

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Ibn Khaldoun – TIARET



Faculté des Sciences de la Matière
Département de Chimie

Mémoire de Master

Présenté par :

M^{elle} BOUZIANI Djihed
M^{elle} BOUBEKEUR Nora

Master

Filière : Chimie
Spécialité : Chimie des Matériaux

Sujet :

Etude des propriétés moléculaire d'un nouveau composé cocrystal (1 : 1) à l'intérêt pharmacologique.

Soutenu le : 09 Septembre 2020

Devant le jury:

Pr. KADARI Ahmed	(M.C.A)	Président	UNIV .Tiaret
Dr. SOUALMI Saida	(M.C.A)	Examineur	UNIV .Tiaret
Dr DRISSI Mokhtaria	(M.C.A)	Encadreur	UNIV .Tiaret

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Handwritten signature: محمد بن عبد الله

Dédicaces

Ames très chers : Maman et Papa

Affables, honorables, aimables: vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Vos prières et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Maman, tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Papa, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour toi.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

Mes chères sœurs et mes chers frères, les mots ne suffisent quère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

À tous mes oncles et mes tantes, mes cousins et cousines et à tous mes amis(es), Je dédie ce modeste travail

NORA



Dédicaces

À mes très chers : Maman et Papa

Affables, honorables, aimables: vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Vos prières et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Maman, tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Papa, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour toi.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

Mes chères sœurs Chaima Farah et Aya et mes chers frères Mohamed, Abdo et Khaled, les mots ne suffisent quère pour exprimer

L'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. je remercie ma sœur Aicha spécialement pour son soutien . Je vous dédie ce

travail avec tous mes voeux de bonheur, de santé et de réussite.

À tous mes oncles et mes tantes, mes cousins et cousines et à tous mes Amis(es) surtout Karima et Souad, Je dédie ce modeste travail.

Djihad



Remerciements

Nous remercions tout d'abord Dieu, le tout puissant de nous avoir donné la volonté, la patience et le courage pour mener à terme ce travail.

*Au terme de ce travail, nous tenons à remercier Mme. **DRISSI** enseignante à l'Université TIARET pour son encadrement, sa disponibilité, sa compétence, son dévouement et de ses conseils judicieux qui nous 'ont été d'un grand soutien moral et qui nous 'ont amené à réaliser ce travail.*

*Nous voulons ensuite remercier tous les membres du jury qui vont juger ce modeste travail et nous faire profiter de leurs connaissances et remarques constructive à savoir comme président de jury Mr.**KADARI** et comme examinatrice Mme **SOUALMI**.*

Tous nos remerciements et nos estimations vont à tous les enseignants du département de Chimie de la faculté de sciences de la matière de l'université Ibn Khaldoun de TIARET.

Nous voudrions exprimer nos reconnaissances envers nos parents et frères et sœurs, qui nous 'ont apporté leur support moral et les discussions animées tout au long de notre démarche.

Nos remerciements vont aussi à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation.

***T**able des matières*

<i>Liste des figures</i>	8
<i>Liste des tableaux</i>	10
<i>Listes d'abréviation</i>	11
Introduction générale	15
Référence	17
Chapitre I	Etude bibliographique
I.1. Introduction.....	19
I.2. Généralité sur la cocrystalisation.....	19
I.2.1. Application de la cocrystalisation dans l'industrie pharmaceutique (Médicaments.....)	20
I.3. Cocrystal : Nicotinamide et -2-chlorure -5-nitro acide benzoïque	22
I.3.1. Nicotinamide	22
I.3.1-a. Généralité	22
I.3.2 Acide benzoïque	24
I.4. Méthodes d'analyses et de calculs.....	25
I.4.1. Approche expérimentale (DRX).....	25
I.4.1-a. Interaction des rayons X-matière.....	25
I.4.1-b. Principe de diffraction des rayons X par les cristaux (Loi de Bragg)	26
I.4.1.c Diffraction des rayons X sur un monocristal (Méthode de Laue)	28
I.4.2 Approche théorique : La modélisation moléculaire	30
I.4.2.a Méthodes quantiques	30
□ <i>Les méthodes de champ auto-cohérent</i>	31
□ <i>Méthodes basées sur la fonctionnelle de la densité(DFT)</i>	31
Méthode Hartree-Fock	33
I.4.2.b La mécanique moléculaire	33
I.4.2.c La dynamique moléculaire	33
I.4.2.a Logiciels et programmes de calcul utilisés.....	33
Chapitre II	Analyse structurale
II.1. Introduction	42
II.2. Donnés Cristallographiques et condition expérimentales.....	43
II.3. Optimisation géométrique	47
II.3.1. Paramètres positionnelles	47

Liste des figures

Figure I-1	Cocrystal Nicotinamide et -2-chlorure -5-nitro acide benzoïque.....	20
Figure I.2	Loi de Bragg.....	23
Figure I.3	Diffraction des rayons x sur un monocristal méthode de laue	25
Figure II.1 :	Structure géométrique du (NIC-CNAB).....	39
Figure II.2	Structure moléculaire optimisée par gauss view.....	39
Figure. II.3	Diagrammes du groupe P 2 1/c.....	40
Figure II.4	Empilement moléculaire de quatre molécules dans la maille élémentaire sur le long de l'axe cristallographie a.....	41
Figure II.5	Empilement moléculaire de quatre molécules dans la maille élémentaire sur le long de l'axe cristallographie c.....	41
Figure II.6	Liaison chimique (doublée) entre deux atomes.....	44
Figure II.7	Distances interatomiques.....	44
Figure II.8	Représentation des angles de valences.....	45
Figure II.9	Schéma descriptif d'un angle de torsion	47
Figure II.10	Structure de NIC-CNBA optimisé par la base 6-311G	48
Figure II.11	Représentation de la liaison d'hydrogène	48
Figure II.12	Liaisons hydrogène dans le composé du titre montrant la formation de dimères par les interactions N-H ₂ O et la formation de tétramère par les interactions C-H ₂ O	49
Figure II.13	Le spectre électromagnétique	51
Figure II.14	Aperçu des longueurs d'ondes d'absorption pour les molécules organiques	51
Figure II.15	Spectre IR de la molécule NIC- CNAB	52
Figure II.16	représente le spectre IR de la molécule (NIC-CNAB) attaché avec quelques modes de vibration attribuées à des fréquences quelconques...	53
Figure III.1	la densité de déformation électronique dans le groupe d'atomes C4, C4, N2 et H6. Pas de contours= 0.05 eÅ ⁻³	59
Figure III.2	Densité de déformation électronique de l'acide dans le groupe des atomes C7, N3, C12. La déformation est dans un plan (X, Y).....	59
Figure III.3	Potentiel électrostatique sous la forme d'un tracé de contour à deux dimensions.....	60
Figure III.4	Distribution du potentiel électrostatique de surface (MEP).....	61
Figure III.5	Potentiel électrostatique obtenu à partir des données expérimentales dans la molécule nicotinamide. Pas de contours = 0.05 Kcal/mole.....	61
Figure III.6	Potentiel électrostatique obtenu à partir des données expérimentales	

	dans l'acide CNBA. Pas de contours = 0.05 Kcal/mole.....	61
Figure III.7	Carte de densité électronique dans le plan des liaisons hydrogènes intermoléculaires N1 H1A...O1 et N1 H1B...O3. contours 0.05eÅ ³ ...	62
Figure III.8	Carte de densité électronique dans le plan des liaisons hydrogènes intermoléculaires N1 H1A...O1 et N1 H1B...O3. contours 0.05eÅ ³ ...	62
Figure III.9	Carte de densité électronique dans le plan de la liaison hydrogène intramoléculaire C4 H4---O5, contours 0.05eÅ ³	63
Figure III.10	Les orbitales frontières HOMO et LUMO de la molécule cocrystal nicotinamide et -2- chlorure -5-nitro acide benzoïque.....	64

Liste des tableaux

Tableau II-1	Paramètres cristallographiques et conditions expérimentaux	42
Tableau II-2	Paramètres des positions atomiques du composé NIC-CNBA déterminé par le calcul théorique Ab- initio.....	43
Tableau II-3	les longueurs des liaisons atomiques (Å).....	45
Tableau II-4	Valeurs des angles de valence (°) de NIC- CNAB obtenues par : Programme de calcul gaussian et Mopro.....	46
Tableau II-5	Les valeurs des angles de torsion.....	47
Tableau II-6	Liaisons hydrogène entre les sites donneurs et les sites accepteurs.....	49
Tableau III-1	Les charges nettes atomiques de la molécule optimisé au niveau de Calcul B3LYP/6-311G.....	57
Tableau III-2	la détermination des énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO.....	64
Tableau III-3	Le coefficient de partage pour les différents fragments du cocrystal.....	65

Listes d'abréviation

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AM1	model Austin 1
API	Ingrédient Pharmaceutique Actif
ARN	Acide Ribonucléique
DFT	théorie de fonctionnel de la densité
DRX	Diffraction de Rayon X
DRXP	Diffraction de Rayon X sur Poudre
FDA	Administration des aliments et des médicaments
GTO	orbitale de type Gaussian
HF	Hartree Fock
HOMO	orbitale moléculaire haute occupée.
LCAO	Combinaison linéaire de l'orbite atomique.
LUMO	la plus basse Orbite moléculaire inoccupée
PM6	Méthode paramétrique
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée



Introduction générale



I Introduction générale

Pour l'industrie pharmaceutique, la conception de cocristaux permet de moduler les propriétés physico-chimiques de composés d'intérêt sans en altérer l'activité thérapeutique. Ces solides monophasés sont définis comme étant des structures comportant plusieurs espèces reliées entre elles par des liaisons faibles et neutres. Alors que la majorité des études de cocrystallisation sont centrées sur la génération et la caractérisation de nouvelles phases.

La cocrystallisation est rapidement devenue une étape dans le processus de développement de molécules d'intérêt. Dans les cas de cocristaux binaires, le composé qui interagit avec la molécule cible est appelé coformeur. De la même façon qu'avec un sel, le recours à la formation d'un cocrystal peut avoir différents objectifs tels que l'utilisation comme intermédiaire de fabrication d'ajouter un coformeur pour améliorer la purification ou la résolution chirale [1]. En effet la formation de cocristaux reprend plusieurs problèmes tels que l'amélioration de la biodisponibilité d'une molécule active [2], de sa stabilité [3] ou de ses propriétés mécaniques [4].

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de la thématique concernant la détermination des propriétés moléculaires d'un composé cocrystal (1/1) Nicotinamide et Chlorure-2-nitro-5-acide benzoïque à propriétés pharmaceutiques de formule chimique $C_7H_4ClNO_4 \cdot C_6H_6N_2O$ [5]. La molécule nicotinamide a fait l'objet de plusieurs études pour leur application potentielle dans le domaine de la médecine, la fabrication des médicaments, et dans le domaine de la pharmacologie en général.

En 1867, un chimiste allemand isola l'acide nicotinique à partir de la nicotine du tabac. Cependant, son importance nutritionnelle ne fut pas déterminée. Et durant les décennies qui suivirent, des milliers de personnes moururent d'une maladie directement reliée à une carence en vitamine B3 et en tryptophane; la pellagre. Cette maladie est fréquente dans les populations où le maïs est la base de l'alimentation. Le maïs, est pauvre en tryptophane, et le peu de niacine qu'il contient n'est pas assimilable par l'organisme [10]

La vitamine influe également sur la synthèse hormonale, le fonctionnement du système digestif ou encore sur la production des neurotransmetteurs. En outre, la vitamine B3 peut contribuer à retarder la survenue du diabète de type 1. [9]

Depuis l'avènement des diffractomètres automatiques et compris développements méthodologiques dans l'approche théoriques (ordinateurs puissants, logiciels de traitement des données, logiciels d'affinement et de la modélisation moléculaire), il est possible l'obtention de la répartition de la densité de charge le long des liaisons et des interactions électrostatiques dans le cocrystal.

Pour effectuer ce travail, nous allons procéder au calcul des grandeurs électrostatiques obtenues par diffraction X, en utilisant le logiciel « Mopro » [6,7] et aussi par le formalisme de la chimie quantique en utilisant de méthodes théoriques pour l'obtention des modèles qui peuvent prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires. Ces méthodes connues sous le nom « Modélisation Moléculaire » [8].

L'ensemble des calculs théoriques seront effectués par la méthode basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec la fonctionnelle hybride B3LYP en utilisant la base de calcul 6-311G (d, p).

Ce manuscrit est divisé en trois chapitres principaux, outre une introduction générale. Le premier chapitre donne une revue bibliographique sur le terme cocrystalisation et l'utilité d'un cocrystal dans le domaine pharmacologie et la description des approches expérimentales deuxième chapitre est consacré à l'analyse des propriétés structurales de la molécule en déterminant : les distances entre les atomes, les angles de valences et de torsion et aussi les longueurs des liaisons hydrogène du cocrystal. Et la description des propriétés électrostatiques fait l'objet du troisième chapitre. Cette description vaut la distribution de charge et la visualisation du potentiel électrostatique et aussi la détermination du moment dipolaire moléculaire avec l'affinement multipolaires sur des grandeurs électrostatiques obtenues par la diffraction des rayons X par MOPRO. et les résultats expérimentaux vont comparer avec celles trouvés par des calculs théoriques.

Nous clôturons par une conclusion générale et des perspectives.

Référence :

- [1]. Billot, P.; Hosek, P.; Perrin, M.-A. Efficient Purification of an Active Pharmaceutical Ingredient via Cocrystallization: From Thermodynamics to Scale-Up. *Org. Process Res. Dev.* , 17 (3), 505–511 (2013).
- [2] McNamara, D. P.; Childs, S. L.; Giordano, J.; Iarriccio, A.; Cassidy, J.; Shet, M. S.; Mannion, R.; O'Donnell, E.; Park, A. Use of a Glutaric Acid Cocrystal to Improve Oral Bioavailability of a Low Solubility API. *Pharm. Res.*, 23 (8), 29 (7), (2006)
- [3] Puigjaner, C.; Barbas, R.; Portell, A.; Valverde, I.; Vila, X.; Alcobé, X.; Font-Bardia, M.; Prohens, R. A cocrystal is the key intermediates for the production of a new polymorph of Vorinostat. *CrystEngComm*, 14 (2), 362–365 (2012).
- [4]. Chow, S. F.; Chen, M.; Shi, L.; Chow, A. H. L.; Sun, C. C. Simultaneously Improving the Mechanical Properties, Dissolution Performance, and Hygroscopicity of Ibuprofen and Flurbiprofen by Cocrystallization with Nicotinamide. *Pharm. Res.* (2012)
- [5] Keshab M. Bairagi,^a Priyanka Pal,^a Subhrajyoti Bhandary,^b Katharigatta N. Venugopala,^{c,d*} Deepak Choprab and Susanta K. Nayaka*
- [6]. Jelsch, C., Guillot, B., Lagoutte, A. & Lecomte, C., *J. Appl. Cryst.* 38, 38-54. *Advances in Proteins and Small Molecules. Charge Density Refinement Methods using software MoPro* (2005).
- [7]. Guillot B., Viry L., Guillot R., Lecomte C. & Jelsch C. *J. Applied Crystallography* 34, 214-223. *Refinement of proteins at subatomic resolution with MOPRO* (2001).
- [8]. B. Rai, *Molecular Modeling for the Design of Novel Performance Chemicals and Materials*, CRC Press, (2012).
- [9] Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Bis, J. A.; Zaworotko, M. J. Pharmaceutical co-crystals. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 95. (2006).
- [10] Friščić, T.; Jones, W. Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding. *Crystal Growth & Design.*; 9 (3): 1621-16 (2009)



----- *Chapitre* I

Etude bibliographique -----



I.1. Introduction :

La reproduction de cocristaux permet d'articuler les propriétés physico-chimiques de composés d'intérêt sans en modifier l'activité thérapeutique dans le domaine d'application dans l'industrie pharmaceutique,

Ces composés monophasés sont définis comme étant des structures comportant plusieurs espèces reliées entre elles par des liaisons faibles et neutres. Alors que la majorité des études de cocrystallisation sont centrées sur la production et la caractérisation de nouvelles phases.

