

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

**UNIVERSITE MENTOURI CONSTANTINE  
FACULTE DES SCIENCES EXACTES  
DEPARTEMENT DE PHYSIQUE**

*N° d'ordre:.....  
Série:.....*

**MEMOIRE**

**PRESENTE POUR OBTENIR LE DIPLOME DE MAGISTER**

**EN PHYSIQUE**

**SPECIALITE : CRISTALLOGRAPHIE**

**Thème**

**CONFORMATION MOLECULAIRE ET CALCUL  
DU POTENTIEL INTERMOLECULAIRE DE LA  
CAFEINE (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)**

*Par M<sup>me</sup>: KELLOU SABAH*

*Soutenue-le : / / 2009*

*Devant le jury :*

<u><i>Président :</i></u>	<i>M. SEBAIS</i>	<i>Prof.</i>	<i>Univ. Mentouri Constantine</i>
<u><i>Rapporteur :</i></u>	<i>F. BOUDJADA</i>	<i>M.C.</i>	<i>Univ. Mentouri Constantine</i>
<u><i>Examineurs :</i></u>	<i>B. BOUDINE</i>	<i>M.C.</i>	<i>Univ. Mentouri Constantine</i>
	<i>Z. OUILI</i>	<i>M.C.</i>	<i>Univ. Mentouri Constantine</i>
	<i>A. CHEROUANA</i>	<i>M.C.</i>	<i>Univ. Mentouri Constantine</i>

# DEDICACES

*Je remercie Dieu qui m'a donnée la foi et la volonté d'étudier, m'a orientée dans le droit chemin et m'a aidée à élaborer ce modeste travail, que je dédie :*

*A mes très chers parents*

*A ma belle mère*

*A mon cher époux*

*A ma très chère fille SOUMDOUIS*

*A mes chères sœurs Nedjla, Nora, Safa et Siba et mes frères Fayçal, Mouhamed Amine et Hassene qui tout au long de mes années d'études m'ont aidée et encouragée. Trouvez dans ce travail l'expression de mon éternel amour.*

*A toute ma famille*

*A tous ceux qui m'ont donnée main forte pour*

*réaliser ce travail.*

*SABAS*

# Remerciements

*Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Cristallographie, du département de physique, faculté des sciences, à l'Université Mentouri Constantine sous la direction de Madame F. BOUDJADA docteur à l'université Mentouri.*

*Avant toute chose, j'aimerais adresser ici mes plus sincères et chaleureux remerciements à ma directrice de thèse, qui a su par sa très grande disponibilité et les nombreuses discussions m'inculquer l'envie et la manière de mener des travaux de recherche. Je le remercie également pour ses encouragements et pour toutes les connaissances que j'ai acquises à ses cotés.*

*Ce travail a été fait en collaboration avec le laboratoire des sciences chimiques de l'Université de Rennes 1, dirigé par le professeur J.MEINNEL, qu'il trouve ici toute notre gratitude pour sa contribution et ses conseils précieux pour la réalisation de ce travail.*

*Je remercie très vivement les membres de mon jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail : Monsieur M.SEBAIS, Professeur à l'université de Constantine, qui a accepté la présidence du jury de thèse, Messieurs B. BOUDINE, Z. OULI et Madame A. CHEROUANA respectivement maître de conférence à l'université Mentouri de Constantine, en acceptant d'être les examinateurs de cette thèse.*

*J'aimerais adresser ma plus grande sympathie et mes remerciements, à tous mes professeurs, à tous mes collègues et amis.*

*Et puis enfin, j'aimerais remercier du plus profond de mon coeur mes parents sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Merci.*

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I</b>	
<b>RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA CAFEINE</b>	
<b>I-1 Aperçu sur la caféine.....</b>	<b>4</b>
<b>I-2 La caféine en biophysique.....</b>	<b>7</b>
I-2-1 Le système nerveux central.....	7
a) Définition de l'adénosine.....	7
b) Récepteurs.....	8
c) Les effets.....	8
I-2-2 Le système cardiovasculaire.....	9
<b>I-3 Effet pharmaco-cinétique.....</b>	<b>10</b>
I-3-1 Extraction de la caféine.....	10
I-3-2 Interaction avec les médicaments.....	10
<b>I-4 La détermination de la structure cristalline de la caféine.....</b>	<b>11</b>
I-4-1 La structure cristalline de la caféine hydratée.....	12
I-4-2 La structure de la caféine anhydre.....	15
a) Aperçu sur l'étude de la diffraction de Rayons X.....	16
b) Les propriétés physiques.....	19
c) Groupe d'espace, distances et angles de liaisons.....	19
d) Projection de la maille.....	20
e) Confirmation des trois positions préférentielles.....	21
<b>CHAPITRE II</b>	
<b>NOTIONS THEORIQUES SUR LES CRISTAUX MOLECULAIRES</b>	
<b>II-1 Les forces de liaison dans un cristal.....</b>	<b>24</b>
II-1-1 Les liaisons fortes.....	24
a) La liaison ionique.....	24
b) La liaison de covalente.....	25
c) La liaison métallique.....	25
d) L'interaction ion-dipôle.....	25
II-1-2 Les liaisons faibles.....	26

a) Les liaisons de Van der Waals.....	26
b) Liaison hydrogène.....	30
c) Forces de transfert de charge.....	32
<b>II-2 Description de structure des cristaux moléculaires.....</b>	<b>33</b>
II-2-1 Les petites molécules.....	33
II-2-2 Les molécules organiques.....	33
a) La structure cristalline et la structure moléculaire.....	33
b) Analyse aux rayons X.....	33
II-2-3 Les complexes métalliques et les molécules organométalliques.....	34
II-2-4 Les molécules géantes.....	35
II-2-5 Les assemblages moléculaires.....	35
a) Complexes par liaison hydrogène.....	35
b) Complexes par ion-dipôle.....	36
c) Les complexes hydratés.....	36
d) Les complexes par transfert de charge.....	36
<b>II-3 Empilement compact dans les cristaux moléculaires.....</b>	<b>37</b>
II-3-1 Le facteur de compacité.....	37
II-3-2 L'énergie réticulaire. Le potentiel atome-atome.....	38
a) Le potentiel de Van der Waals – $V_{vdw}$ .....	39
b) Le potentiel électrostatique.....	41
 <b>CHAPITRE III</b>	
<b>CONFORMATION MOLECULAIRE CALCULEE PAR DFT ET SIMULATION</b>	
<b>D'UN CRISTAL DE LA CAFEINE</b>	
<b>III-1 Conformation moléculaire de la caféine.....</b>	<b>42</b>
III-1-1 Conformation moléculaire expérimentale.....	42
III-1-2 Calcul des coordonnées moléculaires expérimentales orthonormées.....	43
III-1-3 Conformation moléculaire calculée.....	45
a) Conformation moléculaire calculée par la DFT.....	49
b) Comparaison des différentes conformations moléculaires calculées.....	52
c) Calcul des vibrations spectroscopiques.....	56
<b>III-2 Simulation d'un cristal de la caféine.....</b>	<b>64</b>

**CHAPITRE IV****CALCUL DU POTENTIEL INTERMOLECULAIRE DE LA CAFEINE**

<b>IV-1 Approximation du corps rigide.....</b>	<b>71</b>
<b>IV-2 Choix du potentiel d'interaction intermoléculaire.....</b>	<b>71</b>
IV-2-1 Potentiel d'interaction atome-atome de $V_{vdw}$ .....	73
IV-2-2 Potentiel d'interaction électrostatique.....	74
<b>IV-3 Modèles utilisés et principes de calcul.....</b>	<b>77</b>
<b>IV-4 Construction d'un micro-cristal de caféine.....</b>	<b>80</b>
<b>IV-5 Calcul du potentiel total d'interaction atome-atome.....</b>	<b>84</b>
IV-5-1 Calcul de la contribution de Van der Waals $V_{vdw}$ .....	84
IV-5-2 Calcul de la contribution électrostatique $V_{\text{élect}}$ .....	88
IV-5-3 Calcul du potentiel intermoléculaire total pour la position $0^\circ$ .....	90
<b>IV-6 Potentiel rotationnel intermoléculaire total.....</b>	<b>91</b>
IV-6-1 Sélection des molécules dans le calcul du potentiel.....	91
IV-6-2 Contribution atomique individuelle dans le potentiel.....	97
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>105</b>
<b>BIBLIOGRAPHIES.....</b>	<b>108</b>

## INTRODUCTION GENERALE

De nos jours la cristallographie est devenue une science indispensable à la compréhension de nombreux phénomènes aussi bien physiques, chimiques, pharmaceutique, géologiques, biologiques que médicales. Les avantages que présente la cristallographie sont les résultats très précis dont elle est capable de fournir et principalement les données structurales. Ces derniers peuvent être à la base des schémas d'interaction de la matière considérée avec son environnement extérieur [1].

Si certaines structures cristallines sont relativement complexes et présentent des difficultés dans leurs résolutions structurales, en exigeant des outils mathématiques très élaborés ou en présentant des difficultés dans leurs synthèses, prévoir leurs propriétés physico-chimiques et d'exploiter les résultats qui en découlent reste possible en faisant recours aux calculs théoriques. A savoir que, le choix de cette alternative a été dicté par la réussite de ces calculs notamment ceux utilisant la chimie quantique et entre autre la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT qui peut fournir un certains nombres de propriétés spectroscopiques tel que les fréquences de phonons (modes externes ou modes de réseau) et les fréquences des modes internes moléculaires [2] [3]. Parmi les composés, cités ci dessus, figure la molécule de la caféine et particulièrement la caféine anhydre étudiée dans ce travail de mémoire de Magister.

La caféine est un alcaloïde de formule brute  $C_8H_{10}N_4O_2$ . Ainsi, elle dérive des amino-acides qui sont des éléments constitutifs des protéines pouvant affecter le système nerveux. Présente dans 40% des plantes, certains alcaloïdes constituent des médicaments et d'autres des drogues tel que la caféine qui peut être considéré comme un produit dopant dans le domaine sportif..

La caféine avec la théophylline sont des substances appartenant à la famille des méthylxanthines et sont largement consommée dans le monde sous forme de café, de thé, de chocolat ou de cola. En raison de la grande consommation de la caféine, des recherches ont mis l'accent sur les effets physiologiques à la fois de la caféine (3,7-dihydro-1, 3, 7-triméthyl-1H-purine-2 ,6-dione) et de la théophylline (3,7-dihydro - 1,3-diméthyl-1H-purine-2 ,6-dione) où les bases sont structurellement liées aux composants des acides nucléiques. A savoir que, la caféine est un inhibiteur efficace de la réparation de l'ADN. Elle inhibe la transduction rétrovirale de la division cellulaire (probablement en bloquant

l'intégration après la réparation). Cet effet est l'objet de la médiation mais au moins en partie par une cible cellulaire de la caféine [4] [5]. Aussi, la caféine appartient à une classe de produits chimiques pouvant fortement accroître l'effet de la cytotoxicité des rayonnements ionisants et autres agents endommageant l'ADN à des concentrations qui ne sont pas toxiques pour les cellules [6] [7] [8] [9].

Ces effets de la caféine sont étroitement reliés à la nature de sa molécule d'où la nécessité d'avoir toute les informations relative à sa conformation moléculaire à basse température aux neutrons vu qu'elle comporte des groupes méthyles CH<sub>3</sub> considérés comme étant des rotateur quantique [10] responsable du caractère cancérigène des cellules humaines.

La molécule de la caféine anhydre C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> comporte trois groupes méthyles CH<sub>3</sub> dont deux attachés au cycle aromatique. Selon la littérature, ces derniers sont reconnus perturbés (hyper-conjugaison) et en spectroscopie ceci se manifeste par un renforcement des raies Raman des CH<sub>3</sub>. Cependant, entreprendre une étude expérimentale spectroscopique approfondie de la caféine anhydre, exige la connaissance de la structure cristalline aux neutrons à basse température. Cette nécessité découle du fait que seuls les neutrons sont capables d'apporter des renseignements quant à la conformation des groupements méthyles à cause des atomes d'hydrogènes (transparents aux Rayons X).

Dans le cas de la caféine, ces données ne sont pas disponibles vu la difficulté rencontrée pour obtenir des cristaux. A présent, nous disposons des données de la résolution de structure aux Rayons X à la température de 278 K que nous allons exploiter au cours de ce travail de recherche relatif aux premiers calculs théoriques du potentiel intermoléculaire dans un cristal de la caféine. A noter que selon les RX, la caféine se cristallise dans le système trigonal, avec 6 molécules par maille élémentaire et appartient au groupe d'espace R3C [11]. Le but principal de cette étude est d'apporter des informations supplémentaires qui peuvent contribuer à la fois à la compréhension de ses effets dans le domaine de la biophysique et à compléter théoriquement le tableau des propriétés physico-chimiques de la caféine en attendant de résoudre sa structure et ainsi valider nos résultats par une comparaison propre aux données expérimentales.

Ce travail s'articule autour de quatre chapitres. Dans le premier, nous avons entrepris un rappel bibliographique général sur les propriétés de la caféine et sur la structure cristalline de ses trois formes (l'une hydratée et deux autres anhydres polymorphes) aux Rayons X sur poudre à 278K [11].

Dans le deuxième chapitre, nous avons fait recours à un rappel de calcul des champs de force intervenant dans l'établissement des liaisons moléculaires et spécialement les interactions moléculaires faibles.

Au sein du troisième chapitre, nous avons calculé la conformation moléculaire de la caféine en utilisant le programme Gaussian03 basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec la fonctionnelles de corrélation et d'échange B3LYP et le jeu de base 6-31G\*\* [12] en effectuant une étude comparative avec la méthode d'Hartree Fock [13] et la méthode MP2 [14] et les données expérimentales [11]. Ayant la conformation moléculaire la plus proche à celle données par l'expérience pour les atomes lourds principalement, nous avons fait une simulation d'un cristal de la caféine. L'étude comparative entre les données cristallographiques et les données théoriques obtenues a donné un accord (caféine sans atomes d'hydrogène) de l'ordre de 7 %.

Dans le dernier chapitre nous avons calculé le potentiel intermoléculaire de la caféine relative aux atomes lourds et légers des molécules. Les interactions intermoléculaires de la caféine sont des interactions faibles de deux types, l'un de Van der Waals ( $V_{vdW}$ ) et l'autre de nature électrostatique ( $V_{elect}$ ). Ces interactions faibles entre les molécules sont responsables de la formation d'édifices constitués par des molécules [15] qui sont les cristaux. Pour maintenir la cohésion de ces derniers dans un cristal, les constantes de forces que nous avons utilisées sont des constantes universelles, outre les interactions fortes qui sont à l'origine de la cohésion des atomes au sein d'une molécule. Une fois le potentiel d'interaction atome-atome calculé [16] une interprétation des courbes obtenues a suivi.

**Chapitre I :**  
**RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR**  
**LA CAFEINE**

## I-1 APERCU SUR LA CAFEINE

La caféine anciennement appelée *guaranine*, a été découverte en 1819 par Friedrich Ferdinand Runge et Von Giese et décrite en 1821 par Pierre Joseph Pelletier et Pierre Jean Robiquet. La *théine*, découverte plus tard en 1827 par Oudry, a été classée en 1838 comme étant identique à la caféine. La différence entre elles réside dans le fait que le thé contient une grande quantité de tanins ; un élément ralentissant la diffusion de la caféine. Ainsi, son effet est plus doux et plus progressif, bien qu'il s'agit de la même substance [17].

La caféine dérive de la purine (figure I-2) comme le sont la théobromine et la théophylline (figure I-3) et forme ainsi une classe de produits chimiques connus sous le nom de Xanthines. Largement consommée, la caféine entre dans la composition de nombreuses boissons en quantité importante tel que le montre le tableau I-1. Avec la théophylline et la théobromine, la caféine est une substance appartenant à la famille des méthylxanthines (figure I-3). Elle est essentiellement connue pour ses propriétés éveillantes qui se manifestent par un blocage des récepteurs de l'adénosine ; neurotransmetteur inhibiteur. Elle est largement consommée dans le monde sous forme de café, thé, chocolat ou de cola.

Bien qu'elle est identifiée au café dont elle tire son nom, la caféine est aussi un alcaloïde (triméthylxanthine) de formule brute  $C_8H_{10}N_4O_2$ . Ces alcaloïdes dérivent des amino-acides (éléments constitutifs de protéines) et affectent spécialement le système nerveux central et le système cardiovasculaire. Ils sont présents dans au moins 40% de toutes les plantes tel que : la noix de Kola, le Guarana et le Yerbamate. Certains alcaloïdes constituent des médicaments utiles, notamment dans les analgésiques. Par contre d'autres sont dangereux et sont même fatals pour l'organisme humain. Cependant, la caféine peut être considérée comme une drogue dans certains domaines et principalement dans l'activité sportive où elle est considérée comme un produit dopant [18].

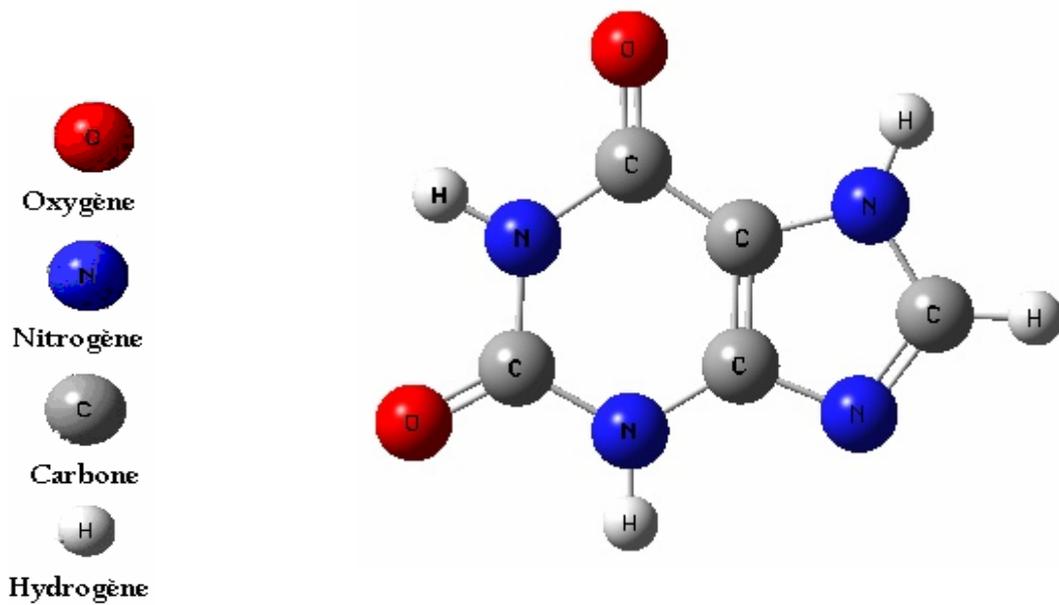
Ce chapitre est réservé à la molécule de la caféine. Nous commençons par une étude biophysique pour donner un aperçu sur les propriétés chimiques de cette dernière avec ses effets positifs et négatifs sur le corps humain et sa pharmacologie. Ensuite, nous passerons à l'étude cristallographique dont la résolution de structure de la caféine, par la diffraction des Rayons X sur poudre à 278 K [11].



