquelles l'intérêt porté est proportionnel aux propriétés ou applications potentielles. Ces polysaccharides peuvent être d'origine végétale, animale, microbienne, ou encore issus des algues comme les alginates, les carraghénanes ou l'agar. Quelle que soit leur origine, ils se caractérisent tous par des propriétés biologiques et rhéologiques spécifiques, à l'origine de leurs applications diverses.

Les polysaccharides à vocation agroalimentaire (alginates, carraghénanes et agars) représentent les produits majeurs extraits des macroalgues et une commercialisation significative. Ils dominent le marché avec un chiffre d'affaire d'environ 3,4 milliards de francs[1]. Ces trois polymères algaux sont les plus exploités industriellement ; leur utilisation dans l'industrie agroalimentaire, pharmaceutique, cosmétique, la production végétale ou la chimie fine les place au premier plan dans la production d'épaississants, de gélifiants, de stabilisants et d'excipients[2].

## 1.2 Les carraghénanes

C'est un groupe complexe de polysaccharides caractérisés par la répétition d'un dimère (D-galactose-D-galactose) lié alternativement par des liaisons  $\beta(1\rightarrow4)$  et  $\alpha(1\rightarrow3)$ . La présence ou l'absence du pont 3,6-anhydro-D-galactose, le nombre et la position des substituants sulfates sur les carbones des galactoses, permettent de classer les différentes familles de ces polymères (figure 1.1). Les carraghénanes sont issus des algues rouges macrophytes. Ce sont des galactanes hautement sulfatés (20 à 38 %). Huit catégories principales de carraghénanes sont actuellement définies :  $\mu, \nu, \kappa, i, \zeta, \lambda, \theta, \omega$ -carraghénanes réparties en deux familles majoritaires : la famille des  $\kappa$  à propriétés gélifiantes et la famille des  $\lambda$  à propriétés épaississantes. Les trois catégories commercialisées sont :  $\kappa, \lambda, i$ -carraghénanes.

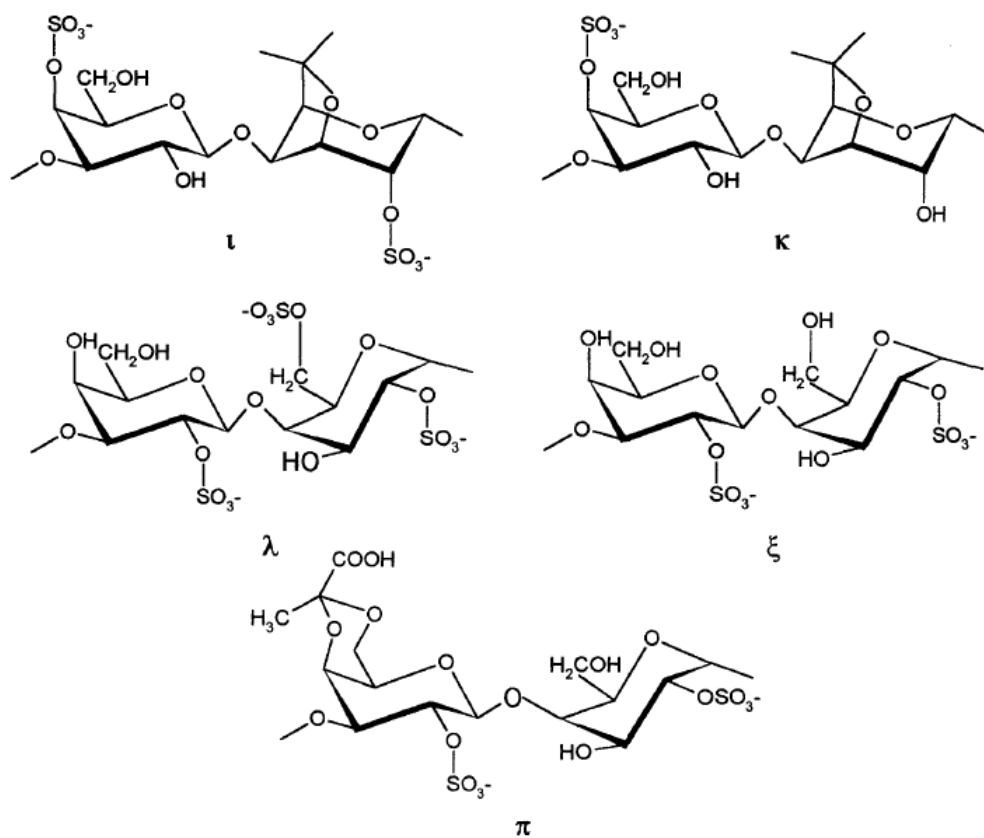


FIGURE 1.1 – Structures des unités disaccharidiques répétitives dans les différents types de carraghénanes :  $i, \kappa, \lambda, \zeta$  et  $\pi$

15500 tonnes sont produites par an représentant 100 millions de dollars de valeur marchande[3]. La production française de carraghénanes est de 3400 tonnes ; cela représente 14 % de la production mondiale et un chiffre d'affaire global de 216 millions de francs plaçant la France au troisième rang mondial. L'utilisateur principal des carraghénanes est l'industrie agroalimentaire. Les kappa-carraghénanes et iota-carraghénanes sont utilisés comme gélifiants, les lambda-carraghénanes comme épaississants.

### 1.3 Les agars

Le groupe des agars représente une vaste gamme de polysaccharides constitués principalement d'une unité disaccharidique répétitive O- $\alpha$ -(D-galactose- $\beta$ (1 $\rightarrow$ 4)-3,6-anhydro-L-galactose (figure 1.2). Ces polymères sont plus ou moins sulfatés, méthylés, pyruvatés selon leur origine macroalgale et la nature du procédé d'extraction[4].

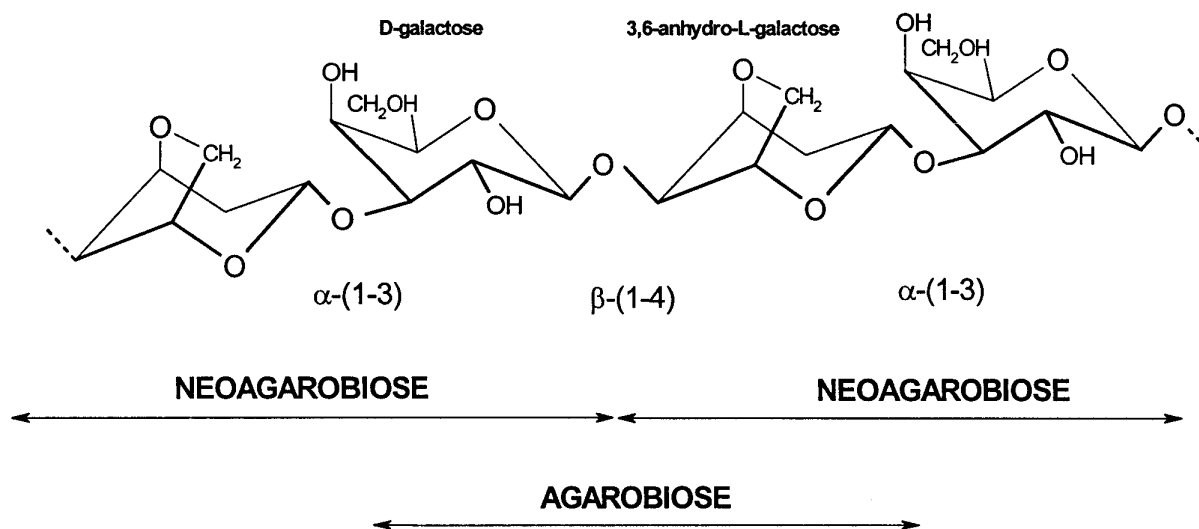


FIGURE 1.2 – Représentation schématique du polymère d'agarose et dénomination de ses dimères respectifs

La substitution de l'agar par le 4-O-Méthyl-L-galactose a été montrée par Karamanos et al.[5] en 1989. Les agars sont extraits principalement à partir des algues macrophytes Rhodophyta. Leurs propriétés gélifiantes sont dues aux conformations hélicoïdales de



portions des chaînes polysaccharidiques en milieu aqueux (figure 1.3).

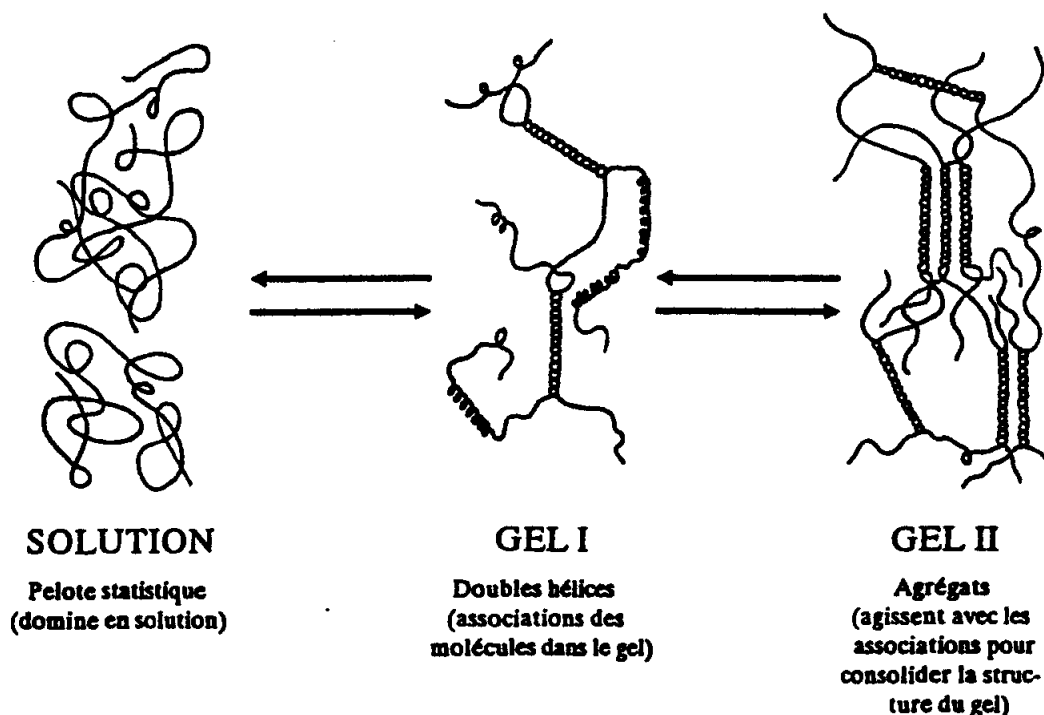


FIGURE 1.3 – Mécanisme de gélification de l'agarose

Environ 11000 tonnes sont extraites par an représentant une valeur de 160 millions de dollars. L'agarose est le chef de file de ces composés. Il possède la plus haute valeur ajoutée. La France fournit peu d'algues agarophytes et moins de 1 % de la production mondiale avec 100 tonnes d'agar qui génèrent un chiffre d'affaire global de 20 millions de francs et situent la France au neuvième rang mondial. Les principaux utilisateurs d'agars sont les industries agroalimentaire et pharmaceutique. L'agar constitue un outil de laboratoire, comme support aussi bien de culture que d'autres techniques dans le domaine biotechnologique et biochimique. Chaque utilisation nécessite une qualité d'agar particulière.

## 1.4 Les alginates

Le pharmacien britannique E.C. Stanford est le premier découvreur de l'alginate. Il a montré un grand intérêt à l'utilisation des algues du large. l'alginate de fer étant l'un des sels le plus insipides de ce métal, le goût de ce métal étant gênant pour les usages

pharmaceutiques. A partir des années 1930 la première structure d'acide alginique fut proposée et l'exploitation commerciale de l'alginate a commencé. L'analyse des hydrolysats d'alginate révèle alors la présence d'acide D-mannuronique, la nature des liaisons entre les unités d'acide mannuronique étant la même que dans la cellulose soit  $\beta$  1,4 [6].

Cependant, en 1955, lors d'une étude sur les acides uroniques et des polyuronides par chromatographie sur couches minces, F.G. Fisher et H. Dörfel [7] ont montré la présence d'un acide uronique différent de l'acide mannuronique dans un hydrolysat d'alginate : l'acide L-guluronique.

### 1.4.1 Les différentes sources d'alginate

Les sources principales d'alginate sont les bactéries et essentiellement les algues brunes.

#### a) Les bactéries

Les premières souches de bactéries produisant de l'alginate ont été découvertes en 1966, il s'agit de bactéries aérobies fixatrices d'azote telles que l'*Azobacter vinelandii* et la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* [8].

Cependant, seules les bactéries *A. vinelandii* produisent des alginate présentant des structures de type copolymères en blocs.

La production bactérienne permet une parfaite maîtrise de la structure de la chaîne polymère grâce au progrès de la génomique [9], mais la production à partir d'algues brunes est beaucoup plus courante de part son prix beaucoup plus attractif qu'à partir des bactéries.

#### b) Les algues

Les algues sont une source importante de polysaccharides aux propriétés épaississantes et gélifiantes. En effet ces végétaux présentent un intérêt économique intéressant. Le principal marché des algues est l'industrie agro-alimentaire. La pharmacie est également une industrie qui s'intéresse de près aux algues pour les propriétés rhéologiques des gels obtenus avec ces colloïdes. De plus, elle s'intéresse également aux propriétés thérapeutiques des métabolites

---

secondaires tels que les terpénoïdes, les polyphénols halogénés ou les substances azotées.

Dans les algues brunes, l'alginate est le polysaccharide le plus abondant, il constitue plus de 40 % de poids sec de l'algue : il est localisé dans la matrice extracellulaire sous la forme d'un gel contenant différents ions du type  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ , et  $Ba^{2+}$  et son rôle est de donner la force et la flexibilité à l'algue.

L'extraction de l'alginate à partir d'algues brunes marines, dont le premier brevet daté de 1881 [10], s'applique actuellement à quelques souches exploitées industriellement :

*Macrocystis pyrifera* aux Etats-Unis, *Laminaria hyperborea*, *laminaria digitata* ou *Ascophyllum nodosum* en Europe, et d'autres comme *Lamirzaria japonica*, *Eclonia maxima*, *Lesonia nigrescens* et *Sargassum spp.*

### 1.4.2 Propriétés physico-chimiques

Comme tous les polymères, l'alginate est caractérisé par différents paramètres tels que les masses molaires moyennes en poids ( $M_w$ ) et les masses molaires moyennes en nombre ( $M_n$ ), d'autres facteurs sont propres à l'alginate donc utiles pour l'appréciation de ses propriétés comme le rapport M/G.

#### a) Masses molaires moyennes

La masse molaire moyenne en nombre  $M_n$  est définie comme la masse totale de toutes les macromolécules dans un échantillon divisée par le nombre total de macromolécules de l'échantillon.

$$M_n = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i}$$

$N_i$  est le nombre de chaînes de masse molaire  $M_i$ .

La masse molaire moyenne en poids  $M_w$  est définie comme le rapport entre la somme des produits de la masse d'une chaîne  $i$  par sa masse molaire sur la masse totale des chaînes. Elle permet de prendre en compte le fait que les plus grosses molécules de polymère contribuent plus à la masse totale de l'échantillon que les plus petites molécules.

$$M_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$

### b) Rapport M/G

La qualité de l'alginate est appréciée par le rapport M/G. Ce rapport est fonction de l'espèce, de la variation saisonnière, de la partie et de la portion de l'algue brune en étude. Les algues brunes du genre *Sargassum* ont donné un taux élevé du bloc G et un faible pourcentage du bloc M ; tandis que les Laminaires ont une quantité énorme en bloc M, et faible en bloc G. Le rapport M/G des monomères se situe entre 0,25 et 2,25 selon l'espèce, l'organe, ou le tissu considéré. La structure primaire des alginates dépend donc du rapport M/G et des proportions relatives des trois types de blocs dans la chaîne.



FIGURE 1.4 – Structure et arrangement moléculaire de l'alginate

### c) Solubilité et viscosité

L'acide alginique pur est insoluble dans l'eau. Sa solubilité ou non dans l'eau dépend du type de sels qui lui sont associés. Les sels de sodium, d'ammonium, de potassium et d'autres métaux alcalins se dissolvent parfaitement en solution aqueuse, en donnant des solutions à haute viscosité. Exemple : pour une dilution de 1 % d'alginate à 20°C, la viscosité est de 1.500 à 3.000 centipoises, alors que la gomme arabique à la même dilution donne moins de 30 centipoises. Les sels de cations polyvalents, tel le  $Ca^{2+}$  sont insolubles en solution aqueuse, à l'exception de celui de  $Mg^{2+}$  [11, 12].

### d) Stabilité

L'alginate de sodium sec, en poudre et pur peut avoir une stabilité de plusieurs mois et peut être stocké dans un endroit sec et frais loin de toute lumière du soleil. A basse température, l'alginate de sodium peut être gardé pendant plusieurs années sans réduction

significative de son poids moléculaire. En revanche, l'acide alginique sec a une stabilité très limitée aux températures ordinaires dues à la dégradation intramoléculaire[11].

Vu leurs usages multiples, il est important de se rendre compte des facteurs qui déterminent et limitent la stabilité des solutions aqueuses d'alginate et des réactions chimiques responsables de la dégradation.

La viscosité relative d'une solution d'alginate peut être sévèrement réduite sur une courte période dans des conditions favorisant la dégradation.

### 1.4.3 Conformation d'alginate

#### a) Structure de la chaîne

Les alginates sont constitués d'unité acide  $\beta$ -D-mannuronique (M) et acide  $\alpha$ -L-gulonique (G) dont la séquence varie (Figure 1.5).

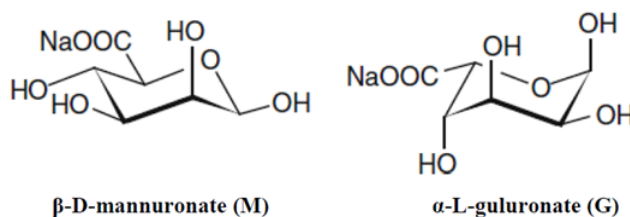


FIGURE 1.5 – Monomères de la chaîne alginate

En effectuant une hydrolyse acide partielle de l'alginate, il est possible de séparer celui-ci en trois fractions caractéristiques :

- Deux d'entre elles contiennent quasi-exclusivement des ensembles homopolymères de motifs G et M respectivement.
- Une troisième possède des proportions presque égales des deux monomères sous la forme majoritaire de dimères MG.

Les alginates sont donc considérés comme de vrais copolymères à blocs composés de régions homopolymères de M (blocs MM) et G (blocs GG) séparées par des zones aux structures alternées (blocs MG). La conformation des cycles monomères peut être déterminée par diffraction des rayons X [13, 14]. L'étude d'alginates riches en mannuronate et en guluronate a montré que les blocs guluronates ont une conformation chaise  ${}^1C_4$  alors que les

blocs mannuronates ont une conformation chaise  ${}^4C_1$  (Figure 1.6). De plus, les alginates possèdent les quatre types de liaisons glycosidiques possibles : diéquatorial (MM), diaxial (GG), equatorial-axial (MG) et axial-equatorial (GM).

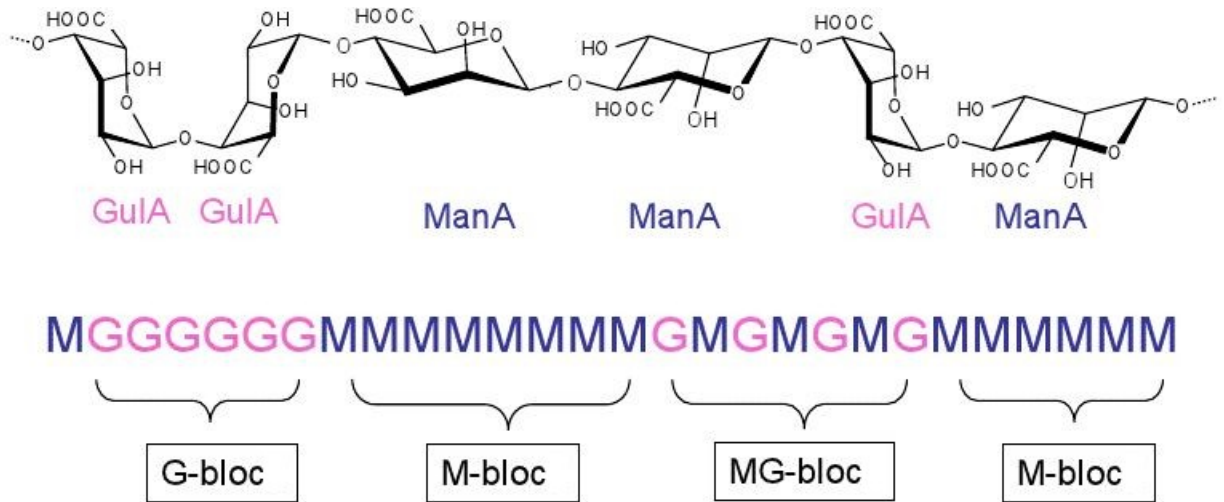


FIGURE 1.6 – Conformation des monomères

La structure des segments polyacide mannuronique est très proche de celle de la cellulose. Les liaisons diéquatoriales entre unités M donnent à ces segments une structure aplatie, de type ruban. Cette structure est stabilisée grâce à des liaisons Hydrogène (Figure 1.7). Par exemple, le groupement hydroxyle en C3 du monomère  $M + 1$  interagit avec l'atome d'oxygène du cycle du monomère M.

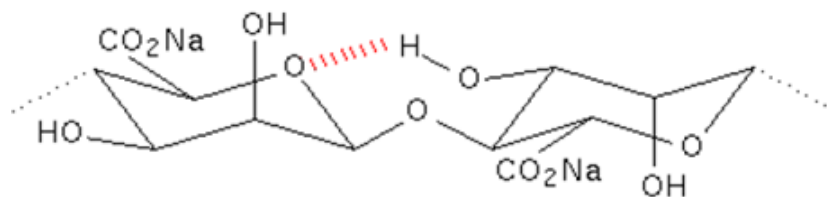


FIGURE 1.7 – Interactions entre les unités M

La liaison diaxiale (GG) est très différente de la liaison (MM) car sa structure n'est pas plate et adopte l'arrangement plus rigide d'une boucle. Cette structure est aussi stabilisée par différentes liaisons hydrogène. Par exemple, le groupement hydroxyle en C2 du monomère G et le groupement carboxyle du monomère G+1 interagissent par ce type de liaison.

Les blocs MG sont caractérisés par une alternance entre des liaisons axiales-équatoriales et des liaisons équatoriales-axiales. De telles variations dans la tacticité de la chaîne sont responsables d'une plus grande flexibilité des blocs MG comparés aux autres blocs. D'ailleurs, les données de viscosité indiquent que la rigidité des blocs augmente dans l'ordre :  $MG < MM < GG$ . De plus, lorsque l'on considère l'alginate comme un polyélectrolyte - en l'occurrence un polyanion - on constate que la répulsion électrostatique entre les groupes chargés sur la chaîne polymère va participer à l'augmentation de la viscosité intrinsèque [15].

## b) Formation des hydrogels d'alginate de calcium

### \*) Les hydrogels

L'hydrogel est un type particulier de gel formé par un réseau tridimensionnel de polymères hydrophiles dans lequel le solvant de gonflement est l'eau. Sa principale caractéristique est sa capacité à gonfler en présence d'eau et à se contracter lorsque celle-ci s'évapore. Suivant la nature des pontages mis en œuvre dans le réseau, il est possible de distinguer les hydrogels chimiques des hydrogels physiques. Dans les hydrogels chimiques, des liaisons covalentes assurent la cohésion du gel et l'équilibre de gonflement est déterminé par le taux de réticulation. Les hydrogels physiques présentent des pontages ioniques et des interactions de type Van der Waals. Ils sont plus hétérogènes en termes de structure chimique que les hydrogels chimiques en raison de la présence de larges domaines d'enchevêtrement des chaînes. Un cas particulier est celui des polyélectrolytes qui, combinés avec un ion multivalent de charge opposée, peuvent former un hydrogel physique connu sous le nom de gel ionotrope et dont l'alginate de calcium est un exemple.

### \*) Modèle de la boîte à œufs (Egg-box model)

Une des particularités les plus intéressantes des alginates est qu'ils sont capables de se lier aux cations divalents tels que  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$  et  $Ba^{2+}$  afin de former des hydrogels. Les alginates présentent une affinité sélective, c'est-à-dire qu'ils se lient plus ou moins facilement aux cations divalents en fonction de la nature de ceux-ci. Par exemple, l'affinité augmente dans l'ordre :



Cette affinité dépend des forces électrostatiques mais aussi en grande partie de l'encombrement stérique. Elle varie aussi fortement en fonction de la composition de l'alginate, en augmentant avec la quantité de blocs G présents dans le polymère. Le modèle boîte à œufs (« egg-box » model) est la représentation la plus couramment utilisée pour rendre compte des interactions entre les chaînes d'alginate et les cations divalents (Figure 1.8). Selon ce modèle, deux unités G de deux chaînes d'alginate différentes se lient au même cation divalent afin de former une jonction. La sélectivité du phénomène tient à la géométrie particulière de la liaison diaxiale entre les unités G qui forment une cavité permettant une « capture » efficace du cation. Les autres types de liaison sur la chaîne (diéquatorial et équatorial-axial) ne permettent pas une telle affinité avec les cations.



FIGURE 1.8 – Modèle de la boîte à œufs (Egg-box model)

O. Smidsrod[16] a mis en évidence les forces relatives de liaison entre les cations divalents et les trois types de fragments d'alginate :

- Blocs GG :  $Ba > Sr > Ca \gg Mg$ .
- Blocs MM :  $Ba > Sr \approx Mg \approx Ca$ .
- Blocs MG :  $Ba \approx Sr \approx Ca \approx Mg$

La formation d'une zone de jonction entre les chaînes alginate, via le contre-ion calcium par exemple, aboutit de proche en proche à la formation d'un hydrogel (Figure 1.9). Après séparation par dialyse et analyse des produits, on montre qu'il existe un ratio 4 : 1 entre le nombre d'unités G et d'ions Calcium, ce qui amène au schéma possible d'interactions suivant :

La formation de la jonction entre les chaînes est un procédé coopératif avec :

- Une liaison instable entre le premier ion et la chaîne alginate.
- Des liaisons plus stables pour les ions suivants.



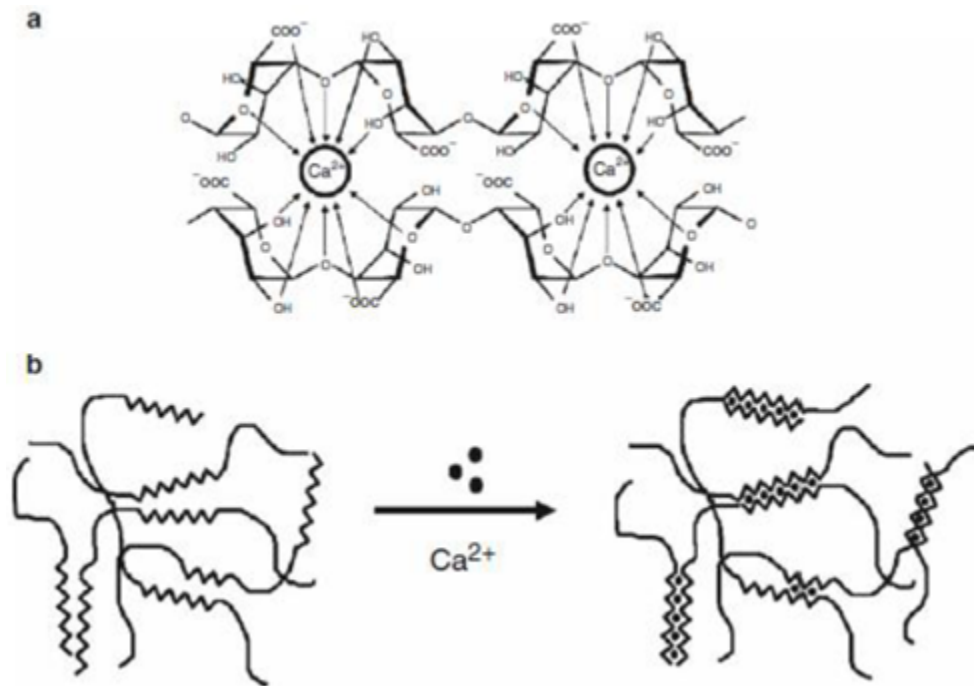


FIGURE 1.9 – le modèle “ Egg-box “ : a. Chélation des cations divalents, b. Formation de la jonction entre les chaînes

Ce phénomène dit de « fermeture Eclair » n’aboutit à une jonction stable que pour un minimum de 8 à 20 unités G consécutives dans le cas du Calcium. Les expérimentations menées par Sikorski ont permis de confirmer ce modèle via l’analyse de la structure cristalline des zones de jonction Ca-Alginate par diffusion des rayons X.

Le modèle « Egg-box » original, qui propose la coordination de 10 atomes d’oxygène des unités guluronates avec un ion calcium, n’a été que très peu remis en question. Certaines modélisations moléculaires de conformation permettent néanmoins de suggérer que les complexes calcium-carbohydates ont une coordination de 7 à 9, comprenant 1 à 4 atomes provenant de l’eau.

Les chaînes polyguluronates sont les seules à présenter une configuration optimale d’association avec les ions  $Ca^{2+}$ . Les interactions avec les ions Calcium présentent une grande stéréospécificité et l’association la plus forte aura lieu pour un ensemble d’atomes d’oxygène possédant l’espacement et la géométrie adéquats afin de substituer l’eau de l’enveloppe de coordination du calcium (Figure 1.10). C’est exactement le cas des atomes d’oxygène portés par les chaînes polyguluronates.

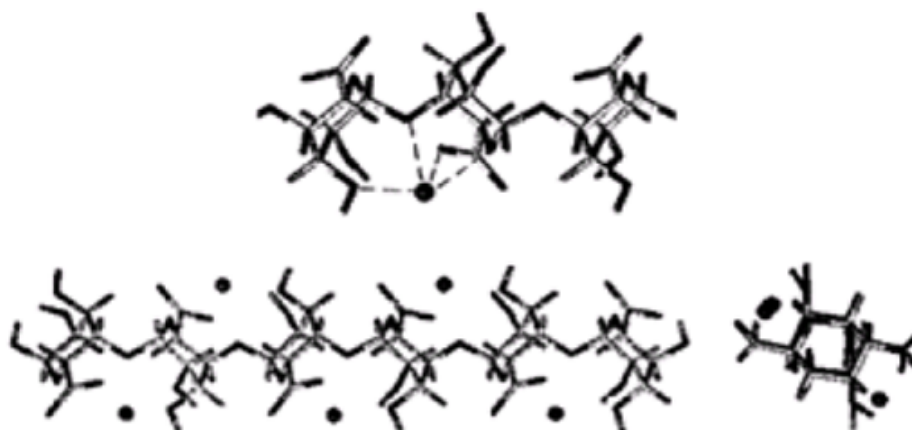


FIGURE 1.10 – Interactions Ca-Alginate (guluronate)

Les interactions s'effectuent d'une part avec la charge négative portée par les atomes d'oxygène, mais aussi avec la charge négative portée par la fonction carboxylate.

#### 1.4.4 Principales applications des alginates

Il y a différentes façons d'utiliser l'alginate dans des industries, aussi diverses que celles du textile, des produits alimentaires et pharmaceutiques, ainsi que toutes industries produisant des substances gélifiantes.

##### a) Applications dans le domaine alimentaire

L'alginate est un additif largement accepté par l'industrie alimentaire, où il est utilisé pour gélifier, épaissir et stabiliser. Il offre une solubilité à froid et une stabilité à chaud pour des produits comme les crèmes préparées, les confitures et les gelées. Il sert à la fabrication des sauces, de sirops, de produits en poudre, de conserves de viande et des pâtes de fruits.

##### b) Applications dans le domaine textile

L'industrie textile a également largement recours à l'alginate pour épaissir la pâte à imprimer et rehausser la brillance des couleurs. L'alginate de sodium, agissant comme un épaississant, assure une meilleure suspension du colorant, facilite l'étalement et apporte une couverture homogène. Il renforce la brillance, la netteté des dessins et la pureté des couleurs.

### **c) Applications dans le domaine pharmaceutique**

L'emploi de l'alginate à des fins médicales n'est pas nouveau, les chinois connaissaient déjà des algues comme médicament, il y a 5000 ans. Aujourd'hui, l'alginate est utilisé dans un large éventail de produits concernant toutes les parties du corps humain. Ses propriétés émulsifiantes le font également participer à la fabrication de produits cosmétiques : crèmes, savon, shampoing. Il aide à épaissir les crèmes pour la peau et joue un rôle clé pour la prévention des brûlures d'estomac et dans les additifs dentaires.

### **d) Applications dans les techniques de moulage**

Ses caractéristiques utilisées dans l'art dentaire pour la prise d'empreintes ont fait de l'alginate un matériau de moulage, à la fois, d'une grande souplesse, facile à utiliser et particulièrement efficace et performant. De nouvelles applications émergent à l'horizon, avec la contribution potentielle de l'alginate dans des désintoxications contre la drogue, grâce à ses propriétés bio-adhésives et dans les produits antirejet lors d'une transplantation.

## **1.5 Conclusion**

Les principaux phycocolloïdes commercialisés sont : les alginates, présente dans toutes les algues brunes ; les carraghénanes, extraites de certaines algues rouges ; l'agar-agar, que l'on trouve également dans les algues rouges.

L'alginate et ses dérivés ont été découverts dans les années 1860. Depuis cette époque, l'intérêt pour cette molécule naturelle, puisqu'issue principalement des algues brunes, n'a cessé d'augmenter pour aboutir à une industrialisation et une commercialisation mondiale. Cette substance à tout d'abord été étudiée afin d'en découvrir ses propriétés physicochimiques. La principale, qui peut être mise en avant, est sa capacité de gélification. Ainsi décrits, les alginates vont pouvoir trouver une application dans de nombreux domaines allant de l'industrie textile à alimentaire en passant par l'imprimerie, la médecine, la cosmétologie,...

Les alginates ont déjà beaucoup été étudiés et leurs utilisations sont nombreuses et variées. Cependant, au vu des qualités que peut présenter cette substance, les industries s'attachent

encore à développer de nouvelles applications.

les alginates ouvrent d'importantes perspectives notamment dans le domaine de la micro encapsulation, mais avant une utilisation de ceux-ci en thérapeutique, il s'avère nécessaire de connaître les phénomènes de diffusion sur lesquels s'appuie le relargage contrôlé des substances actives.

## 1.6 Références

- [1] J.P. Braud (1992) Les divers modes de culture d'algues pour l'obtention de molécules d'intérêt économique. *Océanis*, 18, fasc 2 : 141-149
- [2] S. Mabeau , O. Vallat and O. Brault (1990a) Le charme discret des macro-algues. De l'Orient à l'Occident : les principaux marchés. *Biofutur*, mars : 24-29
- [3] A. Jensen (1993) Present and future needs for algae and algal products. *Hydrobio/ogia*, 260/261 : 15-23
- [4] J.C. Mollet, A. Rahaoui, Y. Lemoine (1998) Yield, chemical composition and gel strenght of agarocolloids of *Gracilaria gracilis*, *Gracilariopsis longissima* and the newly reported *Gracilaria cf. vermiculophylla* from Roscoff (Brittany, France). *J. Appl. Phycol.*, 10 : 59-66
- [5] Y. Karamanos, M. Ondarza, F. Bellanger, D. Christiaen and S. Moreau (1989) The linkage of 4-O-méthyl-L-galactopyranose in the agar polymers from *Gracilaria verrucosa*. *Carbohydrate Research*, 187 : 93-101
- [6] E.L. Hirst, J.K.N. Jones, W.O. Jones, The structure of alginic acid. Part I, *J. Chem. Soc.* 1880-1885
- [7] F.G. Fisher, H. Dörfel, Die Polyuronsäuren der Braunalgen (Kohlenhydrate der Algen), *Z. Physiol. Chem.*, 302, 186-203.
- [8] A. Linker, R.S. Jones, A new polysaccharide resembling alginic acid isolated from pseudomonads. *J. Biol. Chem.*, 241, 3845 (1966).
- [9] H. Ertesvag, and S. Valla, "Biosynthesis and applications of alginates". *Polymer Degradation and Stability*, 59, 85-91, (1998).
- [10] E.C.C. Stanford, Algin and other useful products. US Patent US349,760.
- [11] K.I. Draget Alginates In *Handbook of hydrocolloïds* Phillips G.O., Williams PA CRC

Press, 2000

[12] R.R. Colwell, E.R. Pariser, J. Sinskey Anthony Biotechnology of marine polysaccharides Proceedings of the third anual MIT Sea Grant College program lecture and seminar, 1984

[13] E.D. Atkins, I.A. Nieduszynski, W. Mackie, K.D. Parker, E.E. Smolko, Structural components of alginic acid I. The crystalline structure of poly-beta-D-mannuronic acid. Results of X-ray diffraction and polarized infrared studies. *Biopolymers* 12 : 1865-1878.

[14] E.D. Atkins, I.A. Nieduszynski, W. Mackie, K.D. Parker, E.E. Smolko, Structural components of alginic acid II. The crystalline structure of poly-alpha-L-guluronic acid. Results of X-ray diffraction and polarized infrared studies. *Biopolymers* 12 : 1879-1887.

[15] O. Smidsrød, R.M. Glover, S.G. Whittington, The relative extension of alginates having different chemical composition. *Carbohydr. Res.* 27 : 107-118.

[16] O. Smidsrød, Molecular basis of physical properties of alginates in the gel state. *Farady Discuss. Chem. Soc.* 57 : 267-274.

# Chapitre 2

## MÉTHODES QUANTIQUES ET RÉACTIVITÉ CHIMIQUE

### 2.1 MÉTHODES QUANTIQUES

#### 2.1.1 Généralité

La chimie quantique concerne le développement et l'utilisation de méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger (2.1) [1] décrivant le mouvement des électrons et des noyaux constitutifs de tout système moléculaire. En résolvant l'équation (indépendante du temps) :

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2.1)$$

Où  $\hat{H}$  est l'hamiltonien, on obtiendra énergie totale  $E$  et la fonction d'onde  $\Psi$  du système, à partir de laquelle il sera possible de déterminer toutes les informations sur le système étudié.

Il n'est cependant pas possible de résoudre exactement une telle équation et des

approximations ont donc dû être introduites dans la théorie quantique proposée dès les années 1920 afin de pouvoir résoudre l'équation de Schrödinger de façon approchée.

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
- Énergies et structures des états de transition

- Fréquences de vibration, Spectres IR et Raman ,Propriétés thermochimiques, Énergies 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.

L'hamiltonien, pour un système de  $N$  noyaux et  $n_e$  électrons, s'écrit sous la forme d'une somme d'opérateurs associés aux divers termes d'énergie cinétique et potentielle.

$$\hat{H} = - \sum_{k=1}^{n_e} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^{n_e} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A}{r_{KA}} + \sum_{k=1}^{n_e} \sum_{l>k}^{n_e} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_{R_A}^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

avec :

$$- \sum_{k=1}^{n_e} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_k^2$$

C'est l'opérateur cinétique des électrons.

$$- \sum_{k=1}^{n_e} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A}{r_{KA}}$$

C'est l'opérateur d'attraction des électrons par les noyaux.

$$+ \sum_{k=1}^{n_e} \sum_{l>k}^{n_e} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}$$

C'est l'opérateur de répulsion électronique entre les électrons.

$$- \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_{R_A}^2$$

C'est l'opérateur cinétique des noyaux

$$+ \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

C'est l'opérateur de répulsion électronique entre les noyaux.

Où les noyaux sont désignés par  $\mathbf{A}$ ,  $\mathbf{B}$  et les électrons par  $\mathbf{k}$ ,  $\mathbf{l}$ . On utilisera par la suite les unités atomiques : dans ce système d'unités  $m_e = 1$ ;  $e = 1$  et  $4\pi\epsilon_0 = 1$ .

### 2.1.2 Approximation de Born-Oppenheimer

En 1927, Born et Oppenheimer [2] ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (2.1) en découplant 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 que celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux.

En d'autres termes, pour une conformation ( $\mathbf{R}$ ) donnée des noyaux, les propriétés électroniques du système sont obtenues à partir de la partie électronique de la fonction d'onde. Cela revient à résoudre deux équations de Schrödinger, l'une pour la partie électronique, en considérant les noyaux fixes, et l'autre pour la partie nucléaire, avec un potentiel électronique dépendant de ( $\mathbf{R}$ ). La fonction d'onde approchée du système, solution de l'équation de Schrödinger dans l'approximation de Born et Oppenheimer, peut alors s'écrire sous la forme d'un produit de deux fonctions :

$$\Psi(R, r) = \Psi_e(R, r) \cdot \psi_N(R) \quad (2.2)$$

Où  $\psi_N(R)$  est la fonction d'onde nucléaire,  $\Psi_e(R, r)$  est la fonction d'onde électronique correspondant à un jeu de positions  $R$  des noyaux figés,  $r$  et  $R$  étant respectivement les positions des électrons et des noyaux. On peut faire la séparation suivante :

$$H = H_N + H_e(r, R)$$

Avec

$$H_N = -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{M_A} \nabla_{R_A}^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B=1}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

opérateur nucléaire, et

$$H_e(r, R) = -\frac{1}{2} \sum_{K=1}^{n_e} \nabla_K^2 + V(r, R)$$

opérateur électronique, où

$$V(r, R) = - \sum_{K=1}^{n_e} \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{kA}} + \sum_{K=1}^{n_e} \sum_{1 > K}^{n_e} \frac{1}{r_{kl}}$$



L'équation de Schrödinger électronique s'écrit :

$$H_e(r, R)\psi_e(r, R) = \varepsilon(R)\cdot\psi_e(r, R) \quad (2.3)$$

La fonction d'onde  $\Psi_e(r, R)$  est une fonction propre de l'opérateur électronique  $H_e$  avec la valeur propre  $\varepsilon(R)$ , pour des positions  $R$  des noyaux figées. Pour une conformation  $\mathfrak{R}$  donnée, l'énergie totale vaut :

$$U(R) = \varepsilon(R) + \sum_{A=1}^N \sum_{B>1}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

Qui représente l'énergie Born-Oppenheimer du système en fonction des positions  $\mathbf{R}$  des noyaux immobiles.