I.2. Généralité sur la cocrystallisation :

La définition du cocrystal fait l'objet de débats approfondis tant au niveau chimique que juridique [1]. la définition la plus générale indique que « les cocristaux sont des solides qui sont des matériaux cristallins monophasés composé de deux ou plusieurs composés moléculaires et / ou ioniques différents généralement de manière stœchiométrique ratio » [2]. De cette manière, la définition comprend également comme cocristaux des composés tels que des solvates hydrates et certains complexes métalliques. Ceux-ci sont toutefois exclus en utilisant une définition plus étroite qui ajoute simplement à la précédente la ligne suivante « [...] qui ne sont ni solvates ni sels simples ». Les cocristaux sont préparés à partir de substances moléculaires solides et neutres dans la pièce température, donnant une structure cristalline homogène. Si l'une des deux molécules (c'est-à-dire, coformers) est un API, un cocrystal pharmaceutique est formé. Ils sont à l'état solide de formes avantageux qui améliorent les propriétés physico-chimiques des API, sans changer la pharmacologie du médicament, car sa structure n'est pas modifiée par les interactions intermoléculaires.

Les cocristaux représentent un moyen utile d'accorder les propriétés d'un cristal donné, en choisissant un coformeur qui formera des liaisons non covalentes spécifiques pour produire une architecture supramoléculaire artificielle. Par conséquent, cette méthode permet de modifier la biodisponibilité d'un médicament en modifier sa vitesse de dissolution, sa stabilité thermique et son hygroscopicité [3], qui sont nécessaires pour préserver le produit, la stabilité chimique (comme dans le cas des cocristaux d'explosifs) [4], ainsi que les propriétés mécaniques [5]. La cocrystallisation offre ainsi de nombreuses opportunités; le possible les

applications des cocristaux en font un grand intérêt pour la communauté scientifique et en particulier parmi ceux impliqués dans l'ingénierie du cristal.

Dans le cas des cocristaux pharmaceutiques, les coformeurs sont des substances définies comme GRAS (généralement Reconnu comme sûr) par la FDA, c'est-à-dire des composés inoffensifs destinés à la consommation humaine [6].

D'un certain point de vue, la cocrystallisation s'apparente à la salification: un groupe donneur d'hydrogène lien donne lieu à une interaction avec un groupe accepteur. La principale différence avec les sels est que la cocrystallisation n'entraîne pas de transfert de protons entre les deux fragments impliqués. Par conséquent, un sel et un cocrystal représentent les deux extrêmes d'un continuum d'entités supramoléculaires dans lequel le transfert de protons est plus ou moins efficace [6].

1.2.1. Application de la cocrystallisation dans l'industrie pharmaceutique (Médicaments) :

Une question clé concernant l'application pratique d'un cocrystal d'un API commercial est de savoir si le cocrystal est dans un certain sens, un mélange physique et pourrait donc entrer dans les lignes directrices actuelles, ou si le cocrystal doit être considéré comme une nouvelle entité chimique avec tous les tests de sécurité et toxicologiques des substances nécessaires [7].

La cocrystallisation est rapidement devenue une étape dans le processus de développement de molécules d'intérêt. Dans les cas de cocristaux binaires, le composé qui interagit avec la molécule cible est appelé coformeur. De la même façon qu'avec un sel, le recours à la formation d'un cocrystal peut avoir différents objectifs tels que l'utilisation comme intermédiaire de fabrication d'ajouter un coformeur pour améliorer la purification ou la résolution chirale [8]. En effet la formation de cocristaux reprend plusieurs problèmes tels que l'amélioration de la biodisponibilité d'une molécule active, de sa stabilité ou de ses propriétés mécaniques [9]. Parmi de nombreux brevets récents relatifs à des produits potentiels de cocristaux commerciaux, la possibilité de combiner deux ingrédients actifs dans un seul cocrystal est intéressant et a été revendiqué dans la cocrystallisation de la Quercitine (un flavonoïde d'origine végétale, utilisé comme complément nutritionnel et réputé pour offrir

certaines anti-cancer avec des agents antidiabétiques tels que la metformine ou le sulfonurée. La combinaison médicamenteuse a été suggérée pour avoir des propriétés physiques et une activité biologique distincte des propriétés individuelles des deux Composants[10]. Des recherches intéressantes ouvrant la voie à des applications de cocristaux dans la modification de médicaments une action pharmacologique a été signalée pour l'insuline, une hormone peptidique utilisée pour le traitement des patients diabétiques.

L'insuline a une biodisponibilité orale médiocre et est couramment injectée. L'insuline humaine a été cocrystallisée avec un analogue de l'insuline octanoyl-N-LysB29-insuline analogue lipophile, étroitement apparenté. Le lipophile la formulation a été conçue pour fournir un profil à libération lente compatible avec une insuline physiologique améliorée [11].

Donc l'objectif des cocristaux pharmaceutiques est d'avoir des propriétés qui diffèrent de celles attendues des API purs sans créer et / ou rompre les liaisons covalentes [12]. Parmi les premiers cocristaux pharmaceutiques rapportés figurent les sulfamides [13]. Le domaine des microcristaux pharmaceutiques s'est ainsi élargi sur la base des interactions entre les API et les formateurs de cocristaux. La formation de cocristaux pharmaceutiques peut également être pilotée par de multiples groupes fonctionnels sur l'API, ce qui introduit la possibilité de formes de cocristaux binaires, ternaires et d'ordre supérieur [14]. Néanmoins, l'ancien cocrystal est utilisé pour optimiser les propriétés de l'API, mais peut également être utilisé uniquement dans l'isolement et / ou la purification de l'API, comme la séparation d'énantiomères les uns des autres, ainsi que retiré avant la production du médicament [15].

C'est avec le raisonnement que les propriétés physiques des cocristaux pharmaceutiques pourraient finalement changer avec des quantités et des concentrations variables des composants individuels. L'une des propriétés les plus importantes à modifier en faisant varier les concentrations des composants est la solubilité [12]. Il a été démontré que si la stabilité des composants est inférieure au cocrystal formé entre eux, alors la solubilité du cocrystal sera inférieure à la combinaison pure des constituants individuels. Si la solubilité du cocrystal est plus faible, cela signifie qu'il existe une force motrice pour la cocrystallisation [16]. Encore plus important pour les applications pharmaceutiques est la capacité de modifier la stabilité à l'hydratation et la biodisponibilité de l'API avec formation de cocristaux, ce qui a d'énormes

implications sur le développement de médicaments. Le cocrystal peut augmenter ou diminuer des propriétés telles que le point de fusion et la stabilité à l'humidité relative par rapport à l'API pur et, par conséquent, doit être étudié au cas par cas pour son utilisation dans l'amélioration d'un produit pharmaceutique sur le marché.

I.3. Cocrystal : Nicotinamide et -2-chlorure -5-nitro acide benzoïque

I.3.1. Nicotinamide :

I.3.1-a. Généralité :

Également appelée vitamine B3 ou niacine, la vitamine PP joue (comme les vitamines B1 et B2) un rôle dans l'utilisation de l'énergie par l'organisme (métabolisme énergétique) au repos. L'organisme est capable de synthétiser la vitamine PP à partir du tryptophane. Elle est particulièrement présente dans la viande et le poisson. La vitamine PP est une vitamine hydrosoluble, composée de l'acide nicotinique (niacine) et de son amide, le nicotinamide (niacinamide).

La vitamine PP est donc partie prenante d'un grand nombre de fonctions. Elle permet notamment la dégradation et l'utilisation des protéines, des lipides et des glucides. Elle joue un rôle dans la formation des globules rouges, la circulation sanguine, le transport de l'oxygène aux cellules ainsi que dans le fonctionnement des systèmes digestif et nerveux.

Bien qu'elle soit synthétisée en infime quantité à partir de la niacine (acide essentiel est un dérivé de la pyridine, apparentée à la nicotine, mais, contrairement à cette dernière, elle n'est pas toxique. C'est une substance blanche et cristalline, hydrosoluble et très stable. Elle a été synthétisée. Son rôle principal dans l'organisme est lié à l'oxydation tissulaire), le nicotinamide provient majoritairement de l'alimentation humaine et participe à de nombreuses fonctions organiques et métaboliques. Elle est ainsi un rouage essentiel de la production énergétique puisqu'elle est impliquée dans la dégradation et la transformation des nutriments mais ce n'est pas là sa seule mission puisque le nicotinamide favorise également la formation des hématies, contribuant alors au transport de l'oxygène vers les cellules.

La vitamine influe également sur la synthèse hormonale, le fonctionnement du système digestif ou encore sur la production des neurotransmetteurs. En outre, la vitamine B3 peut contribuer à retarder la survenue du diabète de type 1. [17]

En 1867, un chimiste allemand isola l'acide nicotinique à partir de la nicotine du tabac. Cependant, son importance nutritionnelle ne fut pas déterminée. Et durant les décennies qui suivirent, des milliers de personnes moururent d'une maladie directement reliée à une carence en vitamine B3 et en tryptophane; la pellagre. Cette maladie est fréquente dans les populations où le maïs est la base de l'alimentation. Le maïs, est pauvre en tryptophane, et le peu de niacine qu'il contient n'est pas assimilable par l'organisme. [18]

La quantité souhaitable pour tout individu est de 20 mg par jour, un apport insuffisant de nicotinamide n'est pas toujours facile à dépister, car les symptômes engendrés restent, dans un premier temps, non caractéristiques : fatigue, affaiblissement physique, trouble du sommeil, maux de tête, trous de mémoire, difficultés digestives, douleurs abdominales, troubles de la concentration...

De nombreux aliments constituent d'excellentes sources de nicotinamide. Parmi les aliments qui affichent une teneur intéressante, on peut citer les noix, les légumes secs ou encore le foie. Mais on trouve également cette vitamine dans les viandes maigres, la volaille, le poisson ainsi que dans certaines céréales. [19]

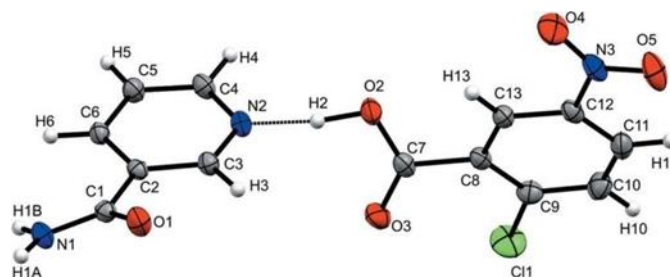


Figure I.1 : Cocrystal Nicotinamide et -2-chlorure -5-nitro acide benzoïque

I.3.2 Acide benzoïque :

Identification :

Nom UIPAC	acide benzoïque
Apparence	cristaux blancs
Synonymes	acide benzène carboxylique

Propriétés chimique :

Formule brute	$C_7H_6O_2$
Masse molaire	122,1213
PKa	4.2

Propriétés physique :

Température de fusion	122.35° C
Température d'ébullition	249.9° C
Masse volumique	1,3 g·cm ⁻³

Cristallographie

Group d'espace	P 2 ₁ /C
Paramètre de maille	a = 5.500 Å
	b = 5.128 Å
	c = 21.950 Å
	$\alpha = 90.00^\circ$
	$\beta = 97.37^\circ$
	$\gamma = 90.00^\circ$

I.4. Méthodes d'analyses et de calculs :

Les principales méthodes qui permettent de déterminer la géométrie tridimensionnelle d'une molécule sont les méthodes de diffraction des rayons X et les méthodes quantiques. Les informations que ces méthodes peuvent apporter concernant la structure moléculaire sont de deux sortes : qualitatives (forme générale et symétrie d'une molécule) et/ou quantitatives (positions relatives de tous les atomes dans une molécule, angles et longueurs de liaison et angles de torsion). Les méthodes de diffraction sont basées sur le phénomène de diffraction dans lequel une partie des radiations change de direction sans transfert d'énergie. Ces radiations peuvent être de nature électromagnétique rayons X ou corpusculaire (des petites particules rapides comme les électrons ou les neutrons). Il y a différentes techniques numériques de modélisation moléculaires dont les codes sont disponibles dans le monde académique ou commercial. Un exemple de ces méthodes, les méthodes de la chimie quantique, ces dernières permettent le calcul de la structure électronique de systèmes tels que les atomes, les molécules neutres, les ions, les surfaces de solides, etc. Des algorithmes de calculs très précis sont utilisés pour minimiser l'énergie totale en fonction des paramètres structuraux et pour prédire la structure la plus stable des composés étudiés [20].

I.4.1. Approche expérimentale (DRX) :

I.4.1-a. Interaction des rayons X-matière :

D'une manière générale, l'interaction entre des photons incidents et les électrons du matériau crée la diffusion des rayons X, et par des interférences destructives et constructives on a le phénomène de diffraction des rayons X. On note que, ce phénomène est une conséquence de la disposition ordonnée des atomes dans le cristal.

Par ailleurs, La diffraction des rayons X est une méthode expérimentale qui fournit des différents niveaux d'informations dépendant de la résolution des données. Cette dernière permet d'obtenir des informations structurales des composés à partir de la détermination de leur distribution électronique.

I.4.1-b. Principe de diffraction des rayons X par les cristaux (Loi de Bragg) :

D'un point de vue général, l'interaction entre un faisceau de rayons X et la matière provoque une vibration des électrons des atomes et donc ils se comportent comme étant des oscillateurs. Ainsi, ils émettent un rayonnement de même longueur d'onde dans l'espace environnant, de telles sortes que, les ondes diffusées donnent par interférences des pics de diffraction dans des directions bien déterminées [21].

Le faisceau des rayons X est diffracté par une famille de plans réticulaires (h, k, l), la réflexion de la lumière se fait sous un angle téta appelé angle de Bragg¹ (schéma I.2): où $P1$ et $P2$ deux plans réticulaires parallèles entre eux, d : étant la distance minimale entre $P1$ et $P2$. θ : l'angle d'incidence, les électrons supposés (en O et C) sous l'action du champ électromagnétique oscillant vont se mettre à vibrer.

Cette expression exprime **la loi de Bragg** où le faisceau diffracté fait un angle 2θ par rapport au faisceau incident et le plan en position de réflexion est bissecteur de l'angle entre le faisceau incident et celui diffracté.

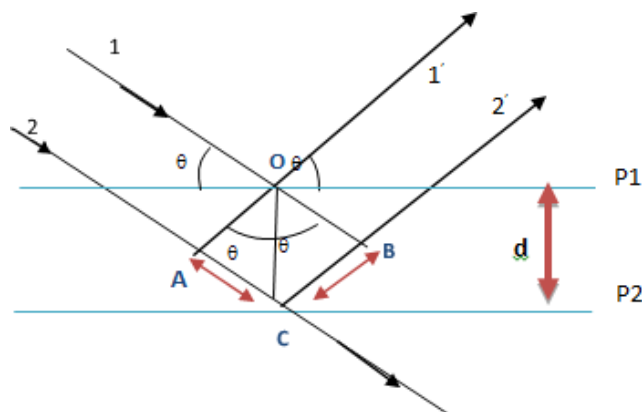


Figure. I.2. Loi de Bragg

¹ **William Henry Bragg** : (2 juillet 1862 à Wigton, Cumberland, Angleterre – 10 mars 1942 à Londres), est un physicien et un chimiste britannique Il partage avec son fils, William Lawrence Bragg, le prix Nobel de physique de 1915 « pour leurs travaux d'analyse des structures cristallines à l'aide des rayons X1 ». Ils découvrirent ensemble la loi de Bragg, qui interprète le processus de la diffraction des radiations sur un cristal.

Il est à signaler que, pour une direction particulière où les rayons 1' et 2' émergent avec l'angle θ , on aura un maximum d'intensité si les ondes sont en phase. De telle sorte que, la différence de marche entre 1, 1' et 2, 2' est égale à $2AC$ et donc la différence de marche est égale à un entier de longueur d'onde λ .

Soit : $2AC = n \cdot \lambda \frac{AC}{d} \quad \text{et} = \sin \theta \dots\dots\dots (\mathbf{I.1})$

Ou encore : $2 \cdot d \sin \theta = n \cdot \lambda \dots\dots\dots (\mathbf{I.2})$

I.4.1.c Diffraction des rayons X sur un monocristal (Méthode de Laue):

La Diffraction des Rayons X (DRX) sur monocristal est la technique de référence en cristallographie structurale. La connaissance de la structure moléculaire et cristalline est capitale pour tout ce qui concerne les problèmes de stéréochimie (chiralité, stéréoisomérisation ...), et d'une manière générale les relations structure-activité, et ces informations essentielles sont souvent impossibles à obtenir avec d'autres méthodes [23].