Figure I-1 : La plante de guarana.

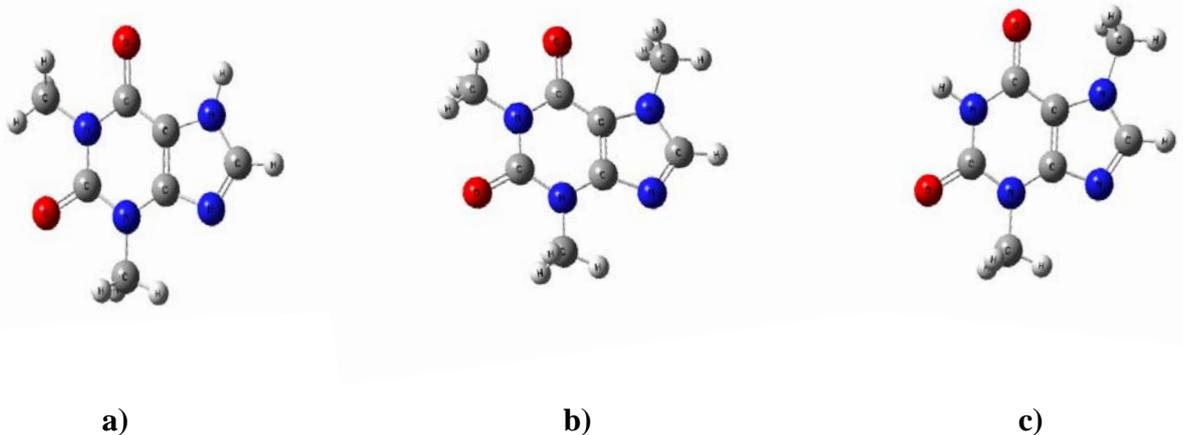
Boisson ou aliment	Portion	Teneur en caféine
Café filtre	1 tasse (250 ml)	179 mg
Café infusé	1 tasse (250 ml)	135 mg
Café percolateur	1 tasse (250 ml)	118 mg
Café soluble (instantané)	1 tasse (250 ml)	de 75 mg à 106 mg
Café espresso	1/4 de tasse (50 ml)	89 mg
Boisson gazeuse de type cola	355 ml (1 canette)	de 36 mg à 50 mg
Thé	1 tasse (250 ml)	de 30 mg à 50 mg
Chocolat pour la cuisson	100 g	de 90 mg à 200 mg

Tableau I-1 : Sources de caféine [18].



**Figure I-2 :** Structure chimique de la purine.

En outre, la caféine de formule chimique  $C_8H_{10}N_4O_2$  possède d'autres dénominations tel que : 1, 3, 7-triméthylxanthine ou encore 3,7-dihydro-1, 3, 7-triméthyl-1H-purine-2, 6-dione, Methylthobromine [19]. Dans sa forme pure, elle se présente sous forme d'une poudre blanche d'un goût extrêmement amer.



**Figure I-3 :** Structures chimiques des trois xanthines :

- a) Théophylline.
- b) Caféine.
- c) Théobromine.

## I-2 LA CAFEINE EN BIOPHYSIQUE

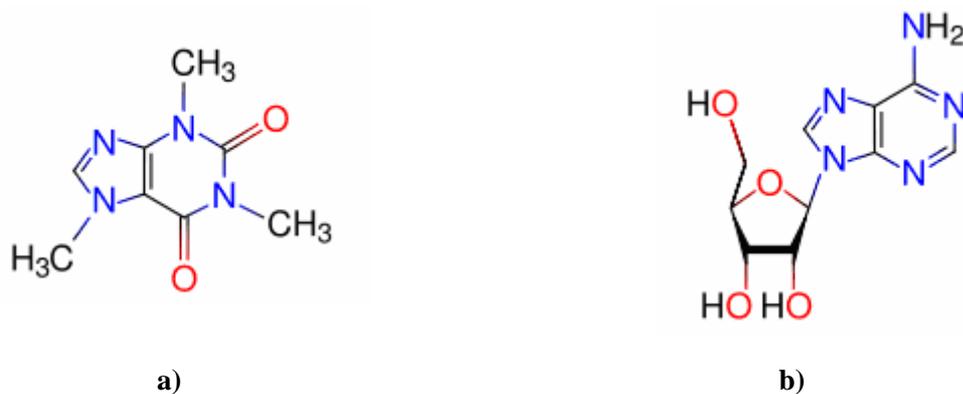
La caféine étant un excitant du système nerveux, elle stimule l'écorce cérébrale, favorise la circulation sanguine en agrandissant le diamètre des vaisseaux sanguins et en augmentant la souplesse de la paroi cardio-vasculaire et tonifie le coeur en décontractant le muscle vasculaire. Ainsi, elle présente des effets au niveau respiratoire et gastro-intestinal. Comme elle agit au niveau des muscles squelettiques, du flux sanguin rénal, de la glycogénolyse et de la lipolyse [20].

### I-2-1 Le système nerveux central

La caféine agit par antagonisme des récepteurs de l'adénosine dans le cerveau en bloquant [20] ses récepteurs.

#### a) Définition de l'adénosine

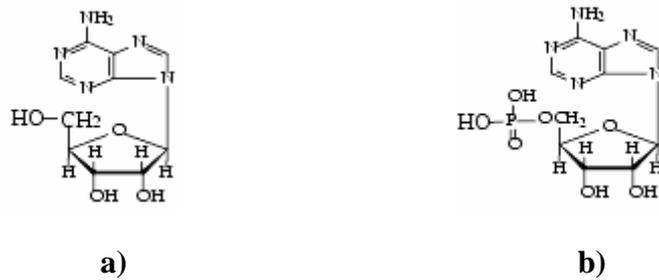
L'adénosine est un nucléoside endogène (figure I-4). Elle est présente dans toutes les cellules de l'organisme et peut provenir de l'hydrolyse de l'adénosine-monophosphate (AMP) sous l'influence d'une nucléotidase (enzyme à la fois intra et extracellulaire) ou de l'adénylsylhomocystéine (figure I-5) [21].



**Figure I-4:** La structure chimique de la caféine et l'adénosine [20].

a) La caféine.

b) L'adénosine.



**Figure I-5:** La structure chimique de l'Adénosine (a) et de l'Adénosine monophosphate (AMP) (b) [21].

### b) Récepteurs

L'adénosine exerce ses effets par l'intermédiaire de récepteurs purinergiques només par  $P_1$  qui sont de type  $A_1$ ,  $A_2$  ( $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ ) et  $A_3$  [21].

L'activation des récepteurs  $A_1$  inhibe l'adénylcyclase, diminue la concentration de adénosine monophosphate (AMP) cyclique intracellulaire et favorise l'ouverture des canaux potassiques, ce qui réduit indirectement la pénétration du calcium à l'intérieur de la cellule. La stimulation des récepteurs  $A_2$  a un effet inverse, elle active l'adénylcyclase.

Les effets de la stimulation des récepteurs  $A_3$  entraînent une dégranulation des mastocytes avec libération de divers médiateurs à effet pro-inflammatoire. L'inosine serait le principal agoniste du récepteur  $A_3$ .

### c) Les effets

Une fois que l'adénosine est fixée sur les récepteurs des cellules nerveuses, elle diminue leurs activités. La molécule de la caféine ; structurellement similaire à l'adénosine, active les cellules. Cependant, elle se fixe aux récepteurs et empêche l'action de l'adénosine. L'augmentation de l'activité nerveuse qui en résulte déclenche la libération d'adrénaline. Cette dernière est une hormone qui augmente le rythme cardiaque, la contractilité du cœur et la pression artérielle. Elle augmente aussi, l'apport de sang aux muscles, et la libération de glucose par le foie (néoglucogenèse).

Par ailleurs, les effets de la caféine, contrairement à ceux des alcools ou d'autres stimulants du système nerveux central, sont de courte durée et n'affecte pas d'autres fonctions mentales supérieures.

Par contre, la consommation continue de caféine finit par faire apparaître une addiction liée à l'excès de récepteurs à l'adénosine et au manque de récepteurs à la dopamine. Lors du sevrage, le corps devient hyper-sensible à l'adénosine, d'où l'augmentation de la pression artérielle qui peut générer des maux de tête assez fort et d'autres symptômes comme la bradycardie. Le manque de dopamine peut générer un état dépressif et une nette diminution des performances cérébrales. Cependant, contrairement à d'autres stimulants du système nerveux central, la caféine n'agit pas directement sur le noyau accumbens responsable de l'addiction psychologique. A savoir que, des études en cours stipules que l'apport de la caféine par le café pourrait diminuer le risque de contracter la maladie de **Parkinson** [20].

### **I-2-2 Le système cardiovasculaire**

Selon les résultats d'une étude épidémiologique, la consommation du café (en moyenne six tasses par jour) n'a aucun effet sur la prévalence des maladies cardiovasculaires. En revanche, les résultats d'une équipe de chercheurs grecs indiquent que le café, pris modérément (moins de 300 ml/jour), contribuerait à diminuer de 30 % le risque de souffrir de maladies coronariennes, contrairement à une consommation plus importante (plus de 600 ml/jour) qui serait associée à une augmentation de 200 % du risque. A noter que, les résultats de ces études ne permettent pas de faire la distinction entre les effets de la caféine et ceux des autres composants du café.

Par ailleurs, la caféine augmente la tension artérielle et tend à causer des variations dans le rythme cardiaque. Des résultats récents signalent que ; la consommation régulière de la caféine pourrait exacerber les phénomènes inflammatoires sur les vaisseaux sanguins. Ce qui constitue un facteur de risque pour les troubles cardiovasculaires.

### I-3 EFFET PHARMACO-CINETIQUE

La caféine est absorbée par le tube digestif d'une façon rapide et intégrale. Elle parvient au cerveau dès la 5<sup>e</sup> minute suivant l'ingestion et est assimilée à 75% après un quart d'heure. Le pic plasmatique est atteint au bout d'une heure et sa demi-vie est de 4 à 6 heures.

La caféine diffuse rapidement dans le milieu extra-vasculaire car elle est faiblement liée aux protéines circulantes du plasma (environ 15%). Elle passe la barrière hémato-encéphalique grâce à sa ressemblance à l'adénosine. Sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien est égale à celle du plasma.

Le passage dans le lait maternel est également important; la concentration vaut 50% de la concentration plasmatique de la mère. Chez l'adulte, la caféine est complètement métabolisée au niveau hépatique par oxydation, déméthylation et acétylation. Elle ne peut être détectée dans l'organisme après plus de 24h après la dernière prise que se soit par analyse globulaire du sang ou par examen chimique de l'urine.

#### I-3-1 Extraction de la caféine

L'extraction de la caféine se fait selon trois procédés :

- **1<sup>ière</sup> méthode:** Extraction par un solvant organique: Généralement le solvant utilisé est chloré car il tire profit de la solubilité différentielle (coefficient de partage). Ce solvant est ensuite éliminé par distillation.
- **2<sup>ème</sup> méthode:** Extraction par fluide supercritique comme le dioxyde de carbone.
- **3<sup>ème</sup> méthode:** Extraction à l'eau.

Avec la première méthode, il est impossible d'éviter des traces résiduelles de solvants. Ceci lui a valeur d'être remplacée par la deuxième méthode. Quant à la dernière méthode; elle est la moins efficace car elle dénature le goût.

#### I-3-2 Interaction avec les médicaments

De part les propriétés citées précédemment, la caféine peut :

- Augmenter les effets d'analgésiques comme l'acétaminophène et l'acide acétylsalicylique et active sensiblement leur absorption (+ 40 %).

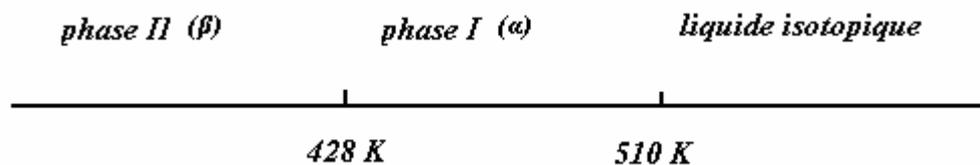
- Diminuer les effets des sédatifs et des calmants comme les benzodiazépines.
- Augmenter les effets indésirables, notamment les effets cardiaques, bronchodilatateurs et les effets indésirables associés aux stimulants du système nerveux central comme l'éphédrine.

#### I-4 LA DETERMINATION DE LA STRUCTURE CRISTALLINE DE LA CAFEINE

La caféine est un produit commercial ayant pour formule chimique  $C_8 H_{10} N_4 O_2$ . Elle est connue pour son effet thérapeutique et se présente sous trois formes; une forme hydratée et deux autres anhydres polymorphes [22]. Dans sa forme anhydre; la caféine présente deux phases :

- La phase II, notée par  $\beta$ .
- La phase I, notée par  $\alpha$ .

La phase haute température de la caféine anhydre, notée par la phase I, a été obtenu par chauffage et recuit à 450K de la forme commerciale purifiée notée par la phase II. Cette phase haute température (phase I) peut être maintenue, à basse température, dans un état métastable (figure I-6).



**Figure I-6:** Diagramme de phase schématique de la caféine anhydre [22].

En accord avec la littérature, la figure I-7 résume la conformation de la molécule de la caféine avec la numérotation atomique adoptée. La molécule est formée par deux cycles, l'un de pyrimidine et l'autre d'imidazole soudés par une liaison hydrogène. Ces deux cycles comportent trois groupes méthyles  $CH_3$  dont deux d'entre eux se localisent sur le cycle de la pyrimidine.



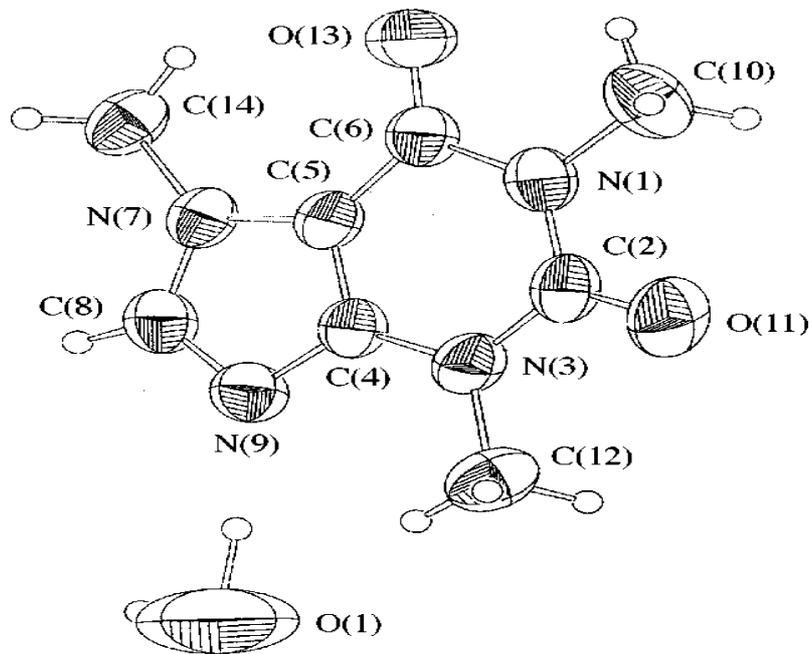
Les données cristallographiques, les paramètres structuraux et de profil avec les conditions d'enregistrement sont donnés dans le tableau I-3:

<b>DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES</b>	
Formule empirique	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
Masse molaire	212.22 g/mole
Maille élémentaire et groupe d'espace	Monoclinique, P <sub>2</sub> <sub>1</sub> /C
a (Å)	3.9740 (10)
b (Å)	16.751 (4)
c (Å)	14.800 (3)
β (°)	95.80 (2)
V (Å <sup>3</sup> ), Z	980.2 (4), 4
F (000)	448
Température (K)	293 (2)
Densité (Mg m <sup>-3</sup> )	1.438
<b>COLLECTION DES DONNEES</b>	
Diffractomètres	Stoe STADIP et Siemens D5000
Nombre de réflexions mesurées	3460
Nombre de réflexions indépendantes	1730
θ <sub>min</sub> (°)	1.84
θ <sub>max</sub> (°)	24.96
h	-4 ≤ h ≤ 4
k	-19 ≤ k ≤ 19
l	-17 ≤ l ≤ 17
<b>AFFINEMENT</b>	
Longueur d'onde incidente λ (Å)	0.71070
Méthode d'affinement	F <sup>2</sup>

**Tableau I-3** : Les données cristallographiques de la caféine hydratée [24].

Les changements de phase associés à la caféine 1, 3, 7, triméthylpurine-2, 6-dione sont reliés à l'état d'hydratation de la molécule. Sous les conditions atmosphériques ambiantes, la phase hydratée se transforme en phase  $\beta$  anhydre. Cette dernière se convertit à haute température en une seconde phase métastable anhydre nommée phase  $\alpha$ .

Ainsi, selon la structure cristalline; la molécule de la caféine possède un centre hydrophilique situé sur l'atome du nitrogène N<sub>9</sub> de l'imidazole (figure I-9). Ce centre est susceptible à une liaison hydrogène. Aussi, la molécule d'eau s'échappe par effet tunnel à travers la face cristallographique "a" de la maille.