L'ensemble des conformations  $\mathfrak{R}$  des atomes permet alors de construire une surface d'énergie potentielle appelée « surface de Born-Oppenheimer (BO) ». Il s'agira d'une fonction à  $3N-6$  variables ( $3N-5$  pour les molécules linaires) dont les minima correspondent aux géométries stables de la molécule. Au minimum de plus basse énergie correspond la géométrie à l'équilibre de la molécule. La détermination de  $U(R)$  et de ses dérivées première et seconde permet de localiser des points stationnaires sur la surface BO. La connaissance de la fonction d'onde électronique permet de calculer des propriétés telles que le moment dipolaire et la polarisabilité dipolaire statique.

Le mouvement des atomes est alors régi par une équation de Schrödinger où le potentiel dépend de l'énergie électronique évaluée à partir de l'équation (2.2 et 2.3) :

$$\left[-\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{M_A} \nabla_{R_A}^2 + U(R)\right]\psi_N(R) = E_N\psi_N(R) \quad (2.4)$$

$U(R)$  joue le rôle d'une énergie potentielle pour le mouvement des noyaux. Connaissant  $U(R)$ , on peut résoudre l'équation nucléaire et avoir accès aux constantes de force du système et donc à ses fréquences de vibration. Les méthodes de calculs présentées brièvement dans ce chapitre se placent toutes dans l'approximation de Born-Oppenheimer.

### 2.1.3 Méthode pour la solution du problème électronique

La fonction d'onde électronique  $\Psi_e$  (que nous désignerons dorénavant uniquement par la lettre  $\Psi$ ) est une fonction des coordonnées de tous les électrons du système.

L'approximation orbitale, introduite par Hartree en 1928 [3], et qui est utilisée dans toutes les méthodes qui suivent, consiste à écrire la fonction multiélectronique  $\Psi(1, 2, \dots, n_e)$  en un produit de  $n_e$  spin-orbitales monoélectroniques supposées normalisées (Hartree). Cette situation correspond physiquement à un modèle de particules indépendantes. La forme la plus simple est :

$$\Psi = \varphi_1(1) \cdot \varphi_2(2) \cdot \varphi_3(3) \cdot \dots \cdot \varphi_{n_e}(n_e) \quad (2.5)$$

Où chaque spin-orbitale  $\varphi_i$  est le produit d'une fonction d'espace  $\Phi_i$  et d'une fonction de spin.

$$\varphi_i(r_i, S_i) = \Phi_i(r_i) \chi(S_i)$$

La fonction de spin n'admet que 2 formes, notées  $\alpha$  pour  $m_{si} = \frac{1}{2}$  et  $\beta$  pour  $m_{si} = -\frac{1}{2}$ . On adopte souvent la notation suivante pour une spin-orbitale :  $\phi\alpha = \phi_i$  et  $\phi\beta = \phi_i$ .

Hartree et Fock ont généralisé le concept en montrant que le principe d'exclusion de Pauli (qui impose à deux électrons de ne pas pouvoir occuper la même spin-orbitale) est respecté si on écrit la fonction d'onde sous la forme d'un déterminant construit à partir de  $n_e$  spin-orbitales [4]. On obtient alors ce qui est connu sous le nom de « déterminant de Slater » :

$$\Psi(1, 2, \dots, n) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(1) & \varphi_2(1) & \dots & \varphi_n(1) \\ \varphi_1(2) & \varphi_2(2) & \dots & \varphi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_1(n) & \varphi_2(n) & \dots & \varphi_n(n) \end{vmatrix} \quad (2.6)$$

$\frac{1}{\sqrt{N!}}$  : est le facteur de normalisation.

La forme déterminantale de la fonction d'onde respecte le principe de Pauli : l'inversion de deux électrons correspond à la permutation de deux lignes (ou de deux colonnes), ce qui a pour effet de changer le signe du déterminant. Les spin-orbitales  $\varphi_i$  doivent, d'autre part, être différentes les unes des autres, car dans le cas contraire, le déterminant s'annule.

Les spins-orbitales sont déterminées en résolvant l'équation (2.3) sur la base des fonctions (2.6) en utilisant le principe variationnel. Le problème consiste dès lors à rechercher les spin-orbitales qui conduisent à l'énergie la plus basse possible pour le système, ce but est atteint en utilisant la méthode auto-cohérente de Hartree-Fock.

### a) La méthode auto-cohérente de Hartree-Fock

Dans la méthode Hartree-Fock, nous résolvons l'équation électronique de Schrödinger en minimisant l'énergie évaluée sur la base d'un déterminant de Slater.

L'énergie moyenne du système, définie par  $E_e = \frac{\langle \psi | H_e | \psi \rangle}{\langle \psi | \psi \rangle}$  où  $\psi$  est un déterminant de Slater s'obtient aisément à partir des règles de Slater. Pour un système à couches fermées contenant  $2n$  électrons, on obtient :

$$E_e = 2 \sum_{i=1}^n h_{ii} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (2.7)$$

Où :  $h_{ii}$  est la partie monoélectronique définie par :

$$h_{ii} = \int \phi_i(1) \left( -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_A \frac{Z_A}{r_{1A}} \right) \phi_i(1) d\tau_1 \quad (2.8)$$

Les éléments de matrice de la partie biélectronique sont donnés par :

$$J_{ij} = \int \phi_i^*(1) \phi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_i(1) \phi_j(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (2.9)$$

$$K_{ij} = \int \phi_i^*(1) \phi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_j(1) \phi_i(2) d\tau_1 d\tau_2$$

Les intégrales  $J_{ij}$  et  $K_{ij}$  sont respectivement appelées intégrales de Coulomb et intégrales d'échange. L'intégrale de Coulomb a un équivalent en mécanique classique, alors que l'intégrale d'échange provient de l'indiscernabilité des électrons. Les intégrales de Coulomb et d'échange prennent en compte les interactions entre électrons.  $J_{ij}$  représente l'interaction coulombienne moyenne entre deux électrons situés dans les orbitales  $\phi_i$  et  $\phi_j$  respectivement. L'intégrale d'échange  $K_{ij}$  est non nulle seulement si les deux orbitales  $\phi_i$  et  $\phi_j$  sont associées à la même partie de spin. Lorsque les spins sont identiques,  $K_{ij}$  apparaît comme une correction à  $J_{ij}$ . Le calcul des éléments de matrice  $h_{ii}$ ,  $J_{ij}$  et  $K_{ij}$  nécessite la connaissance des orbitales  $\phi_i$ . Celles-ci sont déterminées en même temps que l'énergie en utilisant le principe variationnel. Fock et Slater ont développé de façon simultanée et indépendante, ce qui est maintenant connu sous le nom d'équations de Hartree-Fock. Étant donnée une fonction onde d'essai  $\psi'$  normée à l'unité, sous la forme d'un déterminant de Slater, le principe variationnel permet d'écrire :

$$E' = \langle \psi' / H_e / \psi' \rangle \geq E_0$$

Où  $E_0$  est l'énergie exacte  $\langle \psi' / H_e / \psi' \rangle$ ,  $\psi$  normée à l'unité. La « meilleure » fonction d'onde de type déterminant de Slater sera donc obtenue en faisant varier tous les paramètres qu'elle contient, jusqu'à ce que l'on obtienne l'énergie la plus basse. Cela revient à minimiser la quantité  $\langle \psi' / H_e / \psi' \rangle$ , en conservant la condition de normalisation de la fonction d'onde soit :

$$\langle \psi' / \psi' \rangle = 1$$

Le problème revient alors à faire une minimisation avec contrainte que l'on résout par la méthode des « multiplicateurs de Lagrange ». Appliqué au problème de la recherche des orbitales conduisant à l'énergie minimale avec conservation de la norme, le procédé conduit aux « équations de Hartree-Fock » :

$$[h(1) + \sum_j 2j_j(1) - k_j(1)]\phi_i(1) = \sum_{j=1}^n \varepsilon_{ij} \phi_j(1); \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.10)$$

Où les  $\varepsilon_{ij}$  sont les multiplicateurs de Lagrange et :

$$h(1) = -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \quad (2.11)$$

$$J_j(1)\phi_i(1) = \left\{ \int \phi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_j(2) d\tau_2 \right\} \phi_i(1)$$

$$K_j(1)\phi_i(1) = \left\{ \int \phi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_j(2) d\tau_2 \right\} \phi_j(1)$$

$h(1)$  est l'opérateur monoélectronique défini par la relation (2.8), il prend en compte l'opérateur cinétique de l'électron « 1 » et le potentiel d'interaction avec les noyaux  $A$ . Les opérateurs  $J$  et  $K$  sont définis en (2.11) par leur action sur une orbitale.

Par une transformation orthogonale unitaire des  $\phi$ , on transforme la matrice des multiplicateurs de Lagrange  $[\varepsilon_{ij}]$  en une forme diagonale. L'équation (2.10) prend alors la forme d'un problème aux valeurs propres :

$$F(1)\phi'_i(1) = \varepsilon_i \phi'_i(1) \quad (2.12)$$

où  $F(1)$  est l'opérateur monoélectronique de Fock donné par :

$$F(1) = h(1) + \sum_j [2J_j(1) - K_j(1)] \quad (2.13)$$

et  $\varepsilon_i$  est l'énergie correspondant à l'orbitale  $\phi'_i$ . L'opérateur de Fock est invariant par rapport à une transformation unitaire appliquée aux orbitales constitutives d'un déterminant de Slater donc dans l'équation (2.12) il est bâti sur les orbitales  $\Phi_i$ . On l'exprime en fonction des solutions  $\Phi_i$  que l'on cherche. On se trouve donc en présence d'un ensemble de  $n$  équations monoélectroniques non linéaires qu'il faudra résoudre par un processus itératif.

A partir d'un jeu d'orbitales d'essai on construit l'opérateur :

$$h(1) + \sum_j 2J_j(1) - K_j(1)$$

On résout l'équation (2.12) avec cet opérateur, on déduit un nouveau jeu de fonctions  $\phi_i$ , à partir duquel on calcule à nouveau l'opérateur et ainsi de suite jusqu'à la convergence : c'est-à-dire lorsque le jeu d'orbitales obtenu est très proche du jeu d'orbitales qui a permis de l'obtenir. Ce processus est nommé **auto-cohérent** (ou **self-consistent**).

Pour les cas moléculaires on résout de manière approchée les équations de Hartree- Fock en choisissant pour orbitales moléculaires des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques. C'est l'approximation LCAO (*Linear Combinations of Atomic Orbitals*) qui consiste à choisir un jeu limité d'orbitales atomiques (OA)  $\mu\chi$  qui constituera une base sur laquelle seront développées les orbitales moléculaires  $\phi$ . Pour résoudre les équations de Hartree-Fock pour des molécules, dans l'approximation LCAO, Roothaan [5] a démontré que, les équations intégrales peuvent alors être transformées en un système d'équations algébriques et peuvent ainsi être résolues en utilisant la méthode matricielle habituelle de résolution des problèmes aux valeurs propres. Il s'agit des *équations de Hartree-Fock- Roothaan*.

En posant :

$$\phi_i = \sum_{\mu} c_{i\mu} \chi_{\mu}$$

et en reportant dans l'équation de Hartree-Fock on obtient :

$$[F_{\mu\nu} - \varepsilon_I \cdot S_{\mu\nu}] \cdot [C_i] = 0; \quad i = 1, 2, \dots, n$$

Où  $F_{\mu\nu}$  est la matrice de l'opérateur de Fock définie en (2.12) et  $S_{\mu\nu}$  est la matrice de recouvrement, toutes les deux sont bâties sur les orbitales atomiques  $\chi$ . Par convention les OA sont centrées sur les atomes (d'où leur nom) et le symbole  $m$  correspond à l'atome sur lequel se trouve l'orbitale  $\chi$ . Avec une base atomique, on évalue les éléments de matrice  $S_{\mu\nu}$  et  $F_{\mu\nu}$ . Puis on diagonalise la matrice  $[F_{\mu\nu} - \varepsilon_I \cdot S_{\mu\nu}]$ , ce qui nous donne un jeu de coefficients  $C_{i\nu}$  à partir desquels on évaluera à nouveau les éléments de matrice de  $J$  et  $K$ . On répète le procédé itérativement jusqu'à la convergence. Pour initialiser le procédé c'est-à-dire avoir un jeu initial de coefficients  $C_{i\nu}$  on diagonalise la matrice  $[F_{\mu\nu} - \varepsilon_I \cdot S_{\mu\nu}]$ .

### b) Fonctions atomiques de base utilisées dans l'approximation LCAO

Le choix de la base de fonctions représentant les orbitales atomiques est important car il influence tant la précision des résultats obtenus que les temps de calculs. Deux types de fonctions sont en général utilisés pour décrire les orbitales atomiques. Tout d'abord par analogie avec les OA de l'hydrogène

$$\|n, m, l\rangle = NY_{lm}P(r)^{n-1} \exp\left(-\frac{2r}{na_0}\right)$$

Où  $\mathbf{P}$  est un polynôme en  $r$  et l'harmonique sphérique  $\mathbf{Y}_{lm}$  est la fonction angulaire, Slater proposa d'utiliser des fonctions (**STO** : Slater type orbital) de la forme :

$$NY_{lm}(\theta, \vartheta)r^{n-1}e^{-\zeta r}$$

Cependant, ce type de fonction rend difficile le calcul des intégrales biélectroniques lorsque plus de deux atomes sont présents. Aussi pour les systèmes polyatomiques, on utilise plus généralement des fonctions gaussiennes ( $\sim e^{-\zeta r}$ ) pour lesquelles le calcul des intégrales biélectroniques multicentriques est « simple ».

Ces fonctions gaussiennes ont un comportement différent des fonctions de Slater : elles décroissent plus vite quand on s'éloigne du noyau, et n'ont pas le bon comportement pour  $r = 0$  (par exemple, leur dérivée est nulle). Il faut plusieurs gaussiennes pour représenter une fonction de type Slater ; en général une combinaison linéaire d'au moins trois gaussiennes.

On parle alors de base STO-3G, orbitales de Slater « approximées » par 3 gaussiennes.

On distingue plusieurs dimensions de bases d'orbitales atomiques :

- **bases minimales** on prend en compte les orbitales atomiques qui sont effectivement occupées à l'état fondamental de l'atome en y ajoutant les orbitales inoccupées de la couche de valence. Chaque orbitale n'est décrite que par une seule fonction (pour le carbone en base minimale : 2 orbitales « s » et 1 orbitale « p »).
- **Les bases étendues** sont construites à partir de la base minimale, où chaque orbitale est décrite par deux (ou plusieurs) fonctions, à laquelle sont ajoutées un certain nombre d'orbitales excitées (au-delà de la couche de valence) des différents atomes ; celles-ci sont appelées orbitales de polarisation (ex : pour l'hydrogène :  $2p_x$ ,  $2p_y$  et  $2p_z$ ).
- **Les bases de valence** ne comprennent quant à elles que les orbitales de la couche de valence de chaque atome et en général une seule fonction de base par orbitale. Les électrons des couches internes (dits électrons de coeur) ne sont pas décrits explicitement dans ce type de base, mais un potentiel reproduit leur effet (méthodes de potentiel modèle ou pseudopotentiel). On utilise fréquemment des bases de gaussiennes contractées, une gaussienne contractée étant une combinaison linéaire de gaussiennes primitives. On a alors des bases notées conventionnellement K-L1G où une orbitale atomique des couches internes est représentée par une seule gaussienne résultant de la contraction de K primitives, une orbitale de valence est représentée par la contraction de L gaussiennes primitives plus une orbitale diffuse. On a ainsi des bases 4-31G, 6-31G, ... . De nombreuses autres bases de ce type sont disponibles, elles sont améliorées par divers ajouts de fonctions diffuses : ex. 311G\*(d+p),...

### c) Méthodes Post-SCF

Dans la théorie Hartree-Fock, valable uniquement pour l'état fondamental (ou l'état de plus basse énergie pour une symétrie donnée) à cause de son caractère variationnel, l'énergie la plus basse pouvant être obtenue est l'énergie Hartree-Fock, notée EHF. Or, cette théorie est approximative ; elle prend en compte de façon moyenne la répulsion électronique. Les électrons de spin opposés (particulièrement ceux situés dans des orbitales ayant des parties spatiales similaires) exercent, en effet, les uns sur les autres des forces répulsives dépendant de leurs positions instantanées. Or, dans le modèle de Hartree-Fock, cet effet est en partie

---

négligé puisque l'on suppose que chaque électron se trouve dans le champ moyen créé par tous les autres. La contribution à l'énergie totale de cette interaction électronique d'origine quantique est faible, mais elle devient importante lorsque de petites différences d'énergie sont en jeu. Elle est, en particulier, souvent capitale pour la formation d'une liaison chimique. La prise en compte des effets de corrélation peut se révéler essentielle pour l'obtention de certaines propriétés atomiques ou moléculaires. Löwdin [6], a défini l'énergie de corrélation d'un système comme étant la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie « exacte » non-relativiste du système :

$$E_{corr} = E - E_{HF}^e$$

Cette  $E_{corr}$  énergie est toujours négative puisque le principe variationnel assure que l'énergie  $E$  est toujours supérieur  $E_{corr}$ .

#### d) Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

Dans nos calculs quantiques, nous avons utilisé principalement la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité. Cette approche constitue actuellement l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs de structure électronique. La DFT est basée sur le postulat proposé à l'origine par Thomas [7] et Fermi [8] selon lequel les propriétés électroniques d'un système peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [8]. Hohenberg et Kohn, en 1964 [9], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie  $E[\rho(R)]$  associée à un principe variationnel, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité. Des applications pratiques ont ensuite été possibles grâce aux travaux de Kohn et Sham (KS) [10] qui ont proposé, en 1965, un ensemble d'équations monoélectroniques analogues aux équations de Hartree-Fock à partir desquelles il est en principe possible d'obtenir la densité électronique d'un système et donc son énergie totale.

#### \* Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Dans un système électronique, le nombre d'électrons par unité de volume, dans un état donné, est appelée la densité électronique pour cet état. Cette quantité est désignée par



$\rho(r)$  et sa formule, en terme de  $\psi$ , pour l'électron 1, est :

$$\rho(r_1) = \int \dots \int |\psi_{r_1 r_2 \dots r_n}|^2 . dr_2 dr_3 \dots dr_n$$

La densité électronique possède la propriété suivante :

$$\int \rho(\vec{r}_1) d\vec{r}_1 = N$$

Où  $N$  est le nombre total d'électrons.

**Théorème 1.** Hohenberg et Kohn ont prouvé que l'énergie électronique de l'état fondamental  $E_0$ , et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental sont uniquement déterminées par la connaissance de la densité électronique  $\rho(\vec{r})$  en chaque point  $\vec{r}$  du volume moléculaire.  $E_0$  est une fonctionnelle de  $\rho(\vec{r})$  et est représentée par  $E_0[\rho]$  avec  $\rho = \rho(\vec{r})$ . En pratique, on travaille avec la fonctionnelle  $E[\rho]$  écrite sous une forme qui fait intervenir la contribution cinétique  $T_0$  d'un système d'électrons sans interaction entre eux et la contribution coulombienne d'un système classique :

$$E[\rho] = T_0[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r - r'|} dr dr' + \int \rho(r)\nu(r)dr + E_{XC}[\rho] \quad (2.14)$$

Où  $\nu(r)$  est le potentiel externe contenant les interactions avec les noyaux. La quantité  $E_{XC}[\rho]$  est appelée « énergie d'échange-corrélation » et elle contient les effets d'échange et de corrélation, mais aussi les contributions cinétiques et coulombiennes liées à l'interaction entre les électrons.

$$E_{XC}[\rho] = T_0[\rho] + V_{ee}[\rho] - T_0[\rho] - \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r - r'|} dr dr' \quad (2.15)$$

**Théorème 2.** La fonctionnelle de la densité  $E[\rho]$  est minimale pour la densité exacte. Donc on peut appliquer le principe variationnel.

$$\frac{\delta E[\rho]}{\delta[\rho]} = 0 \quad \text{avec} \quad \int \rho d^3 \vec{r} = N$$

L'énergie de l'état fondamental correspond au minimum de la fonctionnelle de la densité.

$$E_0 = \min E[\rho(\vec{r})]$$

Trouver  $\rho(\vec{r})$  de façon à ce que  $E$  soit minimale revient à un problème d'optimisation avec contrainte.

Le calcul de la dérivée, de la fonctionnelle  $E[\rho]$ , donne l'équation fondamentale de la DFT, qui est une équation de type Euler-Lagrange :

$$\frac{\delta E[\rho]}{\delta[\rho]} = \frac{\delta T_0[\rho]}{\delta[\rho]} + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + \nu(r) + \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho}[\rho] = \mu \quad (2.16)$$

### \* Méthodologie de Kohn-Sham

Kohn et Sham ont élaboré une méthode qui consiste à mettre en parallèle l'équation (2.12) avec l'équation régissant un système d'électrons sans interaction dans un potentiel externe :  $V_{eff}(r)$

$$\frac{\delta E[\rho]}{\delta[\rho]} = \frac{\delta T_0[\rho]}{\delta[\rho]} + \nu_{eff}(r) = \mu$$

avec le potentiel effectif  $\nu_{eff}(r)$  :

$$\nu_{eff}(r) = \nu(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho(r)} = \nu(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + \nu_{XC}(r) \quad (2.17)$$

où  $\nu_{XC}$  est le potentiel d'échange-corrélation, dérivée fonctionnelle de  $E_{XC}[\rho]$  par rapport à  $\rho(r)$ . L'équation (2.17) est exactement la même que celle de la théorie de Hohenberg et Kohn pour un système d'électrons non-intéragissant se déplaçant dans un potentiel effectif de la forme de  $\nu_{eff}(r)$ .

En appliquant le principe variationnel, on obtient alors un ensemble d'équations du type Hartree-Fock que l'on résout par un processus itératif :

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + \nu_{eff}(r)\right]\psi_i = \varepsilon_i\psi_i \quad (2.18)$$

La densité électronique est ensuite obtenue par la sommation :

$$\rho(r) = \sum_i^N \sum_s |\psi_i(r, s)|^2 \quad (2.19)$$

En pratique, on choisit une densité d'essai à partir de laquelle on calcule un potentiel effectif  $\nu_{eff}(r)$ . En injectant  $\nu_{eff}(r)$  dans l'expression (2.18) on obtient une nouvelle densité électronique (2.19). La convergence est alors atteinte lorsque le potentiel effectif ne varie plus. Ces équations sont analogues à celles obtenues par la méthode de Hartree-Fock, mais contiennent un potentiel local plus général  $\nu_{eff}(r)$ . Les théories quantiques Hartree-Fock et

Kohn-Sham conduisent toutes les deux à un système d'équations mono-électroniques à résoudre, mais le formalisme de Kohn-Sham permet néanmoins de tenir compte, de manière intrinsèque, d'une partie de la corrélation électronique (ce que ne fait pas la méthode Hartree-Fock).

### e) Les grandes familles de fonctionnelles

La résolution des équations de Kohn et Sham permet de trouver la densité électronique exacte, à condition que la fonctionnelle d'échange et de corrélation  $E_{XC}[\rho(r)]$  soit déterminée exactement comme c'est le problème de la fonction de corrélation et d'Exchange reste toujours délicat l'utilisation des approximations est toujours demandable et pour cela des nouvelles approximations ont été trouvées avec la DFT. D'après *Ziegler* les fonctionnels d'énergie d'échange-corrélation ont été classifiés en trois générations.

#### \* La fonctionnelle LDA

proposée par Kohn et Sham, en 1965. Dans l'approximation de la densité locale (local density approximation) [11,12], il est supposé que la densité électronique peut être traitée localement sous la forme d'un gaz d'électrons uniforme. En d'autres termes, cette approche consiste à effectuer les deux hypothèses suivantes :

- les effets d'échange-corrélation sont dominés par la densité située au point  $\vec{r}$
- la densité  $\rho(r)$  est une fonction variant lentement vis-à-vis de  $\vec{r}$

Ainsi, l'hypothèse fondamentale contenue dans le formalisme de la LDA consiste à considérer que la contribution de  $E_{XC}[\rho(r)]$  à l'énergie totale du système peut être additionnée de façon cumulée à partir de chaque portion du gaz non uniforme comme s'il était localement uniforme. Dans le cas des matériaux magnétique, le spin électronique fournit un degré de liberté supplémentaire et la LDA doit alors être étendue à l'approximation de la densité de spin locale (LSDA : Local Spin Density Approximation) [13].

Dans le cas le plus fréquent des systèmes à couche fermées, le formalisme LSDA est identique à celui de la LDA de sorte que l'on emploie très fréquemment le terme LSDA de façon générique pour désigner d'un point de vue global l'approximation de la densité locale [14].

### Au delà fonctionnelle LDA : les fonctionnelles GGA, META-GGA et Hybrides

Les améliorations de l'approche LDA se doivent de considérer le gaz d'électrons sous sa forme réelle, i.e. non uniforme et non locale. Les fonctionnelles de type GGA, meta-GGA et Hybrides permettent de s'approcher progressivement de la prise en considération de ces deux effets.

#### \* les fonctionnelles GGA

Une première étape réalisée dans l'objectif d'améliorer le traitement de l'énergie d'échange-corrélation consiste à rendre la fonctionnelle de  $E_{XC}[\rho(r)]$  dépendante non seulement de la densité électronique mais également de son gradient  $|\nabla\rho(r)|$ . grâce à cette modification ; la fonctionnelle  $E_{XC}[\rho(r)]$  rend compte du caractère non uniforme du gaz d'électrons. En revanche, les fonctionnelles GGA ne peuvent pas être considérées comme des méthodes non-locale étant donné qu'elles dépendent uniquement de la densité (et ses dérivées première) en un point donné  $\vec{r}$ . Et non d'un volume d'espace comme c'est le cas par exemple de l'énergie d'échange d'Hartree-Fock. Cette propriété non-locale ne sera atteinte que par d'autres catégories de fonctionnelles telle que les meta-GGA et les fonctionnelles Hybrides.

Dans le formalisme de la GGA ; la contribution de  $E_{XC}[\rho(r)]$  à l'énergie totale du système peut être additionnées de façon cumulée à partir de chaque portion du gaz non uniforme comme s'il était localement non uniforme. De nombreuses fonctionnelles ont été développées pour l'échange que pour la corrélation. Parmi les plus connues et les plus utilisées on peut citer les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [15]. Pour la corrélation, on a les fonctionnelles de Perdew (P86) [16], de Lee, Yang et Parr (LYP) [17] et de Perdew et Wang (PW91) [18].

#### \* Les fonctionnelles META-GGA

Plus récemment, des fonctionnelles dépendant explicitement - en plus du gradient  $|\nabla\rho(r)|$  et de la densité électronique - de l'information semi-locale apportée par laplacien de la densité de spin orbitélaire,  $\nabla^2\rho_{\sigma i}(\vec{r})$ . Pour aller plus loin, les méthodes méta GGA introduisent également une dépendance en densité d'énergie cinétique  $\tau$ . Dans le cadre de ces méthodes, l'énergie d'échange-corrélation peut donc s'écrire sous la forme suivante :

$$E_{xc} = \int e^{xc}(\rho \uparrow(\vec{r}), \rho \downarrow(\vec{r}), \nabla\rho \uparrow(\vec{r}), \nabla\rho \downarrow(\vec{r}), \tau \uparrow, \tau \downarrow)$$

La troisième génération des fonctionnels d'énergie d'échange-corrélation est la génération des fonctionnels « au delà du GGA ». Les plus importants est les fonctionnels hybrides.

### \* Les fonctionnelles Hybrides

Les fonctionnels hybrides sont des fonctionnelles d'énergie qui contiennent les deux types : l'échange de DFT (c.-à-d. une pièce de LDA et une pièce de GGA) et un type de Hartree-Fock d'échange calculé à partir des orbitales. L'utilisation de la partie d'échange HF associée aux fonctionnelles GGA fournit des résultats comparables à ceux de l'approximation des gradients généralisés.

Par exemple Dans le cas d'un gaz d'électrons sans interaction, l'échange est évalué exactement par la théorie Hartree-Fock et la corrélation est nulle. Nous pouvons introduire le terme d'échange Hartree-Fock évalué sur les orbitales de Kohn-Sham  $\psi_i$ , dans l'évaluation de l'énergie d'échange,  $E_{\chi}^{KS}$ , par exemple sous la forme suivante :

$$E_{\chi C}^{B3} = (1 - a)E_{\chi}^{LSDA} + aE_{\chi}^{KS} + b\Delta E_{\chi}^{GGA} + E_c^{LSDA} + c\Delta E_C^{GGA}$$

La première fonctionnelle de ce type a été proposée par Becke, et contient 50 % d'échange HF, la fonctionnelle de ce type actuellement la plus utilisée est celle connue sous le nom B3LYP [19, 20].

Les trois paramètres (a, b, c) sont choisis de façon à rendre compte le mieux possible de résultats expérimentaux. Ils dépendent de la fonctionnelle GGA choisie. Cette forme correspond aux fonctionnelles de type B3 (Fonctionnelles de Becke à 3 paramètres). Les méthodes qui introduisent l'échange exact  $E_{\chi}^{KS}$  sont appelées méthodes hybrides.

L'introduction de ce terme nécessite un calcul de type Hartree-Fock, pouvant devenir l'étape limitante du calcul de l'énergie. Ces fonctionnelles sont donc moins performantes en temps de calcul mais sont généralement plus précises.

Il est fort intéressant de noter que n'importe quelle fonctionnelle d'échange (ou de corrélation) d'une méthode peut être combinée avec n'importe quelle fonctionnelle d'échange(ou de corrélation) d'une autre méthode. Par exemple, la notation BLYP/6-31G(d) indique qu'il s'agit d'un calcul DFT avec la fonctionnelle d'échange de Becke 1988 et la fonctionnelle de corrélation de Lee-Yang-Parr, avec les orbitales de Kohn et Sham (KS) développées sur base gaussienne de type 6-31G(d)....MOH3LYP....MPW3LYP.

**la fonctionnelle MOH3LYP** : C'est une fonctionnelle qui couvre bien le maximum des orbitales (d,f..)

**M06-2x** : c'est une nouvelle méthode de combinaisons appelé fonctionnelles méta hybride d'échange-corrélation (la fonction M06 incluse les paramètres concernant les métaux de transition et les non métaux et 2x c'est une fonction d'échange non-locale doublé .donc MO62X c'est une fonctionnelle non locale élevée avec le double de l'échange non locale 2x [21]. Alors que M06-2x c'est une méthode suffisante pour décrire les interaction de dispersion dans les complexes, fonctionne très bien pour la prédiction de l'interaction non covalente (les liaisons de van-dar-waals) [22]. Le choix d'une fonctionnelle dépend de sa performance en précision pour le système et des propriétés étudiées ainsi que du temps de calcul. Les fonctionnelles actuellement implémentées dans le logiciel Gaussian09 (BLYP [23], PBE[24,25], HCTH[26], TPPS[27], MOH3LYP MO62x) sont des fonctionnelles GGA ou meta GGA. Ne nécessitant pas le calcul du terme d'échange Hartree-Fock, elles permettent une évaluation efficace de l'énergie de l'état fondamental d'un système moléculaire.

## 2.2 Descripteurs quantiques de la réactivité chimique

### 2.2.1 Introduction

Plusieurs théories ont eu l'ambition de traiter les questions sur certaines molécules qui sont stables tandis que d'autres sont réactives ? Et est-il possible de prédire la sélectivité d'une réaction chimique ? Parmi celles-ci on peut citer la Théorie des Orbitales

Frontières,(Frontier Molecular Orbital Theory) initiée par K. Fukui en 1952, ou bien la Théorie des Acides et des Bases Durs et Mous (Hard and Soft Acids and Bases) introduite par R.G. Pearson en 1963. Parallèlement à la DFT " fondamentale" ou "computationnelle" une seconde branche s'est développée à partir des années 1980, dont le but est de donner un cadre théorique précis à des concepts souvent mal définis caractérisant la réactivité chimique. C'est cet aspect de la DFT, baptisé DFT « conceptuelle » par R. G. Parr, qui sera développé dans les chapitres suivants.

### 2.2.2 Problèmes de la dérivabilité par rapport à $N$

la relation entre l'énergie électronique et le nombre d'électrons pose deux questions :  $E$  peut-elle être définie pour un nombre fractionnaire d'électrons ? Et si oui,  $E$  est-elle différentiable par rapport à  $N$  ?

Deux approches équivalentes permettent de les obtenir : l'une basée sur le formalisme d'occupation fractionnaire des orbitales moléculaires de Kohn-Sham développé par Janak, et l'autre basée sur une approche statistique où un système à nombre non entier d'électrons est défini dans l'ensemble grand canonique comme une « moyenne » d'un ensemble de plusieurs molécules identiques avec des nombres d'électrons entiers différents.[28]

Dans la première approche, en se basant sur le théorème de Janak qui affirme que la dérivée partielle de l'énergie électronique par rapport au nombre d'occupation d'une spin-orbitale est égale à l'énergie de cette spin-orbitale, l'énergie  $E$  d'un système dans son état fondamental qui posséderait un nombre  $N + n$  non entier d'électrons est donnée par :

$$E[N + n, \nu] = E[N, \nu] + \int_{1+n}^1 \varepsilon_{LUMO}(x) dx; 0 \leq n \leq 1 \quad (2.20)$$

$$E[N + n, \nu] = E[N, \nu] - \int_{1+n}^1 \varepsilon_{HOMO}(x) dx; -1 \leq n \leq 0 \quad (2.21)$$

où  $\varepsilon_{LUMO}$  et  $\varepsilon_{HOMO}$  sont respectivement l'énergie de la spin-orbitale de Kohn-Sham la plus basse vacante et la plus haute occupée lorsque le système possède  $N$  électrons.  $x$  est le nombre d'occupation de ces spin-orbitales, qui peut varier de 0 à 1.[29]

### 2.2.3 Descripteurs globaux, locaux et non-locaux

L'électronégativité est le négatif du potentiel chimique[30] pour un système à  $N$  électrons avec une énergie totale  $E$  et un potentiel externe  $v(r)$ ; défini comme suit :

$$\mu = -\chi = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (2.22)$$

Avec  $\mu$  est le multiplicateur de Lagrange associé à la contrainte de normalisation de DFT.

La dureté ( $\eta$ ) est définie comme la dérivée seconde correspondante[31],

$$\eta = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (2.23)$$

En utilisant une méthode de différence finie, les équations de travail pour le calcul de  $\chi$  et  $\eta$  peuvent être données comme[32] :

$$\chi = \frac{I + A}{2} \quad (2.24)$$

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (2.25)$$

Où  $I$  et  $A$  sont le potentiel d'ionisation et l'affinité électronique, respectivement. Si  $\varepsilon_{HOMO}$  et  $\varepsilon_{LUMO}$  sont respectivement les énergies des orbitales moléculaires occupées les plus élevées et des plus faibles orbitales moléculaires inoccupées, les équations ci-dessus peuvent être réécrites à l'aide du théorème de Koopmans[33] :

$$\mu = (\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO})/2 \quad (2.26)$$

L'indice d'électrophilie tel que défini par Parr et al.[34] est donné par

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2.27)$$

La dureté est aussi le gap énergétique, elle est donnée par l'équation suivante :

$$\eta = (\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}) \quad (2.28)$$

Dans le cadre du schéma de KohnSham, nous introduisons par la suite un indice de nucléophilie globale (relatif) défini comme suit[35] :

$$N_u = \varepsilon_{HOMO(N_u)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)} \quad (2.29)$$

Notons que cette échelle de nucléophilie est référencée au tétracyanoéthylène (TCE) pris comme référence car il présente l'énergie HOMO la plus basse dans une grande série de molécules[36].

Dans le même contexte, nous avons soumis ces molécules à des calculs pour exploiter les quantités locales reliées avec la fonction de Fukui en tenant compte que les attaques nucléophiles, les quantités correspondantes sont déterminées par les équations citées ci-dessous.



La fonction de Fukui est définie comme la première dérivée de la densité électronique  $\rho(r)$  d'un système par rapport au nombre d'électrons  $N$  à un potentiel externe constant  $v(r)$  [37].

$$f_k = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[ \frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N \quad (2.30)$$

En utilisant des dérivées gauche et droite par rapport au nombre d'électrons, on peut définir les fonctions électrophiles et nucléophiles de Fukui pour un site  $k$  dans une molécule [38].

$$f_k^+ = [\rho_k(N+1) - \rho_k(N)] \quad (2.31)$$

$$f_k^- = [\rho_k(N) - \rho_k(N-1)] \quad (2.32)$$

$$f_k^0 = [\rho_k(N+1) - \rho_k(N-1)]/2 \quad (2.33)$$

Où  $\rho_k(N)$ ,  $\rho_k(N-1)$  et  $\rho_k(N+1)$  sont les populations électroniques brutes au site  $k$  dans les systèmes neutres, cationiques et anioniques, respectivement.

P. Pérez et al. ont montrés que le site le plus nucléophile est déterminé par l'indice  $N_k$ ; défini comme le produit de l'indice de nucléophilie globale  $N$  et l'indice de Fukui nucléophilique  $f_k^-$  [39].

## 2.3 Conclusion

La DFT permet souvent d'obtenir, à plus faible coût, des résultats d'une précision proche de celle obtenue avec des calculs post-Hartree-Fock. De plus, elle peut être utilisée pour étudier des systèmes relativement gros, contenant jusqu'à plusieurs centaines d'électrons, que les calculs post-Hartree-Fock ne peuvent pas traiter. Ceci explique que la DFT soit aujourd'hui très utilisée pour étudier les propriétés des systèmes moléculaires ou même biologiques. Les nombreux travaux effectués ces dernières années montrent que les calculs DFT donnent de bons résultats sur des systèmes très divers (métalliques, ioniques, organométalliques, ...) pour de nombreuses propriétés (les structures moléculaires, les fréquences de vibration, les potentiels d'ionisation, ...). Toutefois, ces méthodes souffrent encore de plusieurs défauts. Et par ailleurs, on ne comprend pas toujours les bons ou les mauvais résultats de la DFT sur certains systèmes, et il n'existe aucun véritable critère

pour choisir une fonctionnelle plutôt qu'une autre. Il est en outre difficile de trouver des critères permettant d'améliorer un fonctionnelle donné, ce qui rend parfois l'utilisation de la DFT délicate. De plus, les états excités ne sont pas accessibles dans le formalisme développé. Cependant, des développements récents en utilisant un formalisme dépendant du temps pour une description des états excités ont été faits. Le traitement de l'énergie d'échange-corrélation à partir de la LDA fonctionne relativement bien dans le cas des métaux pour lesquels la densité est fortement uniforme mais également pour des cas plus inattendus comme les matériaux caractérisés par des liaisons iono-covalentes ou comportant des métaux de transition.

La théorie de la fonctionnelle de la densité a permis de donner un cadre conceptuel à l'étude de la réactivité et de la sélectivité d'une réaction chimique. Au travers des dérivées successives de l'énergie par rapport au nombre d'électrons ou par rapport au potentiel externe, l'ensemble des descripteurs locaux et globaux ont trouvé une définition mathématique précise et souvent une signification physique. Finalement, des principes, par exemple celui des acides durs et mous ou bien le principe d'égalisation des électronégativités, ont pu être démontrés et une justification théorique a pu être fournie. Néanmoins, plusieurs domaines restent encore à explorer. En particulier comment relier le principe de dureté maximum à la sélectivité d'une réaction chimique.