Cette technique repose sur l'enregistrement des intensités diffractées par un monocristal soumis à un rayonnement X et les informations obtenues permettent de déterminer la structure tridimensionnelle des molécules à la résolution atomique [24].

Elle s'applique aux monocristaux (ou gros grains). L'échantillon est fixe et les plans cristallins ont donc une orientation fixe par rapport au faisceau de rayons X incident. Le faisceau étant polychromatique, chaque plan cristallin (hkl) pouvant donner lieu à diffraction donnera un faisceau diffracté (**Figure I.3**). Cette méthode sert principalement à l'orientation cristallographique des monocristaux [25]

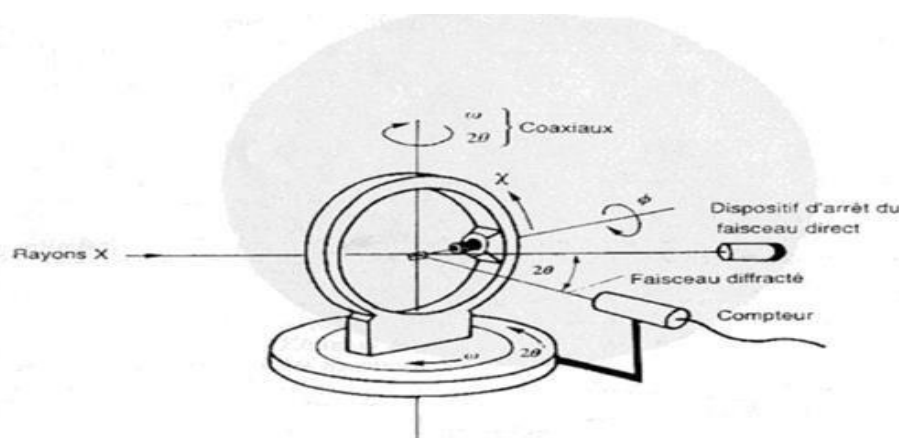


Figure I.3 : Diffraction des rayons x sur un monocristal méthode de laue²

² **Max von Laue** (9 octobre 1879 dans un faubourg de l'actuelle Coblenz, Allemagne - 24 avril 1960 à Berlin) était un physicien allemand. Il obtint le prix Nobel de physique de 1914 « pour sa découverte de la diffraction des rayons X par des cristaux ».

a. Choix d'un monocristal :

Après la genèse des cristaux, le choix du cristal convenable est crucial pour l'obtention des données d'analyse intéressantes. En général, le cristal idéal ne doit pas présenter de fractures, de maclages. Il doit avoir des faces bien définies, doit être le plus possible isotrope et sa taille doit légèrement être inférieure à la largeur du faisceau de rayon X utilisé. En effet, les cristaux de très petites tailles produisent des intensités de diffraction très faibles alors que les cristaux de grande taille peuvent entraîner des sérieux problèmes de facteur d'échelle ou des problèmes liés à une grande absorption, spécialement les cristaux contenant des atomes lourds.

b. Collecte des intensités de diffraction :

Pour déterminer convenablement la structure d'un composé, il faut effectuer une collecte suffisante d'intensité de rayons X diffractés à une résolution adéquate de manière à ce que le maximum de plans réticulaires du composé soit enregistré.

En général, cette collecte des données de diffraction est rapide permet d'apprécier la qualité du cristal, de déterminer de manière approximative les paramètres de maille et de déterminer ensuite les conditions optimales. Cette détermination approximative des paramètres de maille du composé analysé se fait à partir des pics de diffraction obtenus sur une vingtaine d'images collectées.

c. Traitement des intensités de diffraction :

Après la collecte complète des différents pics de diffraction, leur traitement permet de déterminer le groupe d'espace du composé analysé et d'estimer les valeurs précises des intensités des réflexions collectées et les variances qui leur sont associées. Ce traitement se fait en plusieurs étapes : l'indexation des pics de diffraction, leur intégration, la correction des intensités enregistrées et la moyennisation des données [26].

I.4.2 Approche théorique : La modélisation moléculaire

Avec le début du vingtième siècle, les lois de la mécanique classique mise en œuvre par Isaac Newton ne permettent plus de décrire le comportement de petites particules [27], telles que les électrons et les noyaux. La mécanique quantique est apparue, elle permet de calculer et de comprendre les propriétés physiques, chimiques de systèmes atomiques et moléculaires.

La chimie informatique bénéficie des avancées importantes en matière de puissances de calcul à coût modéré, de l'amélioration des algorithmes, et de la disponibilité de logiciels simples d'utilisation. Elle répond au besoin de l'interprétation des phénomènes et des expériences à un niveau microscopique. Il n'est donc pas étonnant qu'elle trouve des applications industrielles de plus en plus nombreuses dans des domaines variés.

La modélisation moléculaire repose sur une gamme d'outils permettant de traiter une problématique donnée à petite échelle pour aboutir à la création d'un modèle d'une échelle supérieure [28].

Les méthodes quantiques sont utilisées pour les systèmes de petites échelles. Elles englobent les méthodes dites ab-initio comme Hartree-Fock ou la théorie de la fonctionnelle de la densité. Elles n'utilisent pas de paramètres dépendant du système étudié. Les méthodes semi-empiriques quant à elles, nécessitent au préalable des données issues de l'expérience. Il est à noter que la taille des systèmes traités par les méthodes quantiques dépend fortement des ressources machines et dépasse ainsi rarement la centaine d'atomes [28]. La mécanique et la dynamique moléculaires, reposant sur un champ de forces, permettent de traiter des systèmes moléculaires 100000 fois plus importants que les méthodes quantiques. Les temps simulés par une dynamique moléculaire peuvent atteindre plusieurs dizaine de nanosecondes [29]. L'avantage principal de la mécanique moléculaire par rapport aux méthodes quantiques est la rapidité des calculs. Ceci est dû à la nature classique du traitement des interactions adopté par la mécanique moléculaire.

I.4.2.a Méthodes quantiques

Ces méthodes sont basées sur le calcul des orbitales moléculaires (OM). Leur complexité augmente rapidement avec le nombre d'électrons. Les principales variantes sont :

- **La méthode de Huckel :**

C'est la plus simple de toutes. Elle ne prend en compte que les électrons π et utilise des approximations assez draconiennes. Malgré cela, elle permet d'interpréter une grande part de la réactivité chimique.

- **Les méthodes de champ auto-cohérent**

Ces méthodes prennent en compte les électrons σ et reposent sur des calculs plus élaborés que la méthode de Hückel. On distingue deux variantes, suivant la manière dont les termes d'énergie électroniques sont calculés :

a. Les méthodes *ab initio*

Tous les termes énergétiques sont calculés, les temps de calcul étant alors très longs.

b. Les méthodes *semi-empirique*

Les termes énergétiques les plus difficiles à calculer sont estimés à partir de données expérimentales. Les temps de calcul sont considérablement raccourcis, mais la méthode est tributaire des composés qui ont servi à l'étalonner. Selon la nature des approximations utilisées, on distingue plusieurs variantes (MNDO, AM1,...). La plus récente est PM6 (logiciel MOPAC) [30].

- **Méthodes basées sur la fonctionnelle de la densité (DFT) :**

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité [31] est devenue, au fil des dernières décennies, un outil théorique qui a pris une place très importante parmi les méthodes utilisées pour la description et l'analyse des propriétés physiques et chimiques pour les systèmes complexes, particulièrement pour les systèmes contenant un grand nombre d'électrons [32]. La DFT est une reformulation du problème quantique à N corps et comme son nom l'indique, c'est une théorie qui utilise uniquement la densité électronique en tant que la fonction fondamentale au lieu de la fonction d'onde.

Afin de définir précisément les caractéristiques électroniques des atomes, nous avons besoin d'un jeu de fonctions permettant de définir le plus précisément possible les orbitales atomiques.

- **Orbitales gaussiennes :**

En chimie par modélisation numérique et physique moléculaire, orbitales gaussiennes (également connu sous le nom orbitales de type gaussien, GTO ou gaussiennes) sont des fonctions utilisées comme orbitales atomique dans le procédé de LCAO pour la représentation des orbitales électronique dans les molécules et de nombreuses propriétés :

- On peut en rester à une base minimale dans laquelle chaque orbitale atomique sera représentée par une GTO (Gaussien Type Orbital). Ainsi, nous ne retiendrons qu'une fonction de type s pour représenter l'orbitale 1s de l'hydrogène. Ce choix est loin d'être le meilleur du fait de la mauvaise représentation de la densité électronique à proximité et à grande distance du noyau.
- Définir des orbitales de type double ou triple zéta. Il s'agit ici de doubler (ou de tripler) le nombre de fonction initiale pour représenter les orbitales atomique. Ainsi, l'orbitale 1s de l'atome d'hydrogène sera représenté par deux fonctions gaussiennes possédant des valeurs de zéta différentes. Cette augmentation des fonctions permet de mieux représenter la densité électronique à courte et longue distance [33].
- Combiner linéairement les fonctions gaussiennes initiales (que l'on appellera les primitives : PGTO). Ces nouvelles fonctions sont définies alors comme des fonctions gaussiennes contractées (CGTO)

Quelques exemples de bases classiquement utilisées :

- **STO-3G** : 3 primitives gaussiennes vont être utilisées pour décrire une orbitale de type Slater. On pourrait utiliser plus de primitives mais le calcul serait plus long sans pour autant augmenter fortement la précision des résultats.
- **3-21G, 6-31G** : il s'agit là de base dénommée à valence splittée où seules les orbitales de valence seront doublées, triplées... Les chiffres 3 et 6 avant le – correspondent au nombre de primitives gaussiennes qui seront utilisées pour décrire les orbitales de cœur des atomes lourds (autres que l'hydrogène). Les chiffres 21 et 31 avant la lettre G correspondent au nombre de fonction de bases qui seront utilisées pour décrire les orbitales de valence ; il s'agit ici de double zéta : deux chiffres indiquant deux fonctions, un 311G indiquerait une base triple zéta.

Exemple du jeu de base 3-21G : les orbitales de cœurs sont représentées par une contraction de 3 primitives gaussiennes, les orbitales de valence sont représentées par un base double Zeta où l'une des orbitales découle de la contraction de deux gaussiennes et l'autre est une gaussienne simple [33].

Méthode Hartree-Fock :

Le modèle Hartree-Fock (HF), est basé sur le principe des variations et permet de déterminer les orbitales et les énergies associées d'un atome ou d'une molécule, en tenant compte de manière moyenne des interactions électrostatiques entre les électrons. Les méthodes numériques qui en découlent sont couramment utilisées en laboratoire dans les programmes de modélisation quantique. Ce modèle est ainsi au "cœur" des techniques de la chimie quantique moderne. Ce théorème permet d'exprimer les fonctions d'ondes polyélectroniques en termes de combinaison linéaire [31].

I.4.2.b. Mécanique moléculaire :

Cette technique calcule l'énergie des atomes (et non plus des électrons) au moyen d'approximations semi-classiques. La simplification considérable des calculs qui en résulte permet de travailler sur des molécules de grande taille, telles que les macromolécules biologiques (protéines, acides nucléiques), ou sur des systèmes comportant un grand nombre de molécules .a pour but de calculer l'énergie potentielle d'une molécule en fonction des coordonnées des atomes [34].

I.4.2.c. Dynamique moléculaire :

Cette technique a pour but de calculer les mouvements des molécules, le plus souvent à partir des énergies de la mécanique moléculaire, en appliquant les lois de la mécanique classique. Elle permet de simuler l'évolution des systèmes dans le temps [35].

I.4.2.d. Logiciels et programmes de calcul utilisés

Les outils numériques utilisés pour réaliser les calculs dans ce travail sont :

- ❖ logiciel Gaussien et GaussView.
- ❖ logiciel MOPRO
- ❖ logiciel HYPECHEM

1.4.2.i logiciel de calcul GAUSSIAN :

Le programme GAUSSIAN³, dans lequel sont implémentées plusieurs méthodes de calcul ab-initio, est aujourd'hui largement utilisé en chimie numérique et permet à partir d'un ordinateur standard d'effectuer des calculs sur des systèmes de plusieurs dizaines voire centaines d'atomes. Les modèles proposés par le programme sont caractérisés par leur polyvalence et peuvent être utilisés pour sonder les propriétés de différentes molécules. Ce logiciel nous permet d'accéder à un grand nombre de données.

Basé sur les lois fondamentales de la mécanique quantique, *Gaussian* vous permet de pronostiquer les énergies, structures moléculaire et fréquences de vibration de systèmes moléculaires complexes et d'anticiper leurs propriétés chimiques. Molécules et réactions peuvent être étudiées dans une gamme étendue de conditions non seulement pour des espèces stables ou des composés complexes mais également pour des composés impossibles à observer expérimentalement [36].

1.4.2.ii Logiciel de visualisation GaussView :

GaussView 6 est la dernière itération d'une interface graphique utilisée avec Gaussian. Il facilite la création de fichiers d'entrée gaussiens, permet à l'utilisateur d'exécuter des calculs gaussiens à partir d'une interface graphique sans avoir besoin d'utiliser une instruction de ligne de commande, et aide à l'interprétation de la sortie gaussienne (par exemple, vous pouvez l'utiliser pour tracer des propriétés, animer des vibrations, visualiser des spectres calculés, etc...) [36].

1.4.2.iii Logiciel (programme de calcul) MoPro :

MoPro est un ensemble de programmes ab-initio effectuant des calculs de structures électroniques moléculaires, conçus et mis en ligne par H.-J. Werner et P. J. Knowles [37].

L'accent est mis sur des calculs de grande précision : que ce soit pour des systèmes multi configurationnels, ou pour le traitement de la corrélation électronique à l'aide de méthodes telles que les clusters couplés (ou CCSD). Récemment développées, les méthodes

³ GAUSSIAN : Johann Carl Friedrich Gauss est un mathématicien, astronome et physicien allemand, (30 avril 1777 -23 février 1855)

explicitement corrélées (CCSD – F12) rapportent des résultats de meilleure précision avec des ensembles de base de petite taille, réduisant ainsi l'effort informatique pour les calculs de cette qualité par deux ordres de grandeur.

Grâce à l'utilisation de méthodes de corrélation électroniques locales, qui réduisent significativement l'augmentation du coût informatique avec la taille moléculaire, des calculs a-initio peuvent être exécutés pour des molécules beaucoup plus grandes qu'avec la plupart des autres programmes. Ces méthodes ont récemment été augmentées par des termes explicitement corrélés, qui réduisent fortement d'une part les erreurs de troncature d'ensemble de base, et d'autre part, les erreurs des approximations locales [38].

I.4.2.iii Développement de logiciel Mopro :

Mopro est un logiciel cristallographique et de modélisation moléculaire, extensivement décrit par Guillot et Jelsch, qui est dédié à :

- L'affinement de la structure et de la densité électronique à résolution subatomique (d 0,4-0,7 Å) en utilisant le modèle d'atome multipolaire.
- L'affinement de structures à résolution atomique (d 0,7 – 1,4 Å) en modélisant la densité électronique avec des atomes multipolaires transférés depuis la librairie.

Le domaine d'application inclut les molécules organiques et organométalliques, les cristaux de minéraux, les zéolithes, et les macromolécules biologiques (protéines ADN, ARN).

Le programme permet d'appliquer à la structure et à la densité de charge des Restrictions et de contraintes originales. MoPro inclut des fonctionnalités d'analyse de stéréochimie, de l'agitation thermique, des liaisons hydrogènes et des contacts de Vander Waals dans Fourier.

Le programme peut écrire en sortie des fichiers moléculaires en format CIF ou PDB en vue de publication ainsi que d'autres formats courants (xyz, SHELX). Différents formats de sortie sont également proposés lors du calcul des facteurs de structure, utilisés en aval pour calculer de carte de Fourier.