**Figure I-8:** Dénombrement des atomes dans la structure chimique du : 1, 3, 7-triméthylpurine-2,6-dione hydratée selon Edwards 1997 [24].

## I-4-2 La structure de la caféine anhydre

La détermination de la structure de la caféine hydratée a été établie. Par contre, celle de la caféine anhydre pure ne l'est pas jusqu'à ce jour. Ceci est dû à la difficulté rencontrée dans la synthèse d'un cristal de caféine. Cependant, des études non seulement biochimiques, mais également spectroscopiques et de diffraction sont encore en cours.

Pour la caféine anhydre l'existante d'une phase cristalline ordonnée fut discutée par Grisser en 1999 [25], et Carlussi en 2004 [26]. Selon Millier 2003 [27], la caractérisation physique de l'état anhydre reste à faire vu l'impossibilité apparente de produire la caféine monophasique, malgré l'existence de différentes mixtures. Ces dernières ont la particularité d'être dépendantes des conditions de préparation ainsi que, de l'historique de l'échantillon.

Selon la littérature et d'après Cesaro 1980 [28], la caféine anhydre présente une transformation de phase à la température de 426K. Il suggère, d'après l'étude calorimétrique, que la phase I (phase haute température) est structurellement désordonné. Selon Edwards 1997 [24], les mesures de la diffraction des RX sur poudre, permettent la proposition de différents groupes spacieux rhomboédriques dans les quels ; les molécules sont liées entre elle par des liaisons hydrogènes faibles pour former une maille ordonnée.

A noter que en 2002, Srowasser a suggéré la forme monoclinique avec une maille contenant 20 molécules avec un volume de  $4450\text{\AA}^3$  [29].

Dans la partie qui va suivre nous allons résumer la dernière alternative dans la résolution de la structure de la caféine anhydre dans la phase I par la diffraction des Rayons X sur poudre à la température de 278K en utilisant la méthode ab-initio [11]. Nous rappellerons que l'étude de la caféine anhydre constituera l'essentiel de ce travail de mémoire et plus particulièrement le calcul du potentiel d'interaction intermoléculaire.

**a) Aperçu sur l'étude de la diffraction de Rayons X**

D'après Derollez [11], la caféine commerciale a été purifiée par sublimation. La phase haute température (phase I) a été obtenue en chauffant l'échantillon dans un tube de LINDEMAIN scellé à 450 K pendant 15 minutes.

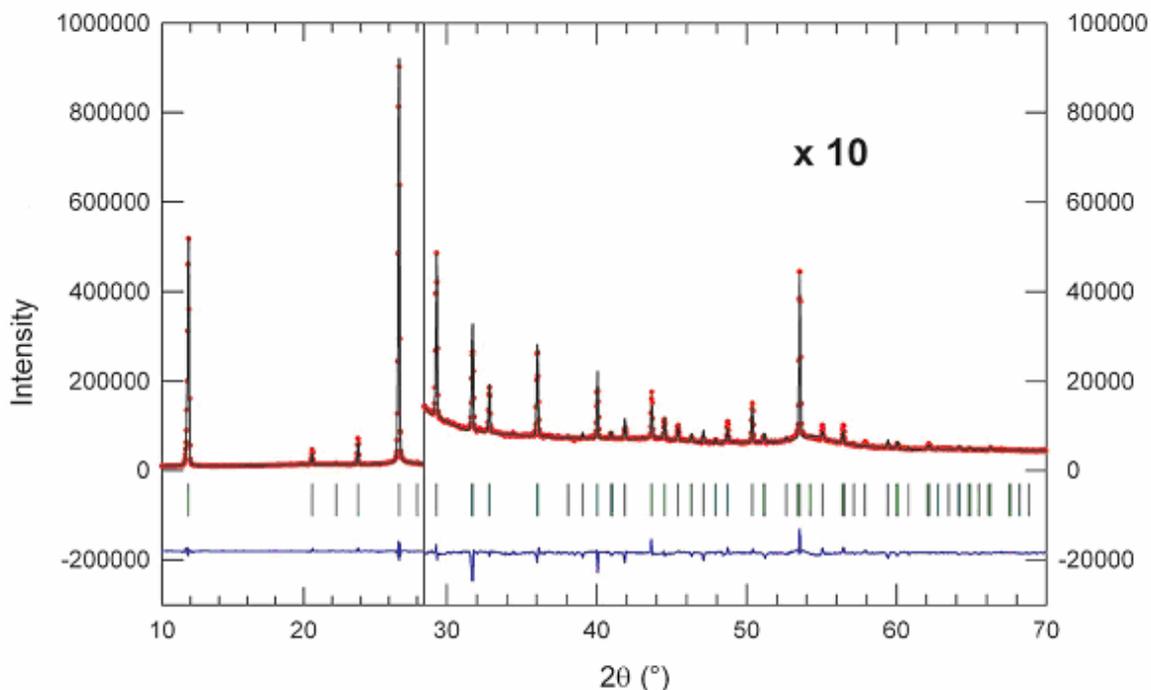
Cette phase a été ramenée à 278 K en insérant l'échantillon dans un jet de gaz de nitrogène avec une fluctuation de température de  $\pm 0.1$  K. En conséquence, la phase I est placée dans un état métastable sachant que durant l'expérience l'évolution des propriétés physiques est très lente pour être détectée. En conséquence, près de la température ambiante la transformation de la phase I à la phase II (forme commerciale) peut durer des semaines ou des mois d'après Epple 1995 [30], Leheton 1998 [31].

D'après, les spectres de la diffraction X sur poudre ont été obtenus avec un diffractomètre équipé avec un INEL courbé (avec un détecteur de type CPS120 calibré avec  $\text{Na}_2\text{Ca}_3\text{Al}_2\text{F}_{14}$  et un monochromateur de quartz pour sélectionner la raie  $\text{K}\alpha_1$  du cuivre). Durant l'expérience, l'échantillon était en mouvement de rotation pour minimiser l'effet des orientations préférentielles et les données ont été collectées à 278K dans un rang de  $2\theta$  allant de  $0.3^\circ$  à  $114.7^\circ$  avec un pas de  $0.029^\circ$  et un temps d'enregistrement de 15 heures. Les spectres de diffraction ont été obtenus à des températures allant de 100 K à 370 K, dans le but d'explorer le diagramme de phase. Et le résultat de la résolution de structure est présenté dans le tableau I-4 [11].

<b>DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES</b>	
Formule empirique	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Masse molaire	194.20 g/mole
Maille élémentaire et groupe d'espace	Trigonal (H), R3C
a (Å)	14.9372 (5)
b (Å)	14.9372 (5)
c (Å)	6.8980 (2)
V (Å <sup>3</sup> ), Z	1332.88 (7), 6
F (000)	612
Température (K)	278
Densité (mg/m <sup>3</sup> )	1.425
μ (mm <sup>-1</sup> )	0.91
La forme de l'échantillon, couleur	Cylindrique, blanche
<b>COLLECTION DES DONNEES</b>	
Radiation utilisée	Cu Kα
Diffractomètre	Inel CPS120
Méthode utilisée	Transmission
Facteurs d'affinement	R <sub>p</sub> =2.706, R <sub>wp</sub> =4.314, R <sub>exp</sub> =0.892, R <sub>B</sub> =2.256
2θ <sub>min</sub> (°)	0.2928
2θ <sub>max</sub> (°)	114.6978
Incrément	0.029
<b>AFFINEMENT</b>	
Longueur d'onde incidente (Å)	1.540560
Régions exclues en 2θ (°)	0.2928-10, 70-114.6978
Fonction de profil	Pseudo-Voigt
Numéro des paramètres	47
(Δ/σ) <sub>max</sub>	<0.0001
Correction d'orientation préférée	Fonction de MARSH-
DOLASE	

**Tableau I-4** : Données expérimentales de la détermination de structure de la caféine anhydre à 278 K [11].

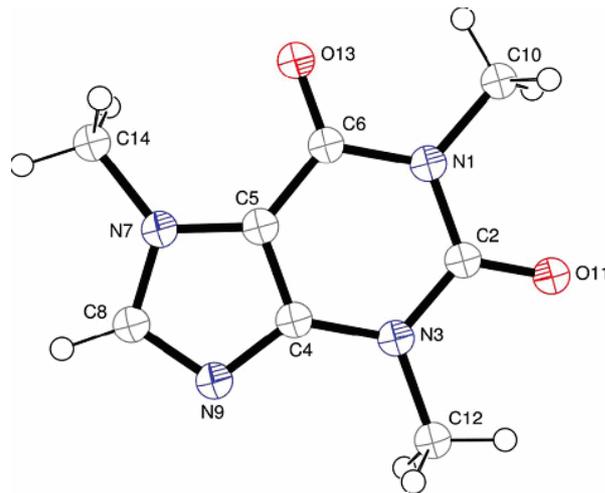
Dans la figure I-10, nous avons repris les spectres de diffraction expérimental et calculé dans le but de l'avoir comme référence lors de nos calculs théorique de la conformation moléculaire.



**Figure I-9:** Diagramme final de Rietveld de la phase haute température (phase I) à 278K. Les intensités observées ont été indiquées par des points ; le meilleur profil est au dessus, les différences entre les raies sont en bas. Les barres verticales du spectre correspondent aux positions des pics de Bragg [11].

Nous notons que, Derollez [11] pour affiner les atomes lourds (comparés à les atomes légers d'hydrogènes) et donner les réflexions (hkl) de faible ordre (65 réflexions dans le rang de  $10^\circ$  à  $70^\circ$ ) et le nombre des coordonnées atomiques, (14 atomes lourds fois 3 coordonnées), il a considéré la molécule comme étant un corps rigide et sa géométrie a été construite en se basant sur les coordonnées atomiques à la fois: la caféine monohydrate [24], de la théophylline anhydre [32], de la 1, 7, 9 – triméthylpurine 2,6 dione monohydratée [33] et du complexe de la caféine sulfacetamide [34].

La figure I-11 montre la représentation de la molécule de la caféine dessinée avec le programme ORTEP3 [35] avec la numérotation des atomes.



**Figure I-10:** Numérotation des atomes dans la molécule de la caféine [11].

### b) Les propriétés physiques

La caféine anhydre dans sa phase haute température possède un désordre orientationnel dynamique, nommé par la phase plastique entre 250 K et 370 K.

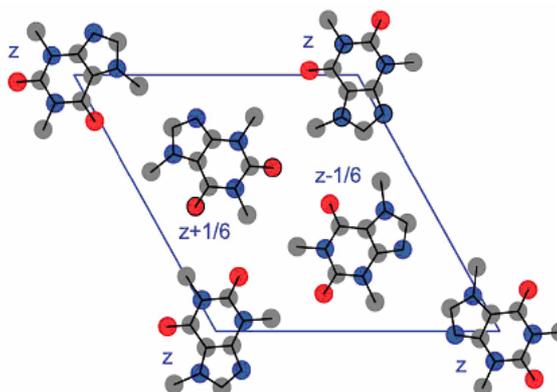
Cette propriété montre qu'à basse température, la phase I peut être maintenue dans un état métastable. Cette phase peut facilement subir un refroidissement rapide d'où l'apparition d'un ordre orientationnel généralement obtenue à basse température. Ce refroidissement en dessous de 250 K transforme l'état métastable à un état de cristal glacé [11].

### c) Groupe d'espace, distances et angles de liaisons

Selon le tableau I-4, l'affinement Rietveld a été achevé avec le groupe d'espace R3C distingué par 18 positions équivalentes de symétrie. Il en résulte aussi que sur chaque cite moléculaire, la molécule peut adopter trois positions préférentielles, avec une probabilité d'occupation égale.

En conclusion, la caféine cristallise dans le système trigonal avec le groupe d'espace R3C avec 6 molécules par maille. Les angles de liaison choisie sont réguliers, les angles internes du cycle de la pyrimidine sont proches à 120 ° et ceux du cycle imidazole sont proches à 108°.

La position des molécules dans l'unité asymétrique est celle définie par la détermination des trois angles d'EULER  $\theta$ ,  $\varphi$  et  $\chi$ , qui caractérisent l'orientation moléculaire orthonormal dans ce système cristallin. La figure I-12 présente un exemple des positions d'équilibres dans un plan hexagonal.



**Figure I-11:** Exemple d'une configuration d'équilibre dans un plan hexagonal.

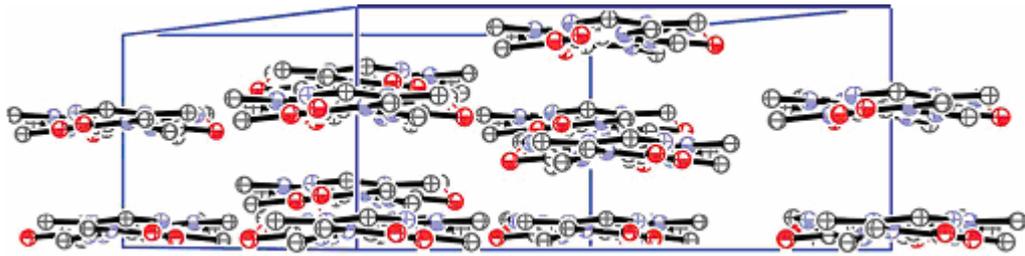
Les longueurs de liaisons sont rapportées dans le tableau I-5.

<i>Nature de liaison</i>	<i>Valeur de liaison</i>
<b>C4-C5</b>	<b>1,349</b>
<b>C5-C6</b>	<b>1,430</b>
<b>C6-N1,N1-C2,C2-N3,N3-C4</b>	<b>1,394</b>
<b>C5-N7,N7-C8,C8-N9,N9-C4</b>	<b>1,345</b>
<b>C10-N1,N3-C12,N7-C14</b>	<b>1,478</b>
<b>O11-C2,O13-C6</b>	<b>1,217</b>

**Tableau I-5:** Longueurs de liaisons (Å) dans la molécule de la caféine anhydre [11].

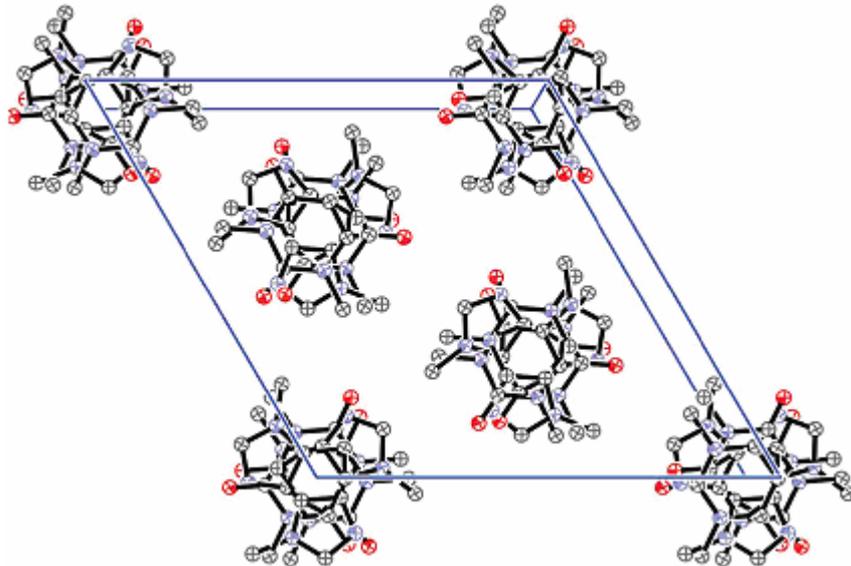
#### d) Projection de la maille

A titre comparatif entre la maille cristalline de part la disposition de ses molécules, et la maille calculée représentant l'unité de construction pour bâtir notre cristal, nous allons illustrer certaines projections de maille. Lors de l'affinement de Rietveld, le plan de la molécule reste parallèle au plan hexagonal en fixant les angles d'EULER  $\theta$  et  $\chi$  avec des valeurs correctes en ayant le centre de masse placer sur l'axe d'ordre trois.



**Figure I-12:** Projection en perspective de la maille élémentaire de la caféine selon la direction [100]. Les molécules sont parallèles au plan hexagonal [11].

La superposition des trois orientations préférées de la molécule est montrée par la figure I-14 :



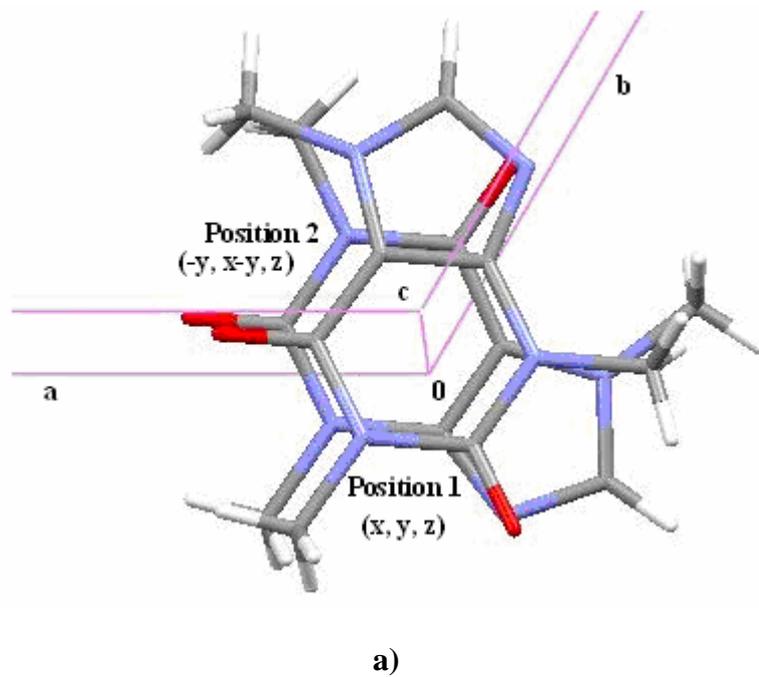
**Figure I-13:** Projection en perspective de la moitié de la maille élémentaire le long de la direction [001] montrant les trois orientations préférentielles de la molécule sur chaque site [11].