## 2.4 Références

- [1] Schrödinger, E. ; Ann. Phys. ; 1926 ; 79, 489 ; Schrödinger, E. ; Ann. Phys. ; 1926 ; 79, 361.
- [2] Born, M. ; Oppenheimer, R. ; Ann. Physik, ; 1927 ; 84 ; 457.
- [3] Hartree, D. R. ; Proc. Cambridge Philos. ; 1928 ; 24 ; 89 ; Hartree, D. R. ; Proc. Cambridge Philos. ; 1928 ; 24 ; 426.
- [4] Slater, J. C. ; Phys. Rev. ; 1930 ; 48 ; 35 ; Slater, J. C. ; Adv. Quantum Chem. ; 1972 ; 6 ; 1.
- [5] Roothaan, C. C. J. ; Rev. Mod. Phys. ; 1951 ; 23 ; 69.
- [6] Löwdin, P.-O. ; Advan. Chem. Phys. ; 1959 ; 2 ; 207.
- [7] Thomas, L. H. ; Proc. Cambridge Phil. Soc. ; 1927 ; 23 ; 713.
- [8] Fermi, E. ; Atti della Accademia Nazionale dei Lincei, Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali, Rendiconti ; 1927 ; 6 ; 602.
- [9] Hohenberg, P. ; Kohn, W. ; Phys. Rev. ; 1964 ; 136 ; 864.
- [10] Kohn, W. ; Sham, L. J. ; Phys. Rev. ; 1965 ; 140 ; 1133.
- [11] L.J Sham,W.Khon,phy.Rev.,145,561(1966).
- [12] W. Kohn and L.J. Sham, Phys. Rev., 140, (1965), 1133.
- [13] W. Kohn, Rev. Mod. Phys. 71, (1999), 1253.
- [14] S. H. Vosko, L.Wilk and M. Nusair, Can. J. Phys., 58, (1980), 1200.
- [15] Becke, A. D, Phys. Rev. A, 38, (1988), 3098.
- [16] Perdew, J. P, Phys. Rev. B, 33, (1986), 8822.
- [17] C. Lee,W. Yang and R. G. Parr, Phys. Rev. B, 37,(1988),785.
- [18] Perdew, J. P, Burke, K ; Wang, Y, Phys. rev. B, 54, (1996), 16533.
- [19] Corminboeuf, F.Tran, J.Weber, Journal of Molecular Structure : Theochem.762, (2006).
- [20] A.D. Becke, J. Chem. Phys. 98, (1993), 5648.
- [21] Boese AD, Handy NC (2002) J Chem Phys 116 :9559.
- [22] Tao J, Perdew JP, Staroverov VN, Scuseria GE (2003) Phys Rev Lett 91 :146401.
- [23] I. Shavitt, "Methods of Electronic Structure Theory", H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New-York, 1977, 189.
- [24] A. Jugl, "Chimie Quantique Structurale et Elements de Spectroscopie Theorique" , 1978.

- [25] C. Moller et M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, 1934, 46, 618.
- [26] J. L. Rivail, *Elements de chimie quantique*, InterEditions/CNRS Editions, Paris, 1994.
- [27] (a) R. G. Parr and W. Yang "Density Functional Theory", Oxford University Press, 1989.
- [28] 37 J. P. Perdew, R. G. Parr, M. Levy et J. L. Balduz Jr., « Density-Functional Theory for Fractional Particle Number : Derivative Discontinuities of the Energy », *Phys. Rev. Lett.* 1982, 49, 1691-1694. [29] Vanessa LABET, "Etude Théorique de Quelques Aspects de la Réactivité des Bases de l'ADN, Thèse de doctorat en chimie physique, sous la direction de Pr. André GRAND, Université Joseph Fourier (Grenoble, France), 2009, 109 p.
- [30] Parr, R. G. ; Donnelly, R. A. ; Levy, M. ; Palke, W. Electronegativity : The Density Functional Viewpoint. *J. Chem. Phys.* 1978, 68, 3801–3807.
- [31] Parr, R. G. ; Pearson, R. G. Absolute Hardness : Companion Parameter to Absolute Electronegativity. *J. Am. Chem. Soc.* 1983,105, 7512–7516.
- [32] Parr, R. G. ; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, UK, 1989.
- [33] Koopmans, T. A. Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. *Physica.* 1934, 1,104–113.
- [34] Parr, R. G. ; Szentpaly, L. V. ; Liu, S. Electrophilicity Index. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1922–1924.
- [35] Domingo, L. R. ; Chamorro, E. ; Pérez, P. Understanding the Reactivity of Captodative Ethylenes in Polar Cycloaddition Reactions. A Theoretical Study. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4615–4624.
- [36] Jaramillo, P. ; Domingo, L. R. ; Chamorro, E. ; Pérez, P. A Further Exploration of a Nucleophilicity Index Based on the Gas-Phase Ionization Potentials . *J. Mol. Struct. Theochem.* 2008, 865, 68–72.
- [37] Mme MEDJDOUB née GHOMRI Amina, "Contribution a l'étude de la réactivité chimique a l'aide de la DFT conceptuelle. Applications a la chimie hétérocyclique, Thèse de doctorat en chimie physique, sous la direction de Mr. S. M. MEKELLECHE, U. A. Belkaid de Tlemcen, 2011, 83 p.
- [38] Yang, W. ; Mortier, W. The Use of Global and Local Molecular Parameters for the

Analysis of the Gas-Phase Basicity of Amines. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5708–5711.

[39] Mme MEDJDOUB née GHOMRI Amina, "Contribution a l'étude de la réactivité chimique a l'aide de la DFT conceptuelle. Applications a la chimie hétérocyclique, Thèse de doctorat en chimie physique, sous la direction de Mr. S. M. MEKELLECHE, U. A. Belkaid de Tlemcen, 2011, 89 p.

## RÉSULTATS ET DISCUSSIONS



# Chapitre 3

## ETUDE CONFORMATIONNELLE

### 3.1 Introduction

Les recherches scientifiques sur les alginates ont attirées l'attention des chercheurs ces dernières décennies du fait de leurs applications vastes dans l'industrie alimentaire, l'industrie médicale, la fabrication des gels et les Agents épaississants [1,2]. Les alginates sont caractérisés par des couts d'extractions faibles du fait de leurs abondances dans la nature [3,4]. Ces dernières sont des copolymères binaires linéaires dont les monomères : L'acide  $\beta$ -D-mannuronique (M) et L'acide  $\alpha$ -L-gulonique (G). Ils sont liés par des liaisons (1 $\rightarrow$ 4) glycosidiques [5]. Le présent travail est centré sur la détermination des structures les plus favorables des disaccharides MM, MG, GM et GG à partir des alginates. Tout d'abord, des cartes conformationnelles iso-énergétiques sont réalisées pour les 4 disaccharides MM, MG, GM et GG (Figure 3.1), en considérant les orientations mutuelles d'une unité par rapport à l'autre. Les calculs ont été effectués sur la base de notre expérience dans le domaine des molécules de sucre [6-11].

Ensuite, le conformère d'énergie la plus basse du disaccharide MG associé à deux cations  $Na^+$  a été considéré. Pour ce cas aussi, la carte iso-énergétique a été réalisée à partir de laquelle les minima ont été détectés et ré-optimisés. Les structures obtenues ont été comparées à celles obtenues à partir d'une optimisation complète directe.



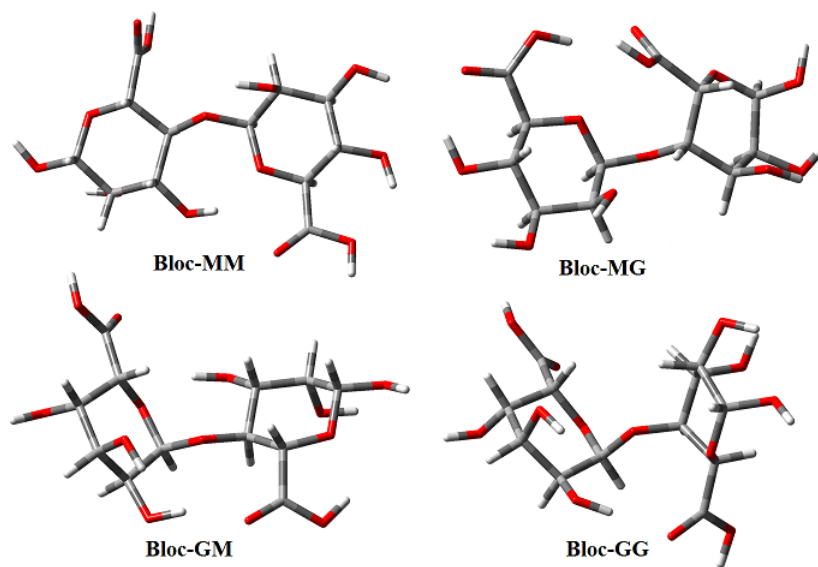


FIGURE 3.1 – Structures chimiques des 4 types de blocs d'alginate

## 3.2 Détails de calcul

Tous les calculs ont été effectués avec le programme Gaussian03 (version 6.0, révision B.03)[12]. Les résultats ont été examinés à l'aide du logiciel Gaussview5.0 et les cartes tracées avec le logiciel Surfer. Les géométries de départ ont été obtenues à partir des travaux précédents [13,14] et ont été entièrement optimisées en phase gazeuse en utilisant la méthode DFT[15, 16] hybride B3LYP [17] combinée à l'ensemble de jeu de base 6-31G (d,p). Les cartes iso-énergétiques ont été obtenues à partir d'un total de 144 points qui correspond à (12 x 12) optimisations de géométrie. Les paramètres principaux variés (avec des incréments de 30°) sont les deux angles dièdres impliqués dans la liaison glycosidique ; bien définis auparavant [11]. Chaque point a été obtenu en utilisant l'optimisation structurale en phase gazeuse pour tous les degrés de liberté, sauf les deux angles dièdres  $\phi$  et  $\psi$  avec le niveau de théorie B3LYP/6-31G (d,p).

Ce chapitre est organisé comme suit : Premièrement, des cartes conformationnelles iso-énergétiques sont réalisées pour les quatre disaccharides MM, GG, MG et GM. Les conformères à plus basse énergie ont été détectés dans chaque cas et optimisés en utilisant B3LYP/6-31G(d,p) et B3LYP/6-31+G(d,p). Cette dernière étape a permis de déterminer le premier conformère d'énergie (minimum global) la plus basse pour chacun des disaccharides

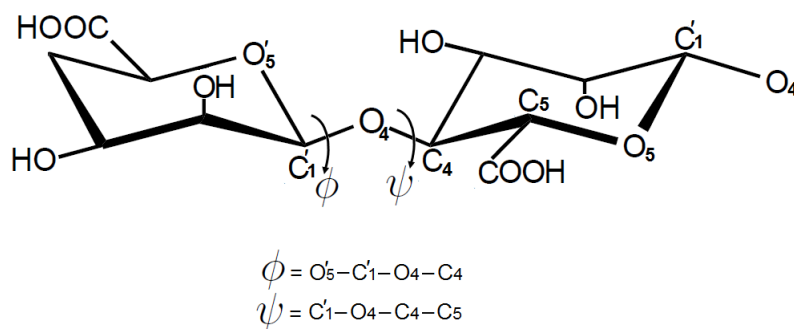


FIGURE 3.2 – Angles dièdres  $\phi$  et  $\psi$  autour de la liaison glycosidique

considérés. Les structures des conformères de plus basse énergie ont ensuite été entièrement optimisées avec B3LYP/6-31G(d,p) et B3LYP/6-31+G(d,p) en présence de cations monovalents ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ ). Pour ce faire, deux modes de liaison ont été testés avant les optimisations. Le premier consistait à fixer le cation au groupe carboxylate de manière à former un type monodenté, alors que dans le second la forme ionique était envisagée.

### 3.3 Résultats et discussion

#### 3.3.1 Optimisation complète des composés dans le vide (isolé)

Les quatre structures des composés précités, ont été entièrement optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d,p) dans le vide, dans le but d'obtenir les géométries de départ pour nos calculs, les angles dièdres ( $\phi, \psi$ ) ainsi que les énergies correspondantes qui sont représentés dans le tableau 3.1.

TABLE 3.1 – Valeurs des angles dièdres  $\phi$  et  $\psi$  ( $^\circ$ ) et les énergies (kcal/mol)

Composé	$(\phi, \psi)$	Energie (Hartree)	Energie (kcal/mol)
MM	069, 080	-1446.072	-907324.030
MG	-076, -113	-1446.091	-907336.373
GM	-090, -157	-1446.092	-907336.850
GG	-080, -104	-1446.090	-907335.269

### 3.3.2 Les conformères préférés du disaccharide MM

Afin d'explorer l'espace conformationnel du disaccharide MM, une carte iso-énergétique relaxée a été réalisée en utilisant le niveau de théorie DFT B3LYP/6-31G (d,p). Pour obtenir chaque point, là aussi tous les degrés de liberté de la molécule étaient relaxés à l'exception des deux angles dièdres  $(\phi, \psi)$  [18,19]. Tous les conformères d'énergie minimale ont été localisés sur la carte.

L'objectif principale de ces calculs est d'explorer l'espace conformationnel et d'identifier les conformations correspondant aux énergies les plus basses en variant les angles dièdres définissant la liaison glycosidique d'un pas de 30 degrés, en ayant comme point de départ les angles dièdres calculés précédemment. Une fois l'ensemble des deux valeurs spécifiques des angles  $\phi$  et  $\psi$  fixé, les structures correspondantes à chaque point de la carte ont été soigneusement examinées afin de vérifier si aucun changement important de la structure n'a eu lieu, comme les ruptures de liaisons qui peuvent avoir lieu au niveau du conformère lors de l'optimisation. Il est important de souligner que la réalisation d'une carte énergétique nécessite temps de calcul, dans notre cas, un seul point de la carte consomme approximativement 1 jours de calcul CPU, chaque carte nécessitant l'obtention de 144 points. L'ensemble des énergies obtenues nous permettent de réaliser les cartes énergétiques relaxées, 2D et 3D correspondantes. Ces dernières sont respectivement montrées sur la Figure 3.3 pour le composé MM où les valeurs des courbes de contours sont en kcal/mole relativement aux valeurs d'énergie.

TABLE 3.2 – Différents minima locaux calculés avec B3LYP/6-31G(d, p) correspondant au composé MM dans le vide,  $\phi$  et  $\psi$  ( $^\circ$  fixe); E et  $\Delta E$  en (kcal/mol)

Conformère	$(\phi, \psi)$	Energie (Hartree)	Energie (kcal/mol)	$\Delta E$
A	(279, 200)	-1446.029	-907397.380	0
B	(309, 080)	-1446.027	-907395.902	1.4
C	(039, 260)	-1446.024	-907393.999	3.3
D	(309, 320)	-1446.023	-907393.447	4

Après avoir réalisé la carte permettant de localiser les structures correspondantes au

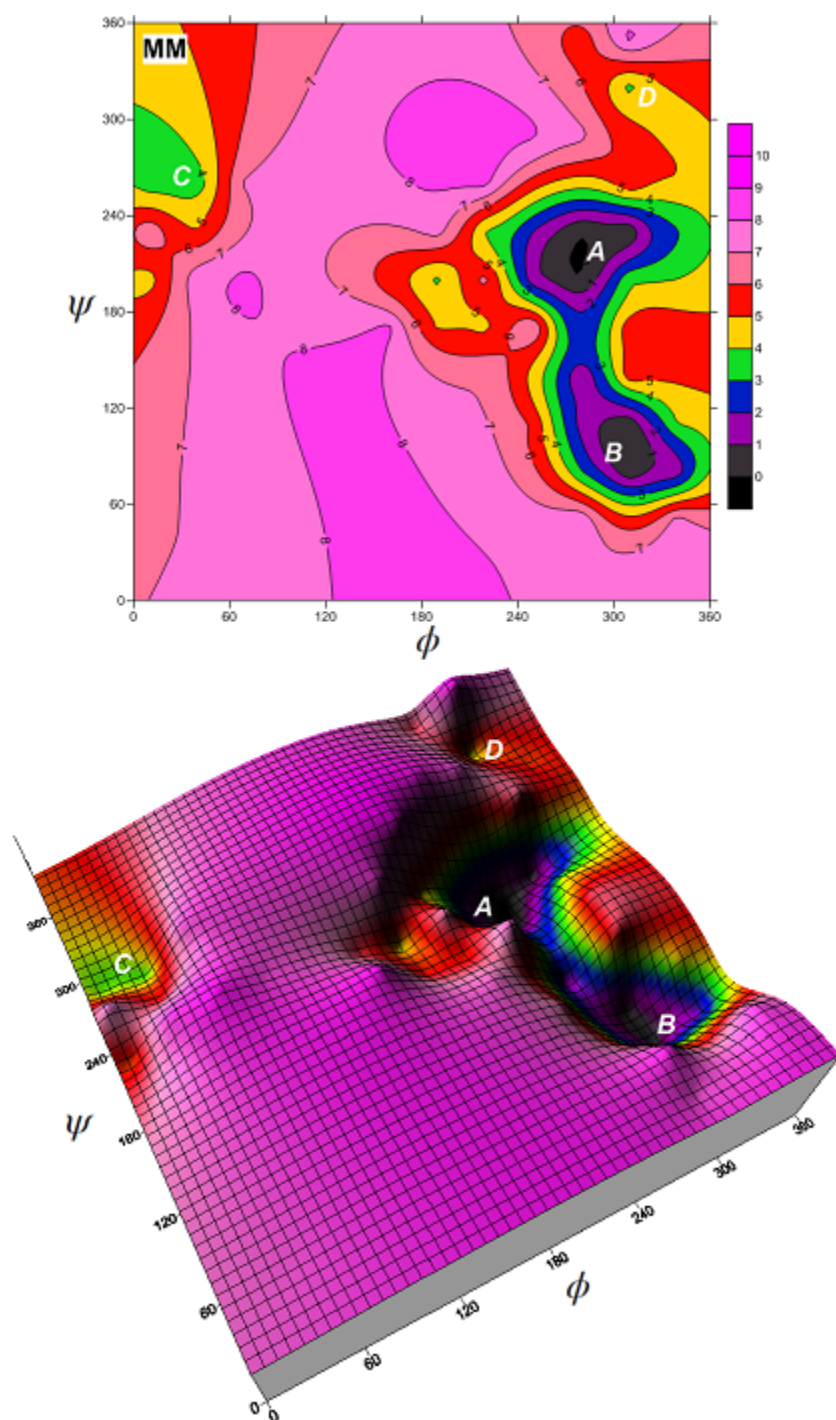


FIGURE 3.3 – Cartes iso-potentielles relaxées 2D et 3D au niveau B3LYP/6-31G(d,p) du composé MM. ( $\Delta E$  en kcal/mol)

minima, quatre conformères A, B, C et D, correspondants au minima locaux d'énergie ont été repérés, il sont désignés comme suit : A pour le conformère d'énergie la plus basse, B pour le deuxième conformère de plus basse énergie, etc. Les valeurs des quatre plus basses énergies (A, B, C et D), les énergies relatives ainsi que les angles dièdres  $\phi$  et  $\psi$  correspondants sont reportés dans le tableau 3.2

les fréquences ont été calculées pour les quatre points et ne montrent pas de fréquence négatives (pas de fréquences imaginaires) ce qui signifie que les structures optimisées correspondent bien à des minima locaux.

L'allure de la carte énergétique montre bien que le conformère A et B sont très proche du point de vue énergétique sachant que chaque iso-contour présente une différence de 1 kcal/mol, par contre les autres conformères présentent des énergies relatives ayant des écarts de 3 et 4 kcal/mol.

### 3.3.3 Les conformères préférés du disaccharide MG

Le même travail effectué pour le composé MG qui contient la liaison glycosidique axial-équatorial. Quatre conformères (A, B, C et D) correspondants au minima locaux d'énergie on été repérés. Les énergies relatives ainsi que les angles dièdres  $\phi, \psi$  correspondants sont reportés dans le tableau suivant :

TABLE 3.3 – Différents minima locaux calculés avec B3LYP/6-31G(d, p) correspondant au composé MG dans le vide,  $\phi$  et  $\psi$  ( $^\circ$  fixe) ; E et  $\Delta E$  en (kcal/mol)

Conformère	$(\phi, \psi)$	Energie (Hartree)	Energie (kcal/mol)	$\Delta E$
A	(073, 256)	-1446,021	-907392,017	0,0
B	(313, 316)	-1446,016	-907389,290	2,7
C	(283, 076)	-1446,014	-907388,131	3,8
D	(253, 226)	-1446,014	-907387,729	4,2

La carte utilisant B3LYP/6-31G (d) et une grille de 12 x 12 est représentée sur la Figure 3.4, avec les valeurs de contour de ligne en kcal/mol par rapport au point de plus basse énergie. Il ya quatre minima, désignés par A, B, C, et D en fonction de leur  $(\phi, \psi)$  : les

valeurs A à  $(73^\circ, 256^\circ)$ , B à  $(113^\circ, 316^\circ)$ , C  $(283^\circ, 76^\circ)$  et D  $(253^\circ, 226^\circ)$ . Leurs énergies relatives sont 0.0, 2.7, 3.8 et 4.2 kcal/mol, respectivement.

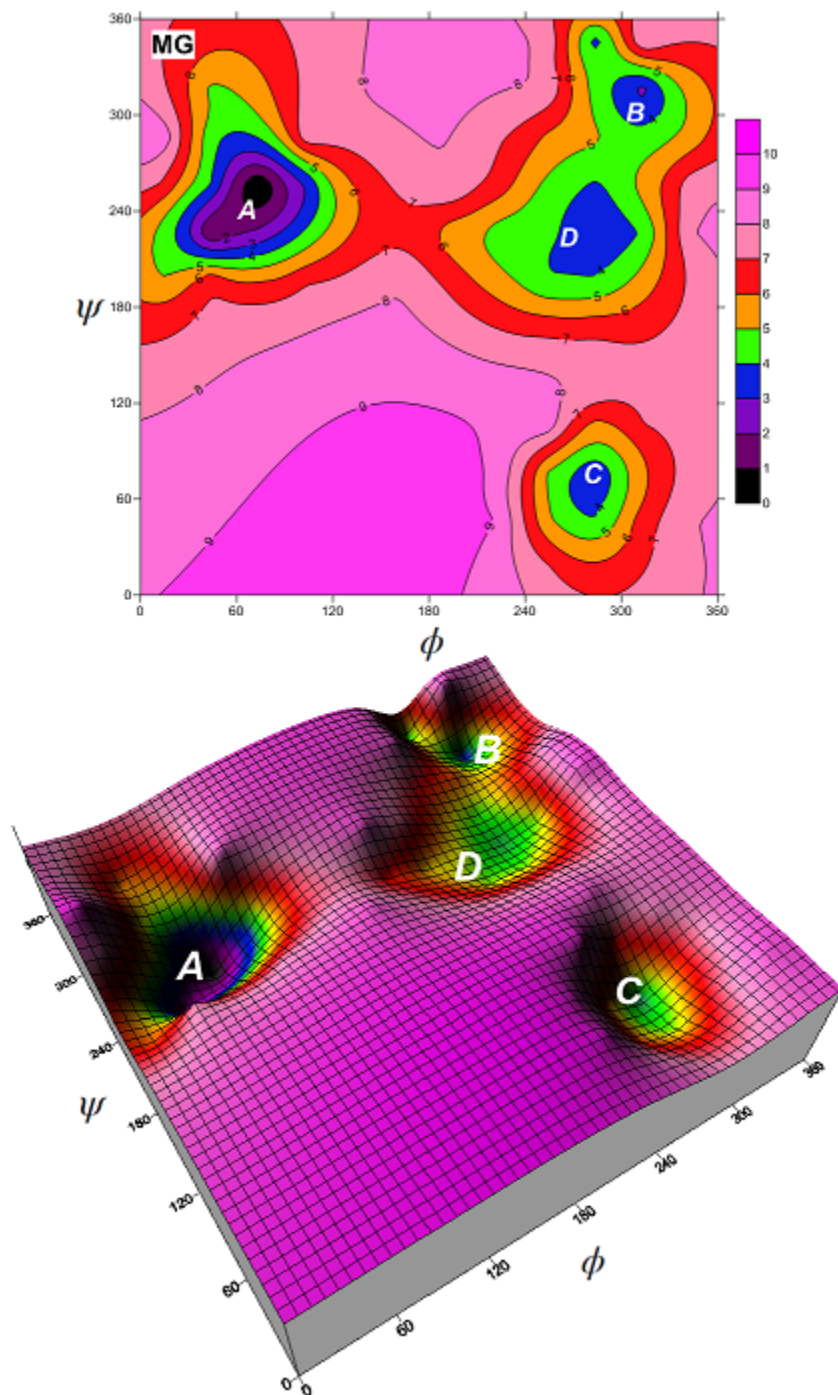


FIGURE 3.4 – Cartes iso-potentielles relaxées 2D et 3D au niveau B3LYP/6-31G(d,p) du composé MG. ( $\Delta E$  en kcal/mol)

A fin de confirmer si les structures correspondent à des minima réels, il est toujours nécessaire de faire un calcul de fréquences et d'en vérifier qu'il n'existe pas de fréquences imaginaires. Dans notre cas, les fréquences ont été calculées pour les quatre points, et ne montrent aucune valeur négative (pas de fréquences imaginaires) ce qui signifie que les structures optimisées sont des minima locaux.

### 3.3.4 Les conformères préférés du disaccharide GM

De la même manière, nous avons fait des optimisations complètes avec le composé GM qui contient la liaison glycosidique équatorial-axial, trois conformères A, B et C correspondant au minima locaux d'énergie ont été repérés sur la carte et sont nommés suivant l'ordre d'énergie décroissant.

Les valeurs des trois plus basses énergies (A, B et C), les énergies relatives ainsi que les angles dièdres  $\phi$  et  $\psi$  correspondants sont reportés dans le tableau 3.4.

Vu l'allure de la carte on peut repérer deux régions avec trois minima de  $(\phi, \psi)$  de valeurs A (269°, 202°), B (239°, 202°) et C (329°, 262°). Leurs énergies relatives sont : 0.0, 3.0 et 4,6 kcal /mol. Les deux conformations, A et B, sont ainsi situés dans le même bassin (Fig. 3.5). On rappelle que le calcul de fréquences a été effectué pour les trois points et ne montrent pas de valeurs négatives (pas de fréquences imaginaires) ce qui signifie que les structures optimisées sont effectivement des minima locaux.

TABLE 3.4 – Différents minima locaux calculés avec B3LYP/6-31G(d, p) correspondant au composé GM dans le vide,  $\phi$  et  $\psi$  (° fixe); E et  $\Delta E$  en (kcal/mol)

Conformère	$(\phi, \psi)$	Energie (Hartree)	Energie (kcal/mol)	$\Delta E$
A	(269, 202)	-1446,092	-907436,855	0.0
B	(239, 202)	-1446,087	-907433,933	3.0
C	(329, 262)	-1446,085	-907432,235	4,6

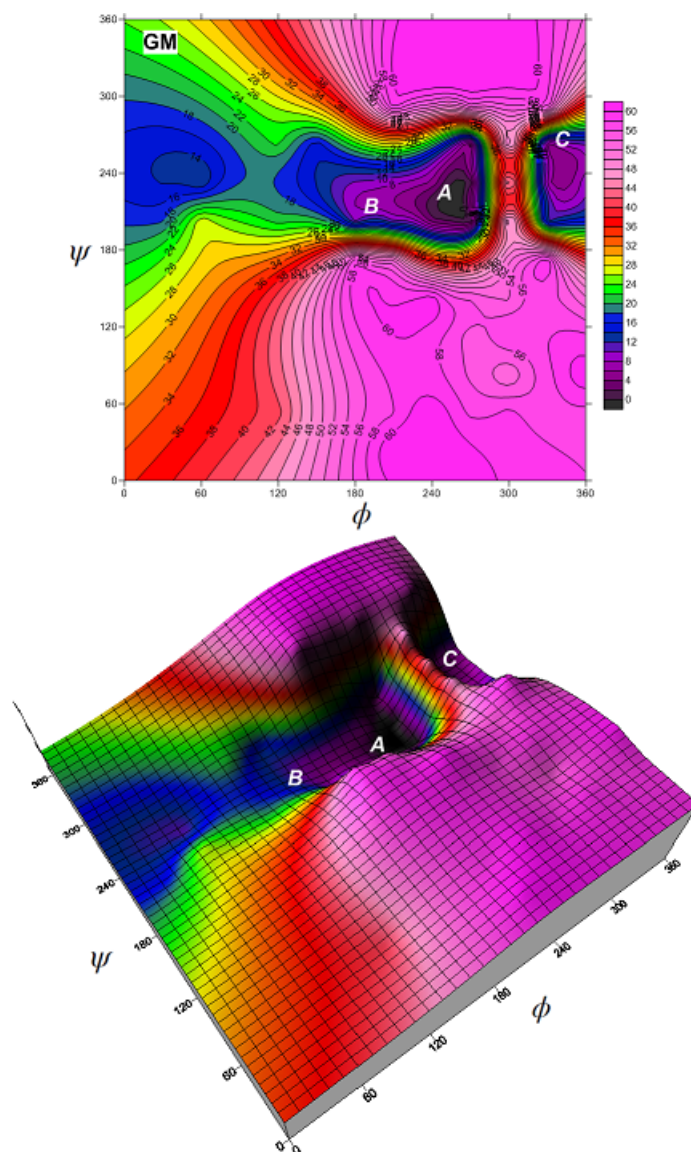


FIGURE 3.5 – Cartes iso-potentielles relaxées 2D et 3D au niveau B3LYP/6-31G(d,p) du composé GM. ( $\Delta E$  en kcal/mol)

### 3.3.5 Les conformères préférés du disaccharide GG

Le dernier conformère GG qui contient la liaison glycosidique diéquatorial, et après la construction de la carte des surfaces d'énergie potentielle (figure 3.6), la forme globale de la carte montre trois régions d'énergie minimale.

Toutefois, malgré le fait que l'aspect général de cette carte iso-potentielle selon les angles dièdres ( $\phi, \psi$ ) est très similaire à celle présentée dans la référence 3 (travaux de P. Agulhon



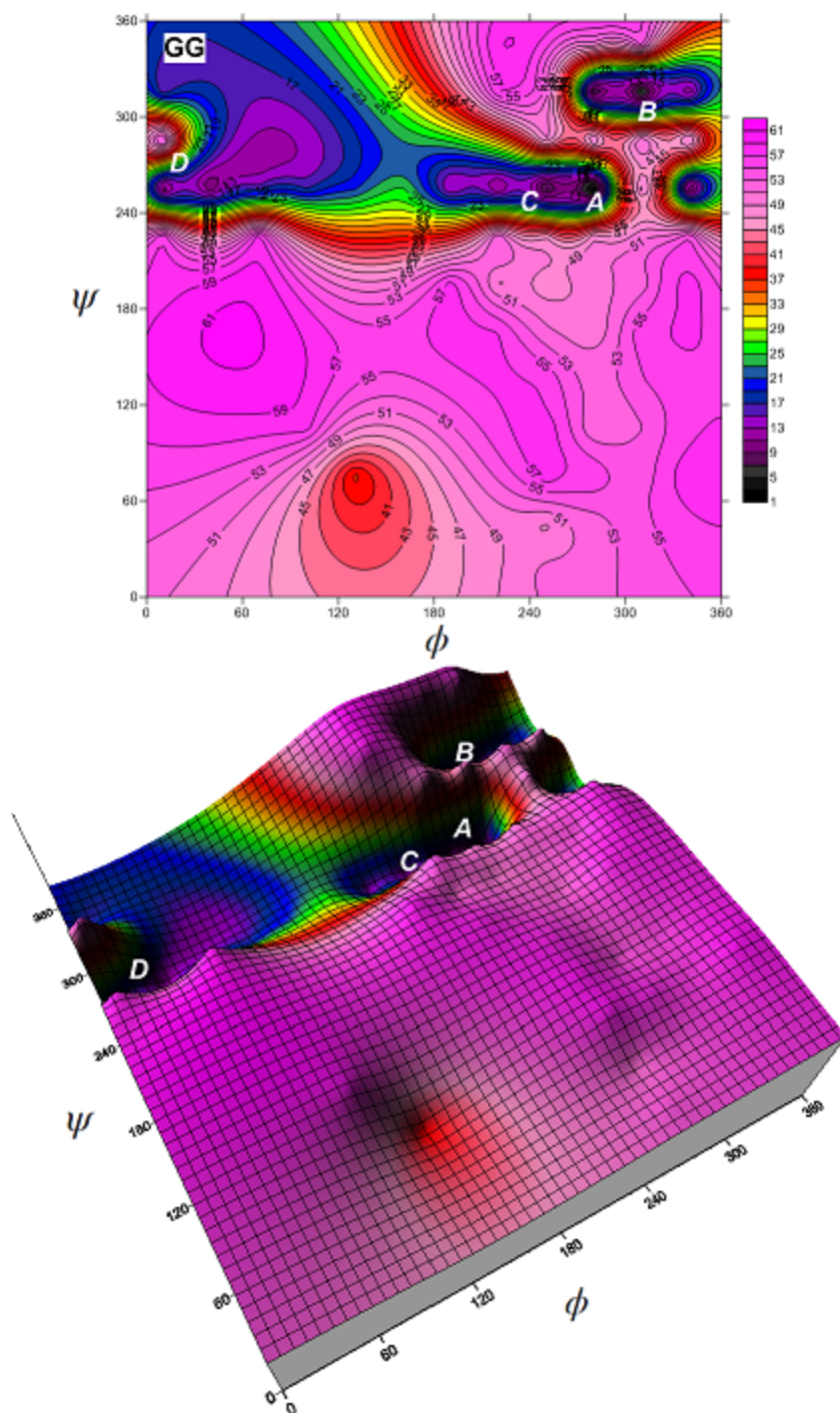


FIGURE 3.6 – Cartes iso-potentielles relaxées 2D et 3D au niveau B3LYP/6-31G(d,p) du composé GG. ( $\Delta E$  en kcal/mol)

*et al.*) pour le même dimère, les positions de ces minima sont très différentes. Cet auteur a calculé les minima en A ( $60^\circ, 250^\circ$ ), B ( $20^\circ, 280^\circ$ ) et C ( $320^\circ, 300^\circ$ ), alors que dans ce travail

(figure 3.6) on peut observer que les minima sont situés en A ( $280^\circ$ ,  $255^\circ$ ), B ( $310^\circ$ ,  $315^\circ$ ), C ( $250^\circ$ ,  $255^\circ$ ) et D ( $39^\circ$ ,  $255^\circ$ ). Nous notons que, parmi les quatre positions, un minimum globale (le minimum A) correspond aux valeurs de  $(\phi, \psi)$  de la géométrie de départ.

TABLE 3.5 – Différents minima locaux calculés avec B3LYP/6-31G(d, p) correspondant au composé GG dans le vide,  $\phi$  et  $\psi$  ( $^\circ$  fixe); E et  $\Delta E$  en (kcal/mol)

Conformère	$(\phi, \psi)$	Energie (Hartree)	Energie (kcal/mol)	$\Delta E$
A	(280, 255)	-1446,032	-907399,443	0
B	(310, 315)	-1446,028	-907396,397	3
C	(250, 255)	-1446,018	-907390,489	8,9
D	(039, 255)	-1446,013	-907387,053	12,4

### 3.3.6 L'effet de la fonction diffuse sur la géométrie

Les conformères d'énergie minimale détectés à partir des cartes isoénergétiques ont ensuite été entièrement optimisés en utilisant B3LYP/6-31G (d,p) et B3LYP/6-31+G (d,p), cette étape permettant de déterminer la première énergie la plus basse conformateur (minimum global) pour chacun des disaccharides considérés. Des calculs de fréquence ont également été effectués après optimisations pour confirmer que les structures correspondent aux minima réels.

Dans le cas du conformateur MM, une fois encore optimisé en utilisant les bases 6-31G (d, p) ou 6-31+G (d, p), le minimum B a fourni l'énergie la plus basse, très proche de celle du minimum A avec de légères variations des angles dièdres. Tandis que, lorsque l'ensemble de base 6-31+G (d, p) a été utilisé, des angles dièdres très différents ont été obtenus pour les conformères C et D.

Pour le conformère GG, trois minima ont été observés, après une relaxation complète, tous les conformères ont convergé vers deux structures très proches les unes des autres. Dans ce cas, on peut affirmer que le minimum global correspond à  $(\phi, \psi) = (270^\circ, 203^\circ)$ .

Les cartes isoénergétiques des disaccharides MM et GG ont été précédemment rapportées [3], bien que les caractéristiques générales des cartes soient similaires à celles rapportées

TABLE 3.6 – Les angles dièdres ( $^{\circ}$ ) et l'énergie relative (kcal/mol) pour les conformères de basse énergie des disaccharides MM, GG, MG et GM obtenus à partir de la carte iso-énergétique et entièrement optimisé, en utilisant le niveau de la théorie B3LYP/6-31G(d,p) et B3LYP/6-31+G(d,p)

Disaccharide	Conformer	Angles dièdres des cartes		Angles dièdres relaxées		Angles dièdres relaxées		Angles dièdre Réf. 3	
		$(\phi, \psi)$	$\Delta E$	$(\phi, \psi)$	$\Delta E$	$(\phi, \psi)$	$\Delta E$		
B3LYP/6-31G(d,p)    B3LYP/6-31G(d,p)    B3LYP/6-31+G(d,p)									
MM	A	(279, 200)	0.00	(272, 210)	00.33	(272, 211)	0.40	(347, 304)	
	B	(309, 080)	2.29	(312, 091)	00.00	(312, 092)	0.00	(307, 344)	
	C	(039, 260)	3.38	(055, 240)	01.95	(314, 306)	3.83	(267, 240)	
	D	(309, 320)	3.72	(315, 307)	14.89	(276, 164)	1.30		
GG	A	(280, 255)	0.00	(280, 255)	00.00	(284, 227)	2.32	(060, 250)	
	B	(310, 315)	3.04	(308, 319)	03.01	(270, 203)	0.00	(020, 280)	
	C	(250, 255)	5.52	(280, 255)	10.91	(270, 203)	0.00	(320, 300)	
MG	A	(073, 256)	0.00	(055, 249)	00.00	(057, 248)	0.00		
	B	(313, 316)	2.72	(303, 318)	03.64	(303, 316)	3.17		
	C	(283, 076)	3.21	(278, 068)	04.58	(278, 070)	3.69		
	D	(253, 226)	4.28	(292, 231)	04.84	(284, 226)	2.33		
GM	A	(269, 202)	0.00	(270, 200)	03.41	(269, 202)	0.00		
	B	(239, 202)	2.92	(264, 200)	00.00	(303, 317)	3.16		
	C	(329, 262)	4.61	(320, 258)	08.49	(270, 069)	3.69		

dans le présent travail, les minima étant situés pour des valeurs très différentes de  $(\phi, \psi)$ ; voir tableau 3.6. Ceci est attribué au fait que les auteurs ont utilisé la méthode HF dans laquelle la corrélation électronique est négligée et aussi parce que leurs conformateurs à plus basse énergie obtenus n'ont pas été ré-optimisés.

les disaccharides MG et GM ont également été pris en compte. Les conformères de basse énergie MG, ont tous été optimisés et convergés vers deux minima principaux à  $(\phi, \psi) = (57^\circ, 248^\circ)$  et  $(284^\circ, 226^\circ)$  tandis que pour le disaccharide GM, selon le tableau 3.6 correspondant à  $(\phi, \psi) = (269^\circ, 202^\circ)$  comme le préféré énergétiquement.

### 3.3.7 Structures de GG, MM, GM et MG en présence de cations monovalents

Afin d'établir une stratégie efficace pour obtenir des résultats fiables, nous avons considéré les formes cationiques; des complexes de MM, GG, MG et GM avec des cations monovalents tels que  $H^+$ ,  $Li^+$ ,  $Na^+$  et  $K^+$  (Tableau 3.7).

Deux manières de construire les structures de départ ont été testées; dans le premier, l'atome d'hydrogène du groupe carboxylique a été simplement remplacé par des atomes de Li, Na ou K de manière à avoir un type de complexation monodenté, et dans le second, le cation a été placé devant le groupe carboxylate (anion) dans un moyen d'obtenir un complexe. Toutes les structures ont ensuite été entièrement optimisées.

Les résultats ont montré que des structures très similaires ont été obtenues à partir des deux méthodes. Le tableau 3.7 présente les résultats obtenus à partir de la deuxième méthodologie. Selon les distances obtenues entre les cations et l'atome de carbone (du groupe carboxylate) ainsi que celles entre les cations et les atomes d'oxygène apparentés, nous avons observé que les bidentés sont le type de liaison préféré, sauf lorsque le cation est  $Na^+$ , un type intermédiaire entre cationique et bidenté est obtenu, très proche de ceci plus tard. Les valeurs des dièdres  $(\phi, \psi)$  sont affectées par la présence de cations, ce qui suggère que lorsque ces disaccharides font partie de polymères ou de supramolécules, la structure tridimensionnelle sera influencée par la présence des cations. Une exception est obtenue pour le disaccharide MM, pour lequel la conformation est légèrement affectée par la nature

TABLE 3.7 – Angles diédres ( $^{\circ}$ ), cations ... carbone (groupe carboxylate), distance ( $\text{Å}$ ), cation... oxygène (groupe carboxylate) distance( $\text{Å}$ ) obtenue après l'optimisation complète au niveau B3LYP/6-31+G(d,p) des complexes de disaccharides considérés avec des cations monovalents. (a) réfère au type ionique, (b) réfère au type monodentate et (c) réfère au type de chélation bidenté

Cation	H <sup>+</sup>		Li <sup>+</sup>		Na <sup>+</sup>		K <sup>+</sup>					
	$(\phi, \psi)$	C...H	O...H	$(\phi, \psi)$	C...Li	O...Li	$(\phi, \psi)$	C...Na	O...Na	$(\phi, \psi)$	C...K	O...K
MM	(312, 92)	1.88 (b)	0.97 (b)	(315, 90)	2.12 (c)	1.86 (c)	(319, 86)	2.48 (a/c)	2.25 (a)	(319,6, 85)	2.90 (c)	2.58 (c)
GG	(310, 315)	1.89 (b)	0.97 (b)	(291, 333)	2.13 (c)	1.91 (c)	(293, 322)	2.49 (a/c)	2.25 (a)	(295, 313)	2.88 (c)	2.61 (c)
MG	(57, 248)	1.92 (b)	0.97 (b)	(70, 233)	2.11 (c)	1.90 (c)	(79, 220)	2.48 (a/c)	2.24 (a)	(63, 226)	2.58 (c)	2.74 (c)
GM	(269, 202)	1.88 (b)	0.97 (b)	(277, 245)	2.11 (c)	1.85 (c)	(283, 245)	2.49 (a/c)	2.23 (a)	(274, 242)	2.91 (c)	2.57 (c)

du cation. Dans les autres cas, les conformations entre les formes acide et cationique diffèrent plus fortement ; la présence du cation  $\text{Na}^+$  semble avoir un impact plus important par rapport aux cations  $\text{Li}^+$  et  $\text{K}^+$ .