Un affinement automatique «AUTO REFI» a été implémenté, il permet maintenant, à un utilisateur novice, d'appliquer une stratégie standard d'affinement de la densité de charge d'une petite molécule. La commande gère la création automatique des fichiers de contraintes et de restrictions. Lors de l'affinement standardisé de la densité de charge, les multipolaires sont introduites progressivement tandis que les contraintes sont relâchées à la fin. Cette commande est également utile pour l'affinement d'un grand nombre de molécules pour la création de la librairie généralisée d'atomes multipolaires [39].

I.4.2.iii Fonctionnalités générales du logiciel :

- Affinement de la structure cristallographique et de la densité électronique à très haute résolution ($d=0.5$ Angstrom)
- Affinement de la structure cristallographique des petites molécules à résolution usuelle
- La densité électronique est alors modélisée avec un modèle d'atomes multipolaires, ce qui est plus précis que le modèle d'atomes sphériques et neutres. Il en résulte une meilleure estimation des coordonnées atomiques et facteurs de température, le facteur R est meilleur.
- Le logiciel comprend une banque de données ELMAM2 qui décrit la densité électronique des fonctions chimiques communes.

MoProSuite comprend :

- MoProGUI interface graphique du logiciel (langage JAVA) Import2Mopro, MoPro (affinement cristallographique) & VMoPro (visualisation des propriétés moléculaires)
- MoProViewer (visualisation des molécules et interface graphique)[40].

I.4.2.iv Logiciel HYPERCHEM:

HyperChem rassemble dans une même interface un ensemble d'outils dédiés à la modélisation moléculaire, qui est connu pour sa qualité, flexibilité, et facilité d'usage. C'est un logiciel qui vous permet de faire réellement de la modélisation : il possède plus de méthodes de calculs (mécanique moléculaire, semi empirique et ab- initio) pour que vous puissiez calculer plus de propriétés.

HyperChem est utilisé dans cette étude pour construire et optimiser les molécules , chaque molécule est enregistrée comme un fichier nommé "Hin" après l'optimisation.

Pour l'optimisation (stabilisation des structures des molécules par la minimisation de l'énergie potentielle) nous avons utilisés la méthode de mécanique moléculaire MM+ suivis par la méthode semi empirique AM1. On á 480 molécules pour l'étude, donc on obtient 480 fichiers Hin, en suite en calcul les descripteurs moléculaires pour chaque molécule á partir de ce fichier par le logiciel DRAGON [41].

Référence :

- [1]. C. Aakeröy, Is there any point in making co-crystals?, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* 71 387–391. doi:10.1107/S2052520615010872 (2015).
- [2]. S. Aitipamula, R. Banerjee, A.K. Bansal, K. Biradha, M.L. Cheney, A.R. Choudhury, G.R. Desiraju, A.G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P.P. Ghogale, S. Ghosh, P.K. Goswami, N.R. Goud, R.R.K.R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A.S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C.M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R.D. Rogers, T.N.G. Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C.C. Sun, J.A. Swift, R. Thaimattam, T.S. Thakur, R.K. Thaper, S.P. Thomas, S. Tothadi, V.R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D.R. Weyna, M.J. Zaworotko, *Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name?*, *Cryst. Growth Des.* 2147–2152. doi:10.1021/cg3002948 (2012).
- [3]. J. Lu, S. Rohani, Preparation and Characterization of Theophylline–Nicotinamide Cocrystal, *Org. Process Res. Dev.* 13 1269–1275. doi:10.1021/op900047r (2009).
- [4]. C.B. Aakeröy, T.K. Wijethunga, J. Desper, *Crystal Engineering of Energetic Materials: Cocrystals of Ethylenedinitramine (EDNA) with Modified Performance and Improved Chemical Stability*, *Chem.-Eur. J.* 21 11029–11037. doi:10.1002/chem.201501721 (2015).
- [5]. C.-T. Chen, S. Ghosh, C.M. Reddy, M.J. Buehler, Molecular mechanics of elastic and bendable caffeine co-crystals, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 16 13165–13171. doi:10.1039/C3CP55117B (2014).
- [6]. A. Roberts, L.A. Haighton, A hard look at FDA's review of GRAS notices, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 79 S124–S128. doi:10.1016/j.yrtph.2016.06.011 (2016).
- [7]. Friščić, T.; Jones, W. Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding. *Crystal Growth & Design.* 9 (3): 1621-1637 (2009).
- [8]. Billot, P.; Hosek, P.; Perrin, M.-A. Efficient Purification of an Active Pharmaceutical Ingredient via Cocrystallization: From Thermodynamics to Scale-Up. *Org. Process Res. Dev.* 17 (3), 505–511 (2013).
- [9]. Chow, S. F.; Chen, M.; Shi, L.; Chow, A. H. L.; Sun, C. C. Simultaneously Improving the Mechanical Properties, Dissolution Performance, and Hygroscopicity of Ibuprofen and Flurbiprofen by Cocrystallization with Nicotinamide. *Pharm. Res* (2012).
- [10]. Friščić, T.; Jones, W. Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding. *Crystal Growth & Design.* 9 (3): 1621-1637(2009).
- [11]. Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Bis, J. A.; Zaworotko, M. J. Pharmaceutical co-crystals. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 95(2006).
- [12]. Adivaraha, J. Understanding the Mechanisms, Thermodynamics and Kinetics of Cocrystallization to Control Phase Transformations (PDF) (dissertation). University of Michigan(2008).

- [13] Blagden, N.; Berry, D. J.; Parkin, A.; Javed, H.; Ibrahim, A.; Gavan, P. T.; De Matos, L. L.; Seaton, C. C. "Current directions in co-crystal growth". *New Journal of Chemistry*. 32 (10): 1659. Doi:10.1039/b803866j. Hdl:10454/4848(2008).
- [14]. Cheney, M. L.; Weyna, D. R.; Shan, N.; Hanna, M.; Wojtas, L.; Zaworotko, M. J. (2010). "Supramolecular Architectures of Meloxicam Carboxylic Acid Cocrystals, a Crystal Engineering Case Study". *Crystal Growth & Design*. 10 (10): 4401. Doi:10.1021/cg100514 "Explosives: A bigger bang". *The Economist*. Sep 15, (2012).
- [15]. Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Bis, J. A.; Zaworotko, M. J. "Pharmaceutical co-crystals". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 95 (3): 499–516. doi:10.1002/jps.20578. PMID 16444755(2006).
- [16]. Ter Horst, J. H.; Deij, M. A.; Cains, P. W. "Discovering New Co-Crystals". *Crystal Growth & Design*. 9 (3): 1531. Doi:10.1021/cg801200h (2009).
- [17]. The Natural Pharmacist (Ed). *Natural Products Encyclopedia, Herbs & Supplements - Vitamin B3*, ConsumerLab.com. [Consulté le 28 avril (2006)].
- [18]. Therapeutic Research Faculty (Ed). *Niacin and niacinamide, Natural Medicines Comprehensive Database*. [Consulté le 28 avril (2006)].
- [19]. Roberts AJ (Dir). *Nutraceuticals - The complete encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins and Healing Foods*, Perigee Books, États-Unis, (2001).
- [20]. Analyse de la densité électronique précise d'un composé organique à propriétés optiques non linéaires Thèse de doctorat préparé par benaissa hafida spécialité chimie des matériaux à l'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem(2019).
- [21]. Polymorphs, Salt, and Cocrystals: What's in a Name? S. Aitipamula, R. Banerjee, A. K. Bansal, K. Biradha, M. L. Cheney, A. R. Choudhury, G. R
- [23]. D. Harker & J. S. Kasper *Acta Cryst.* 1, 70(1948).
- [24]. J. Karle & H. Hauptman *Acta Cryst.* 3, 181(1950).
- [25]. F. M. Tao et Y. K. Pan, *Mol Phys.* 81, 507 (1994).
- [26]. DDOC_T_0243_KENFACK_TSOBNANG.pdf(2014).
- [27]. Ueno A., Yoshimura H., Saka R., Osa T.: Photocontrol of binding ability of capped cyclodextrin. *J. Am. Chem. Soc.* 101 2779-2780 (1979).
- [28]. B. Minisini, Modélisation et simulation moléculaire d'un matériau nanocomposite à base de polypropylène chargé de nanoparticules lamellaires, thèse de doctorat, Université du Maine, (2004).

- [29]. B. Rai, *Molecular Modeling for the Design of Novel Performance Chemicals and Materials*, CRC Press, (2012).
- [30]. perso/jean.debord/model/model.pdf
- [31]. R. M. Dreizler, E. K. U. Gross, *Density Functional Theory : An Approach to the Quantum Many-Body Problem*, Springer-Verlag, Berlin, (1990).
- [32]. R. G. Parr, W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, (1989).
- [33]. document word STO / GTO "Slater type orbital" / "Gaussian type orbital"
- [34]. H. Dugas, *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Chapitre 3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie*, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal, (1996).
- [35]. I. Soury-Lavergne Navizet, *Modélisation et analyse des propriétés mécaniques des protéines*, thèse de doctorat, Université Paris 6 Pierre & Marie Curie, (2004).
- [36]. <https://ritme.com/fr/logiciels/gaussian>
- [37]. « Meliad - Analyse par diffraction des rayons X » [archive], sur www.meliad-sas.com (consulté le 20 septembre 2019)
- [38]. C. Moller et M. S. Plesset, *Phys. Rev.* 46, 618 (1934)
- [39]. D. Consalvo, M. Drabbels, G. Berden, W. Leo Meerts, D. H. Parker et J. Reuss, *Chem. Phys.* 174, 267 *Atelier International sur l'analyse de la densité électronique* 23 (1993).
- [40]. Guillot B., Viry L., Guillot R., Lecomte C. & Jelsch C. J. *Applied Crystallography* 34, 214-223. *Refinement of proteins at subatomic resolution with MOPRO* (2001).
- [41]. Daan Frenkel, Berend Smit *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications*, ISBN 0-12-267370-0, (1996).



Chapitre II

Analyse structurale-----



II.1. Introduction :

La géométrie moléculaire ou structure moléculaire désigne l'arrangement des atomes dans une molécule. Elle détermine plusieurs propriétés d'une substance, dont sa réactivité, sa polarité, sa phase, sa couleur, son magnétisme et son activité biologique.

Les principales méthodes qui permettent de déterminer la géométrie d'une molécule sont les méthodes de diffractions et les méthodes spectroscopiques. Les informations que ces méthodes peuvent apporter concernant la structure moléculaire sont de deux sortes : qualitatives (forme générale et symétrie d'une molécule) et quantitatives (positions relatives de tous les atomes dans une molécule, angles et longueurs des liaisons et angles de torsion).

La détermination par le calcul de la structure d'une molécule s'est considérablement développée et a permis de mieux comprendre la théorie de la structure moléculaire. Il est en effet théoriquement possible de calculer toutes les propriétés d'une molécule à partir de la connaissance de sa composition et de la résolution de l'équation de Schrödinger pour cette molécule.

Ces méthodes déterminent la structure électronique et l'énergie d'une molécule pour un arrangement moléculaire donné des noyaux, les conformations pour laquelle l'énergie est minimale étant obtenues par modification de la position des atomes. [1]

Dans notre travail, nous avons effectuée des calculs d'optimisation de géométrie de la molécule (NIC - CNAB) Ces calculs son de différents degré de précision, il s'agit de calculs de type Ab-initio en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT/B3LYP) avec la base 6-311G. En utilisant le programme gaussian et MOPRO

La base utilisée dans le calcul est généralement bien adaptée pour les molécules organiques pouvant conduire à des prédictions très précises pour l'optimisation géométrique des angles, des longueurs des liaisons et aussi les déférents modes de vibrations.

II.2. Données Cristallographiques et condition expérimentales :

Le composé étudié est nommé nicotinamide et -2- chlorure -5- nitro acide benzoïque, dont la formule Chimique est $C_7H_4ClNO_4 \cdot C_6H_6N_2O$, sa masse volumique ρ étant de 1. 371 g/cm³ il se cristallise à la température 159.7 K.

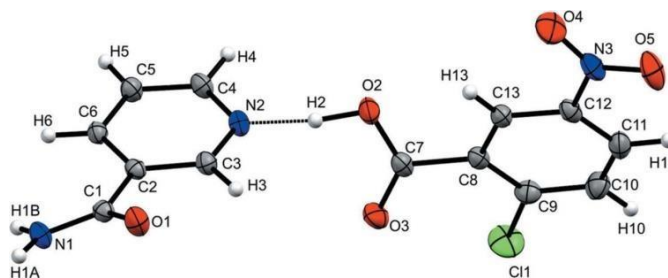


Figure II.1 : Structure géométrique d'un nicotinamide et -2- chlorure -5- nitro acide benzoïque.

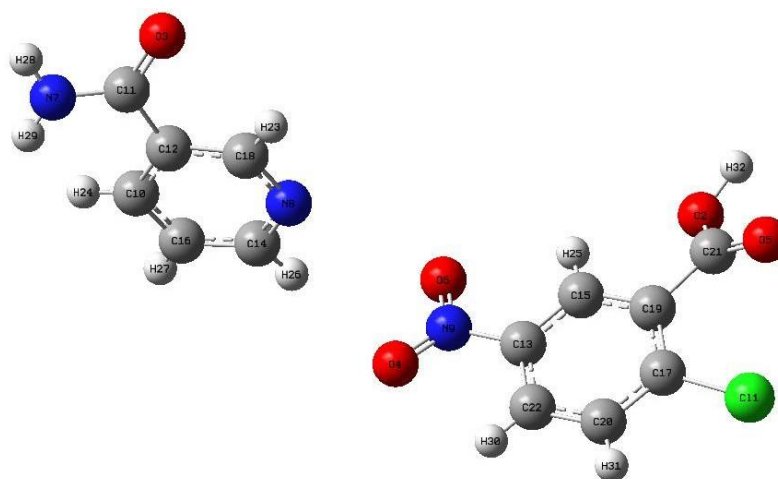


Figure II.2: Structure moléculaire optimisée par gauss view.

L'examen systématique du fichier des réflexions a révélé l'existence quatre conditions d'extinction systématique (annulation systématique d'une catégorie d'intensité de réflexion de Bragg) :

$$h k l : k+l= 2n$$

$$h 0 l : l =2n$$

$$0 k 0 : k =2n$$

$$0 0 l : l =2n$$

La première condition indique que les intensités des réflexions sont systématiquement nulles. C'est la condition d'extinction du réseau primitive et les autres conditions témoignent de l'existence d'un plan de glissement c .

Le groupe d'espace correspondant serait $P 2_1/c$, avec quatre positions générales :

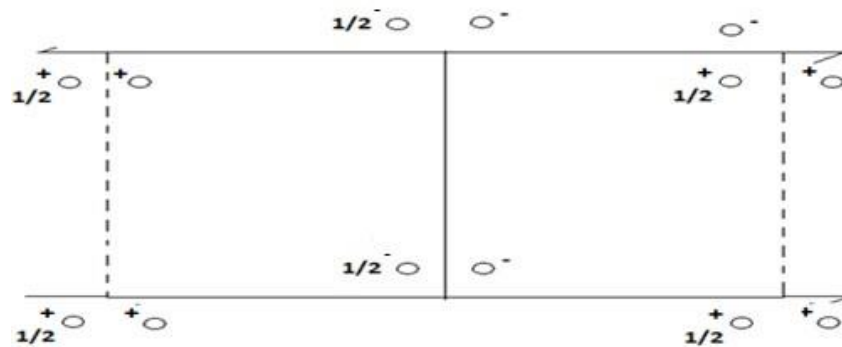


Figure II.3 : Diagrammes du groupe $P 2_1/c$

- Les positions équivalentes sont :
 X, Y, Z
 $-X, Y+1/2, -Z+1/2$
 $-X, -Y, -Z$
 $X, -Y-1/2, Z-1/2$

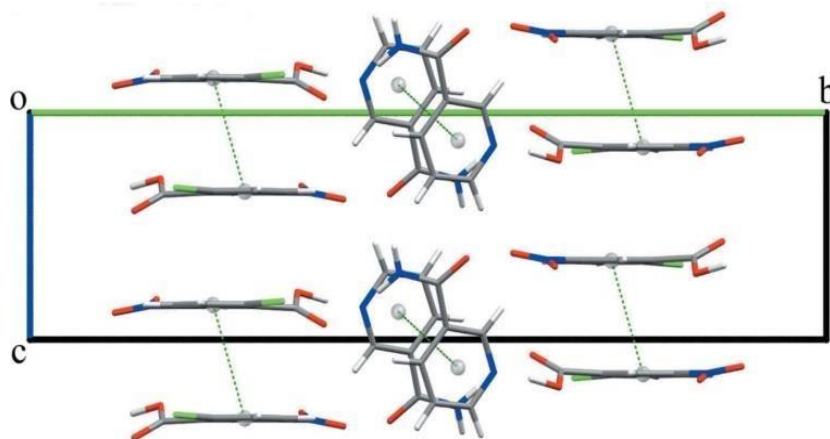


Figure II.4 : Empilement moléculaire de quatre molécules dans la maille élémentaire sur le long de l'axe cristallographie a .