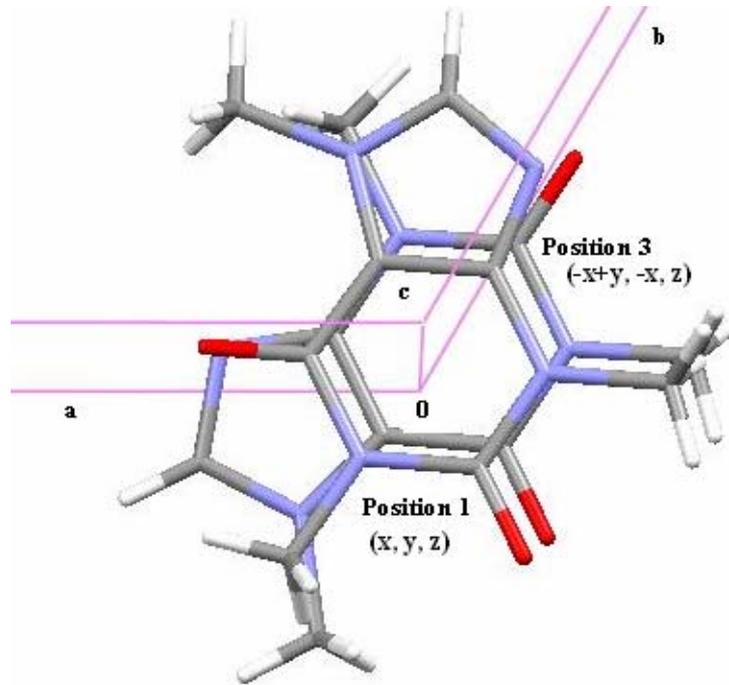
### e) Confirmation des trois positions préférentielles

Pour mieux manipuler les molécules dans la maille élémentaire en vue de générer un cristal de caféine, nous avons tenu à confirmer les trois positions préférentielles. A partir des coordonnées atomiques relative à la première position de symétrie dans le groupe d'espace  $R3C$  dans la position 1 ( $X, Y, Z$ ), représentant la première position préférentielle. Pour cela, nous avons utilisés la matrice de rotation ( $\theta$ ) autour de l'axe  $c$  suivante :

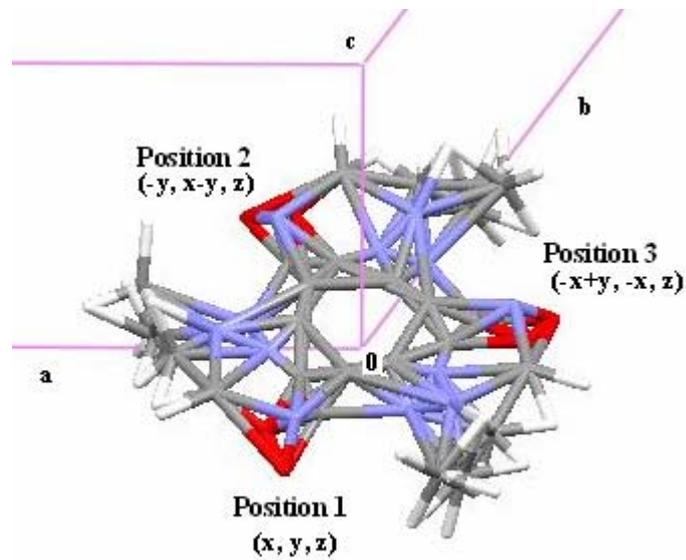
$$\begin{pmatrix} \cos \Theta & -\sin \Theta & 0 \\ \sin \Theta & \cos \Theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Les deux autres positions préférentielles, position2 et position3, en découlent à des angles de rotation de  $120^\circ$  et  $240^\circ$  respectivement (figure I-15a, b, c). Ainsi, nous avons obtenus les mêmes coordonnées atomiques données dans le fichier CIF et confirmer que l'axe c est bien un axe d'ordre trois.





b)



c)

**Figure I-14:** Représentation schématique des trois positions préférentielles.

- Confirmation de la deuxième position préférentielle par rapport à la première position.
- Confirmation de la troisième position préférentielle par rapport à la première position.
- Représentation d'un seul site avec les trois positions préférentielles.

**Chapitre II :**  
**NOTIONS THEORIQUES SUR LES**  
**CRISTAUX MOLECULAIRES**

## II-1 FORCES DE LIAISON DANS UN CRISTAL

La nature des forces de liaison (ou force de valence) détermine la plupart des propriétés physiques des solides et principalement les solides cristallins. Ainsi, nous donnerons par la suite un classement des cristaux basé sur la nature de ces forces de valence. En général, dans ces solides, les molécules sont soumises à deux tendances opposées : l'une de rassemblement et l'autre de dispersion.

L'effet de rassemblement se manifeste par deux types de forces :

- a) Les forces d'interaction intermoléculaire (*forces de Van der Waals*), qui résultent des interactions entre dipôles électriques permanents ou induits. Le potentiel des forces de Van der Waals varie comme l'inverse de la sixième puissance de la distance entre les dipôles.
- b) Les forces de répulsion intermoléculaire (*forces de Born ou de Pauli*) résultant des interactions d'enchevêtrement des nuages électroniques.

En conséquence, la résultante de ces forces (a, b) est la force de liaison entre les molécules formant le cristal. Enfin, l'effet de dispersion est un phénomène d'agitation thermique désordonné (*mouvement brownien*) où l'énergie cinétique moyenne est proportionnelle à la température absolue [36].

### II-1-1 Les liaisons fortes

Elles correspondent à des énergies de liaisons de l'ordre de 12 kJ/mole. Ces liens chimiques rapprochant les atomes liés à des distances allant de 1 à 2Å sont de trois types:

#### a) La liaison ionique

C'est une liaison hétéropolaire (liaison entre ions de signes contraires). Principalement, elle met en jeu une force électrostatique classique :

$$F = q_1 q_2 / d^2$$

Avec :  $q_{1,2}$  : charge positive ou négative des ions.

$d$  : distance entre les ions.

**b) La liaison de covalente**

C'est une liaison homopolaire (ou atomique) s'établissant entre atomes d'électronégativités semblables. Elle est de deux types ; simple ou multiple selon le nombre d'électrons mis en commun par les atomes liés. Dans le premier cas la densité électronique totale correspond à une paire d'électron  $\sigma$  située près de la ligne joignant les noyaux. Dans le cas second, la densité électronique totale est beaucoup moins localisée du fait de la répulsion importante entre électrons de mêmes spins. Aussi, la localisation d'une région centrale sur la ligne internucléaire occupée par les électrons du type  $\sigma$ , et une région entourant la ligne des noyaux; région occupée par les électrons  $\pi$ ). Généralement, une paire se place entre chacun des couples d'atomes liés (ce sont les électrons  $\sigma$ ) alors que les autres sont rejetées à la périphérie de la molécule (paires libres et électrons  $\pi$ ) [37].

**c) La liaison métallique**

C'est une liaison entre atomes de faible électronégativité possédant peu d'électrons dans leur couche externe. Ce type de liaison est présent dans les métaux et leurs alliages.

**d) L'interaction ion-dipôle**

Lorsque le dipôle permanent  $\mu$  prend son orientation la plus favorable dans le champ de l'ion central de charge  $q$ , l'énergie d'interaction vaut :

$$V = -q\mu d^{-2}$$

Avec :  $d$  est la distance entre l'ion et le dipôle.

Quant à la polarisabilité  $\alpha$  d'une molécule, elle donne lieu à une énergie d'attraction :

$$V = -1/2\alpha q^2 d^{-4}$$

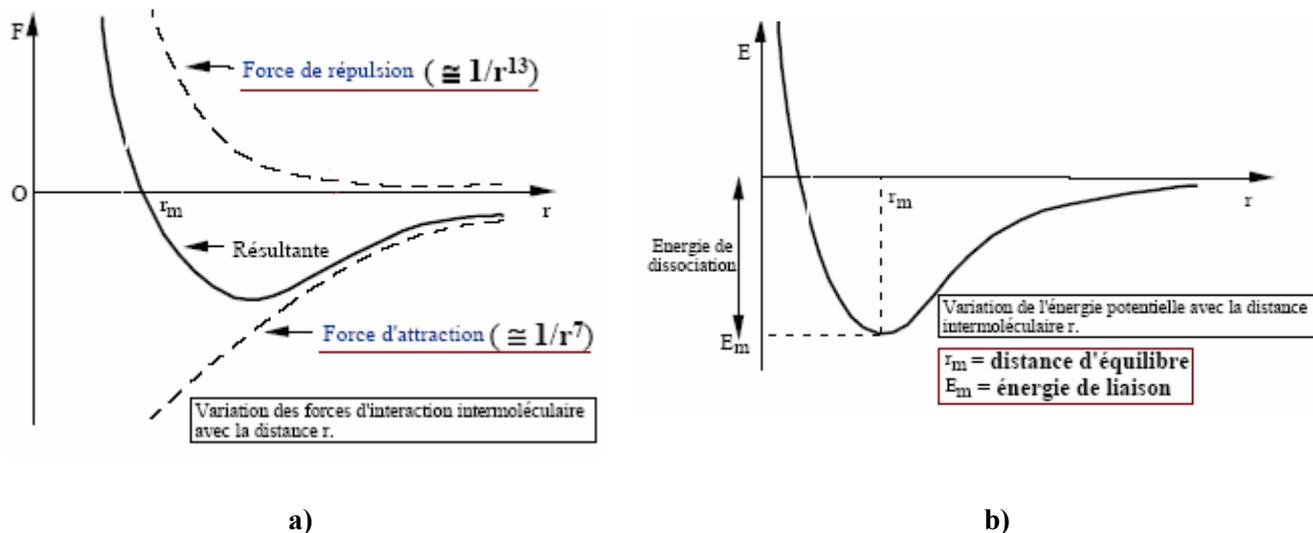
## II-1-2 Les liaisons faibles

Elles sont caractérisées par des énergies de liaison beaucoup plus faibles inférieures à 1.19 kJ/mole. Ce sont les forces de cohésion entre atomes incapables de former une liaison de valence (gazes rares). Ou encore, entre molécules la où les possibilités de liens forts sont saturées.

Les distances entre atomes liés par ces liaisons faibles sont souvent de l'ordre de 3Å ou plus. Essentiellement, ces liaisons de faible énergie sont de trois types:

### a) Les liaisons de Van der Waals

Les forces de Van der Waals (ou les forces intermoléculaires  $F = -\frac{dE}{dr}$ ) correspondent à des interactions entre molécules à courtes distances (distance allant de 3Å à 8Å). Ces forces ne modifient pas leurs natures et produisent, en moyenne, une force totale d'attraction responsable de la cohésion de la matière dans les milieux condensés. Selon la figure II-1, à très courte distance (distance inférieure à 3Å), ces interactions deviennent répulsives et elles empêchent les molécules de se rassembler pour atteindre des densités atteignant celles des noyaux.



**Figure II-1 :** a) Variation des forces d'interaction intermoléculaires  $F = -dE/dr$  [36].

b) Variation de l'énergie potentielle  $E$  avec la distance intermoléculaire  $r$  [36].

Les forces d'attraction entre dipôles n'agissent qu'à très courte distance. Ces distances sont de l'ordre de 3 à 4 diamètres moléculaires et décroissent par rapport à la distance intermoléculaire en  $1/r^7$ . Cependant, les molécules ne peuvent pas se rapprocher indéfiniment en raison de l'interpénétration des nuages électroniques et de la répulsion des noyaux entre eux.

Les forces de répulsion dites de Born ou de Pauli décroissent plus vite. Elles varient par rapport à la distance intermoléculaire en  $1/r^{13}$  comparées aux forces d'attraction selon la figure II-1.

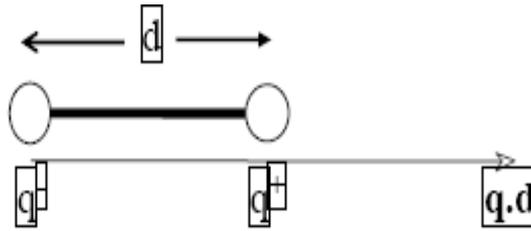
Les forces attractives et répulsives s'équilibrent pour une distance appelée rayon de Van der Waals. Il s'agit d'une position moyenne  $r_m$ , vu que les molécules se déplacent en permanence.

Enfin, les forces de Van der Waals ont des origines diverses. Les plus intéressants avec des effets assez importants sont:

- ✓ Les forces de Keesom traitant les effets d'orientation.
- ✓ Les forces de Debye interprétant les effets d'induction.
- ✓ Les forces de London réservées aux traitements des effets de dispersion.
- ✓ Les forces de répulsion.

#### • Les forces de Keesom

Elles sont présentes dans les molécules électriquement neutres avec une dissymétrie de la répartition des charges positives et négatives sur des groupements d'atomes constituant la molécule. En présence d'un tel environnement, il apparaît un moment dipolaire (grandeur vectorielle) orienté de la charge négative (-q) vers la charge positive (+q) espacées d'une distance d. Ainsi, ce moment dipolaire, de valeur égale au produit de la charge en valeur absolue par la distance peut être permanent, induit, ou instantané (figure II-2).



**Figure II-2:** Représentation schématique d'un dipôle.

Les forces de Keesom résultant d'une interaction intermoléculaire entre dipôles permanents sont directionnelles. Ainsi, elles jouent (pour une grande part) dans l'agencement des molécules les unes par rapport aux autres. A savoir que, l'expression de l'énergie potentielle entre deux dipôles permanents respectifs  $\mu_1$  et  $\mu_2$  séparés d'une distance moyenne  $r$  est de la forme suivante:

$$U = -\frac{\mu_1^2 \mu_2^2}{3(4\pi\epsilon_0)^2 KT r^6}$$

Avec :

$\epsilon_0$  : La permittivité absolue ou constante diélectrique du vide ( $\epsilon_0 = 8,854 \cdot 10^{-12} \text{C}^2 \text{J}^{-1} \text{m}^{-1}$ ).

$K$  : La constante de Boltzmann ( $K = 1,381 \cdot 10^{-23} \text{J K}^{-1}$ ).

$T$  : La température en Kelvin (K).

- **Les forces de Debye**

Debye eut l'idée d'ajouter aux forces de Keesom celles dues aux dipôles induits. Ces forces résultent des interactions soit:

- ❖ **Entre molécule polaire et molécule apolaire:**

Le potentiel d'interaction dépend du moment dipolaire  $\mu_1$  de la molécule polaire ainsi que de la polarisabilité  $\alpha_2$  de la molécule apolaire.

$$U = -\frac{1}{r^6} \left[ \frac{\mu_1^2 \alpha_2}{(4\pi\epsilon_0\epsilon)^2} \right]$$

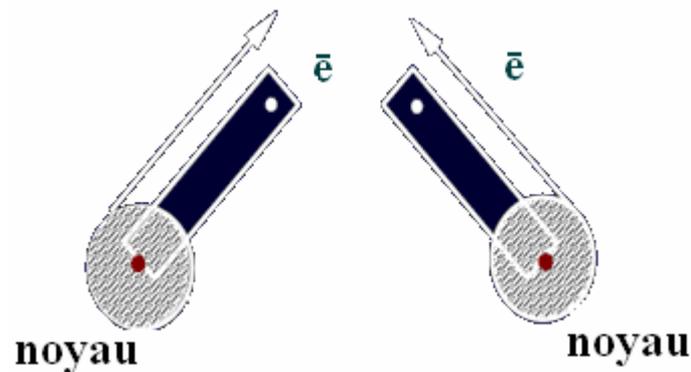
❖ **Entre deux molécules polaires:**

Cet effet se superpose aux interactions attractives de type Keesom. L'énergie potentielle de Debye à rajouter à celle de Keesom a pour expression:

$$U = -\frac{1}{r^6} \left[ \frac{\mu_1^2 \alpha_2 + \mu_2^2 \alpha_1}{(4\pi\epsilon_0\epsilon)^2} \right]$$

• **Les forces de London**

Selon London les molécules non polaires pouvaient présenter à chaque instant un moment dipolaire instantané dû aux mouvements relatifs des électrons et des noyaux. Ainsi, la molécule y crée des dipôles induits et des forces d'attractions.



**FigureII-3:** Représentation schématique d'un dipôle instantané : l'électron négatif et le noyau positif forment un dipôle dont l'orientation varie avec le temps [15].

Dans l'ensemble, ces interactions de nature électrostatique sont attractives. Mais à courte distance, elles sont contrebalancées par les forces répulsives.

- **Les forces de répulsion**

Aux forces d'attractions, il faut rajouter les forces de répulsion. Ces dernières résultent du recouvrement des orbitales électroniques lorsque les molécules se rapprochent à très courtes distances. Selon le principe d'exclusion de Pauli, les électrons ne peuvent pas occuper toute la région de recouvrement. La densité électronique devient alors plus faible et les noyaux chargés positivement étant moins écrantés se repoussent mutuellement. Ces forces répulsives ont une très courte portée et une croissance extrêmement rapide lorsque les molécules se rapprochent. Souvent l'énergie de répulsion est représentée par une fonction exponentielle :

$$U_{rep} = Ae^{-r/k}$$

Où : A et k sont des paramètres ajustables. En général k est de l'ordre de 0.02 nm à 0.03 nm [38]. Ces forces s'équilibrent pour des distances spécifiques de chaque atome, appelées les rayons de Van Der Waals [39].

En conclusion l'énergie totale d'interaction intermoléculaire est donnée par :

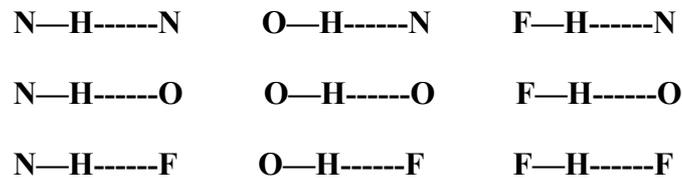
$$E_T(r) = U_{attraction}(r) + U_{répulsion}(r)$$

**b) Liaison hydrogène**

- **Définition de la liaison hydrogène**

La liaison hydrogène est une interaction entre deux atomes électronégatifs. L'un est appelé donneur D et peut être un atome d'oxygène, d'azote, ou fluor et l'autre est appelé accepteur A et peut être aussi un atome d'oxygène (O), d'azote (N), ou de fluor (F). L'interaction entre le groupe D-H et l'atome A est de type électrostatique [40].