Afin de vérifier si la forme cationique est correctement produite en utilisant la méthodologie précédente (c.-à-d. D'abord localiser le conformère d'énergie la plus basse à partir des disaccharides MM, GG, MG ou GM, remplacer ensuite l'atome H par un cation, puis effectuer une optimisation complète sur le système entier), nous avons effectué une nouvelle carte isoénergétique en utilisant le B3LYP/6-31+G(d, p) sur le complexe ( $\text{MG}^{2-}$ ,  $2\text{Na}^+$ ).

TABLE 3.8 – Les angles dièdres ( $^\circ$ ) et l'énergie relative (kcal/mol) pour les conformères d'énergie minimum de ( $\text{MG}^{2-}$ ,  $2\text{Na}^+$ ) obtenus à partir de la carte isoénergétique et entièrement optimisés, en utilisant le niveau de la théorie B3LYP/6-31+G (d,p)

Conformères	Les angles dièdres		Structures complètement	
	de la carte		optimisées	
	$(\phi, \psi)$	$\Delta E$	$(\phi, \psi)$	$\Delta E$
A	(44, 286)	0,00	(67, 273)	0.00
B	(283, 47)	1,86	(286, 44)	4,10
C	(14, 256)	5,81	(63, 244)	3,28
D	(343, 286)	6,26	(301, 325)	7,08

Pour ce faire, chaque structure de départ correspondant à chaque point parmi les 144 utilisés pour réaliser la carte a été obtenue selon la seconde voie (décrite ci-dessus). La carte résultante est illustrée à la figure 3.7 et les spécifications des conformères à des énergies la plus basse sont rassemblées dans le tableau 3.8.

Le premier minimum localisé sur la carte correspond à  $(\phi, \psi) = (44^\circ, 286^\circ)$ . Le conformère correspondant a ensuite été complètement ré-optimisé, les valeurs finales sont :  $(\phi, \psi) = (67^\circ, 273^\circ)$ . Ils sont cohérents avec ceux obtenus précédemment  $(\phi, \psi) = (79^\circ, 220^\circ)$  (voir tableau 3.7). Pour cette raison, nous considérons que la construction des complexes ; avec des cations monovalents ou divalents, à partir des structures obtenues dans la première partie est plus avantageuse puisque cette possibilité prend moins de temps. Dans ces cas

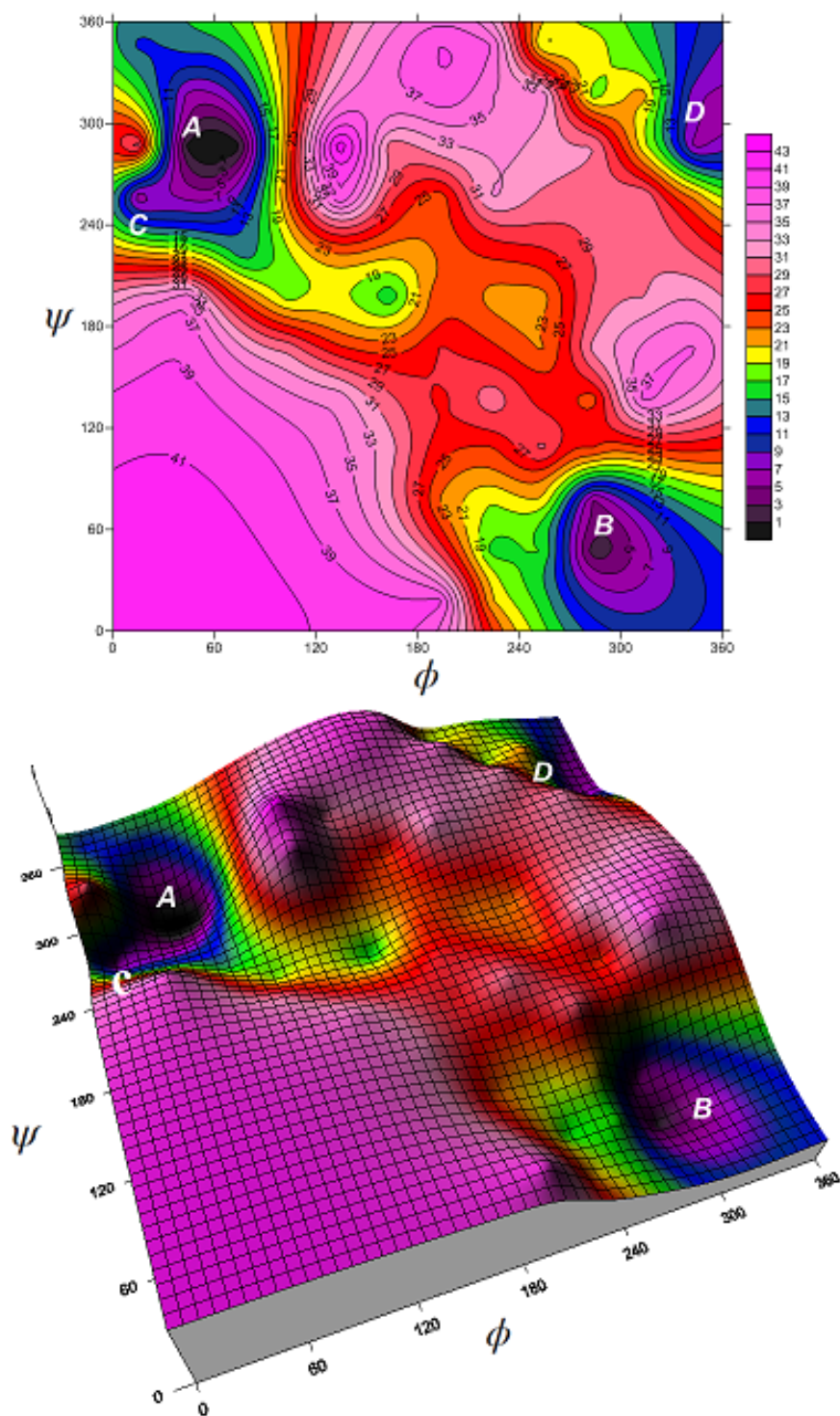


FIGURE 3.7 – Carte isoénergétique relaxée réalisée au B3LYP/6-31+G (d,p) pour le disaccharide ( $\text{MG}^{-2}$ ,  $2\text{Na}^+$ ) ( $\Delta E$  en kcal/mol)

ultérieurs, les cations divalents ont d'abord été positionnés entre deux disaccharides (anions), les structures entières étant complètement optimisées.

### 3.4 Conclusion

Dans ce chapitre, les conformères de plus basses énergies des disaccharides MM, GG, MG et GM constituant des alginates ont d'abord été déterminés à l'aide des cartes iso-énergétiques relaxées réalisées avec le niveau de théorie B3LYP/6-31G(d,p). À partir de chaque carte, les structures correspondant aux énergies les plus basses ont été localisées et optimisées avec B3LYP/6-31G(d,p) ou B3LYP/6-31+G(d,p). Les calculs rapportés ont montré que 6-31+G(d,p) est plus sensible aux optimisations complètes et conduit, dans certains cas, à la convergence de deux minima vers la même structure. Puisque la présence de cations est déterminante pour les structures tridimensionnelles des alginates, la présence de cations monovalents ( $H^+$ ,  $Li^+$ ,  $Na^+$  et  $K^+$ ) avec les anions de ces disaccharides a également été étudiée. Il a été démontré qu'il n'était pas nécessaire de réaliser des cartes iso-énergétiques pour ces derniers complexes. Des résultats fiables peuvent être obtenus en remplaçant, dans le disaccharide acide obtenu précédemment, l'atome d'hydrogène du groupe carboxylique par un cation en face du groupe carboxylique, puis en soumettant un tel système à une optimisation complète. Cette dernière méthodologie a été utilisée pour obtenir des complexes de disaccharide MG avec des cations mono- et bivalents.



### 3.5 Références

- [1] Ribeiro ACF, Fabela I, Sobral AJFN, Verissimo LMP, BarrosMCF, Rodrigo MM, Estes MAE (2014) Diffusion of sodium alginate in aqueous solutions at  $T = 298.15$  K. *J Chem Thermodynam* 74 :263–268
- [2] Stewart MB, Gray SR, Vasiljevic T, Orbell JD (2014) Exploring the molecular basis for the metal-mediated assembly of alginate gels. *Carbohydr Polym* 102 :246–253
- [3] Agulhon P, Robitzer M, Habas JJ, Quignard F (2014) Influence of both cation and alginate nature on the Rheological behavior of transition metal alginate gels. *Carbohydr Polym* 112 :525–531
- [4] Deze EG, Papageorgiou SK, Favvas EP, Katsaros FK (2012) Porous alginate aerogel beads for effective and rapid heavy metal sorption from aqueous solutions : effect of porosity in  $Cu^{2+}$  and  $Cd^{2+}$  ion sorption. *Chem Eng J* 209 :537–546
- [5] Stewart MB, Gray RS, Vasiljevic T, Orbell JD (2014) The role of poly-Mand poly-GMsequences in the metal-mediated assembly of alginate gels. *Carbohydr Polym* 112 :486–493
- [6] Taleb-Mokhtari IN, Rahal-Sekkal M, Vergoten G (2003) Modified UBFF calculations of the  $\alpha$ -L-fucopyranose molecule in the crystalline state. *Spectrochim Acta A* 59 :607–616
- [7] Sekkal N, Taleb-Mokhtari IN, Sekkal-Rahal M, Bleckmann P, Vergoten G (2003) Harmonic dynamics of  $\alpha$ - and  $\beta$ -methyl-Dgalactopyranoside in the crystalline state. *Spectrochim Acta A* 59 : 2883–2896
- [8] Fodil R, Sekkal-Rahal M, Sayede A (2017) Testing the CP correction procedure with different DFT methods on H-bonding complexes of  $\kappa$ -carrabiose with water molecules. *J Mol Model* 23 :31
- [9] Berrekchi-Berrahma-Bestaoui N, Derreumaux P, Sekkal-Rahal M, Springborg M, Sayede A, Yousfi N, Kadoun A (2013) Density functional conformational study of 2-O-sulphated 3,6 anhydro- $\alpha$ -D-galactose and of neo- $\kappa$ - and L-carrabiose molecules. *J Mol Model* 19(2) :893–904
- [10] Yousfi N, Sekkal-Rahal M, Sayede A, Springborg M (2010) Relaxed energetic maps of  $\kappa$ -carrabiose : a DFT study. *J Comput Chem* 31 :1312–1320

- [11] Bestaoui-Berrekchi-Berrahma N, Sekkal-RahalM, Derreumaux P, Yousfi N (2016) MP2 and DFT studies of  $\beta$ -D-neocarrabiose and  $\beta$ -D-neocarrabiose monohydrate. *Comput Theo Chem* 1091 :24–30
- [12] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci BG, Petersson A et al (2009) Gaussian09. Gaussian Inc, Wallingford
- [13] Wang L-F, Shankar S, Rhim J-W (2017) Properties of alginate based films reinforced with cellulose fibers and cellulose Nanowhiskers isolated from mulberry pulp. *Food Hydrocoll* 63 :201–208
- [14] Stewart MB, Gray RS, Vasiljevic T, Orbell JD (2014) The role of poly-M and poly-GM sequences in the metal-mediated assembly of alginate gels. *Carbohydr Polym* 112 :486–493
- [15] Hohenberg P, Kohn W (1964) Inhomogeneous electron gas. *Phys Rev* 136 :864–871
- [16] Kohn W, Sham LJ (1965) Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys Rev* 140 :1133–1138
- [17] Becke AD (1993) A new mixing of Hartree-Fock and local densityfunctional theories. *J Chem Phys* 98 :1372–1377
- [18] Braccini I, Peérez S (2001) Molecular basis of  $\text{Ca}^{2+}$  induced gelation in alginates and pectins : the egg-box model revisited. *Biomacromolecules* 2 :1089–1096
- [19] Braccini I, Grasso RP, Pérez S (1999) Conformational and configurational features of acidic polysaccharides and their interactions with calcium ions : a molecular modeling investigation. *Carbohydr Res* 317 :119–130



# Chapitre 4

## ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ

### 4.1 Introduction

Dans ce chapitre, la réactivité a été étudiée en utilisant l'indice nucléophile global récemment proposé par L.R Domingo et al. [1], la régiosélectivité a également été étudiée à l'aide de l'indice nucléophile local récemment proposé par P. Perez et L.R Domingo [2]. La localisation des sites réactifs dans les formes cationiques de l'alginate est utile pour certaines applications telles que la production d'hydrogels [3] et d'agrégats plus puissants [4,5] pour les applications médicales [6,7] et agroalimentaires [8].

Pour étudier la réactivité des formes cationiques des disaccharides d'alginate, le disaccharide moins énergétique parmi ceux considérés dans le chapitre précédent, à savoir le MG, est associé à différents cations monovalents ( $H^+$ ,  $Li^+$  et  $Na^+$ ) et à des cations divalents ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  et  $Sr^{2+}$ ) pour obtenir des complexes représentés sur la figure 4.1 ; (1a :  $MG^{-2}$ ,  $2H^+$ ), (2a :  $MG^{-2}$ ,  $2Li^+$ ), (3a :  $MG^{-2}$ ,  $2Na^+$ ) et (1b :  $2MG^-$ ,  $Mg^{2+}$ ), (2b :  $2MG^-$ ,  $Ca^{2+}$ ), (3b :  $2MG^-$ ,  $Sr^{2+}$ ).

### 4.2 Détails de calcul

La réactivité des disaccharides d'alginate MG associés à des cations monovalents et divalents a été étudiée en utilisant plusieurs paramètres, tels que l'électronégativité ( $\chi$ ), la dureté ( $\eta$ ), l'indice électrophile ( $\omega$ ) et le nucléophile empirique  $N$ . Tous ces paramètres ont

été calculés à l'aide du niveau théorique B3LYP/6-31G(d,p), car il a été démontré qu'il permettait d'obtenir des résultats fiables par rapport aux expériences [9-11].

## 4.3 Résultats et discussion

### 4.3.1 Étude de la réactivité globale

Les résultats des énergies HOMO et LUMO, indices de réactivité globaux  $\mu, \eta, \omega$  et  $N$  qui sont dénommés l'électronégativité, la dureté, l'indice d'électrophilie et la nucléophilie empirique sont reportés sur le Tableau 4.1 respectivement ; pour les six molécules reportés sur la Figure 4.1. Nous avons soumis ces modèles a des calculs d'optimisations, après nous avons calculé les paramètres cités avant ; par la fonctionnelle B3LYP combinée avec la base 6-31G(d,p). Sachant que nous avons divisé l'ensemble des six molécules en deux séries. La première série correspond aux systèmes ayant une seul molécule d'alginate liée avec un élément de la première colonne du tableau périodique, les molécules correspondantes sont dénommées 1a, 2a et 3a. La deuxième série correspond aux systèmes composés par deux molécules d'alginate complexées avec un seul métal divalent faisant partie de la colonne des métaux alcalino-terreux. Les molécules correspondantes sont dénommées 1b, 2b et 3b.

TABLE 4.1 – Energies HOMO et LUMO, et indices de réactivité globaux  $\mu, \eta, \omega, N$  des composes 1a-3a, 1b-3b calculés avec la méthode B3LYP/6-31G(d,p) en eV

	HOMO	LUMO	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$N^a$
1a (H)	-7.084	-0.386	-3.735	6.697	1.041	2.03
2a (Li)	-5.772	-1.653	-3.713	4.119	1.673	3.34
3a (Na)	-5.283	-2.279	-3.781	3.004	2.379	3.83
1b (Mg)	-6.818	-0.930	-3.874	5.888	1.274	2.30
2b (Ca)	-6.755	-0.907	-3.831	5.848	1.255	2.36
3b (Sr)	-6,552	-0,830	-3,691	5.721	1.190	2.57

<sup>a</sup> Energie HOMO (-9,121 eV) du système référence (TCE), calculé par B3LYP/6-31G(d,p)

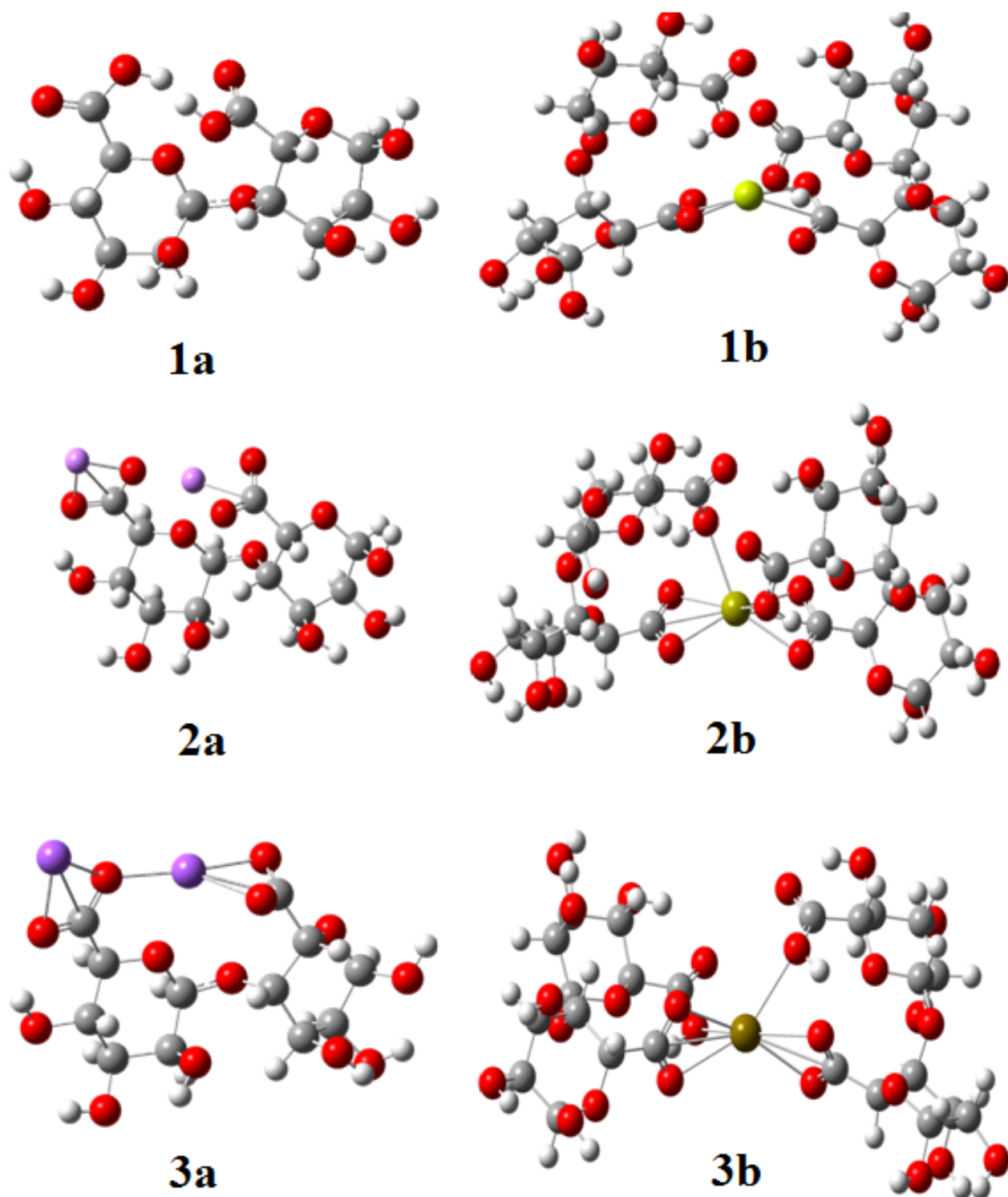


FIGURE 4.1 – Structures optimisées des complexes 1a, 2a et 3a. 1b, 2b et 3b calculées avec B3LYP/6-31G(d,p)

Sur le Tableau 4.1 on constate une augmentation de énergies HOMO de la première série du système 1a au système 3a ; les mêmes constatations sont faites pour la deuxième série, c'est-à-dire plus le rayon atomique de l'élément complexé augmente plus l'énergie augmente. Pour les énergies LUMO, nous remarquons une diminution des valeurs des énergies du système 1a jusqu'au système 3a. Par contre, pour la deuxième série nous avons remarqués une augmentation des valeurs des énergies du système 1b jusqu'au système 3b. Les résultats des paramètres de la dureté ou bien le gap énergétique, révèlent des diminutions pour les deux séries, du haut vers le bas, c'est-à-dire du système 1a au système 3a et 1b au 3b. Sachant que la dureté exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électrons ; en plus, la dureté chimique est un indice de stabilité des structures moléculaires définie par P.K Chataraj et al.[12]. On se basant sur ces définitions, nous déduisons que la stabilité de la première série décroît de la molécule 1a à la molécule 3a. Les mêmes déductions sont obtenues pour la deuxième série avec une décroissance de la stabilité moléculaire de la molécule 1b à la molécule 3b. Les indices de nucléophilie pour les six molécules ont des valeurs positives, ce qui confirme que les charges acquises est négatives pour ces types de systèmes[13].

Les valeurs des nucléophilies globales calculées pour les six complexes montrent que : Pour les composes 1a-3a, le pouvoir nucléophile augmente du 1a au 3a indiquant que le système 3a est le plus nucléophile dans cette série avec la valeur  $N = 3.83$  eV. Par conséquent, le système 3a est le plus réactif suivi du système 2a avec  $N = 3.34$  eV et enfin le système 1a avec  $N = 2.03$  eV qui est le système le moins réactif dans nos systèmes. Les mêmes tendances sont obtenues pour les alginates complexés avec les cations divalents. En effet, le complexe 3b ( $N = 2.57$  eV) possède la valeur la plus grande de la nucléophile que les composes 2b ( $N = 2.36$  eV) et 1b ( $N = 2.30$  eV) et par conséquent il présente le système le plus réactif dans nos systèmes. Ceci est confirmé par la proportionnalité inverse entre l'indice nucléophile  $N$  et la dureté  $\eta$  (Fig. 4.2).

D'après les constatations citées ci-dessus, nous déduisons que les molécules les plus stables sont la molécule 1a et la molécule 1b. Par contre, pour le caractère électrophile, les deux molécules 3a et 1b possèdent le caractère électrophile le plus élevé. Le paramètre le plus important qui est l'indice de la réactivité globale  $N$ , montre que les deux molécules 3a et 3b

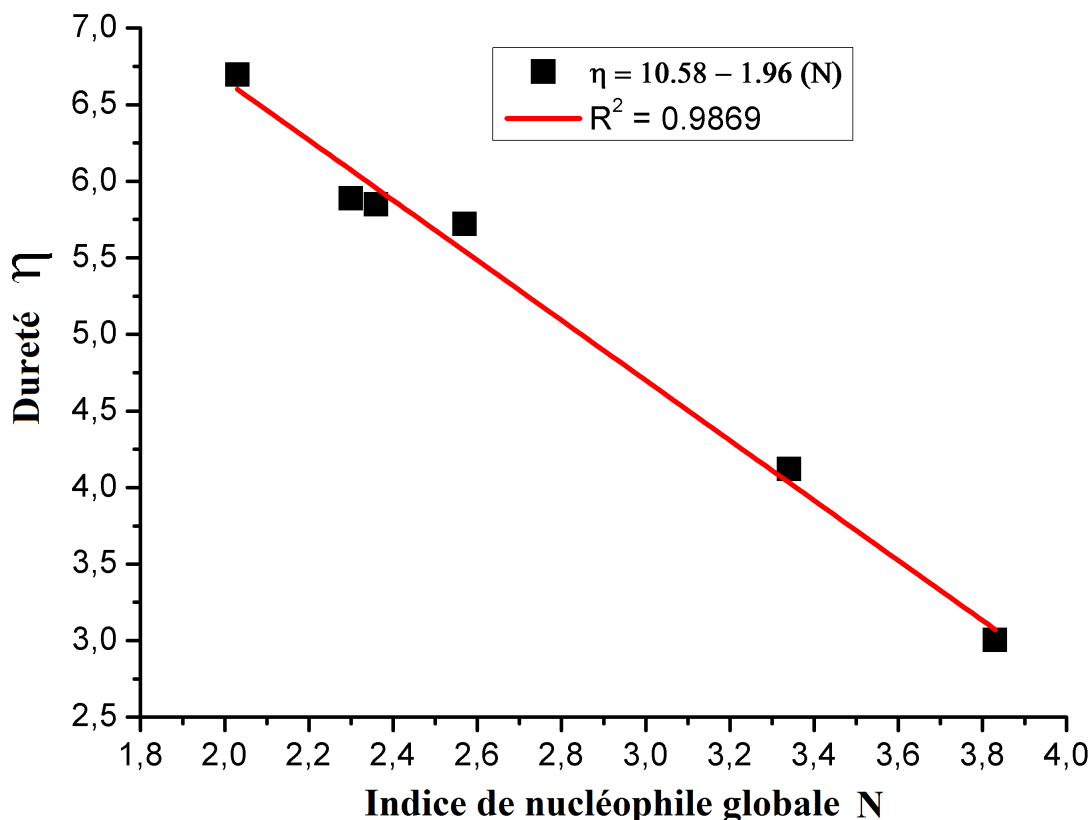


FIGURE 4.2 – Relation entre la dureté et l'indice de nucléophile global  $N$  pour toutes les molécules étudiées

sont les plus réactifs par rapport aux autres systèmes.

### 4.3.2 Étude de la régiosélectivité

Le Tableau 4.2 récapitule les résultats des quantités locales de la fonction de Fukui  $f_k^-$ , et les indices de nucléophilie locaux  $N_k$ . sachant que les paramètres cités avant constituent un outil fiable pour l'étude de la réactivité chimique local car ils expriment la variation de la densité électronique des différents sites lors du passage de la molécule de l'état initial (avant l'attaque) à l'état final (après l'attaque). Les quantités locales ont été obtenus à partir des charges Mulliken par la fonctionnelle B3LYP combinée avec la base 6-31G(d,p). la numérotation des atomes des molécules étudiées est reportés sur les Figures 4.3 et 4.4.

Dans le Tableau 4.2 nous avons données les valeurs des quantités locales et des indices de nucléophilie locaux par ordre décroissant. D'où on constate que pour les deux molécules 1a



et 1b que les sites les plus réactifs sont localisés sur les sites des carbones C6 et C32 respectivement. Sachant que ces deux atomes sont situés dans les fonctions carboxyliques correspondantes.

TABLE 4.2 – Les fonctions de Fukui nucleophiliques  $f_k^-$  et les valeurs des nucleophilies locales  $N_k$  des six complexes calculées à partir des charges Mulliken par la fonctionnelle B3LYP 6-31G(d,p)

1a			2a			3a		
Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$
C6	0,123	0,25	Li42	0,847	2,829	Na43	0,862	3,302
C33	0,1	0,204	Li43	0,056	0,186	Na42	0,037	0,143
O11	0,095	0,192	C32	0,014	0,046	C32	0,012	0,047
O27	0,093	0,189	O23	0,013	0,045	O23	0,011	0,043
O20	0,064	0,131	O22	0,011	0,038	O22	0,01	0,04
1b			2b			3b		
Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$
C32	0,098	0,225	Ca43	0,821	1,937	Sr85	0,316	0,811
C73	0,098	0,225	O82	0,014	0,033	C32	0,078	0,201
O26	0,08	0,185	O26	0,014	0,033	C7	0,078	0,201
O81	0,08	0,184	O61	0,012	0,027	O26	0,057	0,148
O23	0,025	0,058	O8	0,012	0,027	O81	0,057	0,148

En revanche, les sites obtenus pour les quatre molécules 2a, 3a, 2b et 3b sont tous concentrés sur les métaux correspondants. Ce phénomène est peut être expliqué par le fait que ces métaux ont tendances à faire d'autres complexes avec d'autres molécules d'alginate comme agrégats. En plus, nous avons trouvé d'autres sites proches des fonctions carboxyliques qui sont liées avec les métaux. La comparaison de la réactivité entre les molécules de la première série montre l'ordre décroissant suivant :  $N_k(3a) > N_k(2a) > N_k(1a)$ .

Pour la deuxième série l'ordre décroissant est comme suit :  $N_k(2b) > N_k(3b) > N_k(1b)$ . D'où on déduit que les attaques nucléophiles se font dans les régions des fonctions carboxyliques

et les métaux, et la stabilité des complexes est inversement proportionnelle à la réactivité dans le cas de la première série et pour les complexes 1b et 2b dans la deuxième série.

### 4.3.3 Les orbitales frontières et MESP

Dans cette étude nous avons reporté les résultats des orbitales frontières en tenant compte l'étude des orbitales HOMO-LUMO et les Potentiels des Surfaces Electroniques Moléculaires (MESP). Ces derniers ont été calculés pour les six molécules 1a, 2a, 3a, 1b, 2b et 3b dans l'état fondamental et les états excités. Les résultats sont présentés sur les Figure 4.3-4.6. La méthode est utile pour déterminer la polarité d'une molécule donnée et elle fournit également des informations sur la réactivité en tenant compte des sites électrophile et nucléophile [14,15]. Les orbitales HOMO et LUMO des molécules citées avant ont été calculées avec la même méthode que celle pour les calculs MESP. Cette méthode est utile pour déterminer la réactivité moléculaire dans l'état fondamental et excité.

Les MEPS ont été calculés en utilisant une valeur de 0,02 u.a pour l'isodensité. Sur les Figure 4.3 et 4.4, la couleur rouge est représentative d'une charge négative, alors que le bleu fait référence à une charge positive et une verte pour la charge neutre, on trouve d'autres couleurs sur la carte MESP telles que le jaune et l'orange. D'où le potentiel augmente selon l'ordre suivant : rouge < orange < jaune < vert < bleu [16].

Selon les Figures 4.3 et 4.4, la charge positive est concentrée sur les hydrogènes des fonctions carboxyliques ainsi sur l'hydrogène H17 de la fonction hydroxyle, ces charges ont été remarquées pour la première molécule 1a. Mais pour les deux molécules 2a et 3a de la première série, les charges positives sont concentrées sur les métaux. Ce phénomène peut être expliqué par le fait que ces métaux ont des tendances de faire d'autres complexes par des attaques nucléophiles.

La deuxième série a montrée des charge positives au niveau des hydrogènes H17 et H66 liés avec des groupements hydroxyles, mêmes sur les métaux mais seulement pour les deux molécules 2b et 3b. D'où on déduit que les attaques nucléophiles sur se types de molécules auront lieu sur les atomes oxygène des hydroxyles cités avant, en plus sur les métaux. Nous déduisons aussi une bonne concordance entre les résultats obtenus par la fonction de Fukui et ceux des MESP.

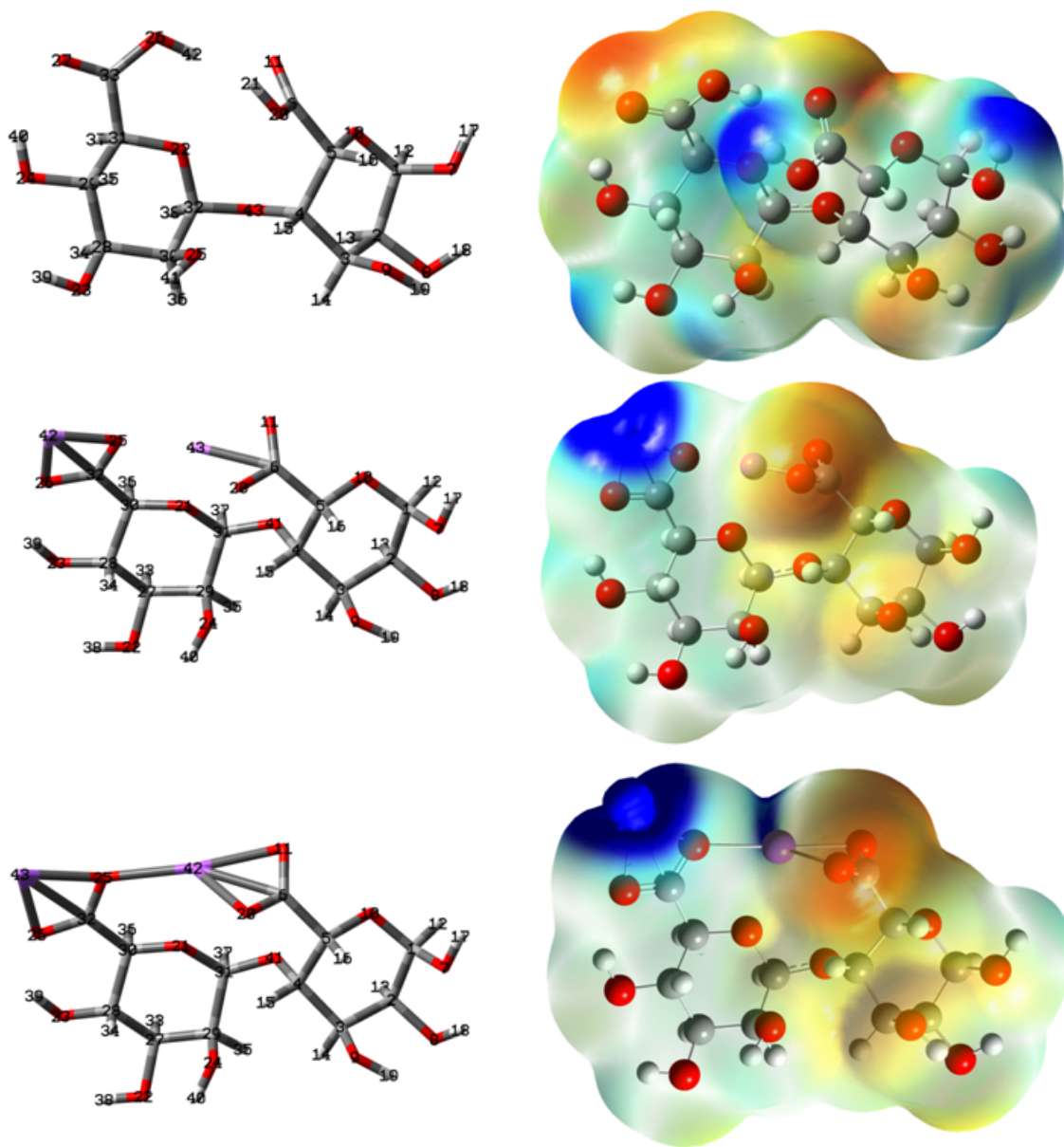


FIGURE 4.3 – Potentiel électrostatique moléculaires représenté par des surfaces disodensité (MEPS) pour les complexes 1a,2a et 3a.

Sur les Figures 4.5 et 4.6 nous avons reportés les orbitales frontière HOMO-LUMO des six molécules étudiées, d'où les orbitales qui se trouvent à droite ont la nature HOMO et qui sont à gauche ont la nature LUMO. Nous avons remarqués que les orbitales HOMO pour la molécule 1a entourent le premier cycle de l'alginate. Les orbitales LUMO entourent la demi-partie de cycles d'alginate cité avant et la fonction carboxylique correspondante et une

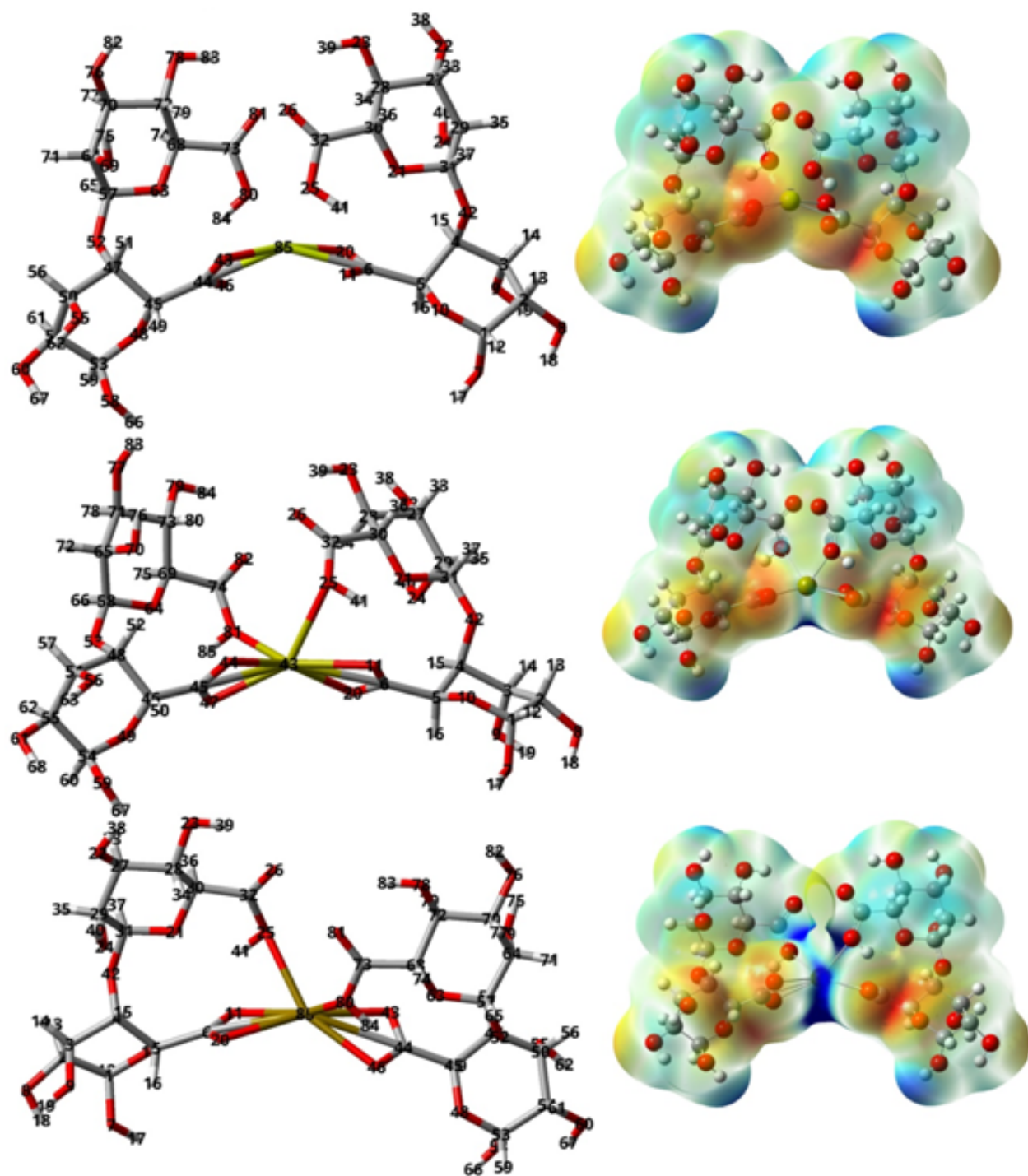


FIGURE 4.4 – Potentiel électrostatique moléculaires représenté par des surfaces disdensité (MEPS) pour les complexes 1b,2b et 3b.

petite partie de la deuxième fonction carboxylique.

Pour les deux molécules 2a et 3a de la première série, nous avons remarqué le déplacement

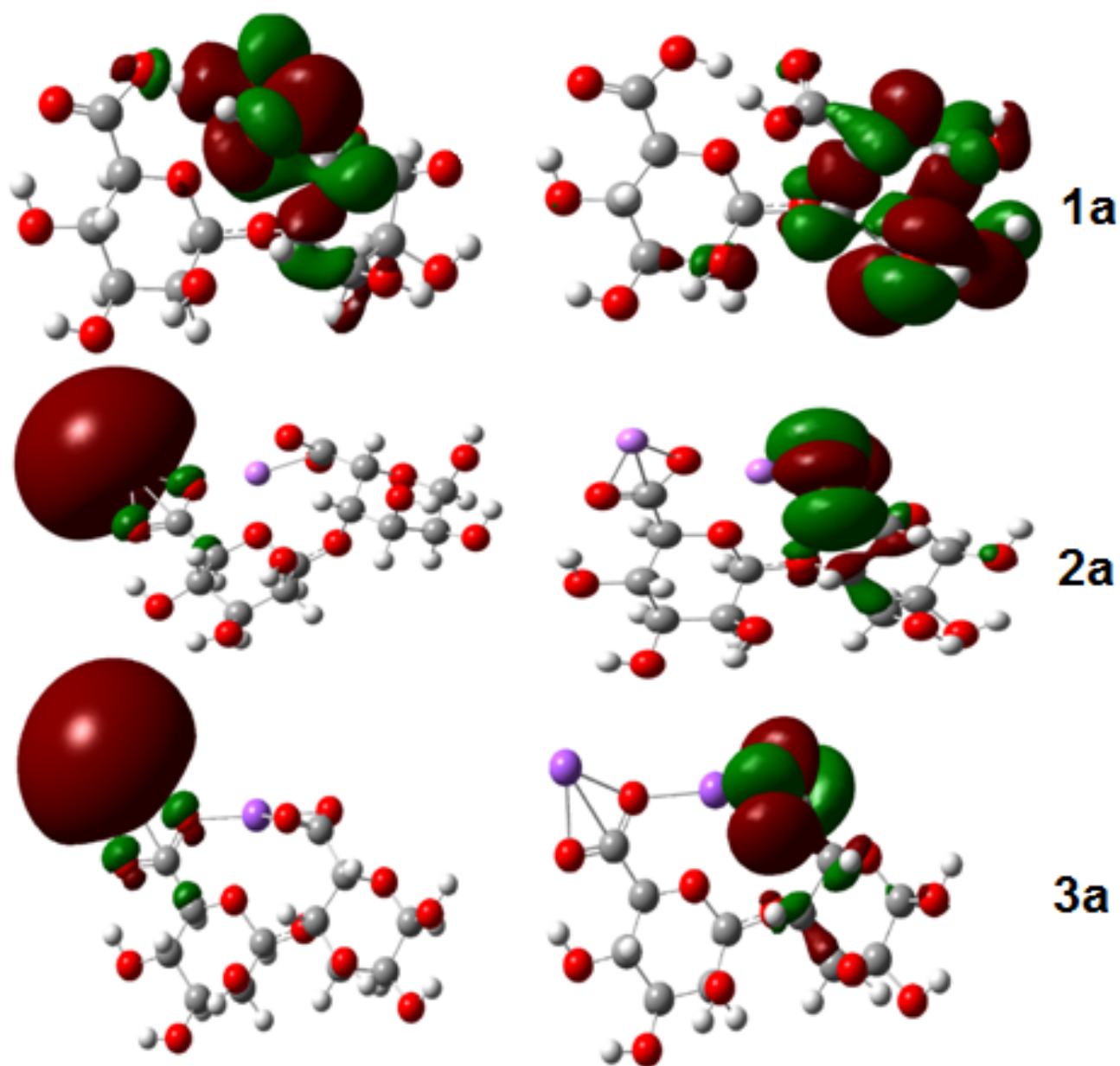


FIGURE 4.5 – Les orbitales frontière HOMO-LUMO calculées avec la méthode b3lyp/6-31G(d,p) pour les complexes 1a,2a et 3a. (à droite pour HOMO et à gauche pour LUMO)

des orbitales HOMO qui ont entouré la fonction carboxylique du premier métal vers les orbitales LUMO du deuxième métal qui entourent juste le deuxième métal.