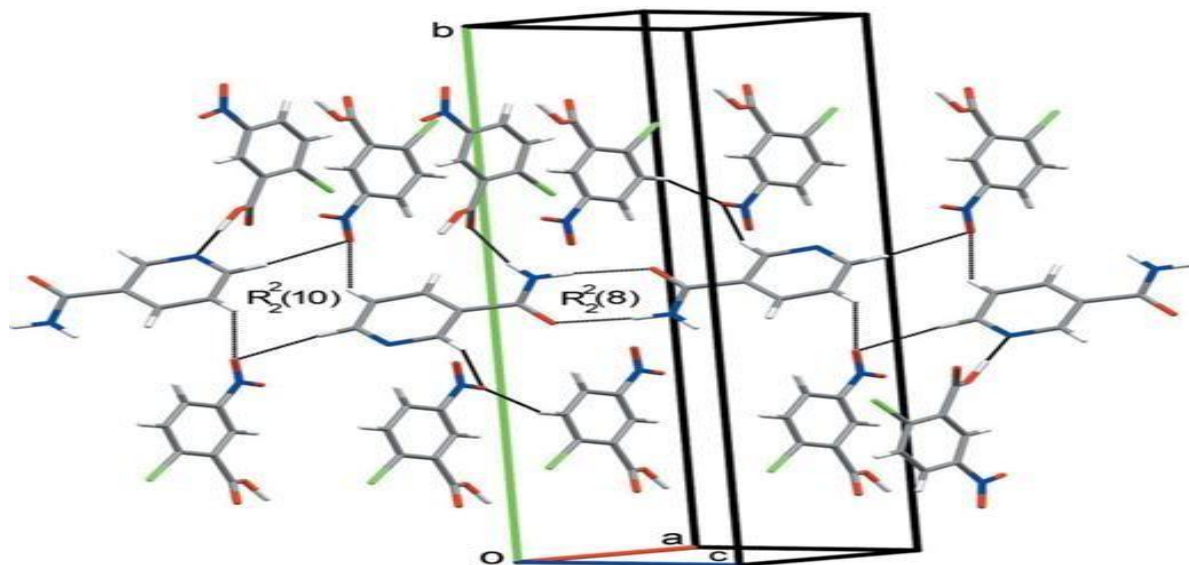


Figure II.5 : Empilement moléculaire de quatre molécules dans la maille élémentaire sur le long de l'axe cristallographie c

Les paramètres cristallographiques de la maille élémentaire et les conditions expérimentales sont représentées dans le tableau **II.1**

Tableau II.1 : Paramètres cristallographiques et conditions expérimentaux	
Paramètres cristallographiques	
La formule chimique	$C_7H_4ClNO_4 \cdot C_6H_6N_2O$
La masse moléculaire	323.69
Point de fusion	159.7 K
Système cristallin	Monoclinique
Réseau de bravais	Primitive
Group d'espace	$2_1/c$
Parameters de maille	$a = 7.4897 (5) \text{ \AA}$ $b = 26.3607 (1) \text{ \AA}$ $c = 7.0623(1) \text{ \AA}$ $\beta = 96.356 (1)^\circ$
La multiplicité	$Z = 4$
Dx (mg/cm ³)	1.551
Radiation	Mo $k\alpha$
Longueur d'onde (\AA)	$\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
Dimensions	$0.28 \times 0.22 \times 0.15 \text{ mm}$
Volume de la maille	$V = 1385.77 (4) \text{ \AA}^3$
Facteur de structure (hkl)	$F(000) = 664$
Conditions expérimentaux.	
Diffractomètre	BRUKER KAPPA APEXII DUO
Mode de balayage	θ
θ_{\max}	30.2° ,
θ_{\min}	1.6°
h min/ h max	$-10 \rightarrow 10$
k min/ k max	$-37 \rightarrow 37$
l min/ l max	$-9 \rightarrow 9$
Nombre de réflexions mesurées	29950
Nombre de réflexions utilisées	3316

II.3. Optimisation géométrique :

II.3.1. Paramètres positionnelles :

La résolution des structures conduit aux coordonnées des positions atomiques ; mais ce qui nous intéresse en tant que chimiste c'est la disposition des atomes les uns par rapport aux autres. Ainsi, décrit on la structure par les longueurs et angles des liaisons chimiques. Le cocrystal, objet de notre étude a été étudié par logiciel gaussian et ça surface gauss view

Les positions des atomes de la molécule sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau II.2 : Paramètres des positions atomiques du composé NIC-CNBA déterminé par le calcul théorique Ab- initio

Atomes	X	Y	Z
Cl	-6.3549224	-1.0860773	-0.7717597
O2	-4.3152676	2.8530936	0.5228667
O1	7.4059539	1.2314778	-1.6474515
O4	0.2887675	-1.4340829	0.7270275
O6	-6.2725383	1.8212047	-0.2706687
O3	-0.0444722	0.8748235	1.0562370
N1	8.2051849	0.1528746	0.3237320
N2	3.3992075	-0.2549244	-0.9823580
N3	-0.4607630	-0.3372291	0.7437990
C6	5.4040884	-0.2974861	1.1051789
C5	7.1632407	0.5350223	-0.6292879
C1	5.7477172	0.0924634	-0.2095208
C2	-1.9538906	-0.5092684	0.3609032
C3	3.1204868	-0.6393721	0.3289192
C7	-2.7905124	0.6180747	0.3806262
C8	4.0731366	-0.6666872	1.3705168
C9	-4.6308694	-0.8097695	-0.3223550
C4	4.7235078	0.1017754	-1.1901592
C10	-4.1595694	0.4865632	0.0355493
C11	-3.7749101	-1.9395973	-0.3390247
C12	-5.0656118	1.7337638	0.0571509
C13	-2.4199913	-1.7908400	0.0057823

II.3.2. Longueurs des liaisons chimiques :

Est appelée « liaison chimique » une interaction attractive entre des atomes. L'origine de cette attraction peut être électrostatique (liaison ionique, liaison hydrogène) ou quantique (liaison covalente, liaison métallique, liaison de Van der Waals). Le but est, à chaque fois, de minimiser les énergies.

Les liaisons chimiques peuvent être classées en fonction de leur énergie de liaison.

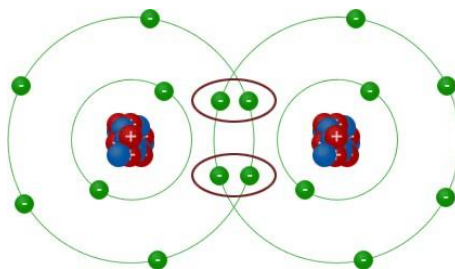


Figure II.6 : liaison chimique (doublée) entre deux atomes

Soient $\Delta X, \Delta Y, \Delta Z$ les différences de coordonnées d'un atome A et d'un atome B. D'après la figure ci-dessous; le calcul de la longueur de liaison se fait aisément en plaçant l'origine du réseau en A. AB sera le vecteur du réseau direct de coordonnées relatives $\Delta X, \Delta Y, \Delta Z$ et les coordonnées absolues $a \Delta X, b \Delta Y, c \Delta Z$

La longueur de la liaison AB est donnée par

$$AB^2 = a^2 (\Delta X)^2 + b^2 (\Delta Y)^2 + c^2 (\Delta Z)^2 + 2 ab \Delta X \Delta Y \cos \gamma + 2 bc \Delta Y \Delta Z \cos \alpha + 2 ca \Delta Z \Delta X \cos \beta$$

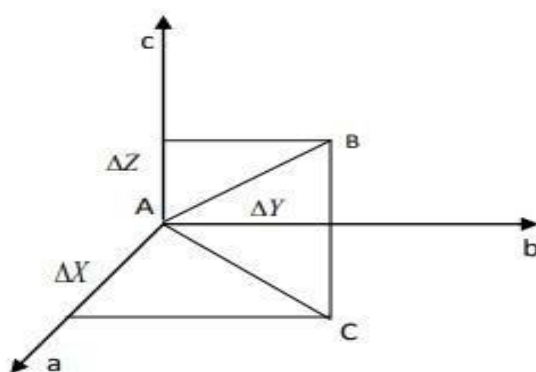


Figure II.7 : Distances interatomique

Les distances interatomiques sont regroupées dans le tableau **II.3**

Dans notre travail, nous avons déterminé les valeurs des distances interatomiques de la molécule en utilisant les méthodes théoriques à l'aide des logiciel de calcul gaussien : DFT /B3LYP (6311-G) et MOPRO.

Tableau II.3 : les longueurs des liaisons atomiques (Å°)

Atomes	Gaussain 6-311G/ B3LYP	Mopro
N1—C1	1.3688	1.3301
C1___ O1	1.2510	1.2403
C1___ C2	1.4941	1.4980
C2___ C3	1.4022	1.3910
C3— N2	1.3476	1.3382
N2— C4	1.3544	1.3431
C4— C5	1.3943	1.3763
C5— C6	1.3951	1.3891
C6— C2	1.4013	1.3921
O2— C7	1.3840	1.2990
C7— O3	1.2302	1.2213
C7— C8	1.4839	1.5061
C8— C9	1.4077	1.3982
C9— C1	1.8102	1.7240
C9— C10	1.3962	1.3920
C10___ C11	1.3890	1.3792
C11___ C12	1.3932	1.3821
C12___ N3	1.4602	1.4631
N3— O4	1.2679	1.2210
N3— O5	1.2637	1.2210
C12___ C13	1.3860	1.3773
C13___ C8	1.4058	1.3940

II.3.2. Les angles de valences :

Soient A, B, C trois sites atomiques dans la maille, le produit scalaire entre deux vecteurs \vec{AB} et \vec{AC} est donnée par :

$$\vec{AB} \cdot \vec{AC} = AB \cdot AC \cos \gamma$$

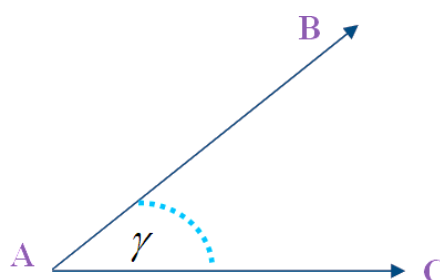
$$\vec{AB} \cdot \vec{AC} = a^2 \Delta x_B \Delta x_C + b^2 \Delta y_B \Delta y_C + c^2 \Delta z_B \Delta z_C$$

Avec :

Figure II.8. Représentation des angles de valences

$\Delta x_B, \Delta y_B, \Delta z_B$ sont les coordonnées de AB, $\Delta x_C, \Delta y_C, \Delta z_C$ sont les coordonnées de AC.

L'angle de valence $BAC = \gamma$ est donnée par :



$$\cos \gamma = \frac{a^2 \Delta x_B \Delta x_C + b^2 \Delta y \Delta y + c^2 \Delta z_B \Delta z_C}{AB AC}$$

Tableau II.4 : Valeurs des angles de valence (°) de NIC- CNAB obtenues par : Programme de calcul gaussian et Mopro

	B3LYP/6-311G	MOPRO
N1-C1-O1	121.31	123.25
O1-C1-C2	121.45	118.88
N1-C1-C2	117.22	117.87
C1-C2-C3	117.93	117.96
C2-C3-N2	123.09	122.20
C3-N2-C4	118.26	118.99
N2-C4-C5	122.45	122.26
C6-C2-C1	124.06	122.75
O3-C7-C8	127.29	122.60
O2-C7-C8	111.50	112.53
O2-C7-O3	121.19	124.84
C7-C8-C9	123.19	124.77
C8-C9-C1	122.97	121.80
C8-C9-C10	121.35	121.40
C9-C10-C11	120.31	120.05
C11-C12-N3	119.13	118.77
C12-N3-O5	117.98	117.95
C12-N3-O4	118.52	118.48
N3-C12-C13	119.02	118.27
C13-C8-C7	118.37	117.57
C13-C8-C9	117.69	119.77

Le tableau **II.4** rassemble les résultats des angles de valence obtenue par les calculs théorique avec les programmes de calcul Gaussian (DFT/ 6311-G) et MOPRO, nous remarquons que les résultats sont en bon accord.

II.3.3. Les angles de torsion :

Pour une séquence de quatre atomes A, B, C, D, l'angle de torsion φ (ABCD) est défini comme l'angle de rotation avec lequel un groupement moléculaire tourne autour d'une liaison chimique BC, A partir de cette définition :

$$\cos \alpha = \frac{(AB \cdot BC) \cdot (BC \cdot CD)}{(BC)^2 \cdot CD \sin \theta \cdot \sin \theta}$$

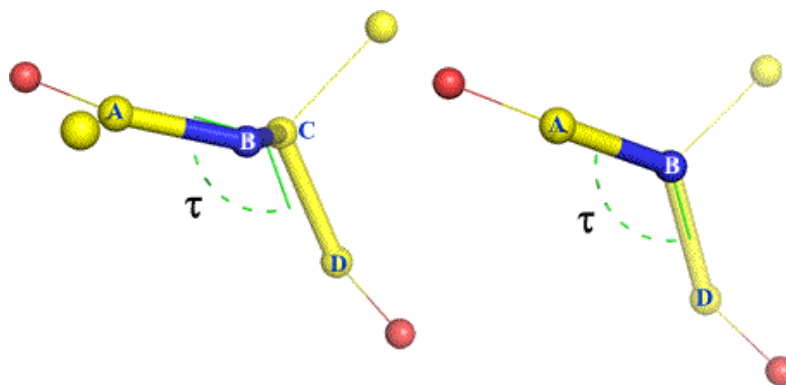


Figure II.9 : Schéma descriptif d'un angle de torsion.

Les valeurs des angles de torsion sont présentées dans le tableau II.5

Tableau II.5 rassemble les valeurs des angles de torsion de la molécule (NIC-CNAB)

Atomes	6-311G/B3LYP	MOPRO
O1- C1- C2- C6	-158.23	-154.00
N1- C1 -C2- C3	-159.29	-159.00
C1- C2- C3- N2	-179.69	-175.00
C2- C3- N2- C4	0.5585	2.0000
N2 -C4 -C5 -C6	-0.6993	1.0000
O2- C7- C8- C9	176.93	11.000
O3- C7- C8- C9	-0.0781	-32.371
C7- C8- C9- C1	-0.0826	-2.9429
C11- C12- N3- O4	179.82	177.81
C13- C12- N3- O5	175.27	-177.81
C10- C11- C12- N3	174.67	-177.94
C11- C10- C9- C1	179.39	179.24
C13- C8- C7- O3	-179.81	-178.75
C9- C8- C7- O2	179.97	146.99
N3- C12- C13- C8	179.89	149.48
C7- C8- C9- C10	-179.28	179.72

Tableau II.5 : rassemble les valeurs des angles de torsion obtenue par les calculs théorique à l'aide des logiciels GAUSSIAN et MOPRO en remarquons que les résultats sont en bon accord.