Les liaisons hydrogènes habituellement rencontrées sont schématisées dans la figure II-6 :



**Figure II-6** : Représentation schématique de la liaison hydrogène.

- **Les différents types de liaison hydrogène**

La distance entre les deux atomes électronégatifs est en rapport inverse avec le type de liaison. Cette dernière est faible et tend vers l'interaction de Van der Waals quand la distance est grande. La plus courte liaison hydrogène tend vers la liaison covalente.

Les liaisons hydrogènes peuvent être classées dans trois catégories différentes:

#### **Liaisons hydrogènes fortes**

Elles sont formées quand il y a déficience en électrons au niveau du donneur ou excès d'électrons au niveau de l'accepteur.

#### **Liaisons hydrogènes modérées**

Elles sont formées entre un donneur et un accepteur généralement neutres. Ce sont des liaisons les plus connues en chimie et dans la nature. On les considère comme des liaisons hydrogènes normales.

#### **Liaisons hydrogènes faibles**

Elles sont formées quand l'atome d'hydrogène est lié par covalence à un atome légèrement plus électronégatif, elles peuvent aussi se former lorsque l'atome accepteur possède des électrons  $\pi$ . L'énergie des liaisons hydrogènes faibles est comparable à celle de l'interaction Van der Waals.

Les liaisons hydrogènes peuvent être intramoléculaires quand le donneur et l'accepteur font parties de la même molécule et intermoléculaires quand ils font parties de deux molécules différents. Quand D et A sont identiques les liaisons hydrogènes sont dites homonucléaires et quand D et A sont différents elles sont dites hétéronucléaires.

	<b>Liaisons fortes</b>	<b>Liaisons modérées</b>	<b>Liaisons faibles</b>
<b>Type d'interaction D-H...</b>	<b>Majoritairement covalente</b>	<b>Majoritairement électrostatique</b>	<b>Electrostatique</b>
<b>Distances</b>	<b>D-H<math>\approx</math>H...A</b>	<b>D-H&lt;H...A</b>	<b>D-H<math>\ll</math>H...A</b>
<b>H...A (Å)</b>	<b>~1.2-1.5</b>	<b>~1.5-2.2</b>	<b>2.2-3.2</b>
<b>D...A (Å)</b>	<b>2.2-2.5</b>	<b>2.5-3.2</b>	<b>3.2-4.0</b>
<b>D-H...A (°)</b>	<b>175-180</b>	<b>130-180</b>	<b>90-150</b>

**Tableau II-1** : Classement des liaisons hydrogènes [41].

Les liaisons hydrogènes sont saturables où un proton joue le même rôle qu'un électron. En conséquence, la liaison hydrogène est appelée aussi une liaison par transfert de proton (une molécule tend à donner son proton et l'autre molécule tend à l'accepter).

### c) Forces de transfert de charge:

Dans ce type de liaison un électron ou, le plus souvent, une fraction de charge électronique passe d'une molécule sur une autre. Cette interaction ne s'observe qu'entre une molécule qui perd facilement un électron appelée "donneur" et une autre molécule qui capte facilement un électron appelée "accepteur". En conclusion, il y a une création d'une attraction électrostatique entre les deux molécules.

## II-2 DESCRIPTION DE LA STRUCTURE DES CRISTAUX MOLECULAIRES

### II-2-1 Les petites molécules

Les structures moléculaires les plus simples sont réalisées par les gaz rares. Les molécules de ces substances sont monoatomiques et ont, par conséquent, une symétrie sphérique.

### II-2-2 Les molécules organiques

#### a) La structure cristalline et la structure moléculaire

L'intérêt des déterminations des structures des molécules organiques réside beaucoup plus dans l'observation de la structure moléculaire elle-même, plutôt que dans la connaissance du mode d'arrangement des molécules les unes par rapport aux autres. A savoir que, les trois principales informations déduites de l'étude de la structure d'une molécule sont:

- ▶ Le mode d'enchaînement des atomes tel qu'il est décrit par la formule de structure.
- ▶ Les caractères stéréochimiques (conformation et configuration).
- ▶ Les valeurs des paramètres géométriques, longueurs de liaison et angle de valences. Ces valeurs renseignent sur la nature des liaisons chimiques dans la molécule et, par conséquent, sur sa structure électronique.

#### b) Analyse aux rayons X

Principalement, l'analyse des cristaux par les rayons X fournit des cartes de la densité électronique dans ces cristaux. Toutefois, c'est exceptionnel que ces cartes aient une précision suffisante pour nous renseigner sur les déformations consécutives de ces densités électroniques dûes à l'établissement des liaisons de valence.

A savoir que, ces cartes font apparaître les atomes de la structure moléculaire comme des sphères de densité peu déformées par les mouvements atomiques. En grande partie, les déformations provenant de ces mouvements atomiques masquent celles que doivent donner les liaisons chimiques. Par contre, les centres des sphères qui sont les emplacements des noyaux peuvent être mesurés avec des écarts-type de l'ordre de  $10^{-3}$  Å à  $10^{-2}$  Å. Dans les analyses actuelles, cette précision est toujours conservée sauf pour les positions des noyaux d'hydrogène où la précision est nettement moins bonne.

La connaissance des positions atomiques permet d'en déduire les distances atomiques, les angles de valence entre liaisons et les angles de torsion des liaisons définissant la conformation de la molécule.

La diffraction des Rayon X apporte aussi des indications sur la dynamique des molécules dans les cristaux. En parallèle les déplacements atomiques observés et décrits par les ellipsoïdes de vibration sont les résultantes des vibrations internes et externes de ces molécules.

Dans certains cas, la molécule peut prendre plusieurs conformations ou encore se disposer sur un même site moléculaire de différentes manières par rapport ses voisines. La structure observée alors est une superposition des diverses conformations, ou orientations moléculaires. Dans ce cas, les méthodes d'analyses aux Rayons X sont impuissantes pour distinguer les structures figées désordonnées des structures où les molécules changent rapidement de conformation ou d'orientation. Tel est le cas pour la molécule de la caféine étudiée dans ce travail.

### **II-2-3 Les complexes métalliques et les molécules organométalliques**

Les fragments organiques de ces molécules y subissent des déformations souvent importantes et imprévisibles par rapport aux structures qu'ils prennent à l'état isolé. Le mode de coordination des atomes métallique dans ces complexes n'a pu être déterminé que par des analyses structurales.

### II-2-4 Les molécules géantes

Ces molécules peuvent comporter plusieurs milliers d'atomes et jouent un rôle important dans le fonctionnement des êtres vivants (les macromolécules biologiques). Dans le cas des acides nucléiques ; constituants majeurs des chromosomes, les études structurales par diffraction des rayons X n'ont apporté que des résultats partiels vu l'impossibilité d'obtenir de véritables monocristaux. Néanmoins, ces résultats ont permis d'élaborer un modèle structural qui est le modèle de la double hélice qui éclaire singulièrement le comportement génétique de ces molécules.

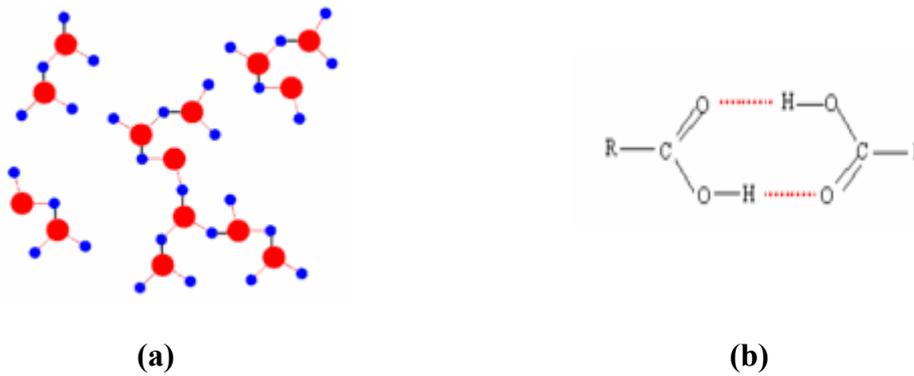
L'ADN (acide nucléique) est un exemple par défaut. Des recherches ont été centrées sur l'interaction de l'ADN et les dérivés de la Xanthine qui sont la caféine, la théophylline et la théobromine. Principalement, un grand intérêt est porté à l'examen des fixations de la caféine et la théophylline à l'ADN. Ceci est un exemple parfait montrant le prolongement que peut avoir la cristallographie structurale vers les domaines de la biologie moléculaire. Autrement dit, son utilité dans l'explication du fonctionnement des organismes vivants à l'échelle atomique.

### II-2-5 Les assemblages moléculaires

Dans les associations moléculaires, le mode d'empilement des molécules représente le centre d'intérêt plus que la structure de la molécule elle-même. Les molécules sont souvent liées dans ces complexes par des liaisons faibles tel que : la liaison ion-dipôle, la liaison hydrogène ou la liaison par transfert de charge. Ainsi, de l'étude structurale des complexes moléculaires cristallins ayant apporté les meilleures informations sur les caractères géométriques des liaisons intermoléculaires découlent le classement suivant:

#### a) Complexes par liaison hydrogène

Les plus simples de ses assemblages moléculaires sont les complexes à deux molécules identiques. Ces derniers s'associent par deux ponts d'hydrogènes de manière à former des dimères relativement stables qui se lient alors entre eux dans le cristal par des forces de Van der Waals (figure II-5).



**Figure II-5 :** Exemples de liaisons hydrogène :

a) Dans l'eau.

b) Entre les molécules d'acides.

### b) Complexes par ion-dipôle

Les ions métalliques, principalement les ions ayant des diamètres petits et fortement chargés, forment des liaisons ioniques assez fortes avec des molécules de moment dipolaire élevé. A titre d'exemple, l'eau et l'ammoniac constituent de bons ligands dans la formation de ces complexes.

Cependant, d'autres molécules peuvent encore former des complexes ion-dipôle mais en présence de cations. Ces complexes contiennent des atomes d'oxygène (O), de soufre (S) ou d'azote (N).

### c) Les complexes hydratés

Les composés de formule générale  $X_n H_2O$  sont des associations moléculaires fréquemment observées. Ceci est la conséquence du fait que de nombreuses substances X se cristallisent dans ou à partir d'une solutions aqueuses.

### d) Les complexes par transfert de charge

La liaison intermoléculaire qui se forme dans ces complexes est la conséquence d'un transfert d'électron d'une molécule riche en électrons appelée donneur vers une autre molécule pauvre en électrons appelée accepteur.

## II-3 EMPILEMENT COMPACT DANS LES CRISTAUX MOLECULAIRES

### II-3-1 Le facteur de compacité

La structure des cristaux moléculaires ne fait pas exception à la règle que nous avons rencontrée à propos des autres types cristallins : les structures les plus stables sont les plus compactes. Le facteur de compacité étant défini par la relation :

$$f = Zv_M/v$$

Avec :

$v_M$  : le volume occupé par une molécule.

$v$  : le volume de la maille élémentaire.

$Z$  : le nombre de molécule par maille.

Le volume moléculaire  $v_M$  est celui qui se trouve à l'intérieur des enveloppes sphériques tracées autour des atomes en prenant comme rayon les rayons de Van der Waals de ces derniers.

Kitaigorodski a montré que ce volume peut être calculé par une simple règle d'additivité sur la base d'incrément caractéristiques des atomes et des types de liaisons entre eux dans la molécule [42].

Pour les cristaux organiques, les valeurs du facteur de compacité calculées à partir de ces volumes sont voisines de 0,70. Parmi les hydrocarbures aromatiques : molécules ayant un cycle benzénique existant dans la molécule de la caféine, ce facteur de compacité est de 0.68 pour le benzène, de 0.70 pour le naphthalène et de 0.89 pour le graphite.

Dans le calcul de ces coefficients de compacité les rayons atomiques sont remplacés par les rayons de Van der Waals [43].

### II-3-2 L'énergie réticulaire. Le potentiel atome-atome

Pour une bonne interprétation et classification des structures des cristaux moléculaires, le calcul de l'énergie potentielle réticulaire est impératif. Ce calcul lorsque il est possible, est adéquat afin de trouver la disposition des molécules correspondant au minimum d'énergie. En général, les molécules sont définies par leurs centres de volume qui est la moyenne arithmétique des coordonnées des atomes.

Selon la théorie de la compacité des empilements [44], la contribution déterminante est un terme répulsif. A ce terme empêche l'interpénétration des molécules il faut y associer un terme attractif pour assurer l'équilibre. Ainsi, selon Kitaïgorodski [45] et Williams [46] la fonction potentielle dans les cristaux organiques se calcule en tenant compte des interactions entre les atomes des différentes molécules. Cette fonction potentielle se met sous la forme:

$$V_{VdW} = \sum_{i \neq j} V(r_{ij}) = \sum_{i \neq j} -A_{ij} r_{ij}^{-6} + B_{ij} \exp(-C_{ij} r_{ij}) / r_{ij}^D$$

Avec :

$r_{ij}$  : Distance entre chaque paire d'atome (i, j) considérée.

A, B, C et D : Paramètres semi-empiriques caractérisant les interactions des paires d'atomes résultantes.

La sommation sur toutes les paires d'atomes entre différentes molécules donne le potentiel intermoléculaire total. D'une façon globale, le potentiel d'interaction entre deux atomes se compose de deux termes :

$$V = V_{VdW} + V_{élect}$$

Le terme du potentiel de Van der Waals ( $V_{VdW}$ ) dont la contribution est la plus importante au sein du potentiel total est donné en fonction de paramètres semi-empiriques.

Par contre, le terme relatif au potentiel électrostatique ( $V_{\text{élect}}$ ) dont la contribution est généralement faible, peut avoir une influence structurale dans le cas où le moment dipolaire est important. Ainsi, l'obligation de le rajouter dans le potentiel total. C'est le cas pour la caféine vu l'importance du moment dipolaire calculé par la DFT, ce deuxième terme se met sous la forme suivante :

$$V_{\text{élect}} = K e_i e_j / r_{ij}$$

Avec :

$e_i, e_j$  : Charges électriques que porte la paire d'atomes (i, j).

$K$  : Constante électrique.

### a) Le potentiel de Van der Waals – $V_{\text{vdW}}$

Deux formes limites ont été principalement utilisées dans la littérature comme le rappelle l'ouvrage fondamental de Pertsin [47] et ce selon la valeurs des constantes empiriques A, B, C et D dans l'expression du potentiel total.

➤  $C=0$  et  $D=12$  : Potentiel LENNARD-JONES :

$$V_{\text{vdW}} = \sum_{i \neq j} -A_{ij} r_{ij}^{-6} + B_{ij} / r_{ij}^{12}$$

Ce potentiel correspond à un potentiel d'interaction de quadripôles et dipôles induits.

➤  $D=0$  : Potentiel BUCKINGHAM :

$$V_{\text{vdW}} = \sum_{i \neq j} -A_{ij} r_{ij}^{-6} + B_{ij} \exp(-C_{ij} r_{ij})$$

Dans ce potentiel, le terme  $A_{ij} r_{ij}^{-6}$  est un terme de dispersion attractif du type dipôle-dipôle. Le second  $B_{ij} \exp(-C_{ij} r_{ij})$  est un terme de répulsion exponentiel correspondant à une répulsion quantique.

Cette répulsion exprime l'impossibilité d'interpénétration des orbitales décrites par les fonctions de Slater. En conclusion pour chaque couple d'atomes, trois coefficients empiriques sont déterminés.

Afin de déterminer les paramètres concernant deux atomes identique, le terme de répulsion est le premier à définir à partir des données théoriques ou par analogie avec d'autres atomes. Une fois le potentiel de répulsion déterminé, le terme d'attraction est obtenu en supposant que la valeur du potentiel interatomique aux distances de Van der Waals représente la valeur minimale de ce potentiel qui est le potentiel de Buckingham. Nous notons que, les distances de Van der Waals sont égales à la somme des rayons de Van der Waals des atomes de la paire, ou aux moyennes des distances minimales observées entre paire d'atomes. Toujours, dans le cas du potentiel de Buckingham la constante semi-empirique  $A_{ij}$  est définie en fonction du rayon de Van der Waals  $r_0$  et les constantes semi-empiriques  $B_{ij}$ ,  $C_{ij}$  présentent dans le terme de répulsion selon l'expression suivante :

$$A_{ij} = (C_{ij} r_0^7 / 6) B_{ij} \exp(-C_{ij} r_0)$$

Pour les paires d'atomes (i, j) non identiques, la constante semi-empirique de répulsion  $B_{ij}$  est la moyenne géométrique des termes de répulsion associés à chaque atome. Par contre, la constante semi-empirique  $C_{ij}$  est la moyenne arithmétique des termes  $C_{ii}$  et  $C_{jj}$ .

$$B_{ij} = (B_{ii} B_{jj})^{1/2} \quad \text{et} \quad C_{ij} = (C_{ii} + C_{jj})^{1/2}$$

Par extension, la constante  $A_{ij}$  est définie comme étant une somme géométrique tel que:

$$A_{ij} = (A_{ii} A_{jj})^{1/2}$$

A savoir qu'il existe d'autres méthodes pour déterminer des constantes semi-empiriques  $A_{ij}$ ,  $B_{ij}$  et  $C_{ij}$ . Ces méthodes ont été décrites par Pertsin. Selon les auteurs, le rayon de Van der Waals pour un atome peut varier. Ainsi les atomes du carbone et d'hydrogène ont des rayons variant entre 1.90Å-2.08Å et 1.20Å-1.40Å respectivement [47].

**b) Le potentiel électrostatique :**

La seconde contribution dans le potentiel intermoléculaire est celle de l'interaction électrostatique entre les distributions de charge appartenant à différentes molécules. En présence des liaisons hydrogène, cette contribution est reliée directement à l'intensité de cette liaison selon le tableau II-1. Ainsi, elle est dominante en présence de liaisons hydrogène faibles, d'où son influence structurale.