Les trois molécules restantes 1b, 2b et 3b, ont montré des orbitales HOMO sur les cycles complexés avec les métaux ; qui se déplace vers les autres cycles restants non-complexés.

D'où on déduit pour la première série que les sites réactifs sont concentrés sur un seul métal

ou bien sur une fonction carboxylique. Pour la deuxième série, on déduit que les sites réactifs sont concentrés sur les demi moitiés des alginates non-complexés. Ce phénomène donne naissance à plusieurs possibilités de greffage au niveau des ces sites. En plus, la régiosélectivité obtenue par la fonction de Fukui est confirmée par cette analyse.

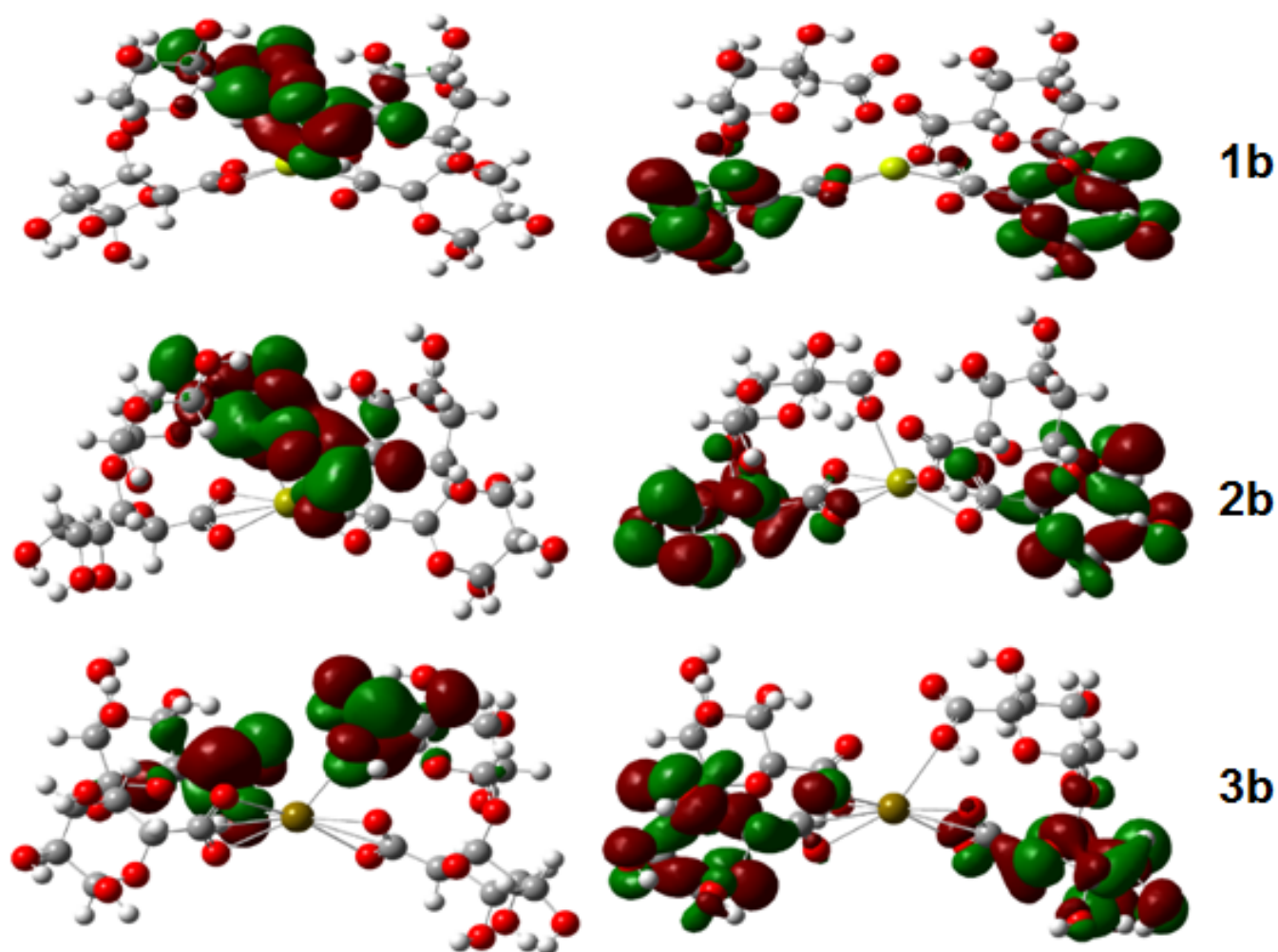


FIGURE 4.6 – Les orbitales frontière HOMO-LUMO calculées avec la méthode b3lyp/6-31G(d,p) pour les complexes 1b, 2b et 3b. (à droite pour HOMO et à gauche pour LUMO)

#### 4.3.4 Analyse Liaisons hydrogène

Habituellement, les liaisons hydrogène sont considérées comme importantes pour améliorer la stabilité des systèmes. Dans cette partie, il est important de vérifier la présence de

liaisons hydrogènes qui peuvent stabiliser les complexes cités ci-dessus. Afin de caractériser leurs stabilités avec le nombre de leurs liaisons hydrogène moléculaires en phase gazeuse et en présence de solvant implicite (eau). Pour ce faire, on a utilisé un logiciel spécialisé dans les représentations graphique et spatiales DS Visualiser, qui nous a permis de repérer les différentes liaisons hydrogènes, ainsi que de mesurer leurs longueurs. Les résultats sont présentés sur la figure 4.7 et sur le tableau 4.3.

TABLE 4.3 – Liaisons hydrogène des différents complexes en phase gazeuse et dans un solvant implicite (eau)

Complexes	Liaisons hydrogène	
	En phase gazeuse	En solvant implicite
1a(H <sup>+</sup> )	O <sub>11</sub> ...H <sub>42</sub> =1.858 Å	O <sub>11</sub> ...H <sub>42</sub> =1.940 Å
	O <sub>27</sub> ...H <sub>40</sub> =1.963 Å	O <sub>27</sub> ...H <sub>40</sub> =2.048 Å
2a(Li <sup>+</sup> )	O <sub>26</sub> ...H <sub>39</sub> =2.016 Å	O <sub>26</sub> ...H <sub>39</sub> =1.891 Å
3a(Na <sup>+</sup> )	O <sub>26</sub> ...H <sub>39</sub> =1.933 Å	O <sub>26</sub> ...H <sub>39</sub> =1.809 Å
1b(Mg <sup>+2</sup> )	O <sub>26</sub> ...H <sub>39</sub> =2.129 Å	O <sub>26</sub> ...H <sub>39</sub> =1.930 Å
	O <sub>81</sub> ...H <sub>83</sub> =2.128 Å	O <sub>81</sub> ...H <sub>83</sub> =1.931 Å
		O <sub>80</sub> ...H <sub>84</sub> =1.759 Å
		O <sub>63</sub> ...H <sub>84</sub> =2.490 Å
		O <sub>25</sub> ...H <sub>41</sub> =1.758 Å
2b(Ca <sup>+2</sup> )		O <sub>21</sub> ...H <sub>41</sub> =2.499 Å
	O <sub>26</sub> ...H <sub>39</sub> =2.122 Å	O <sub>26</sub> ...H <sub>39</sub> =2.086 Å
	O <sub>82</sub> ...H <sub>84</sub> =2.122 Å	O <sub>82</sub> ...H <sub>84</sub> =2.086 Å
3b(Sr <sup>+2</sup> )	O <sub>26</sub> ...H <sub>39</sub> =2.111 Å	O <sub>26</sub> ...H <sub>39</sub> =1.838 Å
	O <sub>81</sub> ...H <sub>83</sub> =2.111 Å	O <sub>81</sub> ...H <sub>83</sub> =1.845 Å

On constate que les complexes 1a, 1b, 2b et 3b possèdent deux liaisons hydrogène intramoléculaires ; cependant, une seule liaison hydrogène a été observée dans les complexes 2a et 3a en phase gazeuse. Alors qu'en présence de solvant, toutes les structures présentent le même nombre de liaisons hydrogène intramoléculaires qu'en phase gazeuse (sauf dans le

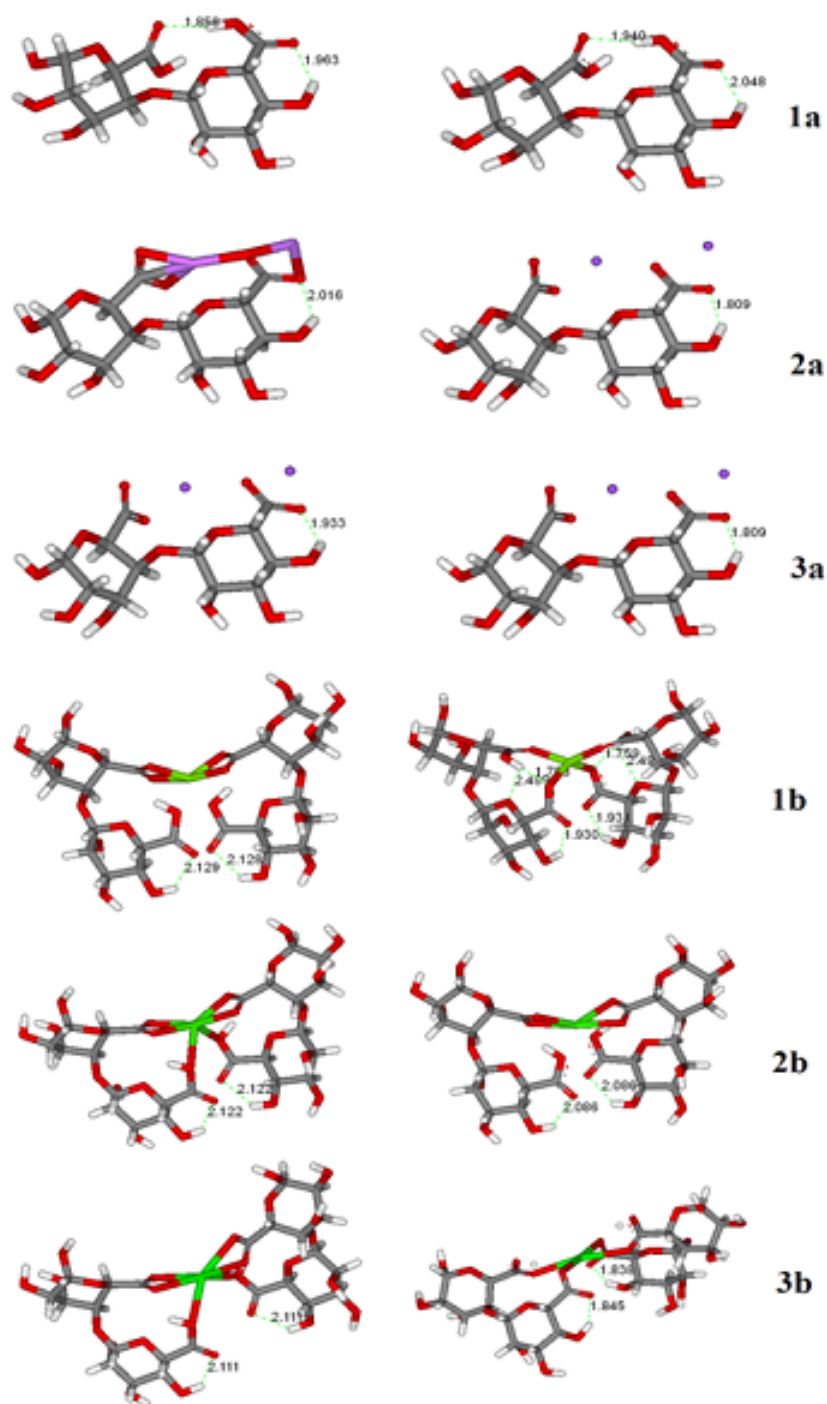


FIGURE 4.7 – Les structures et les liaisons hydrogène, distance en (Å) de différents complexes dans le vide (gauche) et en présence de solvant (droite)

cas du complexe 1b, où elles sont plus nombreuses, il en résulte que la structure est plus repliée). En général, nous notons qu'en présence de solvant, les liaisons hydrogène sont plus



fortes que dans la phase gazeuse puisqu'elles sont plus courtes d'environ 0,3 Å dans cette dernière.

## 4.4 Conclusion

Dans ce chapitre, on s'est attaché à élucider théoriquement la réactivité globale et locale des six systèmes dérivés de disaccharide d'alginate (MG) (le minimum globale) complexé avec les ions monovalents et divalents.

Notre étude a montré que le système (MG-Na) est le plus réactif suivi du système (MG-Li) et enfin le système (MG-H) qui est le système le moins réactif de ceux que l'on a considérés.

Les mêmes tendances ont été obtenues avec les cations divalents. En effet, le complexe (MG-Sr) présente le système le plus réactif dans nos systèmes, suivi des systèmes (MG-Ca) et (MG-Mg) respectivement.

Les régiosélectivité des six complexes ont été étudiées en utilisant l'indice de nucléophilie locale. Ce dernier a prédit de façon générale que les attaques nucléophiles se font dans les régions des fonctions carboxyliques et les métaux.

l'analyse des orbitales frontières en tenant compte l'étude des orbitales HOMO-LUMO et les Potentiels des Surfaces Electroniques Moléculaires (MESP) pour les six systèmes

étudiés dans les états fondamentaux et les états excités a révélé que les attaques nucléophiles pour (MG-H) auront lieu sur les hydrogènes des fonctions carboxyliques ainsi

sur l'hydrogène H17 de la fonction hydroxyle. Mais pour les deux molécules (MG-Li) et (MG-Na) de la première série, les attaques nucléophiles ont été concentrées sur les métaux.

Cependant, pour les complexes de la deuxième série (MG-Mg, MG-Ca, MG-Sr), les attaques nucléophiles auront lieu sur les hydrogènes hydroxylique H17 et H66, et ainsi que

sur les métaux pour les complexes MG-Ca et MG-Sr. Nous avons trouvé aussi que la stabilité des molécules est inversement proportionnelle par rapport à la réactivité. En outre,

nous avons trouvé une concordance entre la réactivité et les résultats obtenus par les orbitales frontières. Ces déductions ont été établies pour notre système.

L'analyse des liaisons hydrogène a révélé de légers changements en terme de nombre ainsi que de longueurs entre l'état gazeux et l'état solvatés, sauf pour la molécule MG-Mg, qui a présenté une augmentation apparente du nombre des liaisons hydrogènes.

## 4.5 Références

- [1] Domingo LR, Chamorro E, Pérez P (2008) Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. A theoretical study. *J Org Chem* 73 :4615–4624
- [2] Pérez P, Domingo LR, Aurell MJ, Contreras R (2003) Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron* 59 :3117–3125
- [3] Quignard F, Valentin R, Renzo FD (2008) Aerogel materials from marine polysaccharides. *New J. Chem* 32 :1300–1310
- [4] Wang N, Liu Q, Kang D, Gu J, Zhang W, Zhang D (2016) Facile self-crosslinking synthesis of 3D nanoporous Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/carbon hybrid electrode materials for supercapacitors. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 8 :16035–16044
- [5] Kang D, Liu Q, Chen M, Gu J, Zhang D (2016) Spontaneous cross-linking for fabrication of nanohybrids embedded with size-controllable particles. *ACS Nano* 10 :889–898
- [6] Zhang B, Yang H, Tang H, Hao G, zhang Y, Deng S (2017) Insights into cryoprotective roles of carrageenan oligosaccharides in peeled whiteleg shrimp (*Litopenaeus vannamei*) during frozen storage. *J. Agric. Food Chem* 65 :1792–1801
- [7] Brus J, Urbanova M, Czernek J, Pavelkova M, Kubova K, Vyslouzil J, Abbrent S, Konefal R, Horsky J, Vetchy D, Vyslouzil J, Kulich P (2017) Structure and dynamics of alginate gels cross-linked by polyvalent ions probed via solid state NMR spectroscopy. *Biomacromolecules* 18 :2478–2488
- [8] Hossain KS, Miyanaga K, Maeda H, Nemoto N (2001) Sol-gel transition behavior of pure i-carrageenan in both salt-free and added salt states. *Biomacromolecules* 2 :442–449.
- [9] Seal P, Jha PC, Chakrabarti S (2008) Static first order Hyperpolarizabilities of DNA base pairs : a configuration interaction study. *J Mol Struc Theochem* 855 :64–68
- [10] Franzen PL, Zilio SC, Machado AEH, Madurro JM, Brito-Madurro AG, Ueno LT, Sampaio RN, Barbosa Neto NM(2008) Experimental and theoretical investigation of first Hyperpolarizability in Aminophenols. *J Mol Struc* 892 :254–260
- [11] Mc Goverin CM, Walsh TJ, Gordon KC, Kay AJ, Woolhouse AD (2007) Predicting nonlinear optical properties in push–pull molecules based onmethyl pyridinium donor and

3-cyano-5,5-dimethyl-2(5H)-furanylidene-propanedinitrile acceptor units using vibrational spectroscopy and density functional theory. *Chem Phys Lett* 443 :298–303

[12] Chattaraj PK, Sengupta S (1999) Chemical hardness as a possible diagnostic of the chaotic dynamics of rydberg atoms in an external field. *J Phys Chem A* 103 :6122–6126

[13] Parr RG, Szentpaly LV, Liu S. Electrophilicity Index. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1922

[14] Prabavathi, N. ; Nilufer, A. ; Krishnakumar, V. Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, UV and NMR) Investigation, Conformational Stability, NLO Properties, HOMO–LUMO and NBO Analysis of Hydroxyquinoline Derivatives by Density Functional Theory Calculations. *Spectrochim Acta, Part A* 2013,114, 449–474

[15] Karnan, M. ; Balachandran, V. ; Murugan, M. ; Murali, M. K. ; Nataraj, A. Vibrational (FT-IR and FT-Raman) Spectra, NBO, HOMO–LUMO, Molecular Electrostatic Potential Surface and Computational Analysis of 4-(Trifluoromethyl)Benzylbromide. *Spectrochim Acta, Part A* 2013, 116, 84–95

[16] Prabavathi, N. ; Nilufer, A. ; Krishnakumar, V. Vibrational Spectroscopic (FT-IR and FT-Raman) Studies, Natural Bond Orbital Analysis and Molecular Electrostatic Potential Surface of Isoxanthopterin. *Spectrochim Acta, Part A* 2013, 114, 101–113

# Chapitre 5

## COMPLEXATION DES ALGINATES PAR LES MÉTAUX ALCALINS. RÉACTIVITÉ ET ÉTATS EXCITE

### 5.1 Introduction

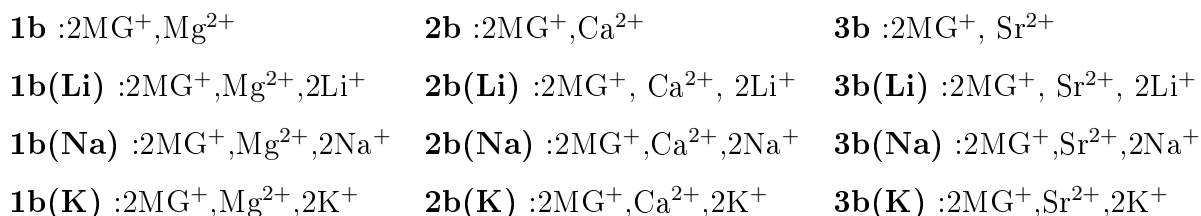
Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à faire une étude théorique supplémentaire sur de nouvelles structures en étudiant la réactivité de trois molécules mentionnées dans le chapitre précédent (1b, 2b, 3b). L'objectif de ce travail se base sur l'ajout des métaux alcalins aux complexes cités avant. Car, ils ont démontrés des sites acides dans la partie des MESP. Ces sites ont tendances à réagir avec des protons  $H^+$  ou bien des métaux alcalins. En façon générale, l'ajout des métaux nous ramène à supposer qu'il va y avoir une augmentation dans la réactivité globale. Les résultats correspondants se résume dans les sections exposées dans ce chapitre.

### 5.2 Détails de calcul

Les calculs des optimisations d'énergie en présence du solvant (eau) ont été réalisés par le programme Gaussian 09. Nous avons utilisé la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31G(d,p) afin d'homogénéiser les calculs pour faire une comparaison avec les résultats obtenus dans le

Chapitre 4. Nous avons mis toutes les molécules en présence du solvant eau en utilisant le modèle de solvation IEF-PCM(PCM) [1,2,3]. Les minimas obtenus pour les molécules étudiées ont été soumis à des calculs en SP afin de déterminer les paramètres suivants : les paramètres conformationnels tels que les distances entre les métaux alcalino-terreux et ceux des atomes liés aux ligands, les angles de torsion des liaisons glucosidiques, les énergies HOMO et LUMO, le potentiels chimique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ), le pouvoir électrophile ( $\omega$ ), la nucléophilie empirique ( $N$ ) et l'énergie de Gibbs de solvation  $\Delta G_{solv}$ . Ensuite, nous avons traité les états de transition correspondants par la TD-DFT B3LYP/6-31++(d,p) en présence du solvant eau en utilisant le modèle de solvation IEF-PCM.

Nous avons réalisé ces calculs sur 9 molécules qui se constituent des trois molécules 1b, 2b, 3b liés avec deux métaux monovalents dans chaque molécule. les métaux monovalents étudiés sont : lithium Li, sodium Na et potassium K. Nous avons ajouté les métaux sur les sites acides obtenus à partir de la Figure 4.4 qui reporte les densités MESP de chaque molécules 1b, 2b, 3b. La Figure 4.4 a montré des sites positifs dans la partie inférieur (couleur bleu). Nous avons substitué les atomes d'hydrogène compris dans cette partie par les métaux alcalins. Les 12 complexes formés sont rapportés sur les Figures 5.1-5.3 :



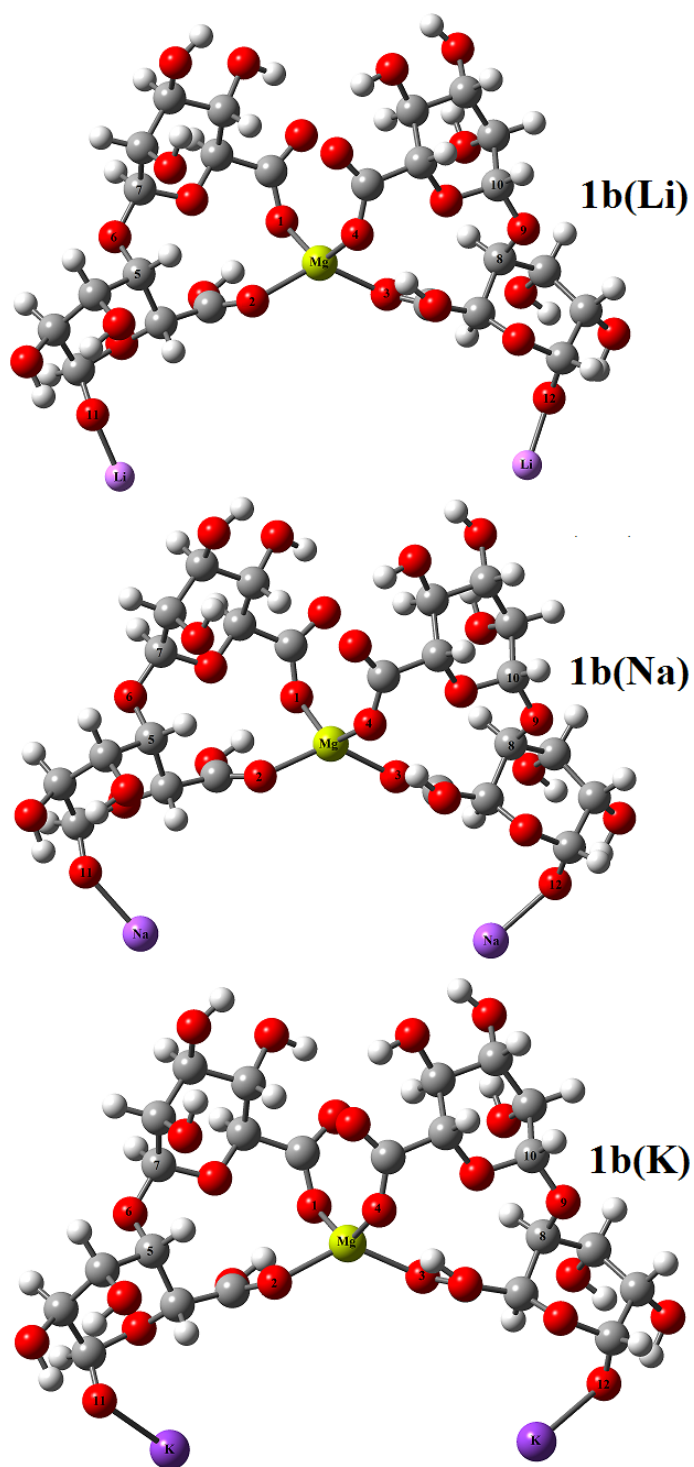


FIGURE 5.1 – Structures optimisées des complexes 1b(Li)-1b(K) calculées avec B3LYP/6-31G(d,p)

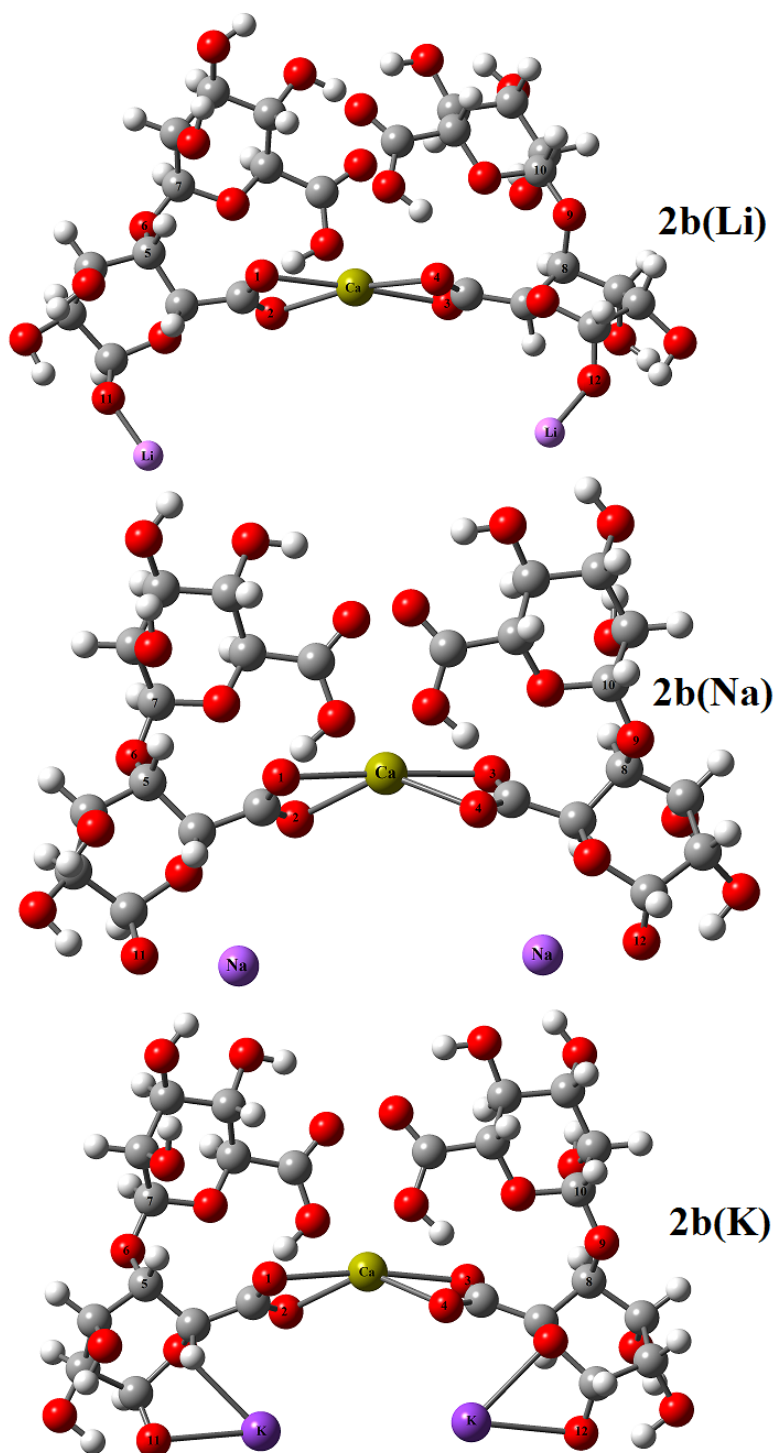


FIGURE 5.2 – Structures optimisées des complexes 2b(Li)-2b(K) calculées avec B3LYP/6-31G(d,p)

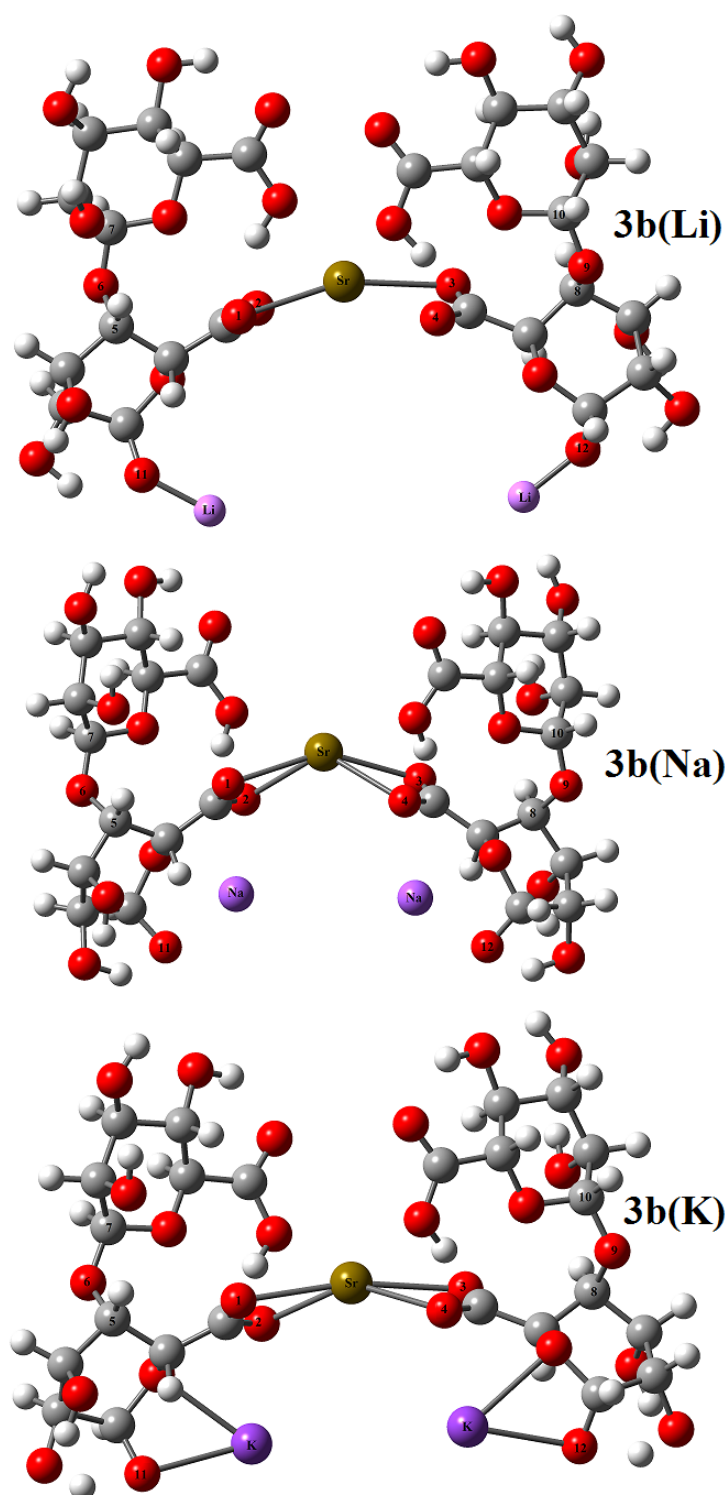


FIGURE 5.3 – Structures optimisées des complexes 3b(Li)-3b(K) calculées avec B3LYP/6-31G(d,p)



## 5.3 Résultats et discussion

### 5.3.1 Étude conformationnelle

Ce titre repose sur une étude conformationnelle des 12 molécules étudiées. D'où, 3 molécules provenant du quatrième chapitre et 9 molécules nouvelles, évoquées dans ce chapitre. Cette étude a pour objectif de déterminer les paramètres suivants : les distances entre les atomes oxygène O11 et O12 et les angles de torsion O1- $M^{+2}$ -O3. Les résultats correspondants sont obtenus à partir des calculs d'optimisation par la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G(d,p) en présence du solvant eau par le modèles de solvation IEF-PCM. ces résultats sont récapitulés dans le Tableau 5.1.

TABLE 5.1 – Distance (Å) entre deux oxygènes qui sont reliés à un cation monovalant et les angles de torsion (O1- $M^{+2}$ -O3) pour les complexes 1b-3b(K), en utilisant le niveau de la théorie B3LYP/6-31G (d,p).

Complexes	d(O11-O12)	(O1- $M^{+2}$ -O3)
1b	12,39	137,82
1b(Li)	11,95	128,45
1b(Na)	12,30	131,33
1b(K)	12,18	130,08
2b	11,20	174,37
2b(Li)	12,35	177,09
2b(Na)	11,05	177,56
2b(K)	10,43	170,38
3b	10,19	169,21
3b(Li)	10,58	159,34
3b(Na)	08,55	147,53
3b(K)	10,54	168,12

A partir du Tableau 5.1, nous remarquons que les distances entre les deux atomes d'oxygène O11 et O12 dans la première série 1b, ont enregistré des diminutions pour les

molécules 1b(Li), 1b(Na) et 1b(K) par rapport à la molécule 1b. Les diminutions enregistrées sont moyennement faible pour les deux molécules 1b(Na) et 1b(K), mais pour la molécule 1b(Li) nous remarquons un écart significatif. A partir de ces remarques, on déduit que la substitution des atomes d'hydrogène par des métaux alcalins conduit au rapprochement des deux unités alginates. Ce phénomène peut être expliqué par le fait que l'ajout des métaux alcalins renforce la complexation du métal Magnésium, qui fait à son tour attire les ligands vers lui.

Pour la deuxième série 2b, nous avons remarqué des diminutions de la distance O11-O12 pour les deux molécules 2b(Na) et 2b(K) par rapport à la molécule 2b. mais pour la molécule 2b(Li), nous avons remarqué une augmentation de la distance O11-O12 par rapport à la molécule 2b. D'ou on déduit que les deux métaux Na et K font rapprocher les deux unités alginates. par contre, le métal Li a fait relaxer les deux unités alginates.

La troisième série 3b a montré des valeurs supérieurs des distances O11-O12 dans les molécules 3b(Li) et 3b(K) par rapport à la molécule 3b. mais, pour la molécules 3b(Na), nous avons trouvé une valeur inférieure par rapport à la molécule 3b. Ces remarques nous ramènent à dire que l'ajout du métal Na induit des rapprochements des deux unités alginates les unes des autres. Mais les deux autres métaux font relaxer les deux unités.

Enfin, le rapprochement des deux unités alginates nous ramène à supposer qu'il ya un transfert de charge entre les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux. Ce rapprochement fait augmenter la force des complexes. Notre objectif était justement d'ajouter des métaux alcalins qui ont tendance à réaliser des gels tout en gardant la force du complexe qui se trouve au milieu.

Le deuxième paramètre nous a donné des informations supplémentaires celui des angles de torsion entre les métaux Mg, Ca et Sr et les deux oxygènes liés directement (O1-M<sup>+2</sup>-O3) voir Figure 5.1. Pour ce paramètre nous avons enregistré les mêmes constatations telles que le paramètre précédant.

Un autre Tableau a été réalisé (voir annexe) comportant quelques paramètres structuraux. Les ions alcalino-terreux (M<sup>2+</sup>) forment quatre courtes liaisons ioniques avec les atomes d'oxygène des carboxyle et hydroxyle. Comme prévu, les distances M<sup>2+</sup>...O augmentent avec le rayon ionique : Mg<sup>2+</sup> < Ca<sup>2+</sup> < Sr<sup>2+</sup>. Les distances moyennes Mg<sup>2+</sup>...O, Ca<sup>2+</sup>...O et

Sr<sup>2+</sup>...O sont respectivement de 2.0, 2.5 et 2.6 Å. Cependant, nous remarquons aucun changement significatif concernant le changement du cation monovalents (Côté supérieur des complexes ). voir l'annexe tableau 5.6.

### 5.3.2 Etude de la réactivité globale

Cette partie résume l'étude des paramètres suivants : Les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO, indices de réactivité globaux telle que le potentiel chimique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ), pouvoir électrophile ( $\omega$ ) et la nucléophilie empirique ( $N$ ) des 12 complexes 1b-3b(K), ces paramètres ont été calculés par la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G(d,p) en présence de l'eau utilisant le modèle de solvation IEF-PCM. les résultats correspondants sont reportés dans le Tableau 5.2.

TABLE 5.2 – Energies HOMO et LUMO, et indices de réactivité globaux  $\mu$ ,  $\eta$ ,  $\omega$ ,  $N$  en eV et énergie de solvation  $\Delta G_{solv}$  en kcal/mol des complexes calculés avec la méthode B3LYP/6-31G(d,p)

Complexes	HOMO	LUMO	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$N^a$	$\Delta G_{solv}$
1b	-7,030	-1,068	-4,049	5,962	1,375	2,091	-070,48
1b(Li)	-5,902	-0,891	-3,397	5,012	1,151	3,218	-104,89
1b(Na)	-5,610	-0,886	-3,248	4,724	1,116	3,511	-102,95
1b(K)	-5,524	-0,906	-3,215	4,618	1,119	3,596	-096,04
2b	-6,907	-0,531	-3,719	6,375	1,085	2,214	-105,38
2b (Li)	-5,788	-0,466	-3,127	5,321	0,919	3,333	-144,80
2b (Na)	-5,644	-0,527	-3,085	5,118	0,930	3,477	-130,30
2b (K)	-5,498	-0,512	-3,005	4,986	0,906	3,623	-132,55
3b	-6,786	-0,201	-3,494	6,584	0,927	2,335	-125,10
3b(Li)	-5,758	-0,349	-3,053	5,409	0,862	3,363	-153,63
3b(Na)	-5,667	-0,273	-2,970	5,394	0,818	3,454	-153,55
3b(K)	-5,460	-0,393	-2,927	5,068	0,845	3,661	-159,42

a : Energie HOMO (-9,121 eV) du système référence (TCE), calculé par B3LYP/6-31G(d,p).

On constate une augmentation des énergies HOMO,  $\mu$  et  $N$  dans tous les composés  $E_{HOMO}$  : 1b (-7.030 eV) < 1b(Li) (-5.902 eV) < 1b(Na) (-5.610 eV) < 1b(K) (-5.524 eV).

On peut dire que l'ajout du métal monovalent conduit à une augmentation 1eV dans l'énergie HOMO, 0.4-0.8 eV dans  $\mu$ , et par 1eV dans  $N$ .

L'indice global d'électrophilie  $\omega$  est une grandeur qui renseigne sur le pouvoir électrophile. Plus la valeur de  $\omega$  est élevée, plus le système est électrophile. Nous remarquons que la molécule 1b(Li) est la plus électrophile dans tous les composés étudiés, elle présente une valeur électrophile  $\omega = 1,151$  eV. Cependant, la molécule 3b(Na) est la moins électrophile  $\omega = 0,818$  eV. D'autre part, les électrophiles ont été classés selon la valeur du pouvoir électrophile[4]. En effet, un électrophile est considéré comme étant fort quand  $\omega > 1.5$  eV alors qu'il est modéré lorsque  $\omega < 1.5$  eV. Nous pouvons alors dire que tous les composés 1b-3b(K) sont modérément électrophiles. D'où on déduit l'ajout des métaux alcalins sur les complexes 1b, 2b et 3b diminue l'électrophilie globale.