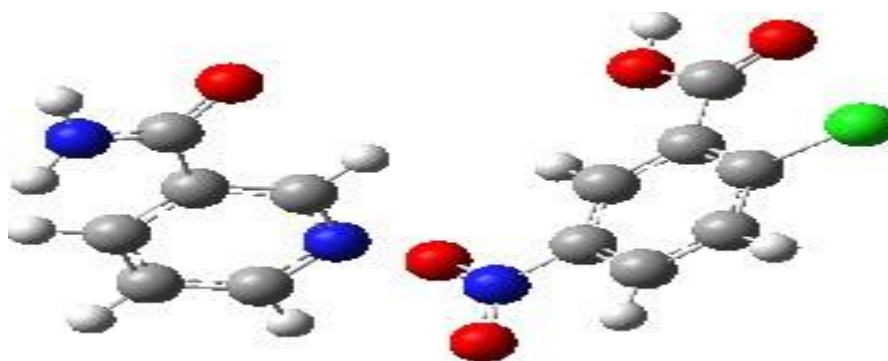


Figure II.8 : Structure de NIC-CNAB optimisé par la base 6-311G

II.4. Liaisons hydrogène :

La liaison hydrogène est une interaction entre deux atomes électronégatifs appelés donneur ; D et accepteur ; A, elle est donc définie par ; la distance entre les deux atomes qui forment la liaison covalente D-H de type σ , la longueur de l'interaction H...A et l'angle D-H...A.

L'interaction entre le groupe D-H et l'atome A est de type électrostatique. Le nuage électronique de l'hydrogène est attiré par l'atome donneur qui est relativement plus électronégatif que l'atome d'hydrogène créant ainsi une charge partielle positive sur l'hydrogène. Cette charge positive est attirée par la charge partielle négative portée par l'atome accepteur donnant ainsi naissance à une interaction désignée par pont hydrogène [3].



Figure II.10 : Liaison d'hydrogène

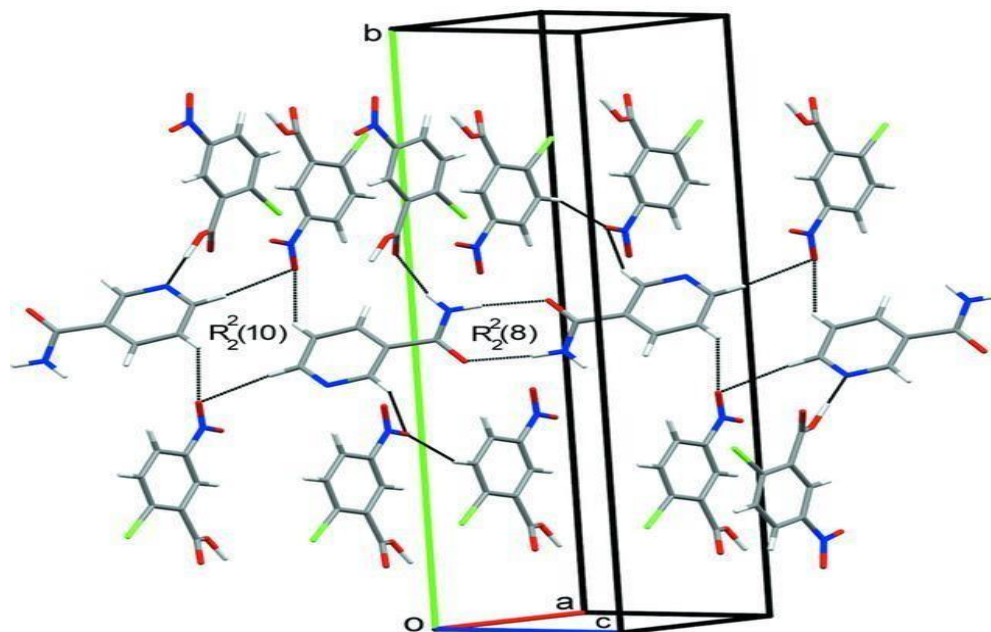


Figure II.10 : Liaisons hydrogène dans le composé du titre montrant la formation de dimères par les interactions N-H₂...O et la formation de tétramère par les interactions C-H₂...O

Les interactions intermoléculaires et intermoléculaires possibles par les liaisons hydrogène pour notre composé sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau II.6 : Liaisons hydrogène entre les sites donneurs et les sites accepteurs

<i>D---H...A</i>	<i>D—H</i>	<i>H...A</i>	<i>D—H...A</i>
N1—H1A...O1	0.90	2.005	171.4
N1—H1B...O3	0.873	2.116	166.6
O2—H2...N2	1.07	1.49	172
C3—H3...O4	0.986	2.516	158.2
C4—H4...O5	0.979	2.442	149.9
C5—H5...O5	0.956	2.450	124.0
C6—H6...O3	0.959	2.608	147.0
C10—H10...O4	0.955	2.599	157.6

II.5. Analyse vibrationnel de la molécule :

La modélisation moléculaire permet aussi à étudier les mouvements des atomes dans la molécule. La spectrométrie d'absorption infrarouge (IR) a été utilisée pour l'étude des modes de vibration de notre molécule. Ils reposent sur le principe de l'interaction matière-rayonnement.

D'une façon générale, les modes de vibration actifs en spectrométrie infrarouge correspondent aux mouvements atomiques mettant en jeu une variation du moment dipolaire par rapport aux coordonnées normales de vibration.

II.5.1. Notion générale

La lumière infrarouge est un rayonnement électromagnétique ; il possède donc ses propriétés fondamentales : propagation, réflexion, réfraction, interférences, diffraction, diffusion, polarisation... Ces radiations localisées au-delà des longueurs d'onde dans le rouge sont situées entre la région du spectre visible et des ondes hertziennes.

Le domaine infrarouge s'étend de 0,8 μm à 1000 μm . Il est divisé en 3 catégories, le proche infrarouge (0,8 à 2,5 μm soit 14000-4000 cm^{-1}), le moyen infrarouge (2,5 à 25 μm soit 4000-400 cm^{-1}) et le lointain infrarouge (25 à 1000 μm soit 400-200 cm^{-1}).

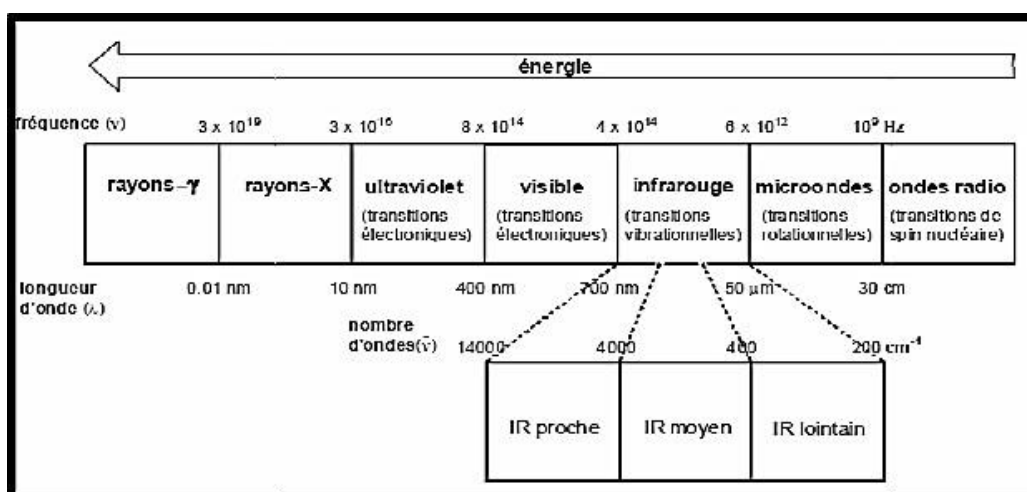


Figure II.11 : Le spectre électromagnétique

La spectroscopie d'absorption infrarouge est une technique d'analyse structurale fonctionnelle basée sur l'analyse vibrationnelle des liaisons, elle est utile pour déterminer les types de liaisons (**groupement fonctionnels**) présentes dans une molécule. Cependant, dans la plupart des cas, on travaille dans la région « **infrarouge moyen** » c'est-à-dire entre 4000 et 400 cm^{-1} . De plus, son utilisation est simple.

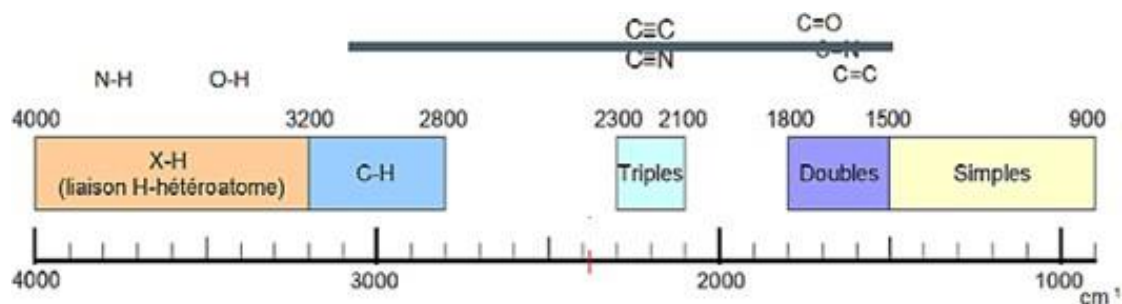


Figure II.12: Aperçu des longueurs d'ondes d'absorption pour les molécules organiques.

II.5.2- Modes de vibrations moléculaires

Les vibrations moléculaires dépendent de la géométrie de la molécule, des atomes qui la composent et de la nature des liaisons entre les atomes. Une vibration moléculaire se produit lorsque les atomes d'une molécule sont dans un mouvement périodique pendant que la molécule dans son ensemble subit un mouvement de translation et de rotation. La fréquence du mouvement périodique est appelée fréquence de vibration. Une vibration est un mouvement oscillatoire, donc on peut modéliser la molécule comme un ensemble d'oscillateurs liés les uns aux autres. Tous les atomes de la molécule vibrent avec une fréquence autour de leur position d'équilibre. Chacune de ces vibrations est appelée mode normal de vibration. On sait qu'une molécule non linéaire possède N atomes, elle a donc $3N$ degrés de liberté, 3 correspond à la translation de la molécule et 3 à sa rotation autour de son centre d'inertie. Il y a donc $3N-6$ modes normaux de vibration soit $3N-6$ fréquences de vibration possible (au maximum), alors qu'une molécule linéaire n'en possède que $3N-5$, puisque la rotation autour de son axe moléculaire ne peut être observée.

Les modes normaux des molécules poly-atomiques sont indépendants les uns des autres, chacun d'entre eux impliquant des vibrations simultanées des différentes parties de la molécule. Les vibrations simples peuvent être classées en deux grands groupes : les vibrations d'élongation (stretching) et les vibrations de déformation (bending) [2].

II.5.3. Interprétation vibrationnel sur le Cocrystal nicotinamide et -2- chlorure -5- nitro acide benzoïque :

Dans notre travail, nous avons utilisé les calculs théoriques pour interpréter la variation de l'intensité de la bande de vibration en fonction de la fréquence et déterminer la nature du mode de vibration sur le long des liaisons de la molécule. La figure II.11 représente le spectre de IR déterminé par la méthode DFT à la base 6-311G. En parallèle à ce travail d'optimisation géométrique par les

calculs théoriques de la molécule étudiée, nous avons mené une étude spectroscopique. Cette technique fournit des informations sur les groupements fonctionnels d'une molécule.

Les calculs du spectre IR théorique a été effectué à l'aide du programme Gaussian 09. La structure présente 90 modes normaux de vibrations ($3N-6$).

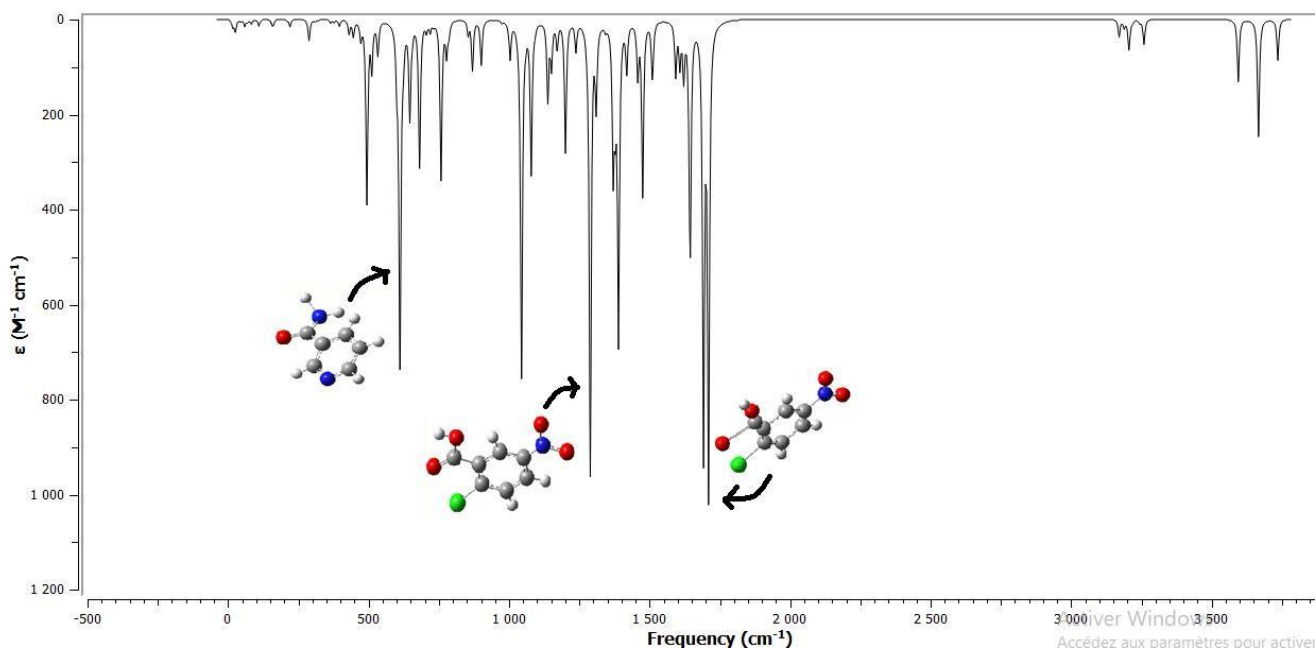


Figure II.13: Spectre IR de la molécule NIC- CNAB

Nous avons utilisés la méthode DFT à la base de 6-311G pour représenter le spectre de l'infrarouge (Figure II.13 pour interpréter la variation de l'intensité de la bande de vibration en fonction de la fréquence et déterminer la nature de mode de vibration sur le long des liaisons de la molécule.

Le composé étudié (NIC-CNAB) présente en infrarouge des bandes principales caractéristiques à 3666, 1709, 1389, 1288, 1041, et 612 cm^{-1} . La bande de vibration remarquée à 3666 cm^{-1} correspond à l'élongation O-H, La bande de vibration notée à 1709 cm^{-1} caractérise le groupement carbonyle C=O une élongation symétrique qui n'entraîne aucune déformation à la molécule, la bande de vibration d'élongation asymétrique située à 1389 cm^{-1} est attribué à la fonction imine C=N, une déformation de la molécule après un allongement attribué à la fonction N=O de la bande de vibration remarqué à 1288 cm^{-1} et les fréquences mesurées à 1041 cm^{-1} et 612 cm^{-1} sont attribuées à la fonction N-C-C et N-H respectivement.

II.6. Conclusion :

Dans ce chapitre, l'étude théorique a été réalisée sur des cristaux moléculaires organiques ceci en traitant les données de la modélisation moléculaire tout en utilisant le logiciel de calcul GAUSSIAN 09.

Nous avons effectué une analyse structurale pour déterminer les paramètres géométriques en fonction des modèles utilisés tels que DFT avec la base 6-311G et aussi nous avons effectué une analyse vibrationnelle sur la molécule pour avoir les différents modes de vibration. Les grandeurs électrostatiques obtenus par la DRX seront utilisés ultérieurement dans le troisième chapitre pour visualiser la distribution électronique.

Reference :

- [1]. Analyse de la densité électronique précise d'un composé organique à propriétés optiques non linéaires Thèse de doctorat préparé par benaissa hafida spécialité chimie des matériaux à l'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem(2019).
- [2]. R.M.Silverstein, G.C.Basler, T.C.Morill, identification spectrométrique de composés organiques, éditeur WILEY & SONS (1991).
- [3]. l'étude structurale par diffraction des rayons x et établissement des graphes du modèle des liaisons hydrogène de nouveaux composés sujet mémoire préparé par abdellatif benseguini(2015).



Chapitre III

Propriétés électrostatique -----



III.1. Introduction :

D'une façon générale, la détermination de la densité électronique est nécessaire pour comprendre les propriétés physiques et chimiques des solides et des molécules qui les constituent. Ainsi que, la détermination de leur distribution apparaît par conséquent potentiellement plus utile pour la compréhension des structures électroniques des matériaux.