**Chapitre III :**  
**CONFORMATION MOLECULAIRE**  
**CALCULEE PAR LA DFT ET**  
**SIMULATION D'UN CRISTAL DE LA**  
**CAFEINE**

## **III-1 CONFORMATION MOLECULAIRE DE LA CAFEINE**

### **III-1-1 Conformation moléculaire expérimentale**

Pouvoir optimiser la géométrie moléculaire d'une molécule par un modèle théorique de chimie quantique, c'est approcher sa conformation moléculaire observée. Cette approche va dans le sens de vouloir calculer les propriétés moléculaires avec précision en se suivant de la chimie quantique. Cette procédure est très utile dans le cas des solides cristallins présentant des désordres structuraux, transformations de phases, difficultés dans l'obtention des cristaux.

Le logiciel Mercury [48] est l'un des programmes qui image le squelette moléculaire selon les données expérimentales. Le tableau III-1 donné par ce programme à la température de 278 K effectué par P.Derollez [11] représente un extrait du fichier CIF résultant de la détermination de la structure de la caféine par RX. Ce tableau regroupe les paramètres dimensionnels en fraction de maille relatifs à la molécule de la caféine. Ces paramètres sont reliés aux positions atomiques relatives des atomes d'une molécule unique dans un repère oblique superposé aux axes de la maille élémentaire, nous avons recalculés ces coordonnées dans un repère orthonormé et ce en respectant la numérotation des atomes selon la littérature. Cette étape est fondamentale pour pouvoir effectuer une comparaison justifiée entre nos calculs théoriques et les données expérimentales. D'autant plus que, l'ensemble des résultats de notre travail est basé sur cette conformation moléculaire de départ qui représente l'unité fondamentale pour générer un cristal de la caféine " cristal simulé ".

Nombre d'atomes	Types d'atomes avec numérotation	X fract*. (Å)	Y fract*. (Å)	Z fract*. (Å)
1	C5	-0,0661	-0,0631	0,0956
2	C4	0,0278	-0,0553	0,1000
3	N3	0,1168	0,0412	0,0823
4	C2	0,1087	0,1296	0,0600
5	O11	0,1863	0,2139	0,0445
6	N1	0,0116	0,1215	0,0555
7	C6	-0,0774	0,0250	0,0732
8	O13	-0,1621	0,0180	0,0693
9	N7	-0,1379	-0,1635	0,1155
10	N9	0,0139	-0,1509	0,1226
11	C8	-0,0886	-0,2178	0,1321
12	C14	-0,2511	-0,2066	0,1185
13	C12	0,2197	0,0497	0,0871
14	C10	0,0030	0,2153	0,0319
15	H15	-0,1215	-0,2928	0,1483
16	H16	-0,2732	-0,1903	-0,0038
17	H17	-0,2857	-0,2818	0,1346
18	H18	-0,2695	-0,1764	0,2266
19	H19	0,2251	0,0093	-0,0194
20	H20	0,2734	0,1224	0,0728
21	H21	0,2288	0,0232	0,2110
22	H22	0,0349	0,2491	-0,0911
23	H23	-0,0701	0,1960	0,0317
24	H24	0,0379	0,2629	0,1393

Tableau III-1: Coordonnées atomiques de la molécule de la caféine [11].

\*) coordonnées en fraction de maille.

### III-1-2 Calcul des coordonnées moléculaires expérimentales orthonormées

Les coordonnées moléculaires réduites données dans le tableau III-1 sont relatives à un repère oxyz oblique porté par la maille élémentaire cristalline de la caféine. Ainsi, ce dernier est superposé aux axes (a, b, c) de la maille élémentaire selon le groupe d'espace dans le quel cristallise le matériau étudié. A savoir que, la caféine cristallise dans le groupe d'espace R3C. Pour ramener les coordonnées obliques dans un repère orthonormé OXYZ, il est impératif d'effectuer une projection dans cette espace en fonction des paramètres de maille.

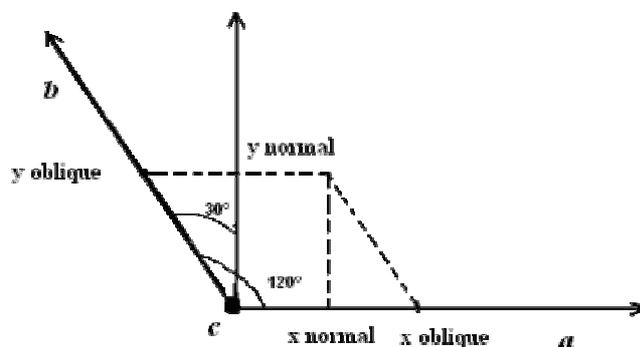
Par construction géométrique (figure III-1) à une position atomique oblique ( $x_{obl}$ ,  $y_{obl}$ ,  $z_{obl}$ ) correspond une position normale ( $x_{nor}$ ,  $y_{nor}$ ,  $z_{nor}$ ) et ce selon les équations de transformation dans un repère orthonormé OXYZ.

$$\begin{cases} x_{normal} = x_{oblique} - y_{oblique} \sin 30. \\ y_{normal} = y_{oblique} \cos 30. \\ z_{normal} = z_{oblique} . \end{cases}$$

Avec :

$$\begin{cases} x_{oblique} = a \cdot x_{fraction} \\ y_{oblique} = b \cdot y_{fraction} \\ z_{oblique} = c \cdot z_{fraction} \end{cases}$$

Où : a, b et c sont les paramètres de la maille élémentaire de la caféine ( $a= b=14,9372\text{Å}$  et  $c=6,8980\text{Å}$ ).



**Figure III-1** : Représentation géométrique d'axes obliques  $Ox_{obl}$ ,  $Oy_{obl}$  et  $Oz_{obl}$  et orthonormés  $Ox_{nor}$ ,  $Oy_{nor}$  et  $Oz_{nor}$  (l'axe c est confondu avec l'axe OZ).

L'usage de cette transformation, nous a permis d'obtenir les coordonnées normales atomiques de la molécule étudiée. Le tableau III-2 résume le résultat de ce calcul (bien entendu dans un repère OXYZ orthonormé).

Nombre d'atomes	Types d'atomes avec numérotation	X normal (Å)	Y normal (Å)	Z normal (Å)
1	C5	-0,516080	-0,816261	0,659449
2	C4	0,828268	-0,715361	0,689800
3	N3	1,436959	0,532963	0,567705
4	C2	0,655743	1,676505	0,413880
5	O11	1,185267	2,767009	0,306961
6	N1	-0,734163	1,571723	0,382839
7	C6	-1,342854	0,323400	0,504934
8	O13	-2,555755	0,232848	0,478031
9	N7	-0,838724	-2,115035	0,796719
10	N9	1,334639	-1,952042	0,845695
11	C8	0,303225	-2,817460	0,911226
12	C14	-2,207718	-2,672576	0,817413
13	C12	2,910513	0,642919	0,600816
14	C10	-1,563178	2,785120	0,220046
15	H15	0,371936	-3,787659	1,022973
16	H16	-2,659568	-2,461720	-0,026212
17	H17	-2,162907	-3,645363	0,928471
18	H18	-2,708114	-2,281909	1,563087
19	H19	3,292906	0,120305	-0,133821
20	H20	3,169674	1,583366	0,502174
21	H21	3,244360	0,300115	1,455478
22	H22	-1,339120	3,222356	-0,628408
23	H23	-2,510943	2,535455	0,218667
24	H24	-1,397375	3,400873	0,960891

**Tableau III-2:** Positions atomiques normales expérimentales déduites.

### III-1-3 Conformation moléculaire calculée

D'actualité dans le monde scientifique, le programme GAUSSIAN 03 a permis de faire entrer la chimie quantique dans les laboratoires de chimie, de biochimie, de physique et de pharmacologie [49]. De son histoire, ce logiciel est basé sur le travail de John Pople qui consistait à développer des simplifications dans l'équation de Schrödinger dans le but de la rendre aisément applicable à l'étude des molécules aussi bien simples que complexes.

De part ces simplifications, John Pople a développé en 1970 un programme informatique nommé GAUSSIAN permettant de calculer la conformation moléculaire des molécules avec les longueurs des liaisons chimiques ainsi que les angles de liaison entre les atomes. Ce programme a été ensuite amélioré progressivement.

En 1992, la théorie de Walter Kohn a été intégrée. Différentes approches de la chimie quantique ont été rajoutées depuis, 1992 à ce programme, notamment celle des fonctions de densité électronique de Walter Kohn [50].

Ce programme GAUSSIAN03 a révolutionné les méthodes de travail : il a permis aux chercheurs de prévoir et de visualiser par le calcul et avec des images virtuelles l'évolution d'une réaction chimique sans passer par l'expérience.

Dans cette partie de notre travail, nous allons présenter les résultats des calculs de la conformation moléculaire de la caféine. A savoir que, nous avons utilisé la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT à travers la chaîne de programme GAUSSIAN03 spécifique à la molécule isolée à la température 0K.

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT : The density Functional Theory Method) est désormais devenue un outil standard pour comprendre les propriétés des molécules, agrégats et matériaux à l'échelle atomique. Ainsi, elle complète les connaissances expérimentales par des simulations numériques basées sur la mécanique quantique. L'utilisation de multiples codes de calcul disponibles n'est plus réservée aux chimistes et physiciens théoriciens, mais intéresse d'autres scientifiques ayant des parcours assez variés.

Historiquement, les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent L.H.Thomas et E. Fermi en 1927 [51]. Dans leur modèle, les interactions électroniques sont traitées d'une manière classique et l'énergie cinétique est calculée en supposant la densité électronique homogène. Ce modèle, même amélioré par P. A. Dirac avec un terme d'échange, ne permet pas de rendre compte de la stabilité des molécules vis à vis des dissociations. Un peu plus tard, J. C. Slater proposa un modèle basé sur l'étude d'un gaz uniforme améliorée avec un potentiel local. Cette méthode, appelée Hartree-Fock-Slater, fut essentiellement utilisée en physique du solide.

Mais la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité [51] [52].

La DFT permet souvent d'obtenir, dans un très court, des résultats d'une précision proche de celle obtenue avec des calculs post-Hartree-Fock. De plus, elle est utilisée pour des systèmes relativement gros, contenant jusqu'à plusieurs centaines d'électrons, que les calculs post-Hartree-Fock ne peuvent pas traiter. A savoir que, l'usage de la DFT pour étudier les propriétés des systèmes moléculaires ou même biologiques, et parfois en combiner avec des méthodes classiques. Des nombreux travaux montrent que les calculs DFT donnent des bons résultats pour des systèmes très divers (métalliques, ioniques, organique, inorganique, ...). Ces résultats concernent de nombreuses propriétés (structures moléculaires, les fréquences de vibration, les potentiels d'ionisation, ...).

Pour connaître toute les conformations moléculaires calculées, donc probables, que peut adoptée la molécule isolée de la caféine à 0K. Nous avons fait recours à ce programme. Le calcul d'optimisation de la géométrie moléculaire, nous fournit non seulement les longueurs et les angles de liaisons, mais aussi les positions atomiques orthonormées (X, Y, Z) des atomes constituant la molécule. Ces coordonnées normales calculées sont d'une très grande importance car elles sont l'outil de comparaison avec les données expérimentales [11].

Pour une comparaison bien fondée entre les coordonnées normales expérimentales et les coordonnées normales calculées, nous avons utilisé le programme molekel qui permet de visualiser la molécule expérimentale selon le fichier CIF et la molécule calculée selon le fichier d'optimisation de la géométrie moléculaire et ce dans le même repère orthonormé (OXYZ).

Pour optimiser la géométrie de la molécule de la caféine, nous avons pris comme modèle une molécule plane ou chacun des trois méthyles met un hydrogène dans le plan moléculaire ( $C_m-H$  dans le plan) en accord avec l'expérience en ce qui concerne les atomes lourds. Pour confirmer ce choix et être en phase avec la littérature relative à ce type de produit, nous avons fait différentes optimisations avec la même méthode en tournant un méthyle autour de son axe ternaire par rapport au plan moléculaire.

En conséquence, la conformation moléculaire la plus stable (minimum d'énergie) correspond toujours à la configuration où une liaison  $C_m-H$  du méthyle en rotation revient dans le plan moléculaire. A savoir que, le temps du calcul de l'optimisation de la géométrie moléculaire se voit en croissance avec l'angle de rotation du méthyle par rapport à son axe ternaire selon le tableau III-3.

<b>Angle (°) de rotation</b>	<b>Energie d'optimisation en u.a.</b>	<b>Temps du calcul</b>
<b>0</b>	<b>-680.1788</b>	<b>1<sup>h</sup> 48min 44seconds</b>
<b>20</b>	<b>-680.1788</b>	<b>2<sup>h</sup> 43min 13seconds</b>
<b>40</b>	<b>-680.1788</b>	<b>3<sup>h</sup> 11min 18seconds</b>
<b>60</b>	<b>-680.1788</b>	<b>3<sup>h</sup> 40min 51seconds</b>
<b>90</b>	<b>-680.1788</b>	<b>5<sup>h</sup> 26min 22seconds</b>

**Tableau III-3:** La variation du temps de calcul avec l'angle de rotation du méthyle autour de son axe ternaire.

**a) Conformation moléculaire calculée par la DFT**

- **Usage de la fonctionnelle B3LYP**

Ce calcul a été fait avec la fonctionnelle d'échange de corrélation B3LYP et la base gaussienne 6-31G\*\* ou 6-31G (p, d). Cette dernière a la même dénomination, où le jeu de fonctions **p** ajouté aux hydrogènes et le jeu de fonctions **d** ajoutées aux autres atomes lourds est bien définit.

Lors de la première étape les calculs théoriques ont été faits avec la fonctionnelle B3LYP en utilisant trois jeux de base différents la 6-31G, la 6-31G\* et la 6-31G\*\*.

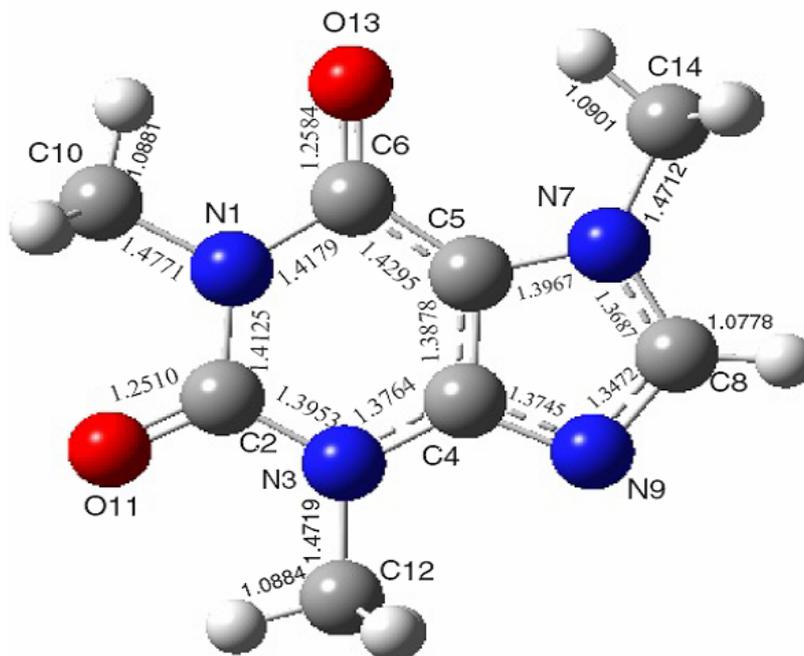
Ces trois optimisations ont donné trois conformations moléculaires presque similaires, dont la dernière ayant une énergie de formation la plus basse possible d'où la conformation moléculaire la plus stable (tableau III-4).

Cette conformation ayant pour groupe de symétrie  $C_s$  sera prise en compte dans la suite de notre travail pour comparer les résultats de la géométrie optimisée avec ceux trouvés par la diffraction des rayons X.

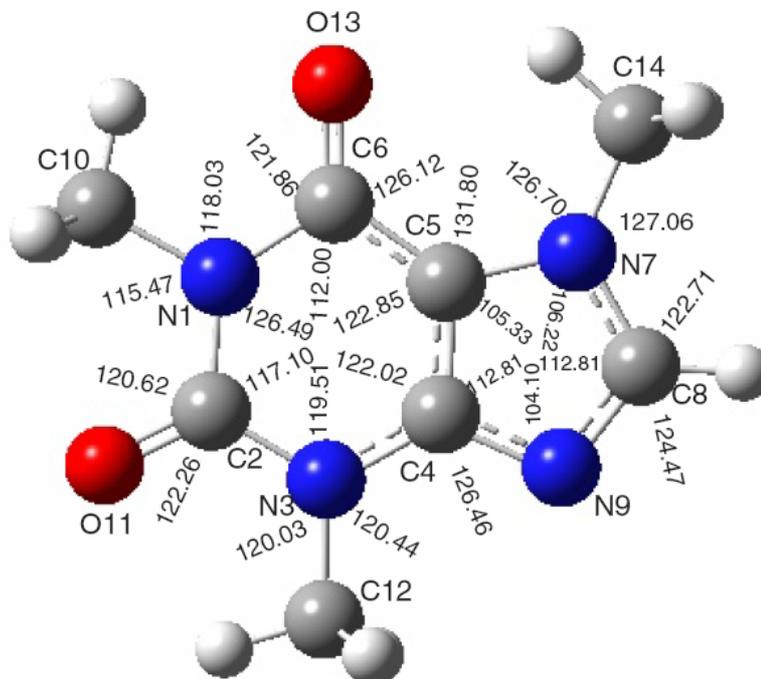
Ce calcul théorique de la DFT confirme la planéité de la molécule. Cette planéité est dû à la liaison double du nitrogène dans le cycle imidazole et à l'aromaticité de la molécule (figures III-2, III-3). La conformation moléculaire obtenue a pour longueurs de liaisons et angles de valence les valeurs répertoriées dans les tableaux III-5 et III-6 respectivement.

<b>Fonctionnelle</b>	<b>B3LYP</b>		
<b>Jeu de base</b>	6-31G	6-31G*	6-31G**
<b>Energie de formation (u.a.)</b>	-680.15299476	-680.17851529	<b>-680.17888924</b>

**Tableau III-4 :** Energie de formation pour la conformation moléculaire la plus stable de la caféine selon la DFT et avec la fonctionnelle B3LYP et trois jeux de base différents.