Un bon électrophile est donc associé à un potentiel chimique très bas (électronégativité élevée) et à une faible dureté chimique. La dureté chimique peut être vue comme la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électron, qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte d'électron. Il s'agit donc également d'une mesure de la stabilité d'une molécule au sens où plus la résistance à un transfert de charge est élevée, moins ce dernier a de chance de se produire.

Une analyse a permis de classer les molécules organiques en tant que nucléophiles forts avec  $N > 3,0$  eV, nucléophiles modérés avec  $2,0 < N < 3,0$  eV et nucléophiles marginaux avec  $N < 2,0$  eV [5]. Nous concluons dans le cas de notre série que l'ajout des métaux monovalents Li, Na et K ont augmenté les pouvoirs électrophiles des molécules étudiées et ils sont devenus modérés alors qu'ils étaient nucléophiliquement marginaux.

L'énergie de Gibbs de solvatation  $\Delta G_{solv}$  des complexes étudiés a été calculée en utilisant le modèle SMD. La solubilité d'une molécule dépend de plusieurs facteurs cinétiques et thermodynamiques. Cependant, on peut dire que la magnitude et le signe de  $\Delta G_{solv}$  pourraient être une bonne approximation comme indice de solubilité. De cette manière, un signe négatif et une grande magnitude va être une indication d'une solubilité accrue. Les résultats de ces calculs pour les complexes étudiés ont montrés des diminutions des  $\Delta G_{solv}$

pour toutes les molécules avec tous les métaux alcalins par rapport aux molécules sans métaux alcalins 1b,2b et 3b. D'où on déduit que la substitution des atomes d'hydrogène par des métaux alcalins fait augmenter la solubilité moléculaire. Donc, on suppose que les molécules nouvellement étudiées dans cette partie ont des solubilités élevées par rapport aux molécules étudiées au chapitre précédent. Ce qui confirme que les neuf molécules composés par des métaux alcalins auraient tendances à générer de bon gels par rapport aux molécules précédentes.

### 5.3.3 Analyse des orbitales frontières et les surfaces MESP

Dans cette partie, nous reportons les résultats des orbitales frontières en tenant compte de l'étude des orbitales HOMO et LUMO et des MESP (Molecular Electrostatic Potential Maps). Des informations complémentaires peuvent être obtenues directement auprès des orbitales HOMO et LUMO. Les orbitales HOMO-LUMO des molécules citées avant ont été calculées de la même façon que les calculs MESP. Cette méthode est utile pour déterminer la réactivité moléculaire. Les surfaces MEPS ont été calculés en utilisant l'isodensité de valeur 0,02 u.a. Chaque couleur représente un type de charge. la couleur rouge est représentative d'une charge négative, alors que le bleu fait référence à une charge positive et une couleur verte pour une charge neutre [6]. Les Figures 5.4-5.6 reporte les orbitales frontière HOMO-LUMO des molécules étudiées, où les orbitales qui se trouvent à droite ont la nature HOMO et qui sont à gauche ont la nature LUMO.

Nous avons remarqué que les orbitales HOMO de la première série (1b-1b(K)) entourent les deux ligands liés au métal (Mg). En revanche, nous avons remarqué l'absence totale de la densité sur les trois métaux. Concernant les orbites LUMO on remarque que leurs densités sont localisées majoritairement sur les groupements carboxyliques occupant tous l'espace qui sépare le métal central et les deux métaux alcalins. Nous avons enregistré les mêmes constatations pour la deuxième et la troisième série.

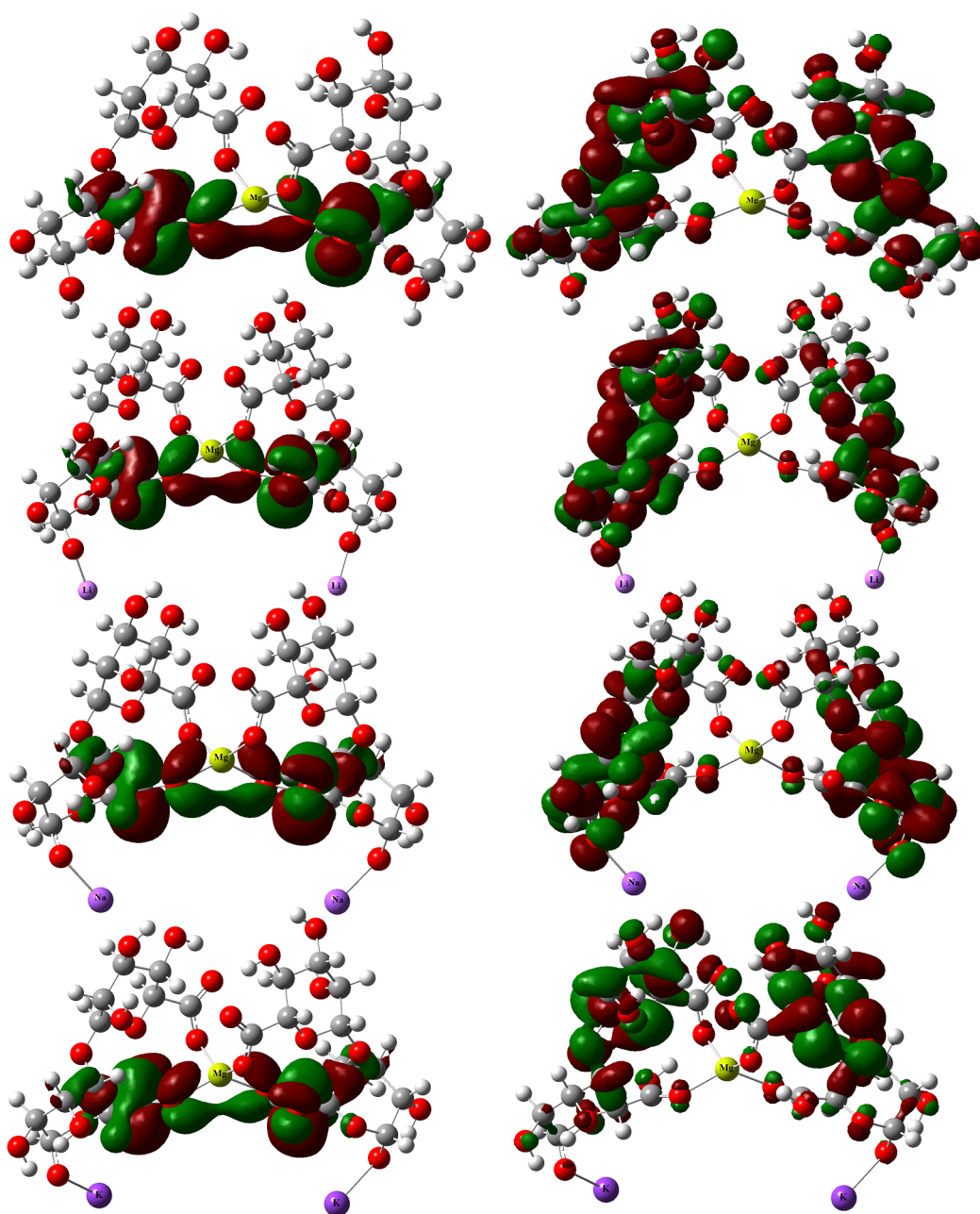


FIGURE 5.4 – Les orbitales frontière HOMO-LUMO calculées avec la méthode b3lyp/6-31G(d,p) pour les complexes 1b,1b(Li) et 1b(K). (à droite pour HOMO et à gauche pour LUMO)

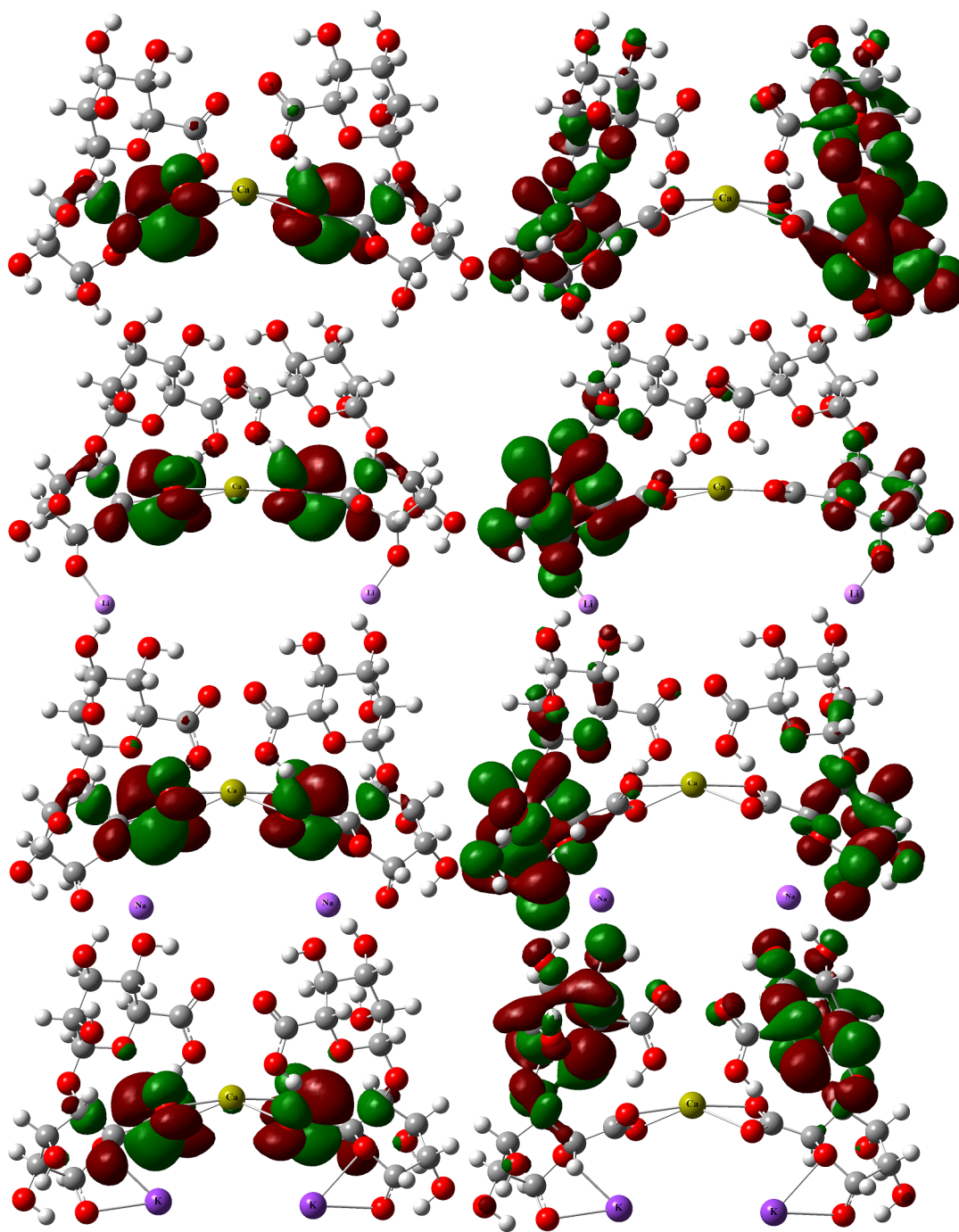


FIGURE 5.5 – Les orbitales frontière HOMO-LUMO calculées avec la méthode b3lyp/6-31G(d,p) pour les complexes 2b,2b(Li) et 2b(K). (à droite pour HOMO et à gauche pour LUMO)

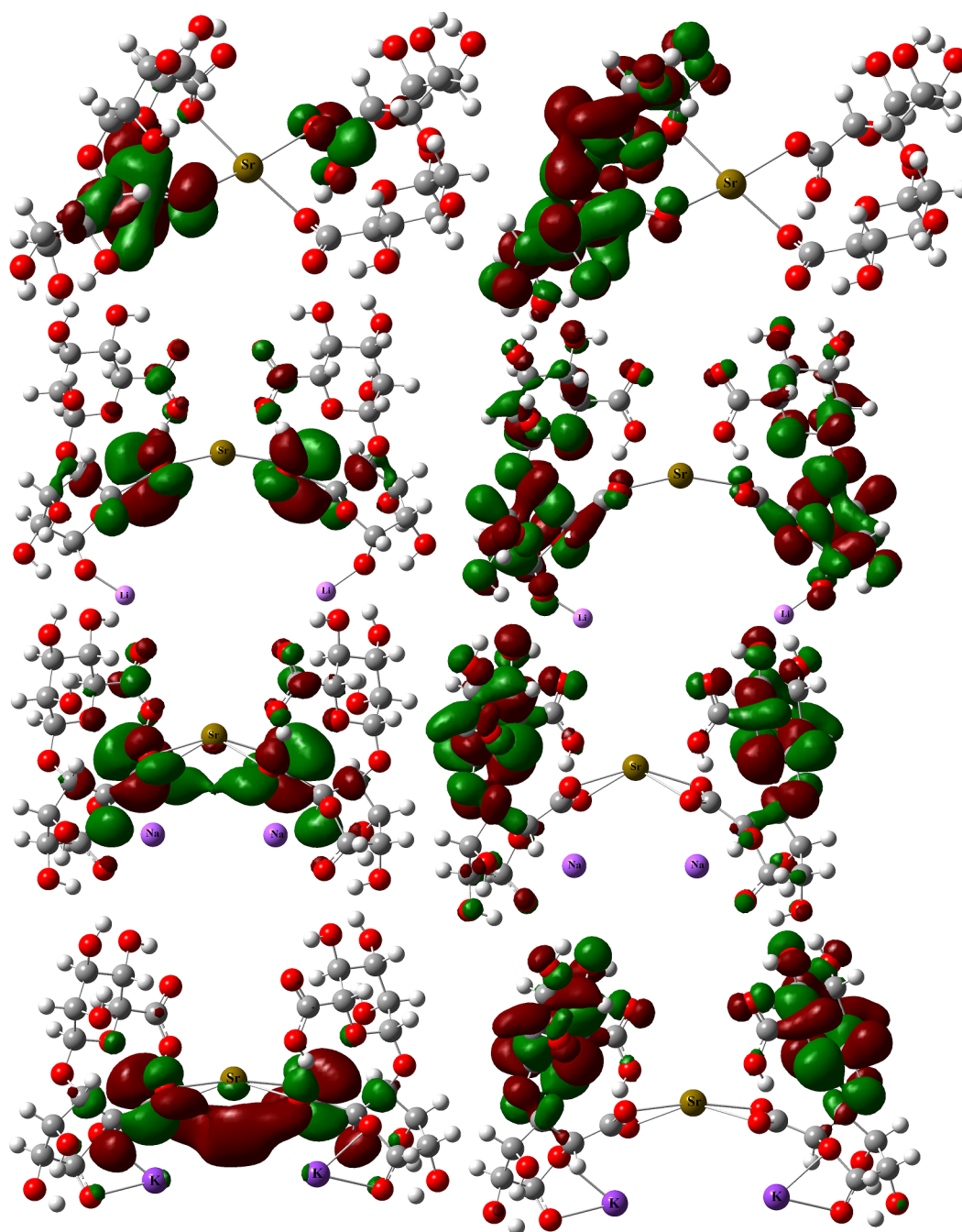


FIGURE 5.6 – Les orbitales frontière HOMO-LUMO calculées avec la méthode b3lyp/6-31G(d,p) pour les complexes 3b,3b(Li) et 3b(K). (à droite pour HOMO et à gauche pour LUMO)



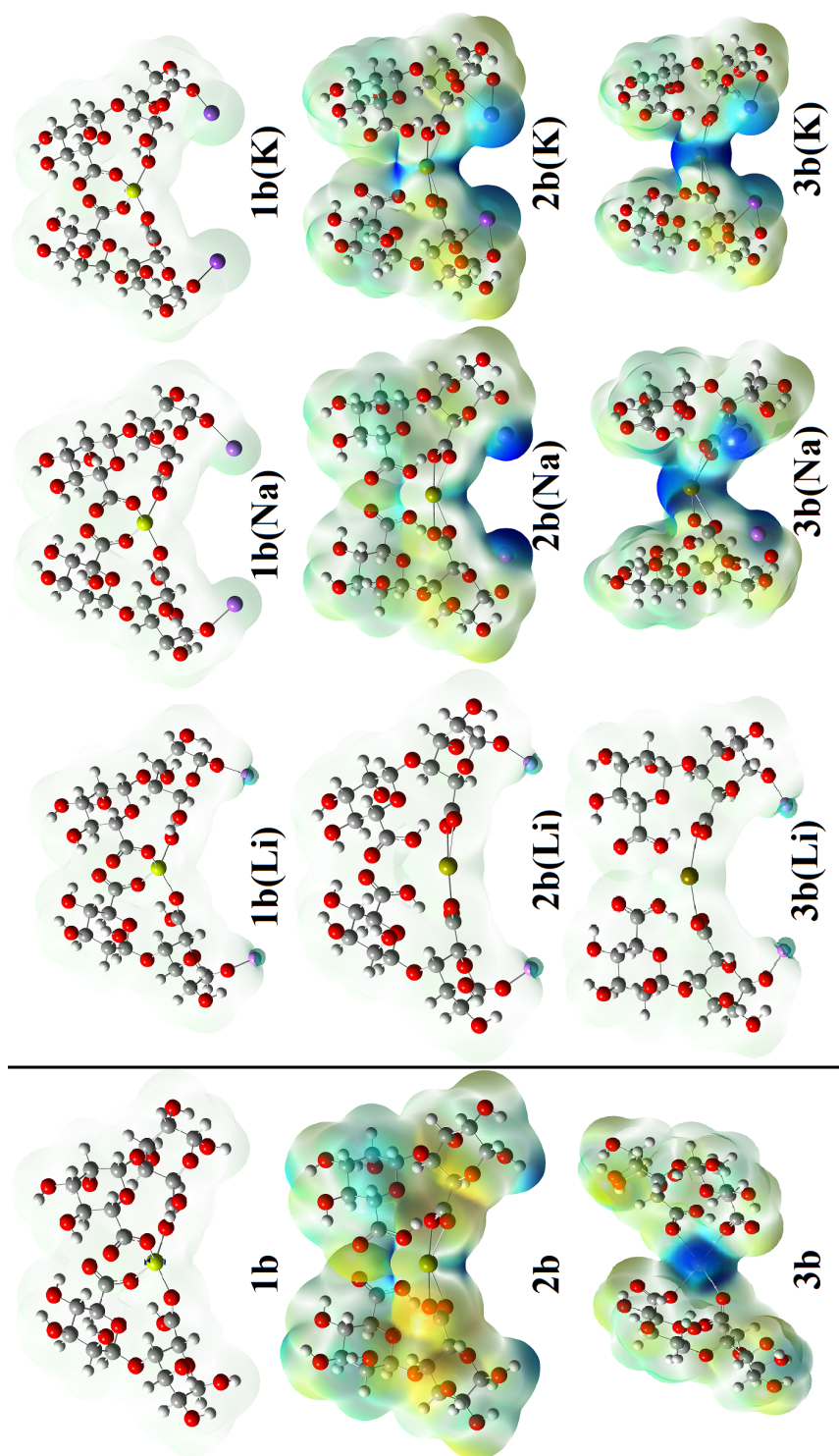


FIGURE 5.7 – Potentiel électrostatique moléculaires représenté par des surfaces d'isodensité (MEPS) pour les 12 complexes

Selon la Figure 5.7, on note des couleurs transparentes sur toutes les parties des molécules

suivantes : 1b, 1b(Li), 1b(Na), 1b(K), 2b(Li) et 3b(Li). par contre, nous remarquons des couleurs vertes sur les ligands liés aux métaux centraux des six molécules restantes et des couleurs bleus ont été concentrées sur les deux métaux alcalins. Ce phénomène est peut être expliqué par le fait que les six premières molécules sont saturées chimiquement (ceci ne favorise pas la gélification). Par contre, les six dernières molécules ont le pouvoir de réagir avec des sites à caractère nucléophile car il y a une présence de la charge positive sur les métaux alcalins (ceci favorise la gélification avec des molécules d'eau).

Ces constatations ont confirmé notre hypothèse résumée par la neutralisation des sites acides par l'élimination des hydrogènes correspondants et en les remplaçant par des métaux alcalins qui ont des pouvoirs de créer des éventuelles interactions (en particulier la gélification).

A la base de ces constatations, on déduit une famille de six molécules qui ont un caractère de gélification assez favorable résumé par les complexes nommés comme suit : 2b, 2b(Na), 2b(K), 3b, 3b(Na) et 3b(K).

### 5.3.4 Les états d'excitation et les transitions électroniques

Les paramètres des transitions électroniques ont été calculés par la théorie de la densité fonctionnelle en fonction du temps (TD-DFT) en particulier la fonctionnelle B3LYP/6-31++G(d,p) en présence du solvant eau en utilisant le modèle de solvation IEF-PCM. Le but de cette étude est l'évaluation des spectres UV-Vis, le calcul des énergies des états excités, l'analyse de manière plus précise de la nature des transitions électroniques des 12 complexes.

Les énergies d'excitation  $\Delta E_{H-L}$  (eV) calculées avec forces d'oscillateur ( $f_{osc}$ ) et les principales configurations de transition électronique des états excités des 12 complexes étudiés dans le solvant sont donnés sur le Tableau 5.3. (H = Homo, L = LUMO), le moment dipolaire de transition (en Debye).  $\mu_{TR} = \mu_{sn} - \mu_{s0}$  et la longueur d'onde d'absorption maximale  $\lambda_{max}$  en (nm) ainsi que la contribution des orbitales moléculaires et en pourcentage (%) sont aussi listés.

Selon les résultats recueillis, en premier lieu, on constate que l'énergie d'excitation est inversement proportionnelle à la longueur d'onde maximale.

TABLE 5.3 – Les énergies d’excitation  $\Delta E_{H-L}$ (eV) calculées avec forces d’oscillateur ( $f_{osc}$ ), la longueur d’onde d’absorption maximale  $\lambda_{max}$  (nm), principales configurations de transition électronique (H = Homo, L = LUMO), le moment dipolaire de transition (Debye), la contribution des orbitales moléculaires (%) des états excités des 12 complexes étudiés dans le solvant.

Complexes	$\Delta E_{H-L}$	$\lambda_{max}$	$f_{osc}$	Transitions	Type	contribution	$\mu_{TR}$
1b	5.3012	233.88	0.0661	H→L	IL	54	0.5087
1b(Li)	5.1365	241.38	0.0535	H-4→L	IL	48	0.4254
1b(Na)	5.0763	244.24	0.0686	H-4→L	IL	53	0.5512
1b(K)	5.0891	243.63	0.0902	H-4→L	IL	54	0.7233
2b	5.9307	209.05	0.0176	H-6→L+1	IL	37	0.1210
2b(Li)	5.3926	229.92	0.0193	H→L+3	IL	38	0.1464
2b(Na)	4.9617	249.88	0.0112	H-1→L+2	IL	45	0.0920
2b(K)	5.2253	237.28	0.0079	H-1→L+3	IL	44	0.0615
3b	5.6405	219.81	0.0312	H→L	IL	49	0.2256
3b(Li)	5.4333	228.19	0.0169	H→L+7	LM	38	0.1268
3b(Na)	5.3279	232.71	0.0131	H→L+5	LM	37	0.1004
3b(K)	5.2715	235.20	0.0180	H→L+3	IL	44	0.1393

Selon la courbe, en termes de valeur de  $\lambda_{max}$  on constate que tous les complexes sont caractérisés par une seule et unique bande d’absorption.  $\lambda_{max}$  dans les neuf composés contenant des cations monovalents sont supérieures à celles des complexes ne contenant pas de cations monovalents, c’est-à-dire il y a un déplacement des bandes vers les grand longueurs d’onde avec une augmentation de l’intensité, Cela suppose que l’addition de cations monovalents a un effet bathochromique et hyperchromique. On note que la valeur maximale de  $\lambda_{max}$  (249.88 nm) à été observé dans 2b(Na) suivi par la valeur  $\lambda_{max}$  (244.24 nm) dans 1b(Na). Donc on peut conclure que  $\lambda_{max}$  et inversement proportionnelle avec l’énergie d’excitation, car l’énergie la plus faible à été trouvée dans 2b(Na).

Concernant le moment dipolaire de transition  $\mu_{TR}$ , la deuxième et troisième série ont

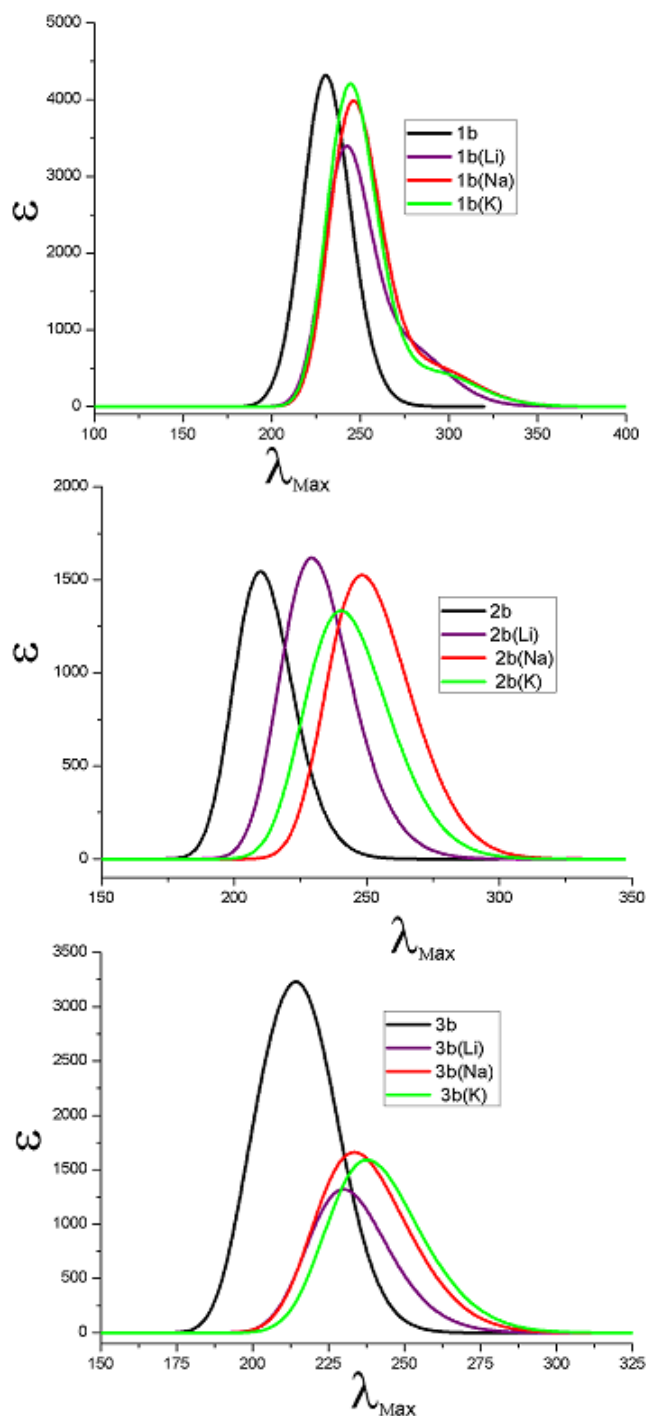


FIGURE 5.8 – Les spectres d’absorption UV-Vis dans l’eau des 12 complexes étudiés

montré une diminution de la valeur de  $\mu_{TR}$  (à l’exception du complexe 2b(Li)) après l’ajout des métaux monovalents, contrairement à la première série qui a montré une augmentation de la valeur en  $\mu_{TR}$  (à l’exception du complexe 1b(Li)). Les transitions permises sont celles

qui provoquent une variation du moment dipolaire électrique [6]. La variation des moments dipolaires dans les complexes est la preuve d'un transfert de charges électroniques de type : ligand-métal (LM) ou intra-ligand (IL) ou bien intra-métal (IM). Ce phénomène est remarqué sur les orbitales frontières reportées sur la figure 5.9. Cette dernière montre que tous les transferts de charge électroniques dans les 12 complexes sont de type intra-ligand (IL), à l'exception dans les complexes 3b(Li) et 3b(Na) le transfert de charges électroniques est de type ligand-métal (LM).

## 5.4 Conclusion

Dans ce chapitre pour objectif de neutraliser les sites acides des 3 molécules 1b,2b et 3b obtenus à partir du chapitre 4. La neutralisation a été réalisée par la substitution des deux atomes d'hydrogène ayant des caractères acides par deux métaux monovalents (Li, Na et K). En plus de la neutralisation, nous avons étudié l'effet du solvant (eau) sur ces complexes. Nous avons étudié 12 molécules dans ce chapitre 5 par la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31++G(d,p) en présence du solvant eau par le modèle de solvation IEF-PCM. D'après l'étude conformationnelle nous avons enregistré que le rapprochement des deux unités alginates nous amène à supposer qu'il y a un transfert de charge entre les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux. Ce rapprochement fait augmenter la force des complexes. Comme notre objectif était d'ajouter des métaux alcalins pour prédire la tendance à réaliser des gels tout en gardant la force du complexe qui se trouve au milieu. Les mêmes déductions ont été obtenues pour les angles de torsion.

D'après l'étude de réactivité globale, nous concluons que l'ajout des métaux alcalins sur les complexes 1b, 2b et 3b diminue le pouvoir électrophile global et augmentent les indices de nucléophilie des molécules étudiées et ils sont devenus modérés alors qu'ils étaient nucléophiliquement marginaux. On suppose aussi qu'ils ont aussi des solubilités élevées par rapport aux molécules étudiées au chapitre précédent. Ce qui confirme que les neuf molécules composées par des métaux alcalins ont tendance à faire de bon gels par rapport aux molécules précédentes.

Selon l'analyse MESP nous avons conclu que la neutralisation des sites acides par

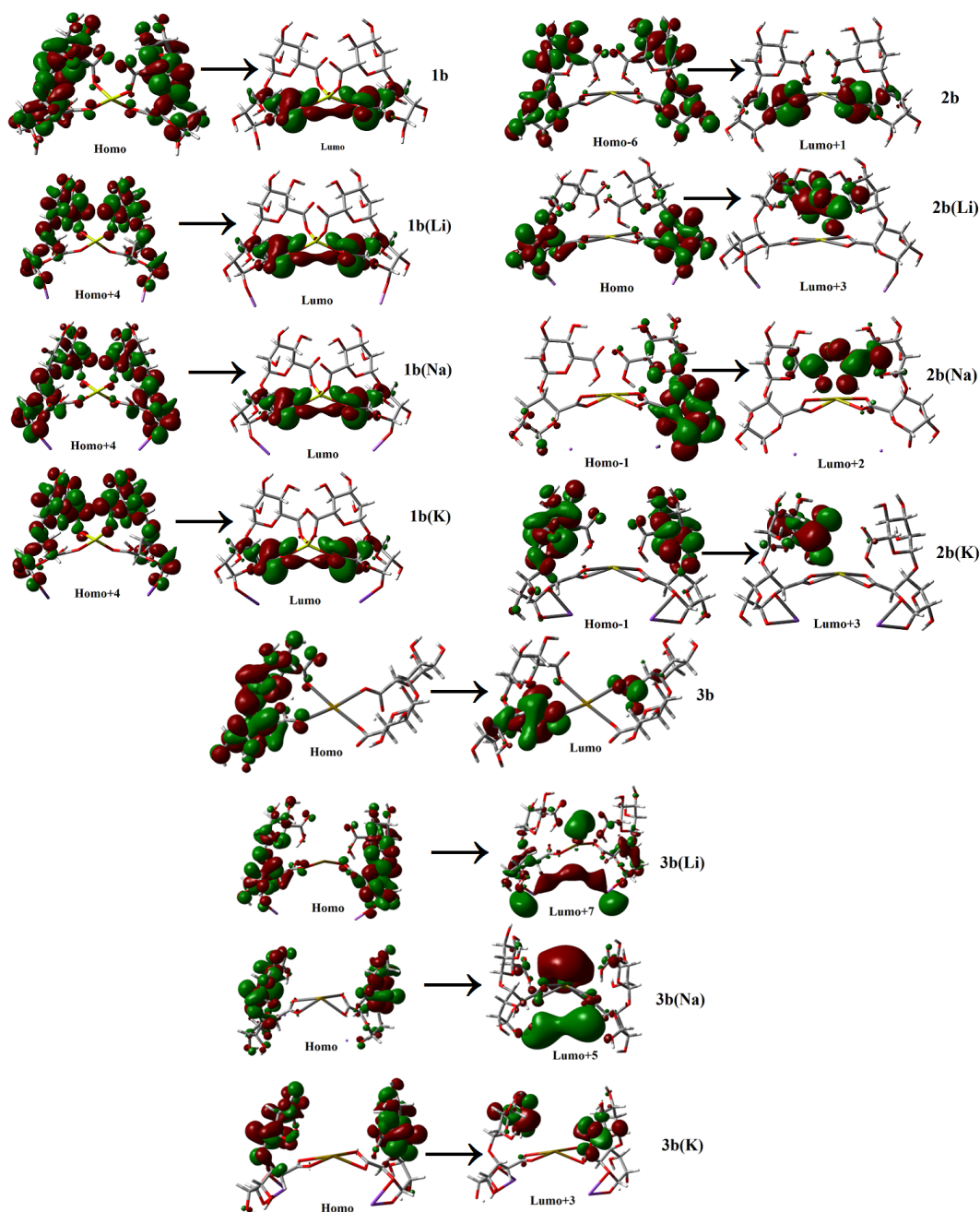


FIGURE 5.9 – les orbitales frontières responsables des principales transitions calculées des 12 complexes

l'élimination des hydrogènes correspondants, en les remplaçant par des métaux alcalins qui ont des pouvoirs de créer des éventuelles interactions. A la base de ces notes, nous avons réalisé une famille de six molécule qui ont un caractère de gélification assez favorable résumé par les complexes nommées comme suit : 2b, 2b(Na), 2b(K), 3b, 3b(Na) et 3b(K).

D'après l'étude des états d'excitation et les transitions électroniques, nous avons trouvé que tous les complexes sont caractérisés par une seule et unique bande d'absorption. Les  $\lambda_{max}$  dans les neuf composés contenant des cations monovalents sont supérieures à celles des complexes ne contenant pas de cations monovalents. On l'occurrence, les transitions permises sont celles qui provoquent une variation du moment dipolaire électrique. La variation des moments dipolaires dans les complexes est la preuve d'un transfert de charges électroniques de type : ligand-métal (LM) ou intra-ligand (IL) ou bien intra-métal (IM). L'étude TD-DFT a montré globalement que tous les transferts de charge électroniques dans les 12 complexes sont de type intra-ligand (IL), à l'exception des complexes 3b(Li) et 3b(Na), où le transfert de charges électroniques est de type ligand-métal (LM).

## 5.5 Références

- [1] Tomasi, J. ; Persico, M. Chem. ReV. 1994, 94, 2027–2094.
- [2] Tomasi, J. ; Mennucci, B. ; Cammi, R. Chem. ReV. 2005, 105, 2999–3094.
- [3] Cancès, E. ; Mennucci, B. J. Math. Chem. 1998, 23, 309–326.
- [4] Domingo, L. R. ; Aurell, M. J. ; Pérez, P. ; Contreras, R. J. Phys. Chem. A 2002, 106, 6871-6875.
- [5] Jaramillo, P. ; Domingo, L.R. ; Chamorro, E. ; Pérez, P. J. Mol. Struct. THEOCHEM 2008, 865, 68–72.
- [6] Prabavathi, N. ; Nilufer, A. ; Krishnakumar, V. Vibrational Spectroscopic (FT-IR and FT-Raman) Studies, Natural Bond Orbital Analysis and Molecular Electrostatic Potential Surface of Isoxanthopterin. Spectrochim Acta, Part A 2013, 114, 101–113
- [7] S. ZAYDOUN. Cours de Méthodes Spectroscopiques d'Analyse,  
ftp ://ftp.fsr.ac.ma/cours/  
chimie/zaydoun/ChapII

# CONCLUSION GÉNÉRALE

Le but de cette étude était d'étudier l'espace conformationnel de disaccharide d'alginate, suivi par l'étude de la réactivité globale et locale des systèmes complexés avec des ions monovalent et bivalents.

En premier lieu, les conformères à plus basse énergie des disaccharides MM, GG, MG et GM constituant des alginates ont d'abord été déterminés à l'aide des cartes iso-énergétiques relaxées réalisées au niveau théorique B3LYP/6-31G(d, p). À partir de chaque carte, les structures correspondant aux énergies les plus basses ont été localisées et optimisées à l'aide de B3LYP/6-31G(d, p) ou B3LYP/6-31+G(d,p). Les calculs reportés ont montré que la base 6-31+G(d, p) est plus sensible aux optimisations complètes et conduit, dans certains cas, à la convergence de deux minima vers la même structure. Puisque la présence de cations est déterminante pour les structures tridimensionnelles des alginates, la présence de cations monovalents ( $H^+$ ,  $Li^+$ ,  $Na^+$  et  $K^+$ ) avec les anions de ces disaccharides a également été étudiée. Il a été démontré qu'il n'était pas nécessaire de réaliser des cartes iso-énergétiques pour ces derniers complexes.

Deuxièmement, nous avons élucidé les réactivités globales, à l'aide de l'indice de nucléophilie globale des six systèmes dérivés du conformère A (le minimum globale du composé MG) complexé avec les ions monovalents et bivalents. Notre étude a montré que le système 3a (MG-Na) est le plus réactif suivi du système 2a (MG-Li) et enfin le système 1a (MG-H) qui est le système le moins réactif parmi nos systèmes. Les mêmes tendances ont été obtenues avec les cations bivalents. En effet, le complexe 3b (MG-Sr) présente le système le plus réactif de nos systèmes, suivi des systèmes 2b (MG-Ca) et 1b (MG-Mg) respectivement. Les régiosélectivités des six complexes ont été étudiées en utilisant l'indice de nucléophilie locale. Ce dernier prédit généralement que les attaques nucléophiles se font



dans les régions des fonctions carboxyliques et les métaux.

En plus, nous avons éclairci nos résultats par l'analyse des orbitales frontières en tenant compte l'étude des orbitales HOMO-LUMO et les Potentiels des Surfaces Électroniques Moléculaires (MESP) pour les six systèmes 1a, 2a, 3a, 1b, 2b et 3b dans les états fondamental et excités. Les résultats révèlent que les attaques nucléophiles pour 1a auront lieu sur les atomes d'hydrogène des fonctions carboxyliques ainsi sur l'hydrogène H17 de la fonction hydroxyle. Mais pour les deux molécules 2a et 3a de la première série, les attaques nucléophiles ont été concentrées sur les métaux. Cependant, pour les complexes de la deuxième série (1b, 2b et 3b), les attaques nucléophiles auront lieu sur les atomes d'hydrogène hydroxylique H17 et H66, et ainsi sur les métaux pour les complexes 2b et 3b. Nous avons trouvé aussi que la stabilité des molécules est inversement proportionnelle par rapport à la réactivité. En outre, nous avons trouvé une concordance entre la réactivité et les résultats obtenus par les orbitales frontières. Ces déductions ont été établies pour notre système.

L'analyse des liaisons hydrogène a révélé des changements en terme de nombre ainsi que les distances entre l'état gazeux et l'état solvato, sauf pour la molécule 1b, qui a présenté une augmentation apparente du nombre des liaisons hydrogènes.

La dernière étude (chapitre 5) avait pour objectif de neutraliser les sites acides des 3 molécules 1b, 2b et 3b obtenus à partir du chapitre 4. La neutralisation a été réalisée par la substitution des deux atomes d'hydrogène ayant des caractères acides par deux métaux monovalents (Li, Na et K). En plus de la neutralisation, nous avons étudié l'effet du solvant (eau) sur ces complexes. Nous avons étudié 12 molécules dans ce cinquième chapitre par la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31++G(d,p) en présence du solvant (eau) par le modèle de solvation IEF-PCM.

D'après l'étude conformationnelle nous avons noté que le rapprochement des deux unités alginates nous ramène à supposer qu'il y a un transfert de charge entre les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux. Ce rapprochement fait augmenter la force des complexes. c'était notre objectif d'étudier l'effet de l'ajoute des métaux alcalins qui ont tendance à réaliser des gels tout en gardant la force du complexe qui se trouve au milieu. Les mêmes déductions ont été obtenus pour les angles de torsion.

D'après l'étude de réactivité globale, nous concluons que l'ajout des métaux alcalins sur les complexes 1b, 2b et 3b diminue le pouvoir électrophile global et augmentent les indices de nucléophilie des molécules étudiées et ils sont devenus modérés alors qu'ils étaient nucléophiliquement marginaux. On suppose aussi qu'ils ont aussi des solubilités élevées par rapport aux molécules étudiées au chapitre précédant. Ce qui confirme que les neuf molécules composées par des métaux alcalins ont des tendances à faire de bons gels par rapport aux molécules précédentes.

Selon l'analyse MESP nous avons conclu que la neutralisation des sites acides par l'élimination des atomes d'hydrogène correspondants, en les remplaçant par des métaux alcalins ont des pouvoirs de créer des éventuelles interactions. A la base de ceci, nous avons réalisé une famille de six molécules qui ont un caractère de gélification assez favorable résumées par les complexes nommées comme suit : 2b, 2b(Na), 2b(K), 3b, 3b(Na) et 3b(K). D'après l'étude des états d'excitation et les transitions électroniques nous avons trouvé que tous les complexes sont caractérisés par une seule et unique bande d'absorption. Les  $\lambda_{max}$  dans les neuf composés contenant des cations monovalents sont supérieures à celles des complexes ne contenant pas de cations monovalents.