D'après ce qui précède, nous avons constatés que la détermination de la densité électronique permet d'attester la qualité des données expérimentales et du modèle utilisé pour l'affinement. Afin de donner une description quantitative des atomes, des liaisons, de la structure électronique, de la réactivité chimique et des interactions entre les sites électrophiles et nucléophile des couches externe des atomes impliqués dans les interactions intermoléculaire. et pour effectuer cette étude, nous avons utilisé le programme MOPRO suite version 0.8 et dans le cadre de comparaison nous allons utiliser les résultats de calculs théoriques du logiciel GAUSSIAN.

III.2. Affinement multipolaires :

III.2.2. Fonction de mise à distance neutron des atomes d'hydrogène :

Dans le cas de données à haute résolution, la densité électronique de liaison entre les atomes lourds et les atomes d'hydrogène liés devient visible. Avec une structure affinée contre des données de diffraction des rayons X, il est donc nécessaire d'allonger artificiellement la distance X-H conformément aux distances moyennes déterminées par la diffraction des neutrons de façon à placer effectivement la densité électronique éventuellement visible sur la liaison interatomique. Il est possible d'utiliser des restrictions pour allonger les distances X-H, mais une restriction de distance imposant les distances neutrons est insuffisante, d'autant plus si la densité électronique est faiblement définie.

III.3. Charges nettes atomiques :

Le calcul des charges atomiques joue un rôle important dans les applications expérimentales et théoriques des systèmes moléculaires en raison de l'effet des charges atomiques sur le moment dipolaire, la polarisabilité, la structure électronique et plusieurs d'autres propriétés des systèmes moléculaires. La distribution des charges sur les atomes suggèrent la formation des paires donneur et accepteur impliquant le transfert de charge dans la molécule d'un cocrystal.

Les coefficients de la population de valence P_v obtenus par DRX ont été employés pour estimer les charges partielles sur les différents atomes selon l'équation :

$$q = N - P_v$$

Où N est le nombre d'électrons de valence de l'atome neutre et isolé et Cette définition de la charge est un moyen d'accéder à la charge nette atomique.

Les charges nettes atomiques obtenues par la méthode expérimentale utilisant le modèle multipolaire sont comparées à celles obtenues à partir des calculs théoriques. Des calculs DFT ont été effectués par la méthode 6-311G en utilisant le programme Gaussian. Les résultats obtenus à la fois par la théorie et les méthodes expérimentales sont résumés dans le tableau III.1

Les atomes d'azote et d'oxygène portent toutes des charges négatives, ce qui est en accord avec leur nature électronégative. Tous les atomes d'hydrogène $C_{sp^2}-H$ sont positifs. De même, les atomes d'hydrogène $C_{sp^3}-H$ sont positivement chargés comme cela pouvait être attendu. Les charges q_{mult} des atomes de carbone montrent une large gamme de valeurs (allant de -0,06 (e) à +0,06(e)) (Tableau III.1) et semblent être reliées à la nature des atomes auxquels ils sont liés. Néanmoins, les charges q_{mult} des atomes de carbone sont plus contrastées. Le signe et l'amplitude des charges q_{mult} sont généralement en accord avec le transfert de charges attendu, compte tenu l'électronégativité des atomes voisin.

Tableau III.1: Les charges nettes atomiques de la molécule optimisé au niveau de Calcul B3LYP/6-311G

ATOME	DRX	B3LYP/6-311G	ATOME	DRX	B3LYP/6-311G
H1A	0.254	0.343	O2	-0.090	-0.584
H1B	0.254	0.331	C7	-0.098	0.500
N1	-0.153	-0.776	O3	-0.143	-0.331
C1	-0.986	0.514	C8	-0.037	-0.098
O1	-0.240	-0.404	C9	-0.037	-0.238
C2	-0.024	-0.234	Cl	-1.895	0.083
C3	-0.123	0.062	C10	-0.037	0.092
H3	0.158	-0.809	H10	0.097	0.198
N2	-0.111	-0.386	C11	0.223	0.044
C4	-0.123	0.031	H11	0.097	0.213
H4	0.158	0.204	C12	0.193	0.300
C5	-0.037	-0.234	N3	-0.253	0.013
H5	0.097	0.169	O4	-0.090	-0.261
C6	-0.037	-0.003	O5	-0.090	-0.277
H6	0.097	0.169	C13	-0.037	-0.02
H2	0.203	0.404	H13	0.097	0.242

III.4. Densité électronique de déformation :

La densité électronique est une observable déterminée par la diffraction des rayons X par les électrons sur des systèmes cristallins. L'amplitude des ondes réfractées dépend directement de la densité électronique car ce sont les électrons qui produisent le phénomène de diffraction.

Dans cette définition, le modèle de déformation introduit la convolution de la densité électronique avec l'agitation thermique. Les informations obtenues par les cartes de déformation sont un premier test de validité du modèle utilisé pour décrire la densité électronique de la molécule tel que le modèle multipolaire.

III.4.1. Densité de déformation sur le long des liaisons de la molécule :

Les figures III.1- III.2 représentent les cartes de la répartition de densité électronique dans les différents fragments sur le long des liaisons de la molécule de nicotinamide avec acide 2-chloro-5-nitrobenzoïque. Nous observons que les répartitions de densité électronique sont quasiment centrées au milieu des liaisons chimiques. Les différents pics de densité sont bien localisés sur les liaisons chimiques de la molécule cocrystal. Ceci témoigne de la qualité des données enregistrées par la méthode de la diffraction des rayons X et la performance du modèle d'affinement utilisé pour ce cocrystal.

La figure III.1 illustre la carte de la distribution de la densité électronique sur le long des liaisons du plan construit par les atomes C7, C12, N3 et O2 (la molécule nicotinamide NIC). Nous remarquons que les différents pics de densité sont bien localisés sur les liaisons chimiques entre les atomes O4-H2, O4-N3 et N2-H2 de la molécule, et la liaison hydrogène qu'elle est créée par H4 et O5 est d'une interaction intramoléculaire qui construit un pot entre les deux fragments du cocrystal. Ceci témoigne de la qualité des données enregistrées et la performance du modèle utilisé sont bien affinés.

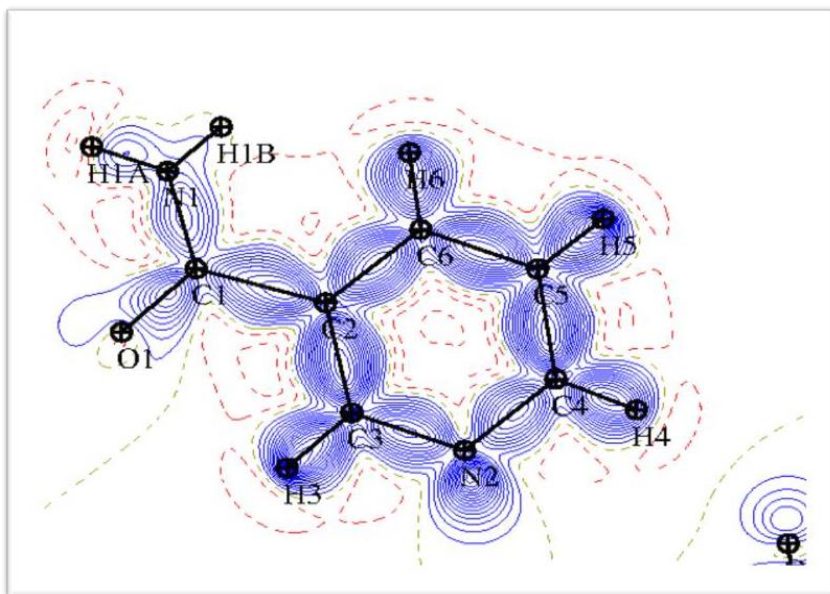


Figure III.1. Densité de déformation électronique dans le groupe d'atomes C4, C4, N2 et H6. Pas de contours = $0.05 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

La carte de densité électronique du plan constitué par les atomes du groupe Acide 2-chloro-5-nitrobenzoïque (CNBA) est représentée dans la figure III.2. Nous remarquons que les maxima des pics de la densité sont bien centrés sur les liaisons entre les atomes.

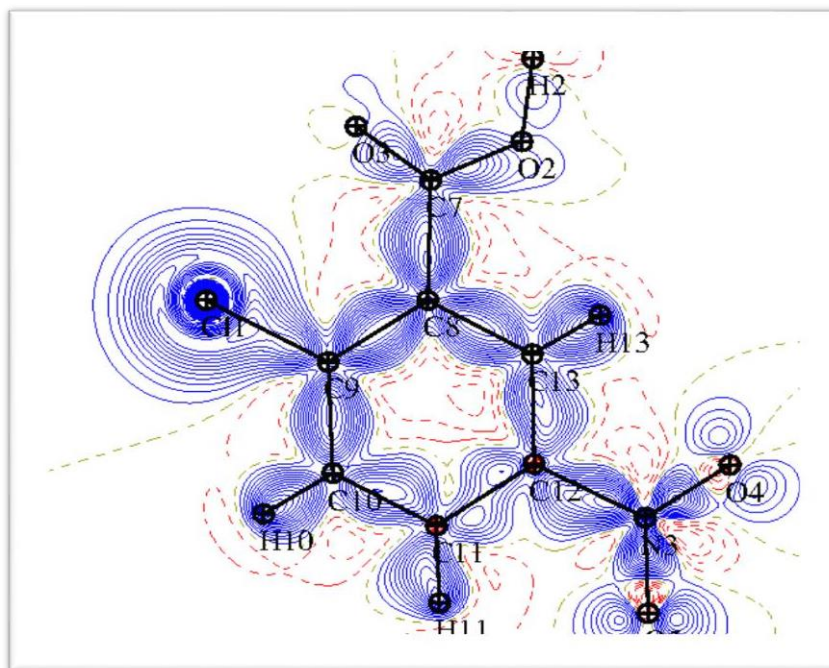


Figure III.2: Densité de déformation électronique de l'acide dans le groupe des atomes C7, N3, C12. La déformation est dans un plan (X, Y).

III.5. Le potentiel électrostatique :

D'une manière générale, le Potentiel électrostatique moléculaire (PEM) est considéré comme prédictif de la réactivité chimique et il permet de décrire les interactions intermoléculaires. Il existe des régions de potentiel négatif (nucléophiles) et l'autre de potentiel positif (électrophiles) qui sont l'origine de réactions chimiques.

Une façon courante pour visualiser la distribution de charge dans une molécule est de cartographier le potentiel électrostatique sous la forme d'un tracé de contour à deux dimensions ou du potentiel électrostatique moléculaire de surface (MEP) à trois dimension.

Le potentiel de la molécule nicotinamide et -2- chlorure -5- nitro acide benzoïque a été obtenu par des méthodes de calcul théorique DFT(B3LYP/6-311G) en utilisant le programme Gauss view .

La distribution de potentiel électrostatique montre que les régions de groupe C-H sont électropositifs tandis que les régions de potentiel électrostatique négatif sont situés autour de groupe hydroxyle OH et les régions de groupe C-N et C=N, donc ces propriétés éclaire bien le comportement des groupements donneur et accepteur en plus elles confirment la nature du transfert de charge intramoléculaire et l'orientation du moment dipolaire moléculaire.

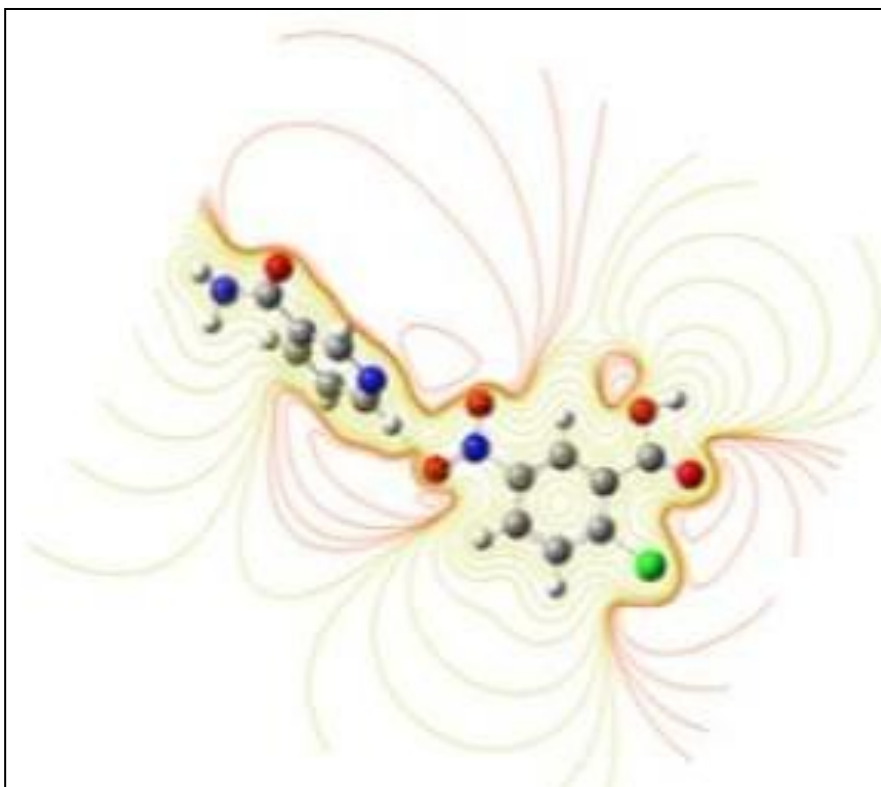


Figure III.3 : Potentiel électrostatique sous la forme d'un tracé de contour à deux dimensions.

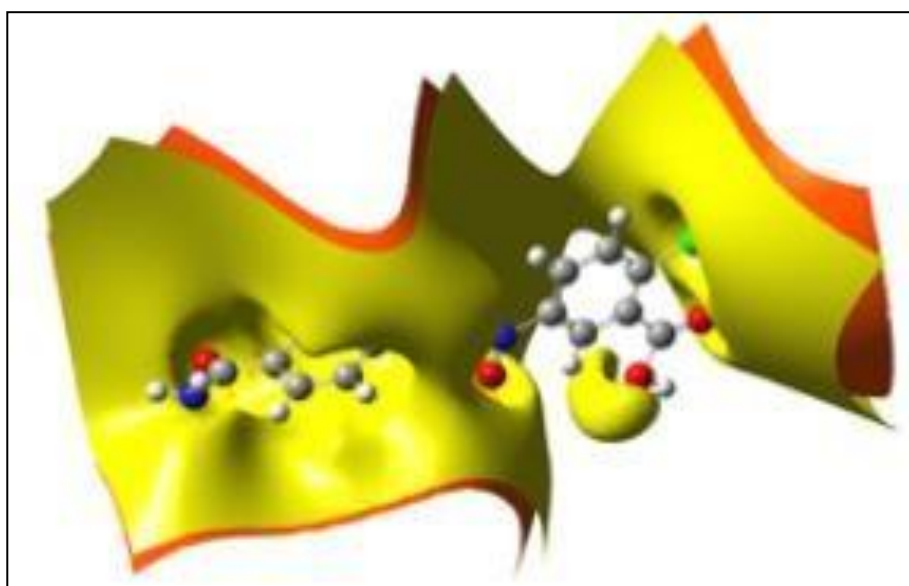


Figure III.4: Distribution du potentiel électrostatique de surface (MEP).