**Figure III-2 :** Représentation de la conformation moléculaire calculée de la caféine par la DFT avec B3LYP, 6-311G\*\* (longueurs des liaisons intramoléculaire en Å).



**Figure III-3:** Représentation de la conformation moléculaire de la caféine calculée par la DFT avec B3LYP, 6-311G\*\* (angles de liaisons en (°)).

Atome 1	Atome 2	Longueur de liaison (Å)
N1	C2	1.41
C2	N3	1.39
N3	C4	1.37
C4	C5	1.38
C5	C6	1.42
C6	N1	1.41
C5	N7	1.39
N7	C8	1.36
C8	N9	1.34
N9	C4	1.37
N1	C10	1.47
N3	C12	1.47
N7	C14	1.47
C6	O13	1.25
C2	O11	1.25
C8	H15	1.07
C14	H16	1.09
C14	H17	1.09
C14	H18	1.09
C12	H19	1.08
C12	H20	1.09
C12	H21	1.09
C10	H22	1.08
C10	H23	1.09
C10	H24	1.09

**Tableau III-5** : Longueurs de liaison en (Å) calculées par la DFT avec B3LYP, 6-311G\*\* pour les atomes lourds de la molécule de la caféine.

Atome 1	Atome 2	Atome 3	Angles de liaison (°)
C6	N1	C2	126.49
N1	C2	N3	117.10
C2	N3	C4	119.51
N3	C4	C5	122.02
C4	C5	C6	122.85
C5	C6	N1	112.00
C5	N7	C8	106.22
N7	C8	N9	112.81
C8	N9	C4	104.10
N7	C5	C4	105.33
C5	C4	N9	111.51
C6	C5	N7	131.80
N3	C4	N9	126.46
C5	C6	O13	126.12
O13	C6	N1	121.86
C6	N1	C10	118.03
C10	N1	C2	115.47
N1	C2	O11	120.69
O11	C2	N3	120.03
C2	N3	C12	120.03
C4	N3	C12	120.44

**Tableau III-6 :** Angles de valence calculés en (°) par la DFT (B3LYP, 6311G) pour les atomes lourds de la molécule de la caféine.

**b) Comparaison des différentes conformations moléculaires calculées**

Les longueurs de liaisons et les angles de valence calculés ne diffèrent pas des valeurs proposés par d'autres auteurs [14] [13]. Les deux tableaux III-7 et III-8 présentent une comparaison entre les paramètres géométriques de la caféine obtenus par la DFT en utilisant B3LYP/6-31G\*\*, la méthode MP2/6-31G\*\* [14] et la méthode Hartree Fock HF/6-31G\*\* [13].

A savoir que le facteur d'accord acc dans les tableaux III-7 et III-8 est calculé comme suit :

$$acc = \frac{Valeur_{exp} - Valeur_{theo}}{Valeur_{exp}}$$

Distance (Å)	RX (exp)	DFT (B3LYP)		MP2		Hartree Fock	
		6-31**	acc (%)	6-31**	acc (%)	6-31**	acc (%)
N1-C2	1.394	1.41252	1.32	1.411	1.21	1.372	1.57
C2-N3	1.394	1.39532	0.09	1.384	0.71	1.391	0.21
N3-C4	1.394	1.37647	1.25	1.377	1.21	1.370	1.72
C4-C5	1.349	1.38786	2.88	1.383	2.52	1.357	0.59
C5-C6	1.430	1.42957	0.03	1.435	0.34	1.432	0.13
C6-N1	1.394	1.41791	1.71	1.409	1.07	1.395	0.07
C5-N7	1.345	1.39674	3.84	1.374	2.15	1.383	2.82
N7-C8	1.345	1.36879	1.76	1.363	1.33	1.329	1.18
C8-N9	1.345	1.34729	0.17	1.337	0.59	1.310	2.60
N9-C4	1.345	1.37456	2.19	1.360	1.11	1.346	0.07
N1-C10	1.478	1.47711	0.06	1.464	0.94	1.464	0.94
C2-O11	1.217	1.25105	2.79	1.231	1.15	1.199	1.47
N3-C12	1.478	1.47193	0.41	1.458	1.35	1.458	1.35
C6-O13	1.217	1.25848	3.40	1.235	1.47	1.201	1.31
N7-C14	1.478	1.47121	0.45	1.456	1.48	1.451	1.82
C8-H15	0.980	1.07781	9.98	1.078	10.00	1.071	9.28
C14-H16	0.980	1.09011	11.23	1.087	10.91	1.080	10.20
C14-H17	0.980	1.09360	11.59	1.086	10.81	1.081	10.30
C14-H18	0.980	1.09360	11.59	1.086	10.81	1.081	10.30
C12-H19	0.980	1.08846	11.06	1.085	10.71	1.081	10.30
C12-H20	0.980	1.09321	11.55	1.087	10,91	1.078	10,00
C12-H21	0.980	1.09321	11.55	1.087	10.91	1.081	10.30
C10-H22	0.978	1.08815	11.26	1.084	10,83	1.080	10.42
C10-H23	0.980	1.09254	11.48	1.087	10.91	1.080	10.20
C10-H24	0.980	1.09233	11.46	1.087	10.91	1.076	9,79

**Tableau III-7 :** Comparaison entre les longueurs de liaison calculées (DFT, MP2, et HF) et expérimentales [11] dans la molécule de la caféine.

Angles (°)	RX (exp)	DFT (B3LYP)		MP2		Hartree Fock	
		6-31**	acc (%)	6-31**	acc (%)	6-31**	acc (%)
C6-N1-C2	120.00	126.49	5,41	127.50	6,25	126.30	5,25
N1-C2-N3	120.00	117.10	2,42	116.90	2,58	118.00	1,67
C2-N3-C4	120.00	119.51	0,41	120.00	0,00	119.30	0,58
N3-C4-C5	120.00	122.02	1,68	120.90	0,75	121.70	1,42
C4-C5-C6	120.00	122.85	2,38	124.2	3,50	123.20	2,67
C5-C6-N1	120.00	112.00	6,67	110.50	7,92	111.60	7,00
C5-N7-C8	108.00	106.22	1,65	106.00	1,85	105.20	2,59
N7-C8-N9	108.00	112.81	4,45	113.40	5,00	114.20	5,74
C8-N9-C4	108.00	104.10	3,61	103.30	4,63	103.80	3,89
N7-C5-C4	108.00	105.33	2,47	105.2	2,59	105.20	2,59
C5-C4-N9	108.00	111.51	3,25	112.10	3,80	111.50	3,24
C6-C5-N7		131.80		130.6		131.50	
N3-C4-N9		126.46		127.00		126.70	
C5-C6-O13		126.12		126.10		125.80	
O13-C6-N1		121.86		123.40		122.70	
C6-N1-C10		118.03		117.90		118.50	
C10-N1-C2		115.47		114.50		115.20	
N1-C2-O11		120.69		121.10		120.80	
O11-C2-N3		120.03		122.00		121.30	
C2-N3-C12		120.03		118.00		118.30	
C4-N3-C12		120.44		122.00		122.40	

**Tableau III-8:** Comparaison entre les angles de liaison calculés (DFT, MP2, et HF) et expérimental par les RX [11] dans la molécule de la caféine.

La liaison C12-H19 éclipée dans le plan moyen de la molécule est orientée vers l'atome d'oxygène O11. La liaison C12-H19 ayant pour valeur 1.088 Å est la plus courte par rapport aux autres longueurs de liaison des hydrogènes déclinées du méthyle.



### **c) Calcul des vibrations spectroscopiques**

A partir des données de la conformation moléculaire calculée et en utilisant le programme GAUSSIAN03, nous avons calculé des fréquences des vibration moléculaire. La totalité des modes internes est calculée avec l'activité de chaque mode en Raman et Infrarouge. Ces modes internes sont relatifs aux mouvements moléculaire sont donnés avec leurs symétries correspondantes. La comparaison des fréquences calculées de ces modes avec celles obtenues avec l'expérience [53] nous a permis de sélectionner la conformation moléculaire calculée la plus adéquate.

Une molécule a N atomes possède  $3N-6$  modes internes de vibration. Ainsi, la molécule de la caféine avec 24 atomes possède 66 modes internes. La symétrie moléculaire relative à la conformation moléculaire calculée la plus stable étant le groupe  $C_s$ , les modes de vibration sont partagés en 42 modes de symétrie  $A'$  et 24 modes de symétrie  $A''$ . Les premiers modes sont des modes de vibration dans le plan moléculaire et les autres modes de vibration hors du plan moléculaire respectivement. A noter que, chaque mode correspond à un type de mouvement moléculaire, donc à une fréquence propre avec des propriétés de symétrie spécifiques.

Selon les tables caractères des groupes de symétrie [54], la totalité des  $3N-6$  modes de vibration de la molécule de la caféine de symétrie  $C_s$  sont actifs en Raman et en IR. Parmi ces modes les fréquences calculées localisées à  $cm^{-1}$ : {3066 (cal); 2957(exp)} et {1654 (cal); 1656(exp)} sont les plus intenses en Raman et IR (figure III-5 et III-6).

La conformation moléculaire optimisée avec le groupe de symétrie  $C_s$  en utilisant la DFT a donné un bon accord avec l'expérience. Cet accord est relatif aux atomes lourds, d'où la priorité de confirmer les positions des atomes d'hydrogènes. L'un des moyens de la confirmation des positions des méthyles de la molécule de la caféine (longueurs de liaisons et angles de liaisons relatifs) est le calcul des modes de vibrations internes de la molécule étudiée.

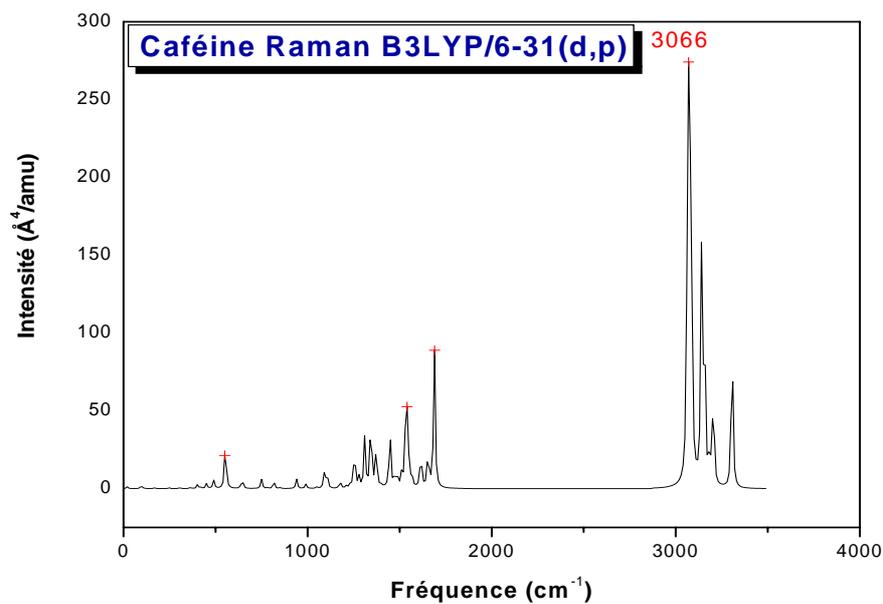


Figure III-5: Spectre Raman de la caféine calculé par la DFT (B3LYP, 6-31G\*\*).

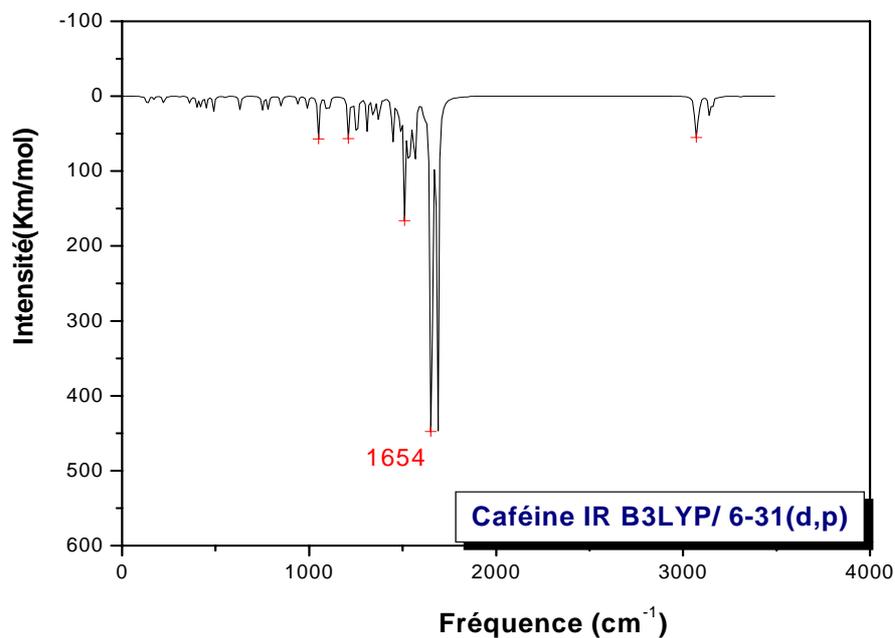


Figure III-6: Spectre IR de la caféine calculé par la DFT (B3LYP, 6-31G\*\*).

Les spectres obtenus sont reproduits en partie dans les figures III-5, III-6, ils sont traités à partir de la chaîne de programmes ORIGIN [55].

Pour illustrer les modes normaux calculés associés aux différents mouvements moléculaires, nous les avons divisé en trois catégories :

-La première englobe les mouvements atomiques dans le plan moléculaire. Ces derniers peuvent être des étirements (élongations) : mouvements radiaux ou tangentiels des différentes liaisons, ou des déformations planes des angles de liaisons (déformation angulaire dans le plan). Ces vibrations sont de symétrie  $A'$ .

-La deuxième catégorie correspond aux modes de vibration hors du plan moléculaire communément appelée squelette de la molécule, et sont de symétrie  $A''$ .

-La dernière catégorie est spécifique aux mouvements du radical méthyle  $CH_3$ . Les fréquences caractéristiques de ce groupement méthyle se localisent à la fois dans la gamme de fréquence des mouvements hors du plan et dans le plan moléculaire. Le groupe méthyle possède quatre mouvements propres de vibration interne associés à ses modes distincts : les modes de torsion de la liaison  $C_m-H$  ( $C_m$  étant le carbone du méthyle qui porte les trois hydrogènes) par rapport aux liaisons C-C ou C-N (liaison dans les cycles imidazole et benzénique de la caféine), les modes de balancement symétriques et antisymétriques, les modes de déformation angulaire et les modes d'étirements des liaisons  $C_m-H$  symétriques et antisymétriques aussi. En ce qui concerne les trois derniers modes du méthyle les mouvements peuvent être hors du plan ou dans le plan moléculaire.

### ***c-1. Modes dans le plan moléculaire de symétrie $A'$***

Les tableaux III-9 et III-10 englobent les fréquences des modes internes et les symétries correspondantes:

Symétrie des modes	Fréquences calculées (cm <sup>-1</sup> ) DFT (B3LYP (p, d))	Fréquences expérimentales (cm <sup>-1</sup> )	
		Raman	IR
A'	223	225	
A'	305		
A'	362		
A'	401		
A'	422		420
A'	450	444	450
A'	489	488	481
A'	553	556	550
A'	645	645	642
A'	749	745	743
A'	816	800	800
A'	940	925	923
A'	990	975	973
A'	1050	1020	1025
A'	1089	1080	1071
A'	1105	1131	1130
A'	1210	1215	1210
A'	1232	1241	1237
A'	1254	1251	
A'	1279	1288	1285
A'	1310		
A'	1344	1331	1326

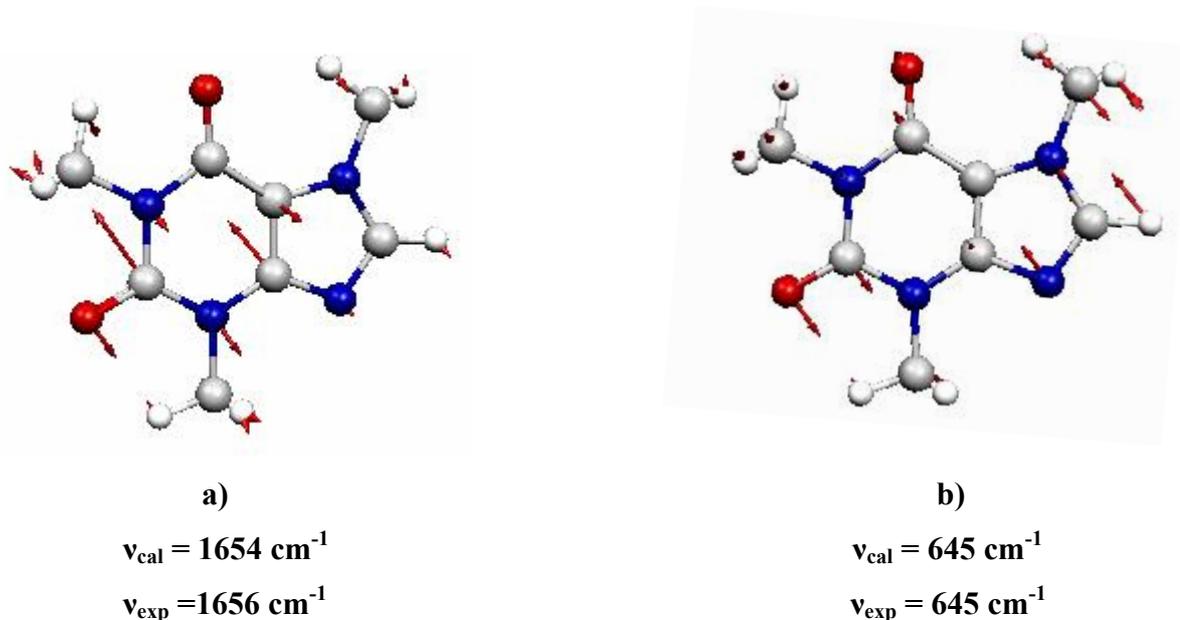
A'	1373	1360	
A'	1402	1403	
A'	1446**		
A'	1474	1466	
A'	1487	1470	
A'	1511**		
A'	1532		
A'	1536		
A'	1540		
A'	1565**	1700	
A'	1615	1600	1600
A'	1654**	1656	1660
A'	1688**		1700
A'	3066*	2957	2954
A'	3073*	2963	
A'	3084*		
A'	3184		
A'	3202		
A'	3205		
A'	3306*		

**Tableau III-9:** Comparaison entre les fréquences de symétrie A' calculées et observées dans la molécule de la caféine (\* intense en Raman, \*\*intense en IR).