En l'occurrence, les transitions permises sont celles qui provoquent une variation du moment dipolaire électrique. La variation des moments dipolaires dans les complexes est la preuve d'un transfert de charge électroniques de type : ligand-métal (LM) ou intra-ligand (IL) ou bien intra-métal (IM).

L'étude TD-DFT a montré globalement que tous les transferts de charge électroniques dans les 12 complexes sont de type intra-ligand (IL), à l'exception des complexes 3b(Li) et 3b(Na) où le transfert de charges électroniques est de type ligand-métal (LM).

# ANNEXES

1a			2a			3a		
Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$
C6	0,123	0,25	Li42	0,847	2,829	Na43	0,862	3,302
C33	0,1	0,204	Li43	0,056	0,186	Na42	0,037	0,143
O11	0,095	0,192	H35	0,021	0,069	H35	0,019	0,071
O27	0,093	0,189	H36	0,02	0,066	H36	0,017	0,063
H37	0,072	0,145	C32	0,014	0,046	C32	0,012	0,047
O20	0,064	0,131	O23	0,013	0,045	O23	0,011	0,043
H16	0,062	0,127	H33	0,012	0,041	H33	0,011	0,042
H12	0,041	0,083	O22	0,011	0,038	O22	0,01	0,04
O26	0,041	0,082	H37	0,011	0,037	H12	0,01	0,038
H38	0,04	0,08	H12	0,011	0,036	H37	0,01	0,037
H17	0,036	0,073	H16	0,009	0,03	H16	0,008	0,031
H36	0,035	0,071	H19	0,007	0,023	O11	0,006	0,024
H21	0,035	0,07	O8	0,006	0,021	H19	0,006	0,024
H14	0,034	0,07	O41	0,006	0,02	O8	0,005	0,021
O24	0,026	0,053	C6	0,006	0,02	O41	0,005	0,019
H34	0,025	0,052	H40	0,006	0,019	H40	0,005	0,018
H42	0,025	0,051	H18	0,005	0,017	H18	0,005	0,018
H19	0,022	0,045	O11	0,005	0,015	C6	0,005	0,018
H15	0,019	0,039	H38	0,004	0,014	H17	0,004	0,016
H13	0,017	0,035	H17	0,004	0,014	C30	0,004	0,014
H40	0,017	0,035	C5	0,004	0,014	C5	0,004	0,014

1a			2a			3a		
Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$
H18	0,017	0,035	H14	0,004	0,013	H38	0,003	0,013
O23	0,017	0,034	O7	0,002	0,007	H14	0,002	0,008
O8	0,017	0,034	H13	0,002	0,007	C2	0,002	0,007
H41	0,017	0,034	C2	0,002	0,006	O7	0,002	0,007
H35	0,016	0,032	C30	0,001	0,004	H13	0,001	0,005
H39	0,015	0,03	H34	0,001	0,004	O24	2E-04	9E-04
O43	0,008	0,016	O24	5E-04	0,002	O9	2E-04	7E-04
O9	0,002	0,005	O9	1E-04	5E-04	H34	-0	-0
C2	0,002	0,004	C3	-0	-0	C3	-0	-0
C28	7E-04	0,002	C27	-0	-0	C27	-0	-0
O7	-0	-0	O10	-0	-0,01	O10	-0	-0
O10	-0	-0,01	H39	-0	-0,01	H39	-0	-0,01
C3	-0	-0,01	O21	-0	-0,01	C1	-0	-0,01
C30	-0,01	-0,01	C29	-0	-0,01	C29	-0	-0,01
O25	-0,01	-0,02	C1	-0	-0,01	O21	-0	-0,01
C5	-0,01	-0,02	H15	-0	-0,01	C4	-0	-0,02
C31	-0,01	-0,02	C4	-0	-0,02	C31	-0,01	-0,02
C4	-0,01	-0,02	C31	-0,01	-0,02	H15	-0,01	-0,02
C1	-0,01	-0,03	O20	-0,01	-0,03	O20	-0,01	-0,02
C32	-0,02	-0,03	C28	-0,01	-0,03	C28	-0,01	-0,03
C29	-0,02	-0,03	O25	-0,02	-0,07	O26	-0,01	-0,04
O22	-0,03	-0,06	O26	-0,02	-0,07	O25	-0,01	-0,05

1b			2b			3b		
Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$
C32	0,098	0,225	Ca43	0,821	1,937	Sr85	0,316	0,811
C73	0,098	0,225	H14	0,021	0,05	C32	0,078	0,201
O26	0,08	0,185	H57	0,021	0,05	C7	0,078	0,201

1b			2b			3b		
Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$
O81	0,08	0,184	H60	0,02	0,048	O26	0,057	0,148
H36	0,069	0,159	H12	0,02	0,048	O81	0,057	0,148
H74	0,069	0,158	H75	0,018	0,042	H36	0,052	0,133
H35	0,032	0,074	H36	0,018	0,042	H74	0,052	0,133
H71	0,032	0,074	H37	0,017	0,04	H71	0,026	0,066
O23	0,025	0,058	H66	0,017	0,04	H35	0,026	0,066
O78	0,025	0,058	H72	0,017	0,039	H65	0,02	0,051
O80	0,025	0,057	H35	0,017	0,039	H37	0,02	0,051
O25	0,025	0,057	O82	0,014	0,033	O23	0,019	0,048
H37	0,024	0,054	O26	0,014	0,033	O78	0,019	0,048
H65	0,024	0,054	H78	0,013	0,03	O80	0,018	0,045
H33	0,023	0,053	H62	0,013	0,03	O25	0,018	0,045
H77	0,023	0,053	H33	0,013	0,03	H33	0,017	0,044
H41	0,022	0,051	H13	0,013	0,03	H77	0,017	0,044
H84	0,022	0,051	O61	0,012	0,027	H59	0,016	0,04
Mg85	0,018	0,041	O8	0,012	0,027	H12	0,016	0,04
H16	0,017	0,04	O79	0,011	0,026	H84	0,014	0,035
H49	0,017	0,04	O23	0,011	0,026	H41	0,013	0,035
O22	0,017	0,039	H67	0,01	0,024	H14	0,013	0,033
O76	0,017	0,039	H17	0,01	0,024	H56	0,013	0,033
H59	0,016	0,036	H63	0,01	0,023	O76	0,013	0,033
H12	0,016	0,036	H19	0,01	0,023	O22	0,013	0,033
H14	0,011	0,025	H40	0,007	0,017	H16	0,011	0,029
H56	0,011	0,025	H76	0,007	0,017	H49	0,011	0,028
O52	0,01	0,024	O22	0,007	0,016	O60	0,01	0,025
O42	0,01	0,024	O77	0,007	0,016	O8	0,01	0,025
H19	0,01	0,023	H18	0,007	0,015	H19	0,009	0,023
H62	0,01	0,023	H68	0,007	0,015	H62	0,009	0,023

1b			2b			3b		
Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$
O8	0,009	0,022	H38	0,006	0,015	H40	0,008	0,02
O60	0,009	0,022	H83	0,006	0,015	H75	0,008	0,02
H82	0,008	0,019	C32	0,005	0,011	O42	0,008	0,02
H38	0,008	0,019	C74	0,005	0,011	O52	0,008	0,02
H40	0,008	0,019	H50	0,005	0,011	H38	0,008	0,019
H75	0,008	0,019	H16	0,005	0,011	H82	0,008	0,019
C6	0,008	0,019	H39	0,003	0,006	H61	0,007	0,017
C44	0,008	0,019	H84	0,003	0,006	H13	0,007	0,017
O11	0,007	0,017	O53	0,003	0,006	H66	0,006	0,016
O46	0,007	0,017	O42	0,003	0,006	H17	0,006	0,016
H67	0,007	0,016	H15	0,002	0,006	H18	0,006	0,016
H18	0,007	0,016	H52	0,002	0,006	H67	0,006	0,016
H66	0,006	0,014	H41	0,002	0,005	H34	0,005	0,013
H17	0,006	0,014	H85	0,002	0,005	H79	0,005	0,013
O43	0,006	0,014	O59	4E-04	0,001	H39	0,004	0,011
O20	0,006	0,014	O7	4E-04	0,001	H83	0,004	0,011
H39	0,005	0,012	C2	5E-05	1E-04	O7	0,003	0,007
H83	0,005	0,012	C55	5E-05	1E-04	O58	0,003	0,007
H61	0,004	0,01	C27	-0	-0	C2	0,002	0,004
H13	0,004	0,01	C71	-0	-0	C54	0,002	0,004
O58	0,003	0,007	C4	-0	-0	H51	2E-04	4E-04
O7	0,003	0,007	C48	-0	-0	H15	2E-04	4E-04
C2	0,002	0,005	C28	-0	-0	C5	5E-05	1E-04
C54	0,002	0,005	C73	-0	-0	C45	4E-05	1E-04
C45	0,001	0,003	C69	-0	-0	O55	-3E-04	-0
C5	0,001	0,003	C30	-0	-0	O9	-3E-04	-0
O9	8E-04	0,002	C46	-0	-0,01	C70	-6E-04	-0
O55	8E-04	0,002	C5	-0	-0,01	C27	-6E-04	-0

1b			2b			3b		
Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$	Atome	$f_k^-$	$N_k$
O24	6E-04	0,001	O56	-0	-0,01	O69	-8E-04	-0
O69	6E-04	0,001	O9	-0	-0,01	O24	-8E-04	-0
H34	5E-04	0,001	C51	-0	-0,01	O43	-0,001	-0
H79	4E-04	1E-03	C3	-0	-0,01	O20	-0,002	-0
C50	-0	-0	C29	-0	-0,01	C50	-0,002	-0
C3	-0	-0	C65	-0	-0,01	C3	-0,002	-0
C27	-0	-0	H80	-0	-0,01	C68	-0,004	-0,01
C70	-0	-0	H34	-0	-0,01	C30	-0,004	-0,01
H15	-0	-0	C58	-0,01	-0,02	C29	-0,005	-0,01
H51	-0	-0	C31	-0,01	-0,02	C64	-0,005	-0,01
O48	-0	-0,01	O70	-0,01	-0,02	O48	-0,005	-0,01
O10	-0	-0,01	O24	-0,01	-0,02	O10	-0,005	-0,01
C68	-0,01	-0,01	O20	-0,01	-0,02	C4	-0,006	-0,02
C30	-0,01	-0,01	O44	-0,01	-0,02	C47	-0,006	-0,02
C53	-0,01	-0,01	O49	-0,01	-0,02	C31	-0,007	-0,02
C1	-0,01	-0,01	O10	-0,01	-0,02	C57	-0,007	-0,02
C64	-0,01	-0,01	C54	-0,01	-0,03	C53	-0,008	-0,02
C29	-0,01	-0,01	C1	-0,01	-0,03	C1	-0,008	-0,02
O21	-0,01	-0,02	O47	-0,01	-0,03	O11	-0,009	-0,02
O63	-0,01	-0,02	O11	-0,01	-0,03	O46	-0,009	-0,02
C57	-0,01	-0,02	C45	-0,01	-0,03	O21	-0,01	-0,03
C31	-0,01	-0,02	C6	-0,01	-0,04	O63	-0,01	-0,03
C4	-0,01	-0,02	O21	-0,02	-0,04	C44	-0,013	-0,03
C47	-0,01	-0,02	O64	-0,02	-0,04	C6	-0,013	-0,03
C72	-0,02	-0,04	O25	-0,02	-0,05	C28	-0,013	-0,03
C28	-0,02	-0,04	O81	-0,02	-0,05	C72	-0,013	-0,03

	Distance	H	Li	Na	K
1b	d(Mg-O1)	1,992	1,989	1,999	1,997
	d(Mg-O2)	2,038	2,032	2,031	2,031
	d(Mg-O3)	2,038	2,027	2,031	2,031
	d(Mg-O4)	1,992	1,995	1,999	1,9977
	Unité1	120,57	120,62	120,7	120,566
	Unité2	120,56	120,84	120,69	120,572
	2b	d(Ca-O1)	2,529	2,523	2,521
d(Ca-O2)		2,456	2,449	2,46	2,471
d(Ca-O3)		2,529	2,523	2,519	2,488
d(Ca-O4)		2,456	2,449	2,459	2,472
Unité1		122,34	122,85	121,66	122,37
Unité2		122,35	122,85	121,68	122,64
3b		d(Sr-O1)	2,678	2,629	2,658
	d(Sr-O2)	2,629	-	2,721	2,723
	d(Sr-O3)	2,658	2,629	2,659	2,681
	d(Sr-O4)	2,643	-	2,716	2,723
	Unité1	120,584	121,321	122,691	122,872
	Unité2	120,370	121,322	122,704	122,872





# A structural DFT study of MM, GG, MG, and GM alginic acid disaccharides and reactivity of the MG metallic complexes

Lahcène Bekri<sup>1</sup> · Mourad Zouaoui-Rabah<sup>1</sup> · Michael Springborg<sup>2</sup> · Majda Sekkal Rahal<sup>1</sup>

Received: 9 August 2018 / Accepted: 17 September 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

## Abstract

The density functional theory method using the B3LYP/6-31G(d,p) level of theory was used to perform isoenergetic maps in order to determine the lower energy conformers of four disaccharides constituting alginic acids, which are based on  $\beta$ -D-mannuronic (M) and  $\alpha$ -L-guluronic acid (G), called MM, GG, MG, and GM. The preferred structures are combined to monovalent ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ , and  $\text{K}^+$ ) cations and further fully optimized, and an isoenergetic map corresponding to the complex ( $\text{MG}^{2-}$ ,  $2\text{Na}^+$ ) was performed. Then, the reactivity of MG complexes with mono- and divalent cations was studied using the global nucleophilic index. The position selectivity was also predicted using the local nucleophilic indices. It was demonstrated that experimental trends of relative reactivity and regioselectivity of the complexes are correctly predicted using these empirical indices of reactivity.

**Keywords** DFT method · Alginic acids · Monovalent and divalent cations · Conformations · Reactivity

## Introduction

Alginates have attracted the attention of researchers in recent decades because of their extensive applications in food and pharmaceutical industries and in the biomedical field as natural hydrogels in regenerative medicine. They are also used in the manufacture of gels and thickening agents [1, 2] in a wide range of other applications. This is mainly due to their low toxicity and biocompatibility, in addition to the low extraction costs due to their abundance in the wild [3, 4]. Actually, Wang et al. [5] demonstrated the high potential of the fully biodegradable and biocompatible alginate/cellulose nanowhiskers (CNW) for use in biodegradable food packaging or for biomedical applications.

These polysaccharides, extracted from brown algae, are linear binary copolymers constituted by units as:  $\beta$ -D-mannuronic acid (M) and  $\alpha$ -L-guluronic acid (G) linked with

(1  $\rightarrow$  4) glycosidic bridges [6]. In their structures, the pyranosyl rings configurations were already well established from X-ray diffraction works [7]: it was shown that they have either a  ${}^1\text{C}_4$  chair configuration as in guluronate blocks or a  ${}^4\text{C}_1$  chair configuration as in mannuronate blocks. It is noteworthy that the glycosidic bonds linking two units appear in four possible configurations: diequatorial (MM), diaxial (GG), equatorial-axial (MG), and axial-equatorial (GM) [8]. Alginates are therefore considered as true block copolymers composed of M homopolymer regions (MM blocks) and G ones (GG blocks) separated by regions with alternating structures (MG blocks). Their properties are strongly related to how these blocks are arranged in the polysaccharide chains and in the tridimensional network, which occurs in some cases through cross linking agents such as divalent agents [9]. Therefore, it is very important to acquire more information, including structure and reactivity, about all kinds of blocks; particularly when they are associated with some mono- and divalent cations, this is the main purpose of the present work.

Up to now, a number of papers were devoted to the study of alginates and their interactions with cations; for example Davarc et al. [10], found that the viscosity of alginates in the presence of  $\text{Ca}^{2+}$  cations is proportional to the depth of penetration of these latter. Menakbi et al. [11] conducted a study on the complexation of alginic acids with several metals, and they found that the presence of metals with a number of water

✉ Majda Sekkal Rahal  
majsekkal@msn.com

<sup>1</sup> Department of Chemistry, Faculty of Exact Sciences, University Djillali Liabès of Sidi Bel-Abbès, Sidi Bel-Abbès, Algeria

<sup>2</sup> Physikalische und Theoretische Chemie, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Germany

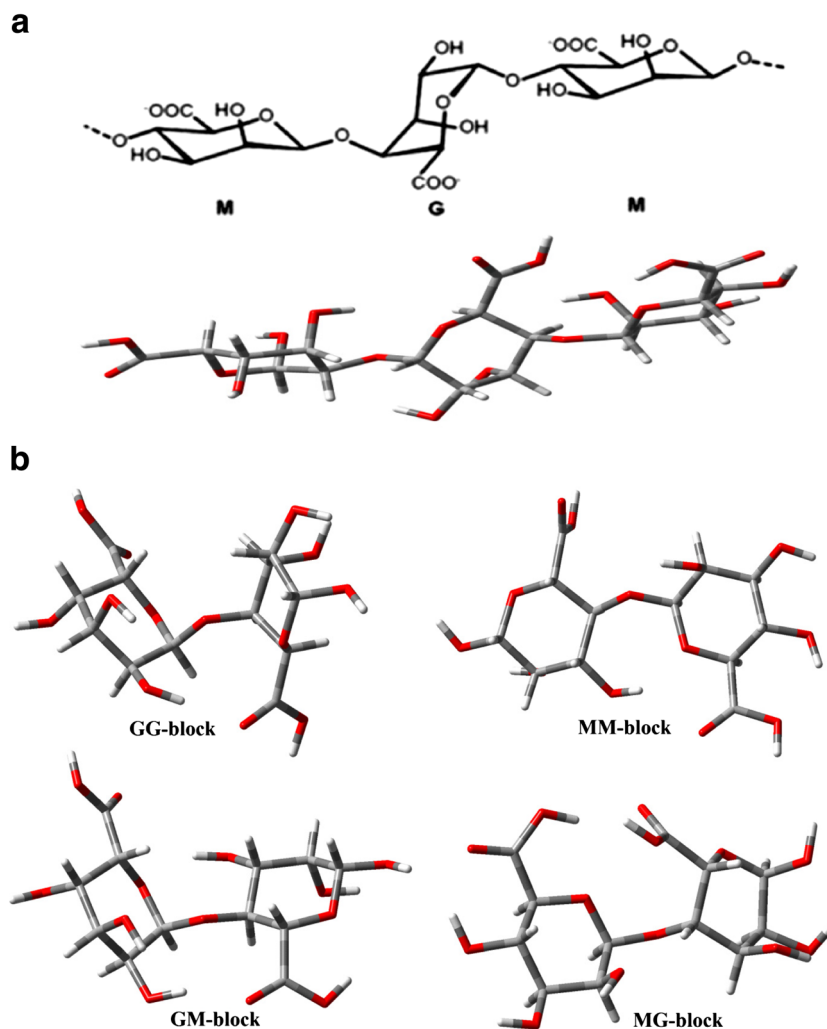
molecules (explicit solvent) contribute to the stability of these polysaccharides. However, they concluded that the lengths of the bonds between trivalent metal cations and the oxygen atom of the uronate functional groups (COO and OH) were insensitive to the presence of water in the coordination sphere. On the other hand, Agulhon et al. [12, 13] demonstrated among others, that interaction energies of cations in the ionic complexes are opposite to the affinity order of alginates, particularly for alkaline earth cations. The formation of covalent bonds in alginate gels with transition metal cations appears to have a preponderant effect on electrostatic interactions. In their paper, Plazinski and Drach [14], using MD simulations, confirmed the high affinity of uronate for binding bivalent metal cations. Besides, Ko et al. [15] have shown that monovalent  $\text{Na}^+$  and  $\text{NH}_4^+$  cations are only grafted on the oxygen of the carboxylic groups, while the divalent  $\text{Ca}^{2+}$  cation forms a complex with two disaccharides of alginates, acting as crosslinking agents. Giammanco et al. [16] carried out a combined theoretical and experimental study on the interactions of alginates and pectates with the  $\text{Fe}^{2+}$  and  $\text{Fe}^{3+}$  cations. Their results showed that the obtained complexes with alginates are

energetically more stable and their reactivity more efficient compared to those of pectates.

In the concern of carrying out a thorough structural study using density functional theory (DFT), the present work is focused on the determination of the most favorable structures of disaccharides GG, MM, MG, and GM (Fig. 1) from alginates. First, their acidic forms were considered, and then the effect of the presence of mono- and divalent cations was taken into account. Calculations were done on the basis on our experience in the field of sugar molecules [17–22].

Once the structural study was accomplished, only MG units with mono- or divalent cations were considered to study the reactivity of the resulting complexes. To this aim, the global nucleophilic index recently proposed by Domingo et al. [23] was used. In addition, the regioselectivity was investigated using the local nucleophilic index recently proposed by Perez and Domingo [24]. The localization of the reactive sites in cationic forms of alginate is expected to be useful to predict some applications, such as producing hydrogels [25] and stronger aggregates [26, 27] for medical [28, 29] and agri-food [30] applications.

**Fig. 1** **a** Structures of alginates **b** Structures of the different disaccharides (blocks) constituting alginates



## Computational details

All calculations were carried out using Gaussian09 code package [31], and outputs were examined using the related graphical interface Gaussview 5.0. Starting geometries were derived from previous works [5, 6], and they were fully optimized in the gas phase using as DFT method [32, 33] the hybrid B3LYP [34] combined with 6-31G(d,p) basis set since this functional was widely demonstrated to reliably reproduce structural parameters. Isoenergetic maps were obtained from a total of 144 points (12×12) geometry optimizations considering the mutual orientations of one unit with respect to the other.

The main parameters varied (with increments of 30°) are the two dihedral angles involved in the glycosidic linkage; they were well defined previously [22]. Each point was obtained using structural optimization in the gas phase for all degrees of freedom except the two quoted dihedral angles with the B3LYP/6-31G(d,p) level of theory.

The paper is organized as follows: First, isoenergetic conformational maps are performed for the four disaccharides MM, GG, MG, and GM. The lower energy conformers were detected in each case and further fully optimized using B3LYP/6-31G(d,p) and B3LYP/6-31+G(d,p). This latest step allowed determining the first lowest energy conformer (global minimum) for each one of the considered disaccharides.

The structures of the lowest energy conformers were then further fully optimized using B3LYP/6-31G(d,p) and B3LYP/6-31+G(d,p) in the presence of monovalent cations (Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, and K<sup>+</sup>). To this aim, two binding modes were tested before optimizations. The first one consisted of fixing the cation to the carboxylate group so as to form a unidentate type, while in the second one the ionic form was considered.

The reactivity of MG alginate disaccharides associated with monovalent and divalent cations was then studied using several parameters, such as the electronegativity ( $\chi$ ), the hardness ( $\eta$ ), the electrophilic index ( $\omega$ ), and the empirical nucleophilic  $N$ . All these parameters were calculated using the B3LYP/6-31G(d,p) level of theory since it was demonstrated to yield reliable results compared to experiments [35–37].

The electronegativity is the negative value of the chemical potential [38], it is defined for an  $n$  electron system having a total energy  $E$  under an external potential  $v(r)$ , as follows:

$$\chi = -\mu = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)}$$

where  $\mu$  is the Lagrange multiplier associated with the DFT normalization constraint.

The hardness ( $\eta$ ) is defined as the corresponding second derivative [39].

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_{v(r)}$$

Using a finite difference method, the working equations for the computation of  $\chi$  and  $\eta$  can be given as [40]:

$$\chi = \frac{I + A}{2}$$

$$\eta = I - A$$

where  $I$  and  $A$  are ionization potential and the electronic affinity. Considering  $\text{HOMO}$  and  $\text{LUMO}$  as the highest occupied orbital and the lowest unoccupied orbital respectively, the previous entities can be re-written according to Koopman's theorem [41]:

$$\chi = \frac{-E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}}{2}$$

The electrophilic index as defined by Parr et al. [42] is given by:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

The hardness represents the energy according to the following expression:

$$\eta = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$$

When using the Kohn-Sham approach, an additional index named the empirical nucleophilic index is calculated as [23]:

$$N = E_{\text{HOMO}}(N_u) - E_{\text{HOMO}}(\text{TCE})$$

It is noteworthy that this nucleophilic scale is referenced with respect to tetracyanoethylene (TCE) because it has the lowest HOMO energy in a large series of molecules [43].

In the same context, calculations connected with the Fukui function were also performed for these six cationic forms, taking into account that for the nucleophilic attacks, the corresponding quantities are determined by the equations cited below.

The Fukui function is defined as the first derivative of the electron density  $\rho(r)$  of a system with respect to the number of electrons  $N$  at a constant external potential  $v(r)$  [44].

$$f(r) = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N}\right]_{v(r)} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta v(r)}\right]_N$$

Using left and right derivatives with respect to the number of electrons, one can define the electrophilic and nucleophilic Fukui functions for a site number  $k$  in a molecule [45].

$$\begin{aligned} f_k^+ &= [\rho_k(N+1) - \rho_k(N)] \\ f_k^- &= [\rho_k(N) - \rho_k(N-1)] \\ f_k^0 &= [\rho_k(N+1) - \rho_k(N-1)]/2 \end{aligned}$$

Where  $\rho_k(N)$ ,  $\rho_k(N-1)$ , and  $\rho_k(N+1)$  are the crude electron populations at site  $k$  in the neutral, cationic, and anionic forms of the system, respectively.

It has recently been shown that the most nucleophilic site can be readily identified by the  $N_k$  number; defined as the product of the overall nucleophilic index  $N$  and the nucleophilic Fukui index  $f_k^-$  [46].

$$N_k = N f_k^-$$

The corresponding results were calculated using the Mullikan electronic populations [47]. The frontier orbitals HOMO-LUMO of the six molecules as well as the electrostatic surfaces potential (MESP) were also determined.

The molecules were finally considered in the presence of solvent using the ief-PCM [48, 49] solvation model, the goal was to determine the intramolecular hydrogen bonds in this medium and to compare them with those obtained for the gas phase.

## Results and discussion

### Structural study

#### Preferred conformers of GG, MM, GM, and MG disaccharides

In order to explore the conformational space for each considered disaccharide GG, MM, GM, and MG, relaxed isoenergetic maps were performed using the B3LYP/6-31G(d,p) DFT method. To obtain each point, all degrees of freedom of the molecule were relaxed except the two dihedral angles  $(\Phi, \psi)$  [50, 51]. This procedure helps to locate all lower energy conformers, and it is often used in structural studies of oligosaccharides. Actually, Aguhlon et al. [3] also reported an analog work on GG and MM homodisaccharides using the HF method, which is rather inefficient in producing the structural properties. Nevertheless, some similarities with the present work were observed and will be discussed.

The 3D maps are shown in Fig. 2. Some analogies between the maps of GG and GM disaccharides are noticed; the region of minima just shifted to lower  $\psi$  values for GM compared to GG. While, MM and MG maps present also some similarities, the minima region shift in this case is observed in the direction of  $\Phi$  angles. For each disaccharide, lower energy conformers were located; four conformers were considered denoted A, B,

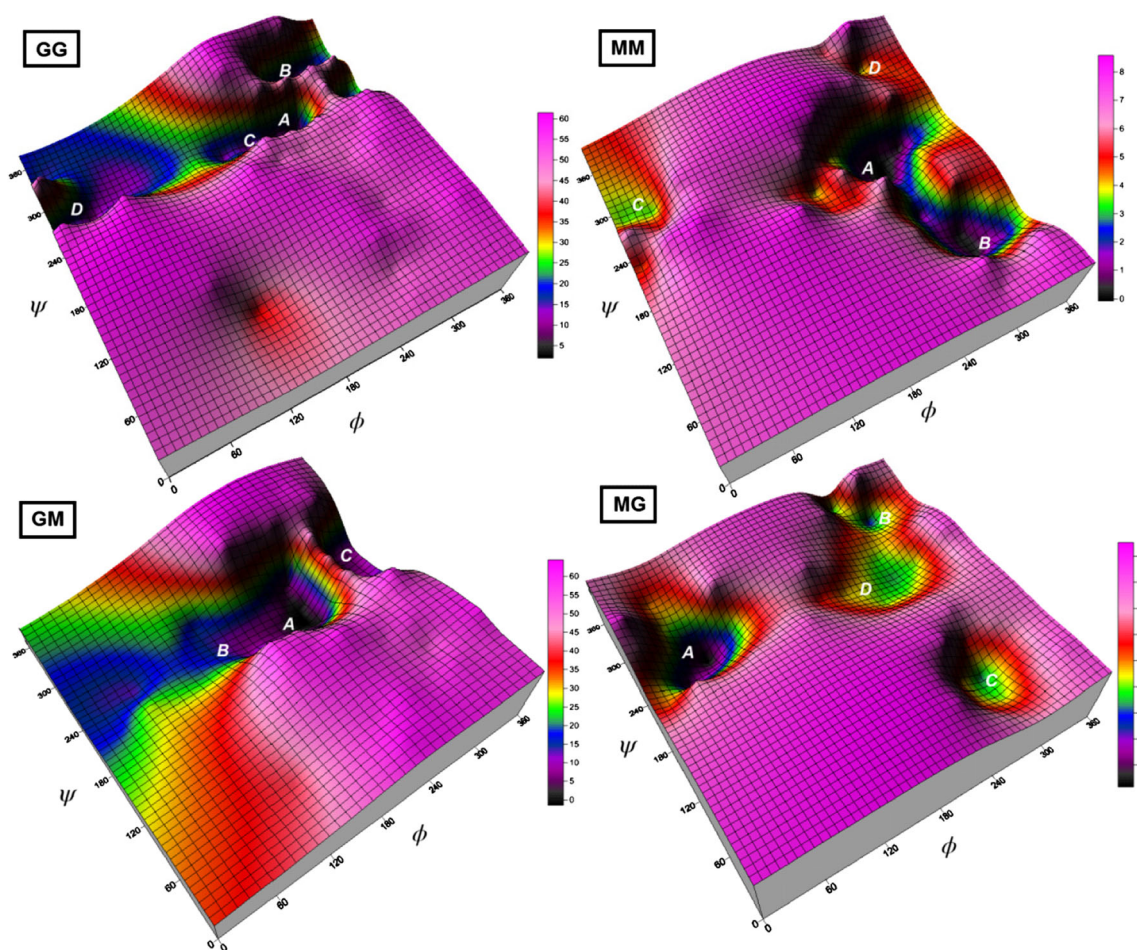
C, and D (from the minimum of energy, to the second minimum,...). It is noteworthy that once lower energy structures are located from isoenergetic maps, it is necessary to perform further full optimizations to locate more precisely the minima, since it is always possible to miss the exact minimum in each region. Therefore, located structures were further fully optimized using either B3LYP/6-31G(d,p) or B3LYP/6-31+G(d,p) levels of theory. Frequency calculations were also performed after optimizations to confirm that the structures correspond to real minima. Results related to this part of the work are gathered in Table 1. In the case of the MM conformer, four minima were located, the global minimum corresponds to  $(\Phi, \psi) = (279^\circ, 200^\circ)$ , the second one to  $(\Phi, \psi) = (309^\circ, 80^\circ)$ , the third one to  $(\Phi, \psi) = (39^\circ, 260^\circ)$ , and the fourth one was located at  $(\Phi, \psi) = (309^\circ, 320^\circ)$ . Once further optimized using 6-31G(d,p) or 6-31+G(d,p) basis sets, the minimum B yielded the lowest energy, very close to that of minimum A with slight variations of dihedral angles. While, when the 6-31+G(d,p) basis set was used, very different dihedral angles were obtained for the C and D conformers. For the GG conformer, three minima were observed, after full relaxation, all conformers converged toward two structures very close to each other. In this case we can affirm that the global minimum corresponds to  $(\Phi, \psi) = (270^\circ, 203^\circ)$ , this is supposed to be due to the fact that no energy barrier separates the different local minima.

The isoenergetic maps of MM and GG homodisaccharides were previously reported [3]. Although the general features of the maps were similar to those reported in the present work, the minima were located for quite different values of  $(\Phi, \psi)$ ; see Table 1. This is assigned to the fact that the HF method in which electronic correlation is neglected was used.

In this paper, the heterodisaccharides MG and GM were also considered, dihedral angles as well as relative energies of the corresponding located minima are also reported in Table 1. MG lowest energy conformers were further optimized and converged toward  $(\Phi, \psi) = (57^\circ, 248^\circ)$ , while for GM disaccharide, according to Table 1, we retain the conformer corresponding to  $(\Phi, \psi) = (269^\circ, 202^\circ)$  as the energetically preferred one. Because of the large number of possibilities to combine all the conformers with the various considered cations, we limited the following study to one conformer/disaccharide; to this aim we considered only the lowest energy conformer in each case.

#### Structures of GG, MM, GM, and MG in the presence of monovalent cations

In order to establish an efficient strategy to achieve reliable results, we considered the cationic forms; complexes of MM, GG, MG, and GM with monovalent cations, such as  $H^+$ ,  $Li^+$ ,  $Na^+$ , and  $K^+$  (Table 2). Two ways of building the starting structures were tested; in the first one the hydrogen atom of the carboxylic group, was simply replaced by Li, Na or K



**Fig. 2** Relaxed isoenergetic maps performed at the B3LYP/6-31G(d,p) for MM, MG, GM, and GG disaccharides ( $\Delta E$  in kcal mol<sup>-1</sup>)

atoms such as to have a unidentate complexing type. In the second, the cation was put in front of the carboxylate group (anion) in a way to obtain a complex. All structures were then fully optimized. The results revealed that very similar structures are obtained from both methods. In Table 2, we report results obtained from the second methodology. According to the obtained distances between cations and carbon atoms (of the carboxylate group), as well as those between cations and related oxygen atoms, we observed that bidentate are the preferred binding type. An exception is noted when the cation is Na<sup>+</sup>; an intermediate type between cationic and bidentate is obtained, very close to this latter. The dihedrals ( $\Phi$ ,  $\psi$ ) values are affected by the presence of cations, suggesting that when these disaccharides are part of polymers or supramolecules the tridimensional structure will be influenced by the presence of cations. An exception is obtained for MM disaccharide, for which the conformation seems to be only slightly affected by the nature of the cation. In the other cases, the conformations between acidic and cationic forms differ more strongly; the presence of the Na<sup>+</sup> cation appears to have a more important impact compared to Li<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> cations.

In order to verify if the cationic form is correctly produced using the previous methodology (i.e., first locating the lowest energy conformer from MM, GG, MG or GM disaccharides, then replacing the H atom by a cation, then performing a further full optimization on the whole system), we performed a new isoenergetic map using the B3LYP/6-31+G(d,p) on the complex (MG<sup>2-</sup>, 2Na<sup>+</sup>). To this aim, each starting structure corresponding to each point among the 144 used to perform the map was obtained according to the second way (described above). The resulting map is shown in Fig. 3, and the specifications of the related lower energy conformers gathered in Table 3. The first minimum located from the map corresponded to ( $\Phi$ ,  $\psi$ ) = (44°, 286°). The related conformer was then fully re-optimized, the final values are: ( $\Phi$ ,  $\psi$ ) = (67°, 273°). They are consistent with those obtained previously ( $\Phi$ ,  $\psi$ ) = (79°, 220°) (see Table 2). For that reason, we consider that building the complexes, with monovalent or divalent cations, from structures obtained in the first part is more advantageous since this possibility is less time consuming.

Only MG disaccharide is considered in this section, it is associated with monovalent (H<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup>) and with

**Table 1** Dihedral angles ( $^{\circ}$ ) and relative energy (kcal mol $^{-1}$ ) for the lower energy conformers of MM, GG, MG, and GM disaccharides obtained from the isoenergetic map and further fully optimized, using B3LYP/6-31G(d,p) and B3LYP/6-31+G(d,p) levels of theory

Disaccharide	Conformer	Dihedrals angles from maps B3LYP/6-31G(d,p)		Relaxed dihedral angles B3LYP/6-31G(d,p)		Relaxed dihedral angles 6-31+G(d,p)		Dihedrals angles from ref. [3]
		( $\varphi, \psi$ )	$\Delta E$	( $\varphi, \psi$ )	$\Delta E$	( $\varphi, \psi$ )	$\Delta E$	
MM	A	(279, 200)	0.00	(272, 210)	0.33	(272, 211)	0.40	(347, 304)
	B	(309, 80)	2.29	(313, 91)	0.00	(312, 92)	0.00	(307, 344)
	C	(39, 260)	3.38	(55, 240)	1.95	(314, 306)	3.83	(267, 24)
	D	(309, 320)	3.72	(315, 307)	14.89	(276, 164)	1.30	
GG	A	(280, 255)	0.00	(280, 255)	0.00	(284, 227)	2.32	(60, 250)
	B	(310, 315)	3.04	(308, 319)	3.01	(270, 203)	0.00	(20, 280)
	C	(250, 255)	5.52	(280, 255)	10.91	(270, 203)	0.00	(320, 300)
MG	A	(73, 256)	0.00	(55, 249)	0.00	(57, 248)	0.00	
	B	(313, 316)	2.72	(303, 318)	3.64	(303, 316)	3.17	
	C	(283, 76)	3.21	(278, 68)	4.58	(278, 70)	3.69	
	D	(253, 226)	4.28	(292, 231)	4.84	(284, 226)	2.33	
GM	A	(269, 202)	0.00	(270, 200)	3.41	(269, 202)	0.00	
	B	(239, 202)	2.92	(264, 200)	0.00	(303, 317)	3.16	
	C	(329, 262)	4.61	(320, 258)	8.49	(270, 69)	3.69	

divalent ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ , and  $Sr^{2+}$ ) cations. Divalent cations were first positioned between two disaccharides, the whole structures, and then the fully optimized. The resulting structures of are reported in Fig. 4; (**1a**:  $Mg^{2+}$ ,  $2H^+$ ), (**2a**:  $Mg^{2+}$ ,  $2Li^+$ ), (**3a**:  $Mg^{2+}$ ,  $2Na^+$ ) and (**1b**:  $2Mg^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ), (**2b**:  $2Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ), (**3b**:  $2Mg^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ). From a structural point of view, the dihedral angles  $\Phi$  are smaller in the cases of divalent cations ( $66^{\circ}$ ,  $68^{\circ}$ , and  $62^{\circ}$  for  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ , and  $Sr^{2+}$  respectively) compared to the cases of monovalent cations ( $70^{\circ}$  and  $79^{\circ}$  for  $Li^+$  and  $Na^+$  respectively), while  $\psi$  angles are globally larger ( $254^{\circ}$ ,  $255^{\circ}$ , and  $220^{\circ}$  for  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ , and  $Sr^{2+}$  respectively) than those obtained in the case of monovalent cations ( $234^{\circ}$  and  $221^{\circ}$  for  $Li^+$  and  $Na^+$  respectively). These parameters are responsible in a great part for the conformations of alginates chains, leading either to more folded or more open glycoside bonds between monosaccharide units. Therefore, the resulting physical properties are affected, particularly the gel strengths. The way in which cations are bonded to the carboxylate

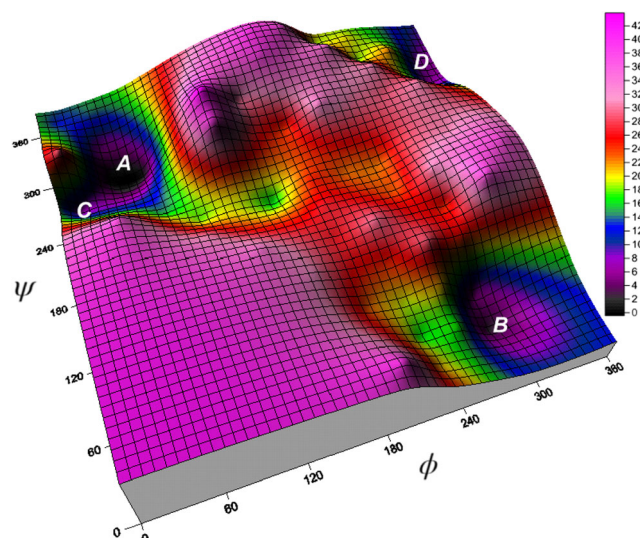
groups has also had an impact on the egg-box arrangements that occur in such systems and favor the gelation process. The coordination of divalent cations is a parameter affecting the ionic strength; we observed for  $Mg^{2+}$  a coordination equal to four (involving oxygens of two carboxylate groups of the G unit) and six (involving oxygens of two carboxylate groups of the G units and two of the M units) in the cases of  $Ca^{2+}$  and  $Sr^{2+}$ .