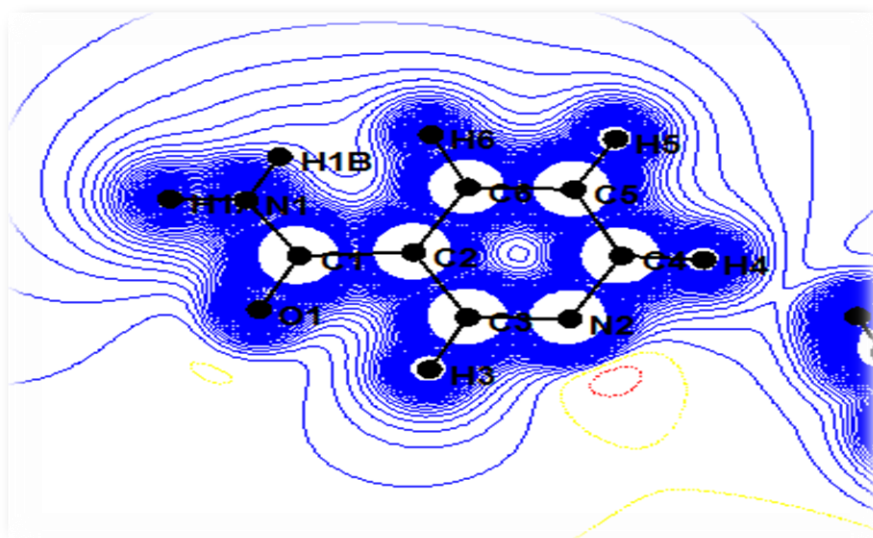


Figure III.5 : Potentiel électrostatique obtenu à partir des données expérimentales dans la molécule nicotinamide. Pas de contours = 0.05 Kcal/mole.

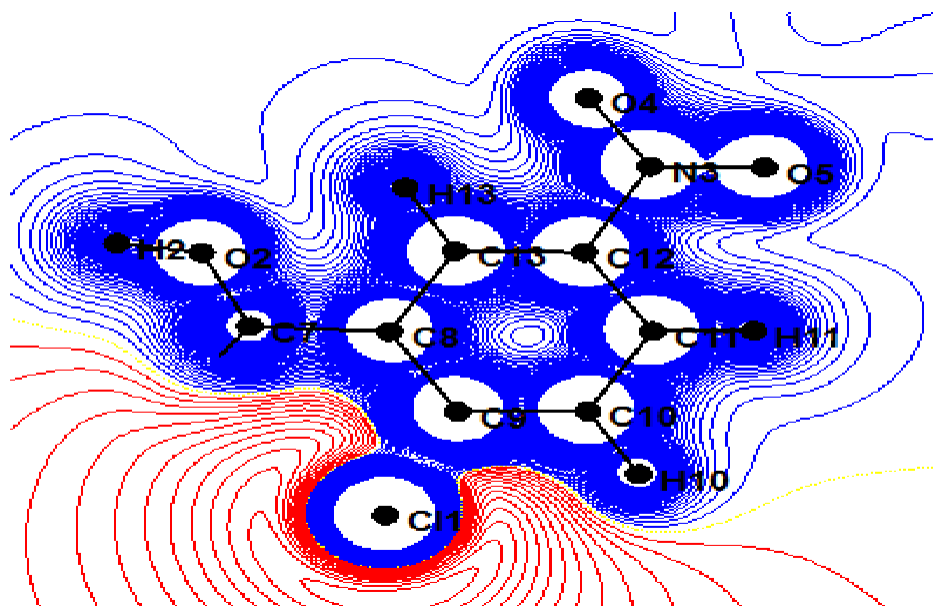


Figure III.6 : Potentiel électrostatique obtenu à partir des données expérimentales dans l'acide CNBA. Pas de contours = 0.05 Kcal/mole.

III.6. La distribution électronique dans les interactions intermoléculaires :

La figure III.7 représente la densité électronique dans le plan des liaisons hydrogène existant dans la molécule du cocrystal nicotinamide et -2- chlorure -5-nitro acide benzoïque, Nous avons représenté uniquement la carte de densité de déformation dynamique. Les liaisons hydrogène sont représentées sur la carte par les traits discontinus en rouge.

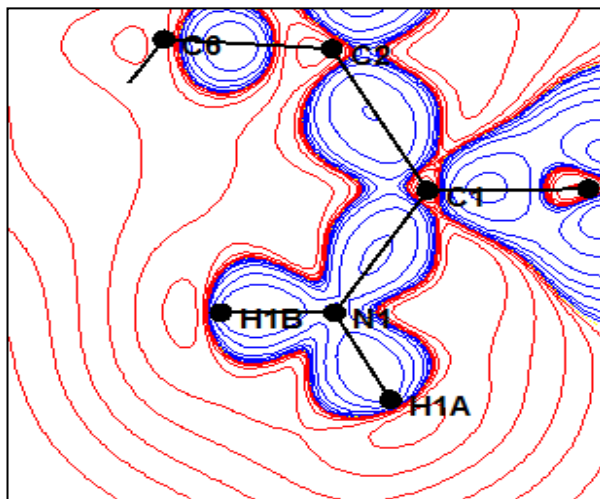


Figure III.7 : Carte de densité électronique dans le plan des liaisons hydrogènes intermoléculaires N1—H1A...O1 et N1—H1B...O3. Contours $0.05e\text{\AA}^3$

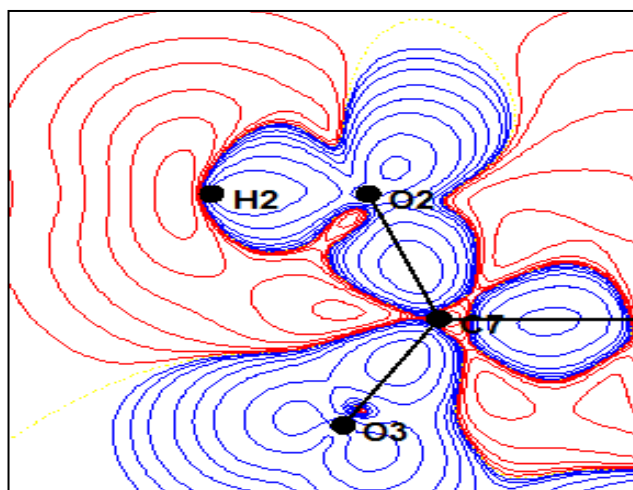


Figure III.8: la carte de densité électronique dans le plan de la liaison hydrogène intermoléculaire O2—H2...N2. Contours $0.05e\text{\AA}^3$

La densité électronique dans les liaisons hydrogène intermoléculaire présente une déficience de charge entre le donneur et l'accepteur de la molécule. L'analyse de la hauteur des pics montre que cette déficience est plus importante pour le cas de la liaison hydrogène que nous avons qualifié de

fortes dans le chapitre 2. En effet, pour la liaison O2 —H2...N2, dont la distance donneur- accepteur est le plus courte (1.49 Å). Alors que pour les autres liaisons hydrogène, nous notons que la déficience est nettement plus faible, comme, la liaison N1—H1A...O1 (2.116 Å). Des travaux antérieurs basés sur des calculs théoriques de la distribution de la densité électronique [1-2] ont montré que la déficience de charge est principalement due à la contribution électrostatique, cette dernière étant le terme le plus important dans l'énergie de la liaison.

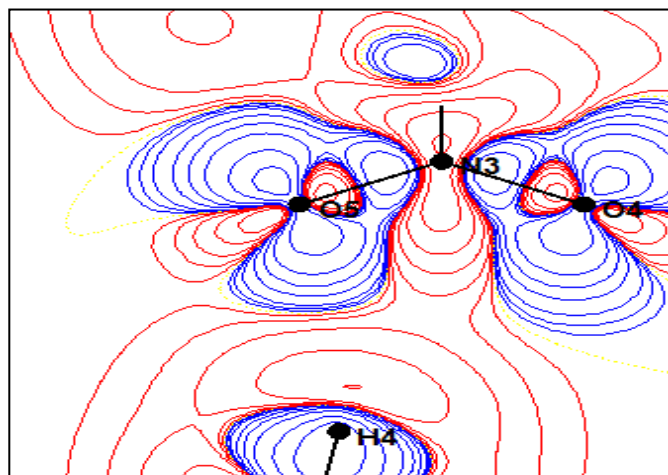


Figure III.9 : Carte de densité électronique dans le plan de la liaison hydrogène intramoléculaire C4—H4...O5, Contours $0.05e\text{Å}^3$

La figure III.9 représente la densité électronique dans le plan des liaisons hydrogène intramoléculaire C4—H4...O5 (2.442Å) existant dans la molécule. Cette liaison est responsable de la combinaison de l'acide et la molécule Nicotinamide

III.7. Orbitales moléculaires frontières :

D'une manière générale, l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) mesure la capacité de donner un électron et l'orbitale moléculaire la plus basse non occupée (LUMO) est défini comme un accepteur d'électrons.

Il convient de mentionner que l'analyse HOMO-LUMO a été réalisée pour visualiser les orbitales frontières moléculaires et voir le transfert de charge au sein de la molécule

La différence d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO est appelé le gap d'énergie. Il faut noter que cette quantité d'énergie est décrite comme une excitation électronique des orbitales HOMO et LUMO et elle correspond à l'énergie d'absorption électronique [3].

Une molécule avec un petit intervalle entre les orbitales frontières est plus polarisable et est généralement associée à une réactivité chimique élevée, une faible stabilité cinétique et elle est également appelée molécule douce.

Tableau III.2 : Les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO.

Paramètres	6-311G / B3LYP
E (u.a)	-1483.26
E_{HOMO} (eV)	-7.1141 eV
E_{LUMO} (eV)	-3.3162 eV
$\Delta E_{ \text{HOMO} - \text{LUMO} \text{ gap}}$ (eV)	3.7979 eV

Nous concluons que ces énergies ont une grande importance pour la stabilité structurale. Aussi, il convient de noter que l'écart entre HOMO et LUMO calculé est 3,391 eV qui peuvent être très utile pour montrer l'activité de transfert de charge intramoléculaire.

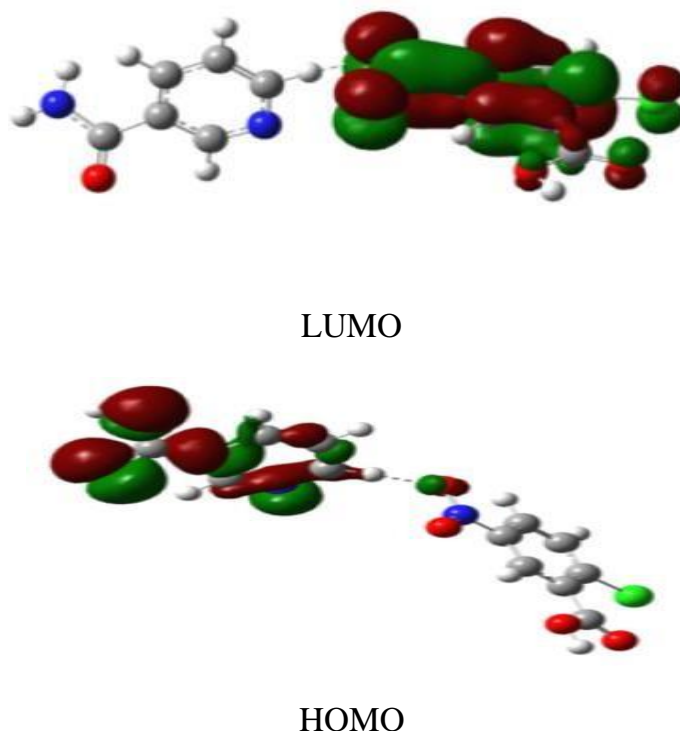


Figure III.10 : Les orbitales frontières HOMO et LUMO de la molécule cocrystal nicotinamide et -2-chlorure -5-nitro acide benzoïque

III.8. Etude de la relation Structure\Activité :

Dans laquelle l'activité biologique est quantifiée en fonction de la structure chimique de base ou pharmacophore, responsable de l'activité biologique et comportant certains substituant. Les progrès récents de la chimie et de la modélisation moléculaire ont permis de prendre en considération sa structure tridimensionnelle ainsi que ses propriétés dynamiques contribuant à l'amélioration des études de QRSA [4].

III.8.1. Le coefficient de partage LogP :

Une valeur négative de LogP indique l'hydrophilie et LogP positif indique l'hydrophobicité. Les deux d'hydrophilicité et d'hydrophobicité jouent un rôle important rôle dans les interactions biochimiques et la bioactivité.

Tableau III.3 :Le coefficient de partage pour les différents fragments du cocrystal

Le composé	Log P
Le nicotinamide	0.15
L'acide (CNBA)	-0.60
Le cocrystal	-0.36

Dans notre étude qui a été réalisée par le logiciel HyperChem 7.5 pour le calcul du Coefficient de partage logP et d'après les données du tableau, on peut voir que L'acide CNBA a une valeur de -0,60 qui indique l'hydrophilie ceci estime la biodisponibilité gastrique ; et le nicotinamide a une valeur de 0.15 qui indique l'hydrophobicité qui assure le manque de la biodisponibilité gastrique ;et par conséquent la molécule générale cocrystal est hydrophile donc on conclue que le médicament qui contient de cette molécule est bio-disponible gastriquement.

Par contre les médicaments hydrophobes ont tendance à être plus toxiques car, dans général, sont conservés plus longtemps, ont une distribution plus large dans le corps, sont un peu moins sélectifs dans leur liaison à molécules et enfin sont souvent largement métabolisées.

Reference:

- [1]. P. Macchi, *Crystallography Reviews*, Vol. 19, No. 2, 58–101, (2013).
- [2]. N. Dadda, *Composés Hybrides : Synthèse, Structure, Topologie et Densité Electronique des Liaisons Hydrogène*, thèse de doctorat , Université de Constantine, (2013).
- [3]. A. Direm, M. Tursun, C. Parlak, N. Benali-Cherif, *Molecular Structure* 1093, 208-218, (2015).
- [4]. Kirkiacharian S Chiralité et médicaments. *Techniques de l'Ingénieur*. 14 : 3340-3340 (2007).



- Conclusion

générale - - - - -



Le travail présenté dans ce mémoire a pour but l'étude structurale du composé d'un cocrystal nicotinamide et -2- chlorure -5-nitro acide benzoïque à propriétés pharmaceutiques de formule chimique $C_7H_4ClNO_4 \cdot C_6H_6N_2O$ à partir des méthodes de calculs théoriques semi empirique avec la méthode Ab initio en utilisant les programme GAUSSIAN et MOPRO.

Nous avons utilisé ces deux calculs théoriques pour effectuer une optimisation géométrique : Les longueurs des liaisons ainsi que les angles de valence obtenus par l'analyse structurale sont en bon accord avec les distances et les angles théoriques. Ceci témoigne de la qualité de la structure modèle.

Un objectif sous-jacent de notre étude est la détermination des propriétés électroniques moléculaires du composé cocrystal nicotinamide et -2-chlorure -5-nitro acide benzoïque telles que : les charges nette atomiques, la densité de déformation ,les orbitales moléculaires (HOMO et LUMO) ainsi que le potentiel électrostatique autour groupements des différents du composé investi, en vue de mettre en évidence le phénomène de transfert de charge existant au sein de cette molécule en utilisant les méthodes de chimie quantique.

Par ailleurs, l'analyse structurale du composé a montré l'existence d'interactions intermoléculaires de type liaison hydrogène et des interactions intramoléculaires entre les cycles benzène des molécules voisines. C'est ces interactions sont à l'origine de l'empilement moléculaire dans la maille.

Parallèlement à l'étude expérimentale, nous avons procédé à une étude théorique détaillée utilisant les méthodes de chimie quantique afin de déterminer les propriétés structurales de la molécule de cocrystal. Les calculs étant effectués à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant le fonctionnelle B3LYP avec la base de calcul 6-311G (d, p) implémentées dans le programme Gaussian 09.

Nous avons montré que, Les informations obtenues par les cartes de déformation sont un premier test de validité du modèle utilisé pour décrire la densité électronique de la molécule tel que le modèle multipolaire. Ces cartes représentent la répartition de densité

électronique dans les différents fragments sur le long des liaisons de la molécule étudié. Ceci témoigne de la qualité des données enregistrées par la méthode de la diffraction des rayons X et la performance du modèle d'affinement utilisé pour ce cocrystal.

En perspective et dans le but de compléter l'étude théorique sur les propriétés électrostatiques de la molécule, une étude expérimentale de la distribution de la densité de charge dans le composé cocrystal nicotinamide et chlorure -2-nitro-5-acide benzoïque est envisagée. En effet, une étude de la distribution de la densité électronique à partir des données de diffraction des rayons X du composé étudié permettra de déterminer les différentes propriétés électrostatiques et de les confirmer aux résultats trouvés par modélisation moléculaire du composé cocrystal nicotinamide et -2- chlorure -5-nitro acide benzoïque.

Annexes

.....