Another factor is to underline a possible parameter affecting the tridimensional structure; it concerns the way in which the two disaccharides are arranged relative to each other. To check this point, we used as indicator, the two distances  $d_1$  and  $d_2$ , each between two oxygen atoms belonging to carboxylate groups facing each other ( $d_1 = 3.67 \text{ \AA}$ ,  $3.80 \text{ \AA}$ , and  $4.86 \text{ \AA}$  and  $d_2 = 4.57 \text{ \AA}$ ,  $5.33 \text{ \AA}$ , and  $5.58 \text{ \AA}$  respectively for the complexes with  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ , and  $Sr^{2+}$ ), the deviations between  $d_1$  and  $d_2$  are of  $0.90 \text{ \AA}$ ,  $1.53 \text{ \AA}$ , and  $0.72 \text{ \AA}$  in the cases of  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ , and  $Sr^{2+}$  respectively indicating that the less

**Table 2** Dihedral angles ( $^{\circ}$ ), cations...carbon (carboxylate group), distance ( $\text{\AA}$ ), cation...oxygen (carboxylate group) distance ( $\text{\AA}$ ) obtained after full optimization at the B3LYP/6-31+G(d,p) level of complexes of considered disaccharides with monovalent cations

Cation	$H^+$			$Li^+$			$Na^+$			$K^+$		
	( $\varphi, \psi$ )	C...H	O...H	( $\varphi, \psi$ )	C...Li	O...Li	( $\varphi, \psi$ )	C...Na	O...Na	( $\varphi, \psi$ )	C...K	O...K
MM	(312, 92)	1.88 (b)	0.97 (b)	(315, 90)	2.12 (c)	1.86 (c)	(319, 86)	2.48 (a/c)	2.25 (a)	(319.6, 85)	2.90 (c)	2.58 (c)
GG	(310, 315)	1.89 (b)	0.97 (b)	(291, 333)	2.13 (c)	1.91 (c)	(293, 322)	2.49 (a/c)	2.25 (a)	(295, 313)	2.88 (c)	2.61 (c)
MG	(57, 248)	1.92 (b)	0.97 (b)	(70, 233)	2.11 (c)	1.90 (c)	(79, 220)	2.48 (a/c)	2.24 (a)	(63, 226)	2.58 (c)	2.74 (c)
GM	(269, 202)	1.88 (b)	0.97 (b)	(277, 245)	2.11 (c)	1.85 (c)	(283, 245)	2.49 (a/c)	2.23 (a)	(274, 242)	2.91 (c)	2.57 (c)

(a) refers to ionic type, (b) refers to unidentate type, and (c) refers to bidentate chelating type



**Fig. 3** Relaxed isoenergetic map performed at B3LYP/6-31+G(d,p) for ( $\text{MG}^{2+}$ ,  $2\text{Na}^+$ ) disaccharide ( $\Delta E$  in  $\text{kcal mol}^{-1}$ )

parallel arrangement occurs in the complex with  $\text{Ca}^{2+}$ , followed by the one with  $\text{Mg}^{2+}$  and then  $\text{Sr}^{2+}$ .

The values of  $d_1$  and of  $d_2$  depend obviously on the period number of cations (size).

## Reactivity

### Global reactivity

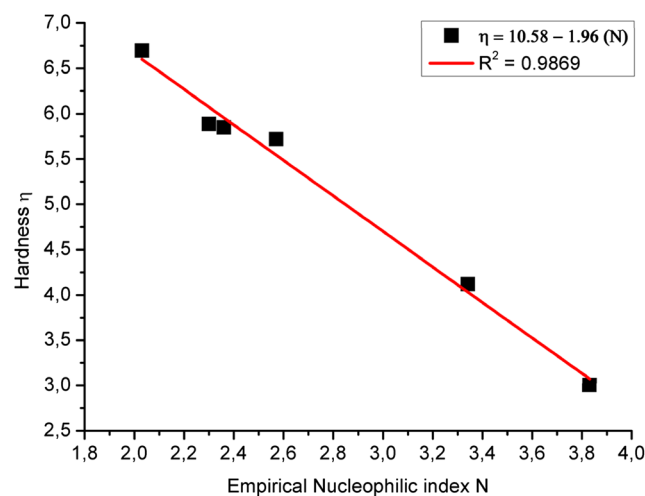
Alginate hydrogels are particularly used in medical applications. For example, to induce cell interactions, some bioactive peptides sequences, bonded to receptors, can be covalently linked to alginates [52]. A number of other functionalizations via hydroxyl and carboxyl/carboxylate groups are of importance to prepare alginates with tailored properties [53].

In order to determine the reactivity of alginate complexes, which can also be helpful in predicting the chains aggregation, it is useful to calculate global reactivity parameters.

Table 4 lists all results obtained for the six considered complexes, such as HOMO and LUMO energies, as well as the

**Table 3** Dihedral angles ( $^\circ$ ) and relative energy ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) for the lower energy conformers of ( $\text{MG}$ ,  $\text{Na}^+$ ) obtained from the isoenergetic map and further fully optimized, using the B3LYP/6-31+G(d,p) level of theory

Conformers	Dihedral angles from the map		Full optimized structures	
	( $\phi, \psi$ )	$\Delta E$	( $\phi, \psi$ )	$\Delta E$
A	(44, 286)	0.00	(67, 273)	0.00
B	(283, 47)	1.86	(286, 44)	4.10
C	(14, 256)	5.81	(63, 244)	3.28
D	(343, 286)	6.26	(301, 325)	7.08



**Fig. 4** Relationship between the hardness and empirical nucleophilic indices  $N$  for all complexes

global reactivity indices  $\mu$ ,  $\eta$ ,  $\omega$ , and  $N$ , which are respectively the electronegativity, the hardness, the electrophilic, and nucleophilic indices.

From Table 4, an increase in HOMO energy is observed from 1a to 3a and from 1b to 3b, meaning that the more the atomic radius of the complexed element increases, the more the HOMO energy increases. However, LUMO energies decrease from 1a to 3a and increase from 1b to 3b. Consequently, hardness and energy gaps increase from 1a to 3a and from 1b to 3b. On the basis that the hardness expresses the resistance of a system to the change of its electrons number and as it is defined by Chatara et al. [54] as an index of molecular structures stability, we can conclude that this latter decreases from 1a to 3a and from 1b to 3b. The values of the global nucleophilic indices calculated for the six complexes show that: the nucleophilicity increases from 1a to 3a indicating that the complex 3a is the most nucleophilic in this series with the value  $N=3.83$  eV. Thereby, the complex 3a is the most reactive followed by 2a with  $N=3.34$  eV, then by 1a

**Table 4** HOMO and LUMO energies, global reactivity indices  $\mu$ ,  $\eta$ ,  $\omega$ , and  $N$  (eV) of 1a–3a, 1b–3b calculated at the B3LYP/6-31G(d,p) level

	HOMO	LUMO	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$N^a$
1a (H)	-7.084	-0.386	-3.735	6.697	1.041	2.03
2a (Li)	-5.772	-1.653	-3.713	4.119	1.673	3.34
3a (Na)	-5.283	-2.279	-3.781	3.004	2.379	3.83
1b (Mg)	-6.818	-0.930	-3.874	5.888	1.274	2.30
2b (Ca)	-6.755	-0.907	-3.831	5.848	1.255	2.36
3b (Sr)	-6.552	-0.830	-3.691	5.721	1.190	2.57

<sup>a</sup> HOMO energy (-9121 eV) for reference system (TCE), calculated at the B3LYP/6-31G(d,p) level

with  $N = 2.03$  eV. An analog trend is observed for the second series. Indeed, the complex 3b ( $N = 2.57$  eV) has a larger value of the nucleophilic index than 2b ( $N = 2.36$  eV) and 1b ( $N = 2.30$  eV) and consequently it constitutes the most reactive system. This is confirmed by the inverse proportionality between the nucleophilic index  $N$  and the hardness  $\eta$  (Fig. 4), meaning that the most stable complexes are obviously the less reactive ones. According to the results shown in Table 4, the MG disaccharide associated with  $\text{Na}^+$  cations is the most reactive complex since it gives the largest value of  $N$  (3.83) compared to those obtained with other monovalent and divalent cations.

### Regioselectivity

Local reactivity indices are also useful to predict possible sites for cell attachments or receptor interactions. Fukui indices, such as local quantities of Fukui function  $f_k^-$  and local nucleophilic  $N_k$ , are calculated to this end. These parameters constitute a reliable tool for the study of the local chemical reactivity because they express the variation of the electronic density of the different sites during the transition of the molecule from the initial state (before the attack) to the final state (after the attack), and they are reported in Table 5. It is noted that for the two molecules 1a and 1b, the most reactive sites are localized on carbon atoms C6 and C32 respectively (see atom numbering in Fig. 5). These two atoms belong to carboxylic groups. On the other hand, the sites obtained for molecules 2a, 3a, 2b, and 3b are all concentrated on the metals (cations). Accordingly, metals (cations) are certainly involved with neighboring disaccharides (if we consider clusters of alginates) to form complexes and subsequently favor their

**Table 5** Fukui nucleophilic indices  $f_k^-$  and local nucleophilic values  $N_k$  for the six complexes calculated from Mullikan charges at the B3LYP 6-31G(d,p) level

Atom	$f_k^-$	$N_k$	Atom	$f_k^-$	$N_k$	Atom	$f_k^-$	$N_k$
<i>1a</i>			<i>2a</i>			<i>3a</i>		
C6	0.123	0.25	Li42	0.847	2.829	Na43	0.862	3.302
C33	0.1	0.204	Li43	0.056	0.186	Na42	0.037	0.143
O11	0.095	0.192	C32	0.014	0.046	C32	0.012	0.047
O27	0.093	0.189	O23	0.013	0.045	O23	0.011	0.043
O20	0.064	0.131	O22	0.011	0.038	O22	0.01	0.04
<i>1b</i>			<i>2b</i>			<i>3b</i>		
C32	0.098	0.225	Ca43	0.821	1.937	Sr85	0.316	0.811
C73	0.098	0.225	O82	0.014	0.033	C32	0.078	0.201
O26	0.08	0.185	O26	0.014	0.033	C7	0.078	0.201
O81	0.08	0.184	O61	0.012	0.027	O26	0.057	0.148
O23	0.025	0.058	O8	0.012	0.027	O81	0.057	0.148

aggregation to form gels [25, 26]. In addition, we found other sites close to the carboxylic functions that are linked with metals; this fact also fosters the metals/alginate chains staking. The reactivity decreases from 3a to 2a to 1a in the first series complexes:  $N_k(3a) > N_k(2a) > N_k(1a)$ . While for the second series, it decrease as follows:  $N_k(2b) > N_k(3b) > N_k(1b)$ .

We deduce that nucleophilic attacks involve the carboxylic groups and metals and the stability of the complexes is inversely proportional to the reactivity in the case of the first series and for complexes 1b and 2b in the second series.

### MESP and frontier orbitals analyses

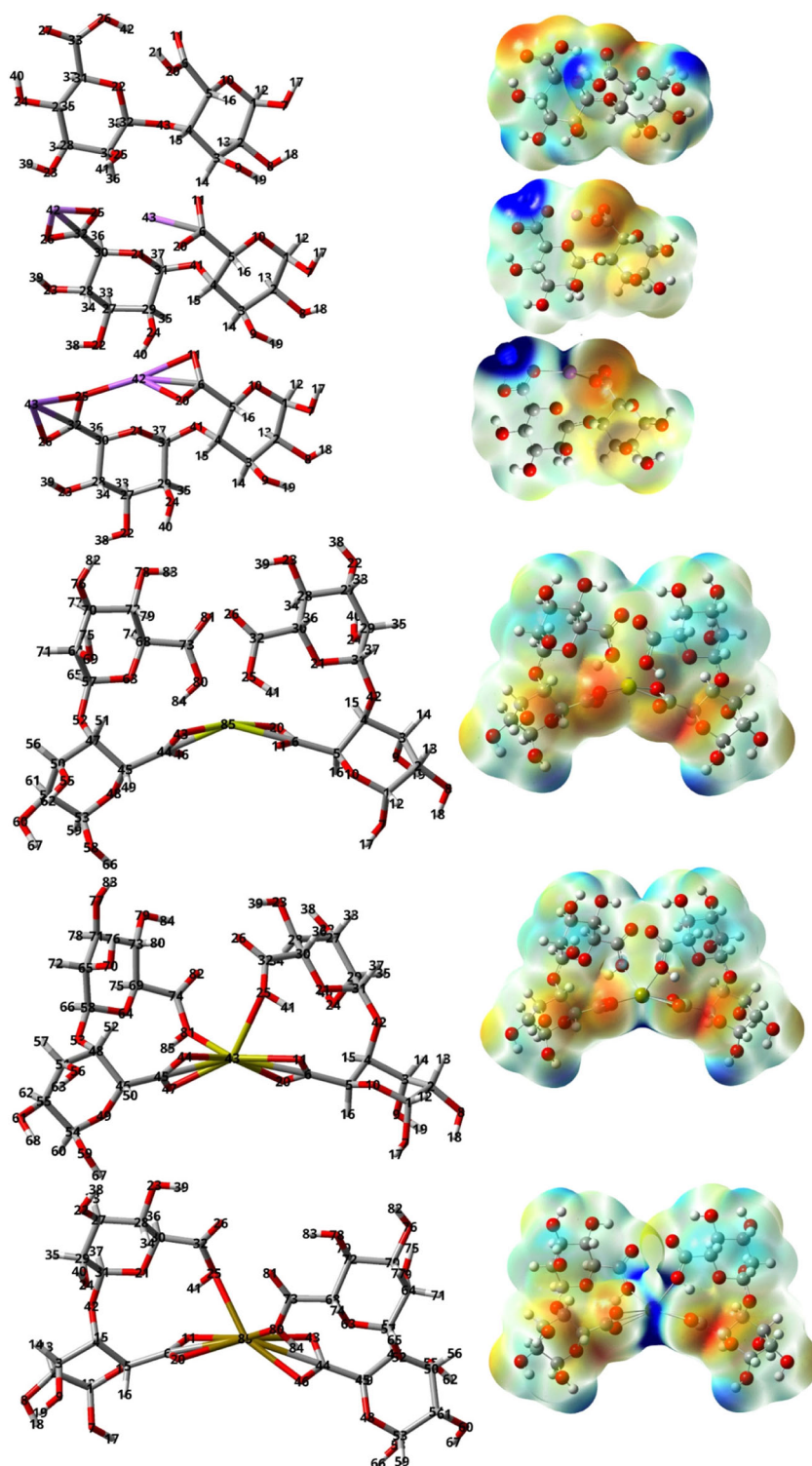
Molecular electronic potentials (MESP) are discussed in this section; they were calculated at their ground states for the six systems 1a, 2a, 3a, 1b, 2b, and 3b. In the same way, the MESP method is very helpful for determining the polarity of a given molecule and it also provides information on reactivity taking into account the electrophilic and nucleophilic sites [55, 56]. Related results are shown in Fig. 5 (right), values of isodensity of 0.02 a.u. were used, negative charges are in red, positive charges in blue, and green refers to neutral charge, other colors are found on the MESP card, such as yellow and orange, indicating the decrease in the electronic potential: red < orange < yellow < green < blue [57].

According to Fig. 5, for the complex 1a (alginic acid), the positive charge is concentrated on the hydrogen atoms of the carboxylic groups and on the H17 (hydroxyl group), while for 2a and 3a, positive charges are found to be concentrated on metals (cations). This phenomenon may be explained by the fact that these metals tend to make other complexes by nucleophilic attacks and subsequently are very appropriate to attract sequences having electrophilic character; this is the case of the chain aggregation at the origin of the gel formation. For the complexes 1b, 2b, and 3b involving  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , and  $\text{Sr}^{2+}$  cations, the positive charges are located on atoms H17 and H66 of hydroxyl groups and also on metal (cations) in the cases of 2b and 3b. It is deduced that nucleophilic attacks on such systems will take place mainly on the oxygen atoms belonging to the hydroxyl groups mentioned above and on the metals (cations). Therefore, H17 and H66 become very acidic and thus possibly substituted by other cations (in the case of higher concentration for example); this fact is very favorable to enhancing chain aggregations and hence the gel strength when dealing with polysaccharides. A good agreement between the results obtained from Fukui functions and MESP is noticed.

On the other hand, calculations of HOMO and LUMO are also useful to study the reactivity of systems in their ground and excited states. Figure 6 reports HOMO and LUMO corresponding to the six systems. We note that for complex 1a, the HOMO is located around the first ring of the disaccharide excluding the carboxylic group, while the LUMO is located



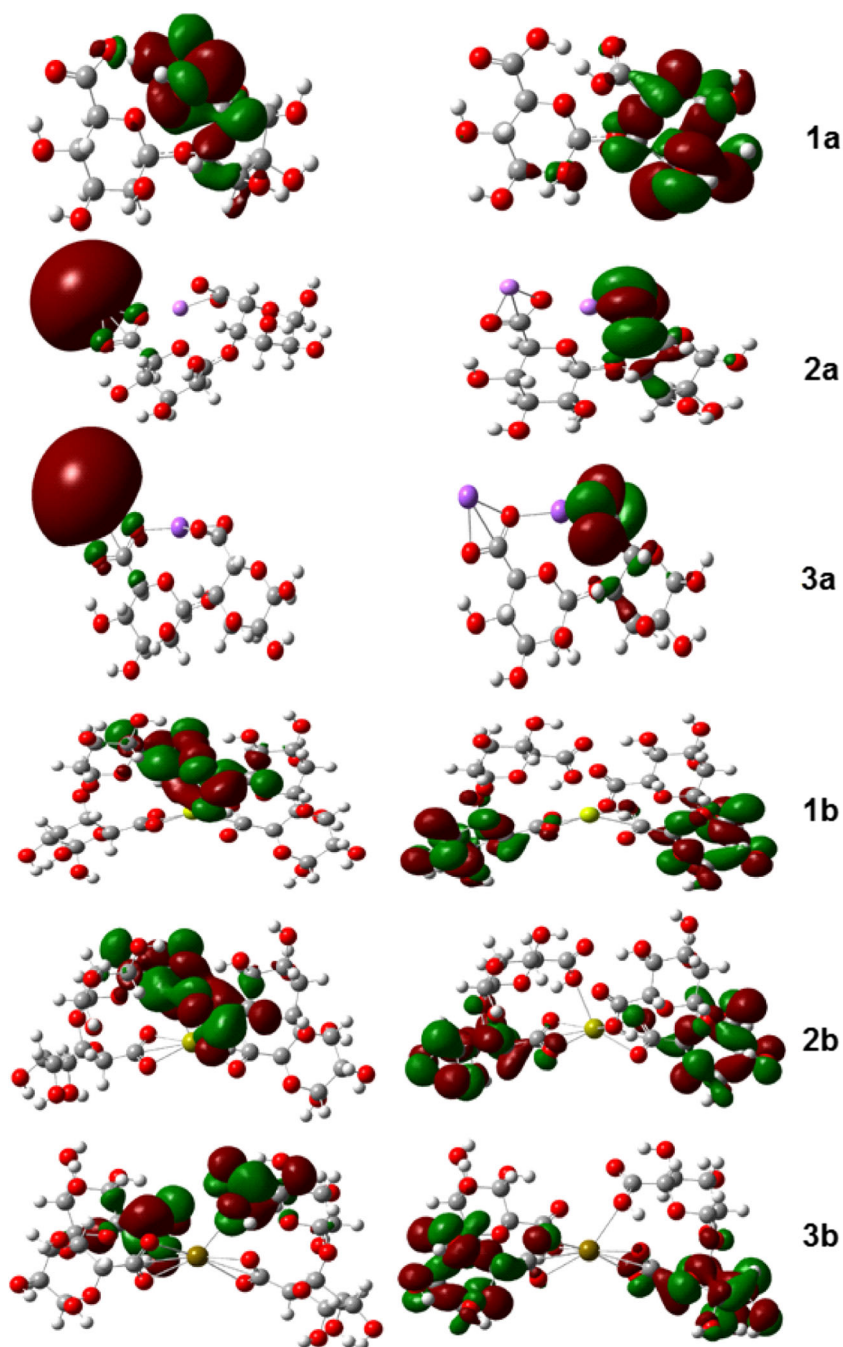
**Fig. 5** Molecular electrostatic surface potential (MESP) of complexes 1a, 2a, and 3a; 1b, 2b, and 3b



only on the half part of the ring and small parts of the carboxylic groups. In the cases of complexes 2a and 3a, the HOMOs shift toward one carboxylic group and the related cation, while LUMOs are concentrated on the other cation related to the second carboxylic group. The three remaining complexes

1b, 2b, and 3b show that the HOMOs are located on the saccharide units, which are bonded to the divalent cation, while the LUMOs are located more on the other saccharide unit. We deduce that for the first series the reactive sites are concentrated on the cation or on the carboxylic group, while

**Fig. 6** HOMO-LUMO calculated at the B3LYP/6-31G(d,p) level for 1a, 2a, and 3a; 1b, 2b, and 3b complexes. (HOMO (right), LUMO(left))

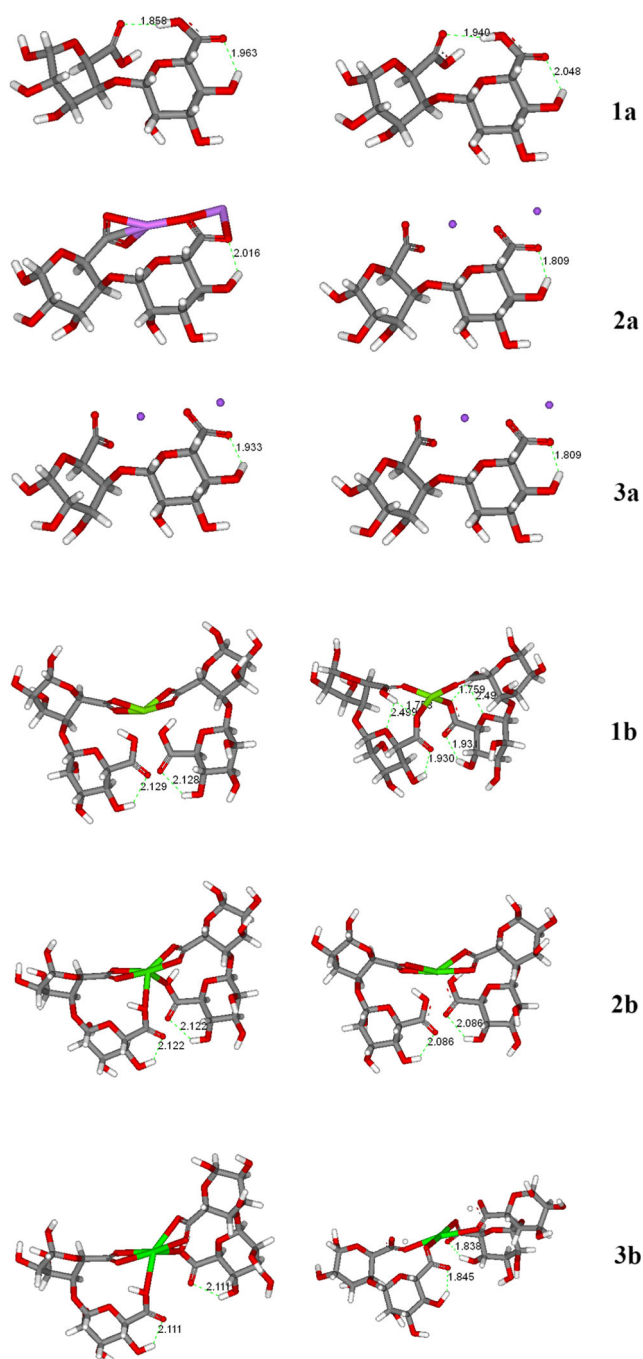


for the second series, the reactive sites are concentrated on the noncomplexed disaccharide units. These observations are in good agreements with the regioselectivity analyses obtained from Fukui functions and with MESP analyses.

### Hydrogen bonds

Usually, hydrogen bonds are considered to be important in enhancing the stability of systems. Thus, we checked

their existence in the six previous complexes (for which the energies were optimized in the gas phase) and also when these six systems were optimized in the presence of implicit solvent (water). Results are shown in Fig. 7 and reported in Table 6. It is found that the complexes 1a, 1b, 2b, and 3b have two intramolecular hydrogen bonds; however, only one hydrogen bond each was observed in complexes 2a and 3a in the gas phase. While in the presence of solvent all structures exhibit the same



**Fig. 7** Structures and hydrogen bonds of the different complexes in the gas phase (left) and in implicit solvent (water) (right)

number of intramolecular hydrogen bonds as in the gas phase (except in complex 1b, where they are more numerous, this results from the structure being more folded). In general, we note that in the presence of solvent, hydrogen bonds are stronger than in the gas phase since in the latter they are shorter by  $\sim 0.3$  Å.

**Table 6** Hydrogen bonds of the different complexes in the gas phase and in implicit solvent (water)

Hydrogen bonds		
Complexes	In the gas phase	In implicit solvent
MG(H)	$O_{11} \cdots H_{42} = 1.858$ Å $O_{27} \cdots H_{40} = 1.963$ Å	$O_{11} \cdots H_{42} = 1.940$ Å $O_{27} \cdots H_{40} = 2.048$ Å
2b (Li <sup>+</sup> )	$O_{26} \cdots H_{39} = 2.016$ Å	$O_{26} \cdots H_{39} = 1.891$ Å
3a (Na <sup>+</sup> )	$O_{26} \cdots H_{39} = 1.933$ Å	$O_{26} \cdots H_{39} = 1.809$ Å
1b (Mg)	$O_{26} \cdots H_{39} = 2.129$ Å $O_{81} \cdots H_{83} = 2.128$ Å	$O_{26} \cdots H_{39} = 1.930$ Å $O_{81} \cdots H_{83} = 1.931$ Å $O_{80} \cdots H_{84} = 1.759$ Å $O_{63} \cdots H_{84} = 2.490$ Å $O_{25} \cdots H_{41} = 1.758$ Å $O_{21} \cdots H_{41} = 2.499$ Å
2b (Ca)	$O_{26} \cdots H_{39} = 2.122$ Å $O_{82} \cdots H_{84} = 2.122$ Å	$O_{26} \cdots H_{39} = 2.086$ Å $O_{82} \cdots H_{84} = 2.086$ Å
3b (Sr)	$O_{26} \cdots H_{39} = 2.111$ Å $O_{81} \cdots H_{83} = 2.111$ Å	$O_{26} \cdots H_{39} = 1.838$ Å $O_{81} \cdots H_{83} = 1.845$ Å

## Conclusions

In the first part of this paper, the lower energy conformers of MM, GG, MG, and GM disaccharides constituting alginates were first determined using relaxed isoenergetic maps performed using the B3LYP/6-31G(d,p) level of theory. From each map, structures corresponding to lower energies were located and further fully optimized using B3LYP/6-31G(d,p) or B3LYP/6-31+G(d,p). Reported calculations showed that the 6-31+G(d,p) is more sensitive to full optimizations and leads, in some cases, two minima to converge toward the same structure.

Since the presence of cations is decisive on tridimensional structures of alginates, the presence of monovalent cations (H<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, and K<sup>+</sup>) with the anions of these disaccharides were also investigated. It was demonstrated that it is not necessary to perform isoenergetic maps for these latter complexes. Reliable results can be achieved by replacing, in the acidic disaccharide obtained previously, the hydrogen atom of the carboxylic group by a cation in front of the carboxylic group, then submitting such a system to full optimization. This latter methodology was used to obtain complexes of MG disaccharide with mono- and bivalent cations.

In the second part, we focused on investigating the global and local reactivity of these complexes. It was shown that the complex (MG<sup>2-</sup>, 2Na<sup>+</sup>) is the most reactive compared to (MG<sup>2-</sup>, 2Li<sup>+</sup>) and (MG<sup>2-</sup>, 2H<sup>+</sup>), while for bivalent cations, (2MG<sup>-</sup>, Sr<sup>2+</sup>) is revealed as more reactive than (2MG<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>), and this latter more reactive than (2MG<sup>-</sup>, Mg<sup>2+</sup>). The regioselectivity study showed that the nucleophilic attacks occur on the carboxylic groups or on cations. Finally, the HOMO/LUMO and MESP analyses confirmed these deductions and were in agreement with reactivity studies.

## References

- Ribeiro ACF, Fabela I, Sobral AJFN, Verissimo LMP, Barros MCF, Rodrigo MM, Estes MAE (2014) Diffusion of sodium alginate in aqueous solutions at T = 298.15 K. *J Chem Thermodynam* 74:263–268
- Stewart MB, Gray SR, Vasiljevic T, Orbell JD (2014) Exploring the molecular basis for the metal-mediated assembly of alginate gels. *Carbohydr Polym* 102:246–253
- Agulhon P, Robitzer M, Habas JJ, Quignard F (2014) Influence of both cation and alginate nature on the Rheological behavior of transition metal alginate gels. *Carbohydr Polym* 112:525–531
- Deze EG, Papageorgiou SK, Favvas EP, Katsaros FK (2012) Porous alginate aerogel beads for effective and rapid heavy metal sorption from aqueous solutions: effect of porosity in Cu<sup>2+</sup> and Cd<sup>2+</sup> ion sorption. *Chem Eng J* 209:537–546
- Wang L-F, Shankar S, Rhim J-W (2017) Properties of alginate-based films reinforced with cellulose fibers and cellulose Nanowhiskers isolated from mulberry pulp. *Food Hydrocoll* 63: 201–208
- Stewart MB, Gray RS, Vasiljevic T, Orbell JD (2014) The role of poly-M and poly-GM sequences in the metal-mediated assembly of alginate gels. *Carbohydr Polym* 112:486–493
- Atkins EDT, Isaac DH, Nieduszynski IA, Phepster CF, Sheehan DK (1974) The polyuronides: their molecular architecture. *Polymer* 15: 263–271
- Crudales H, Larsen B, Smids O (1951) <sup>13</sup>C-NMR studies of monomeric composition and sequence in alginate. *Carbohydr Res* 89:179–191
- Davarci F, Turan D, Ozcelik B, Poncelet D (2017) The influence of solution viscosities and surface tension on calcium alginate microbead formation using dripping technique. *Food Hydrocoll* 62:119–127
- Angelesc DG, Anastasescu M, Anghel DF (2014) Synthesis and modeling of calcium alginate nanoparticles in quaternary water-in-oil microemulsions. *Colloids Surf A: Physicochem Eng Aspects* 460:95–103
- Menakbi C, Quignard F, Mineva T (2016) Complexation of trivalent metal cations to Mannuronate type alginate models from a density functional study. *J Phys Chem B* 120:3615–3623
- Agulhon P, Robitzer M, David L, Quignard F (2012) Structural regime identification in ionotropic alginate gels: influence of the cation nature and alginate structure. *Biomacromolecules* 13:215–220
- Agulhon P, Markova V, Robitzer M, Quignard F, Mineva T (2012) Structure of alginate gels: interaction of Diuronate units with divalent cations from density functional calculations. *Biomacromolecules* 13: 1899–1907
- Plazinski W, Drach M (2015) Binding of bivalent metal cations by  $\alpha$ -L-guluronate: insights from the DFT-MD simulations. *New J Chem* 39:3987–3994
- Ko YG, Lee HJ, Chun YJ, Choi US, Yoo KP (2013) Positive and negative electrorheological response of alginate salts dispersed suspensions under electric field. *ACS Appl Mater Interfaces* 5:1122–1130
- Giammanco GE, Sosnofsky CT, Ostrowski AD (2015) Light-responsive iron(III)–polysaccharide coordination hydrogels for controlled delivery. *ACS Appl Mater Interfaces* 7:3068–3076
- Taleb-Mokhtari IN, Rahal-Sekkal M, Vergoten G (2003) Modified UBFF calculations of the  $\alpha$ -L-fucopyranose molecule in the crystalline state. *Spectrochim Acta A* 59:607–616
- Sekkal N, Taleb-Mokhtari IN, Sekkal-Rahal M, Bleckmann P, Vergoten G (2003) Harmonic dynamics of  $\alpha$ - and  $\beta$ -methyl-D-galactopyranoside in the crystalline state. *Spectrochim Acta A* 59: 2883–2896
- Fodil R, Sekkal-Rahal M, Sayede A (2017) Testing the CP correction procedure with different DFT methods on H-bonding complexes of  $\kappa$ -carrabiose with water molecules. *J Mol Model* 23:31
- Berrekchi-Berrahma-Bestaoui N, Derreumaux P, Sekkal-Rahal M, Springborg M, Sayede A, Yousfi N, Kadoun A (2013) Density functional conformational study of 2-O-sulphated 3,6 anhydro- $\alpha$ -D-galactose and of neo-  $\kappa$ - and  $\iota$ -carrabiose molecules. *J Mol Model* 19(2):893–904
- Yousfi N, Sekkal-Rahal M, Sayede A, Springborg M (2010) Relaxed energetic maps of  $\kappa$ -carrabiose: a DFT study. *J Comput Chem* 31:1312–1320
- Bestaoui-Berrekchi-Berrahma N, Sekkal-Rahal M, Derreumaux P, Yousfi N (2016) MP2 and DFT studies of  $\beta$ -D-neocarrabiose and  $\beta$ -D-neocarrabiose monohydrate. *Comput Theo Chem* 1091:24–30
- Domingo LR, Chamorro E, Pérez P (2008) Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. A theoretical study. *J Org Chem* 73:4615–4624
- Pérez P, Domingo LR, Aurell MJ, Contreras R (2003) Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron* 59:3117–3125
- Quignard F, Valentin R, Renzo DF (2008) Aerogel materials from marine polysaccharides. *New J Chem* 32:1300–1310
- Wang N, Liu Q, Kang D, Gu J, Zhang W, Zhang D (2016) Facile self-crosslinking synthesis of 3D nanoporous Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/carbon hybrid electrode materials for supercapacitors. *ACS Appl Mater Interfaces* 8(25):16035–16044
- Kang D, Liu Q, Chen M, Gu J, Zhang D (2016) Spontaneous cross-linking for fabrication of nanohybrids embedded with size-controllable particles. *ACS Nano* 10:889–898
- Zhang B, Yang H, Tang H, Hao G, Zhang Y, Deng S (2017) Insights into cryoprotective roles of carrageenan oligosaccharides in peeled whiteleg shrimp (*Litopenaeus vannamei*) during frozen storage. *J Agric Food Chem* 65(8):1792–1801
- Brus J, Urbanova M, Czernek J, Pavelkova M, Kubova K, Vyslouzil J, Abbrent S, Konefal R, Horsky J, Vetchy D, Vyslouzil J, Kulich P (2017) Structure and dynamics of alginate gels cross-linked by polyvalent ions probed via solid state NMR spectroscopy. *Biomacromolecules* 18(8):2478–2488
- Hossain KS, Miyana K, Maeda H, Nemoto N (2001) Sol-gel transition behavior of pure  $\iota$ -carrageenan in both salt-free and added salt states. *Biomacromolecules* 2:442–449
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci BG, Petersson A et al (2009) Gaussian09. Gaussian Inc, Wallingford
- Hohenberg P, Kohn W (1964) Inhomogeneous electron gas. *Phys Rev* 136:864–871
- Kohn W, Sham LJ (1965) Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys Rev* 140:1133–1138
- Becke AD (1993) A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J Chem Phys* 98:1372–1377
- Seal P, Jha PC, Chakrabarti S (2008) Static first order Hyperpolarizabilities of DNA base pairs: a configuration interaction study. *J Mol Struct Theochem* 855:64–68
- Franzen PL, Zilio SC, Machado AEH, Madurro JM, Brito-Madurro AG, Ueno LT, Sampaio RN, Barbosa Neto NM (2008) Experimental and theoretical investigation of first Hyperpolarizability in Aminophenols. *J Mol Struct* 892:254–260
- Mc Govern CM, Walsh TJ, Gordon KC, Kay AJ, Woolhouse AD (2007) Predicting nonlinear optical properties in push-pull molecules based on methyl pyridinium donor and 3-cyano-5,5-dimethyl-2(5H)-furanlydene-propanedinitrile acceptor units using vibrational spectroscopy and density functional theory. *Chem Phys Lett* 443: 298–303
- Parr RG, Donnelly RA, Levy M, Palke W (1978) Electronegativity: the density functional viewpoint. *J Chem Phys* 68:3801–3807

39. Parr RG, Pearson RG (1983) Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *J Am Chem Soc* 105:7512
40. Parr RG, Yang W (1989) Density functional theory of atoms and molecules. Oxford University Press, Oxford
41. Koopmans TA (1934) Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. *Physica* 1:104–113
42. Parr RG, Szentpaly LV, Liu S (1999) Electrophilicity index. *J Am Chem Soc* 121:1922
43. Jaramillo P, Domingo LR, Chamorro E, Pérez P (2008) A further exploration of a Nucleophilicity index based on the gas-phase ionization potentials. *J Mol Struct THEOCHEM* 865:68–72
44. Parr RG, Yang W (1984) Density functional approach to the frontier-Electron theory of chemical reactivity. *J Am Chem Soc* 106:4049–4050
45. Yang W, Mortier W (1986) The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines. *J Am Chem Soc* 108:5708–5711
46. Pérez P, Domingo LR, Duque-Noreña M, Chamorro E (2009) A condensed-to-atom nucleophilicity index. an application to the director effects on the electrophilic aromatic substitutions. *J Mol Struct Theochem* 895:86–91
47. Mulliken RS (1955) Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. *J Chem Phys* 23:1833–1840
48. Cossi M, Scalmani G, Rega N, Barone V (2002) New developments in the polarizable continuum model for quantum mechanical and classical calculations on molecules in solution. *J Chem Phys* 117:43–54
49. Cossi M, Rega N, Scalmani G, Barone V (2003) Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model. *J Comput Chem* 24:669–681
50. Braccini I, Peérez S (2001) Molecular basis of Ca<sup>2+</sup>-induced gelation in alginates and pectins: the egg-box model revisited. *Biomacromolecules* 2:1089–1096
51. Braccini I, Grasso RP, Pérez S (1999) Conformational and configurational features of acidic polysaccharides and their interactions with calcium ions: a molecular modeling investigation. *Carbohydr Res* 317:119–130
52. Dalheim MØ, Vanacker J, Najmi MA, Aachmann FL, Strand BL, Christensen BE (2016) Efficient functionalization of alginate biomaterials. *Biomaterials* 80:146–156
53. Yang J-S, Xie Y-J, He W (2011) Research progress on chemical modification of alginates: a review. *Carbohydr Polym* 84:33–39
54. Chattaraj PK, Sengupta S (1999) Chemical hardness as a possible diagnostic of the chaotic dynamics of Rydberg atoms in an external field. *J Phys Chem A* 103:6122–6126
55. Prabavathi N, Nilufer A, Krishnakumar V (2013) Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, UV and NMR) investigation, conformational stability, NLO properties, HOMO–LUMO and NBO analysis of hydroxyquinoline derivatives by density functional theory calculations. *Spectrochim Acta Part A* 114:449–474
56. Karnan M, Balachandran V, Murugan M, Murali MK, Nataraj A (2013) Vibrational (FT-IR and FT-Raman) spectra, NBO, HOMO–LUMO, molecular electrostatic potential surface and computational analysis of 4-(trifluoromethyl)benzylbromide. *Spectrochim Acta Part A* 116:84–95
57. Prabavathi N, Nilufer A, Krishnakumar V (2013) Vibrational spectroscopic (FT-IR and FT-Raman) studies, natural bond orbital analysis and molecular electrostatic potential surface of isoxanthopterin. *Spectrochim Acta Part A* 114:101–113

## Étude des Conformations d'alginate et prédiction de leur réactivité par la méthode DFT.

### المخلص

نظرية الكثافة الوظيفية DFT تم استخدامها مع طريقة B3LYP لتنفيذ خرائط isoenergetic من أجل تحديد مواصفات الطاقة الأقل لأربعة سكريات التي تشكل الأحماض الأليجينيكية والتي تقوم على وحدة  $\beta$ -D-Mannuronic (M) و  $\alpha$ -L-guluronic (G)، ويطلق عليها MM, GG, MG و GM. تم تحديد التركيبات المفضلة للأملاح المقابلة مع كاتيونات أحادية ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Li^+$ ) وثنائية التكافؤ ( $Sr^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Mg^{+2}$ ). يتم دراسة تفاعلية بعض من هذه الأخيرة من خلال مؤشر النوكليوفيليك العام. كما تم توقع انتقائية الموضع باستخدام مؤشرات النوكليوفيليك المحلية. وقد ثبت أن الاتجاهات التجريبية للتفاعلية النسبية و الانتقائية الموضعية للمركبات يتم التنبؤها بشكل صحيح باستخدام هذه المؤشرات التجريبية للتفاعلية.

### Résumé :

La théorie de la densité fonctionnelle DFT avec la méthode B3LYP a été utilisée pour réaliser des cartes isoénergétiques afin de déterminer les conformères à plus basse énergie de quatre disaccharides constituant des acides alginiques basés sur l'unité  $\beta$ -D-mannuronique (M) et l'acide  $\alpha$ -L-guluronic (G), ils sont appelés MM, GG, MG et GM. Les structures préférées des sels correspondants avec les cations mono ( $Li^+$ ,  $Na^+$  et  $K^+$ ) et divalents ( $Mg^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Sr^{+2}$ ) ont ensuite été déterminées. La réactivité de certaines de ces dernières est étudiée au moyen de l'indice nucléophile global. La sélectivité de la position a également été prédite en utilisant les indices nucléophiles locaux. Il a été démontré que les tendances expérimentales des réactivités relatives et de la régiosélectivité des complexes sont correctement prédites en utilisant ces indices de réactivité empiriques.

### Abstract :

Density Functional Theory DFT with B3LYP method was used to perform iso-energetic maps in order to determine the lower energy conformers of four disaccharides constituting alginic acids which are based on  $\beta$ -D-mannuronic unit (M) and  $\alpha$ -L-guluronic acid (G), they are called MM, GG, MG and GM. The preferred structures of the corresponding salts with mono ( $Li^+$ ,  $Na^+$  et  $K^+$ ) and divalent ( $Mg^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Sr^{+2}$ ) cations were then determined. The reactivity of some of these latter is studied by means of the global nucleophilic index. The position selectivity was also predicted using the local nucleophilic indices. It was demonstrated that experimental trends of relative reactivities and regioselectivity of the complexes are correctly predicted using these empirical indices of reactivity.

**Mots clés :** Méthode DFT, Acides alginiques, Cations monovalents et divalents, Conformations, Réactivité.

Présentée par : Mr Lahcène BEKRI.

lahcene\_bekri@yahoo.fr