Nous sommes limitons à représenter les mouvements atomiques typiques dans quelques fréquences caractéristiques de la molécule de la caféine et ces groupements méthyles. A savoir que, cette présentation des modes de vibration est faite avec le programme MOLEKEL [56], qui associe à chaque mode les mouvements virtuelles moléculaires.

A noter que, les fréquences inférieurs à  $200\text{ cm}^{-1}$  sont écartées car elles se trouve mélangées avec les modes du réseau (modes externes ou modes phonons).

Dans la figure III-7 sont illustrés deux modes de vibration de symétrie  $A'$ . Ces modes correspondant aux fréquences calculées  $1654\text{ cm}^{-1}$  et  $645\text{ cm}^{-1}$  et expérimentales  $1656\text{ cm}^{-1}$  et  $645\text{ cm}^{-1}$  respectivement.



**Figure III-7:** *Illustration des fréquences de Vibrations de symétrie  $A'$  avec les mouvements atomiques associés dans la caféine.*

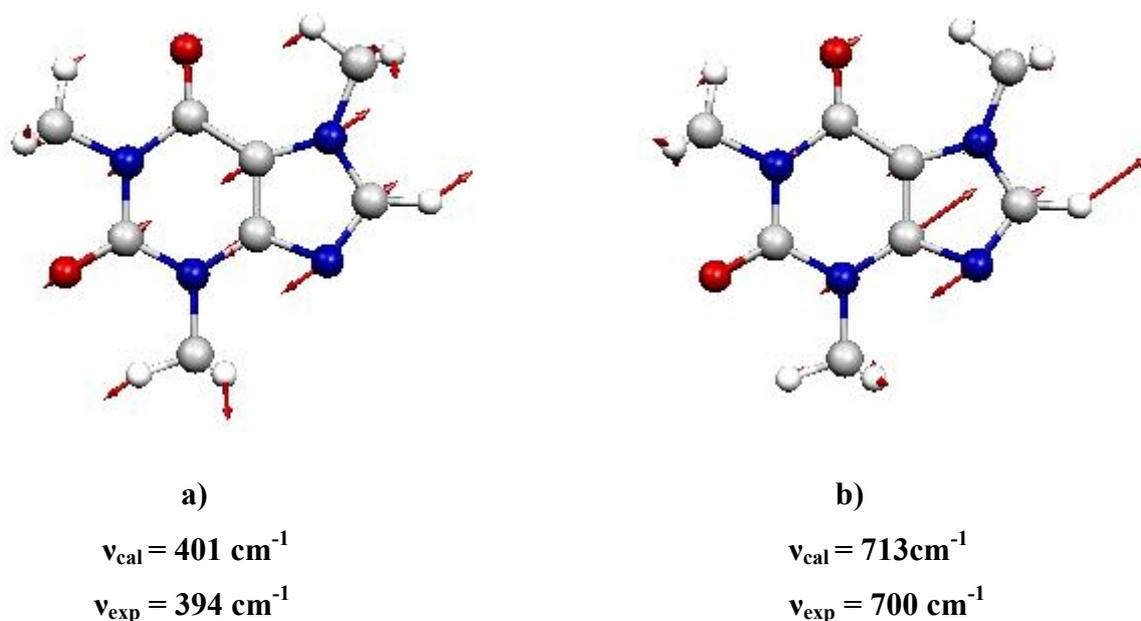
- a) Mouvement tangentiel des liaisons C=O et C=C.
- b) Déformation angulaire des cycles imidazole et pyrimidine.

***c-2. Modes hors du plan moléculaire de symétrie  $A''$***

Symétrie des modes	Fréquences calculées (cm <sup>-1</sup> ) DFT (B3LYP (p, d))	Fréquences expérimentales (cm <sup>-1</sup> )	
		Raman	IR
A''	19		
A''	90		
A''	98		
A''	111		
A''	135 <sup>**</sup>		
A''	168		
A''	247		
A''	401	394	
A''	629	613	611
A''	713	700	700
A''	753		
A''	780 <sup>**</sup>		
A''	851	850	862
A''	1175		
A''	1175		
A''	1177	1189	1188
A''	1535		
A''	1535		
A''	1548	1550	1548
A''	3140 <sup>*</sup>		
A''	3143 <sup>*</sup>		
A''	3157 <sup>*</sup>		

**Tableau III-10:** Comparaison entre les fréquences de symétrie A'' calculées et expérimentales dans la molécule de la caféine (\* intense en Raman, \*\*intense en IR).

La deuxième catégorie des modes normaux de la molécule de la caféine est réservée aux modes issus de mouvements hors du plan moléculaire. A titre d'exemple, deux modes de fréquences calculées correspondant à  $401\text{ cm}^{-1}$  et  $713\text{ cm}^{-1}$  sont imagés dans la figure III-8 et sont comparées aux fréquences expérimentales  $394\text{ cm}^{-1}$  et  $700\text{ cm}^{-1}$  correspondant.

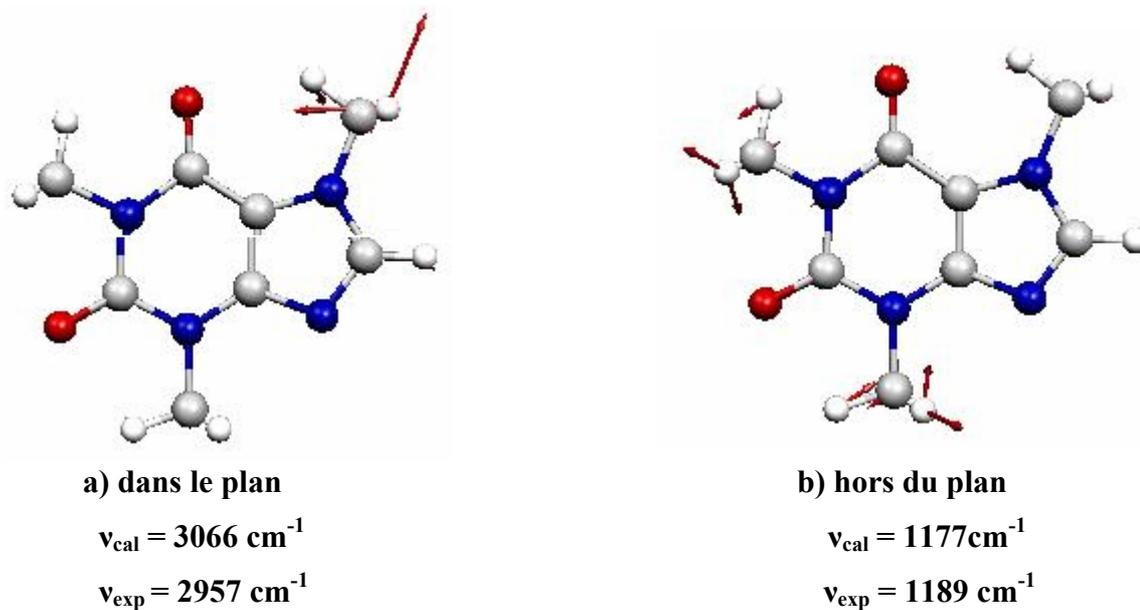


**Figure III-8 :** *Illustration des fréquences de Vibrations de symétrie A'' avec les mouvements atomiques associés dans la molécule de la caféine.*

- a) Déformation angulaire des deux cycles.  
 b) Déformation angulaire des deux cycles + élongation des deux liaisons  $\text{N}_3\text{-C}_4$  et  $\text{C}_8\text{-H}_{15}$ .

### ***c-3. Modes relatifs aux groupements méthyles***

Selon la littérature, le mouvement d'étirement (stretching) de la liaison C-H du groupement  $\text{CH}_3$  se localise autour de  $2900\text{ cm}^{-1}$ , le mouvement anti-symétrique "rotation" (bending) autours de  $1445\text{ cm}^{-1}$  et le symétrique au tours de  $1379\text{ cm}^{-1}$ . Les mouvements de balancement (rocking) ont une fréquence voisine de  $1064\text{ cm}^{-1}$  pour les modes dans le plan. La figure III-9 illustre deux modes de vibration (dans le plan et hors du plan) du groupement méthyle. Les fréquences calculées sélectionnées  $3066\text{ cm}^{-1}$  et  $1177\text{ cm}^{-1}$  ont leurs correspondants expérimentales situées à  $2957\text{ cm}^{-1}$  et  $1189\text{ cm}^{-1}$  respectivement.



**Figure III-9:** illustration des vibrations caractéristiques du groupement méthyle dans Le plan et hors du plan moléculaire de la caféine.

- a) Mouvement d'étirement du méthyle lié au cycle imidazole (stretching).
- b) Mouvement de balancement des deux groupements méthyles du cycle pyrimidine (rocking).

En conclusion, la DFT utilisant les fonctionnelles d'échange de corrélation avec des jeux de base différents conduisent à des prédictions de la conformation moléculaire théorique similaire à celle donnée par l'expérience dans le cas de la molécule de la caféine étudiée. Cette conclusion est basée sur l'étude comparative effectuée entre les fréquences des modes internes calculés, en utilisant la conformation moléculaire calculée par la DFT, et les fréquences expérimentales.

### III-2 SIMULATION D'UN CRISTAL DE LA CAFEINE

La DFT permet le calcul de la structure électronique des systèmes neutres et isolés tel que la molécule de la caféine dans son état le plus stable. L'énergie totale est minimisée en fonction des paramètres structuraux pour prédire la structure la plus stable.

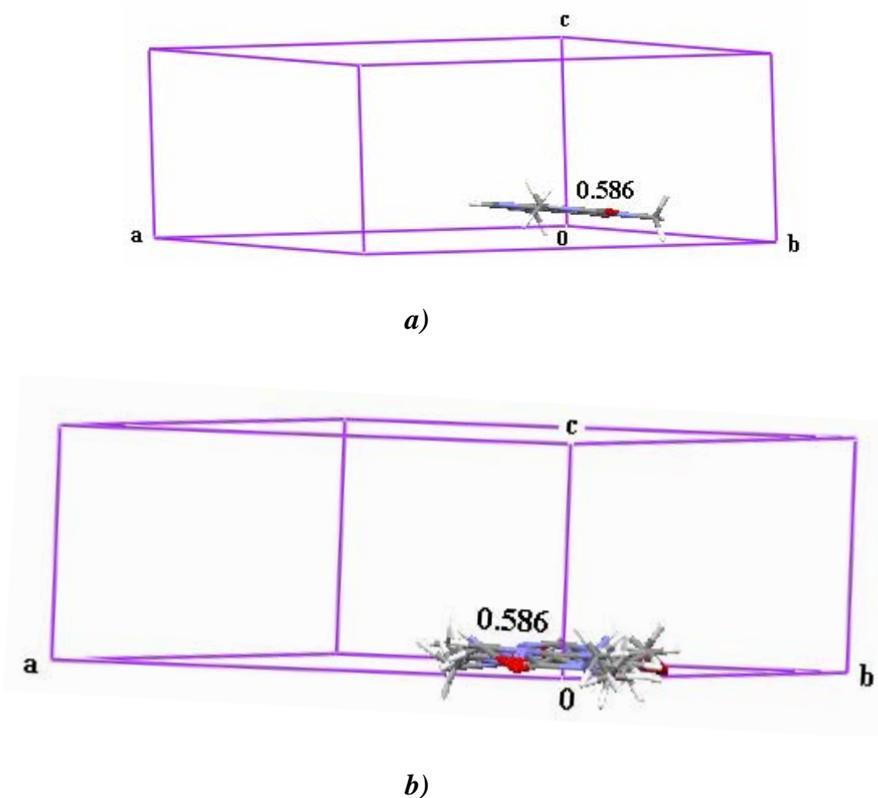
Ne possédant pas de cristal de caféine vu la difficulté rencontrée dans sa synthèse, l'étude de ses propriétés moléculaires se trouve contrainte malgré l'importance de cette molécule en biophysique. Du côté théorique, entamer des études fondamentales moléculaires de la caféine, nécessite l'usage d'un cristal simulé. Nous avons généré ce dernier à partir du modèle de la molécule isolée optimisée par la DFT.

Les coordonnées normales calculées de l'ensemble des atomes de la molécule de la caféine dans un repère OXYZ orthonormé sont résumées dans le tableau III-10.

n°	Label	X normal	Y normal	Z normal
1	C5	0,908569	-0,186912	0,00005
2	C4	0,352527	1,084687	-0,00005
3	N3	-1,009173	1,285799	-0,000002
4	C2	-1,866698	0,185083	0,000052
5	O11	-3,111647	0,308465	0,000165
6	N1	-1,270427	-1,09541	-0,000035
7	C6	0,118917	-1,378596	0,000277
8	O13	0,55644	-2,558574	0,000227
9	N7	2,29075	0,01423	-0,000028
10	N9	1,322222	2,058913	-0,000083
11	C8	2,479989	1,36988	-0,000072
12	C14	3,330842	-1,026282	-0,000042
13	C12	-1,561568	2,650142	0,000029
14	C10	-2,21112	-2,23425	-0,00032
15	H15	3,458656	1,821419	-0,000134
16	H16	3,953852	-0,93415	-0,894091
17	H17	3,953966	-0,934045	0,893916
18	H18	2,836071	-1,997646	0,000056
19	H19	-1,221668	3,187703	-0,889131
20	H20	-2,646718	2,565334	0,000091
21	H21	-1,221567	3,18771	0,889146
22	H22	-2,850348	-2,185837	-0,885011
23	H23	-1,6175	-3,146208	-0,004375
24	H24	-2,845447	-2,190635	0,887889

**Tableau III-11:** Coordonnées normales calculées de la molécule de la caféine optimisée par DFT.

Les données cristallographiques des RX à la température de 278 K montrent que la molécule de la caféine cristallise dans le système trigonal. Elle a pour groupe d'espace R3C avec six (6) molécules par maille élémentaire et 18 positions équivalentes. Parmi les six molécules constituant la maille élémentaire, la première molécule positionnée suivant l'axe c se situe à 0.586 Å par rapport à l'origine (figure III-6).



**Figure III-10 :** Position cristallographique de la première molécule dans la maille élémentaire de la caféine selon l'axe c :

*a)* Présentation d'une molécule unique.

*b)* Présentation de la même molécule avec ces trois positions préférentielles.

Pour bâtir notre cristal, la molécule de départ appelée molécule origine doit satisfaire une condition. Cette condition est de ramener à la position cristallographique précédente (figure III-10) dans un repère orthonormé. A rappeler que, cette molécule origine n'est autre que la molécule de la caféine optimisée avec le GAUSSIAN03. Pour ce faire, cette molécule origine a subi des rotations successives de :  $\theta_1 = 183^\circ 9$ ,  $\theta_2 = 185^\circ 4$  et  $\theta_3 = -69^\circ 9$  autour des axes orthonormés OX, OY, OZ respectivement. Les matrices de transformation correspondantes sont:

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \Theta_1 & -\sin \Theta_1 \\ 0 & \sin \Theta_1 & \cos \Theta_1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \cos \Theta_2 & 0 & \sin \Theta_2 \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \Theta_2 & 0 & \cos \Theta_2 \end{pmatrix} \text{ et } \begin{pmatrix} \cos \Theta_3 & -\sin \Theta_3 & 0 \\ \sin \Theta_3 & \cos \Theta_3 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

Ces trois rotations successives ont été suivies d'une translation selon l'axe c confondu avec l'axe OZ de 0.586 Å. Suite à ces transformations, les nouvelles coordonnées normales de la molécule origine (X', Y', Z') sont représentées dans le tableau III-11.

n°	Atomes	X'normal	Y'normal	Z'normal
1	C5	-0,486387	-0,786478	0,658897
2	C4	0,898040	-0,694972	0,692574
3	N3	1,552792	0,510377	0,578092
4	C2	0,812475	1,682886	0,422912
5	O11	1,354282	2,805272	0,314219
6	N1	-0,594063	1,556744	0,392234
7	C6	-1,335360	0,353236	0,504117
8	O13	-2,593191	0,341658	0,465341
9	N7	-0,770380	-2,146479	0,802514
10	N9	1,481190	-1,929741	0,849766
11	C8	0,437993	-2,780064	0,912075
12	C14	-2,103396	-2,768391	0,829925
13	C12	3,023065	0,567247	0,618522
14	C10	-1,341717	2,819813	0,226309
15	H15	0,527208	-3,847154	1,034690
16	H16	-2,201769	-3,481622	0,006774
17	H17	-2,258221	-3,282319	1,782742
18	H18	-2,846347	-1,978599	0,717686
19	H19	3,439710	-0,030796	-0,196254
20	H20	3,314685	1,610357	0,510720
21	H21	3,383477	0,167467	1,570041
22	H22	-1,049587	3,302452	-0,709295
23	H23	-2,401124	2,571565	0,216394
24	H24	-1,111805	3,497246	1,051786

**Tableau III-11:** Coordonnées normales cartésiennes en (Å) de la molécule origine simulé.

Dans le tableau III-12 nous avons évalué l'accord final entre les positions déduites de l'expérience et les coordonnées normales calculées de la molécule origine en utilisant les tableaux III-2 et III-11 cités précédemment.

L'accord obtenu entre les atomes lourd est très satisfaisant (accord de 7 %). Cependant cet accord passe à 25 % si les atomes légers d'hydrogène sont pris en considération: à l'ordre de l'angström cet accord est très élevé et peu être justifié par le caractère quantique que possède les hydrogènes dans les groupements méthyles (rotateurs quantiques).

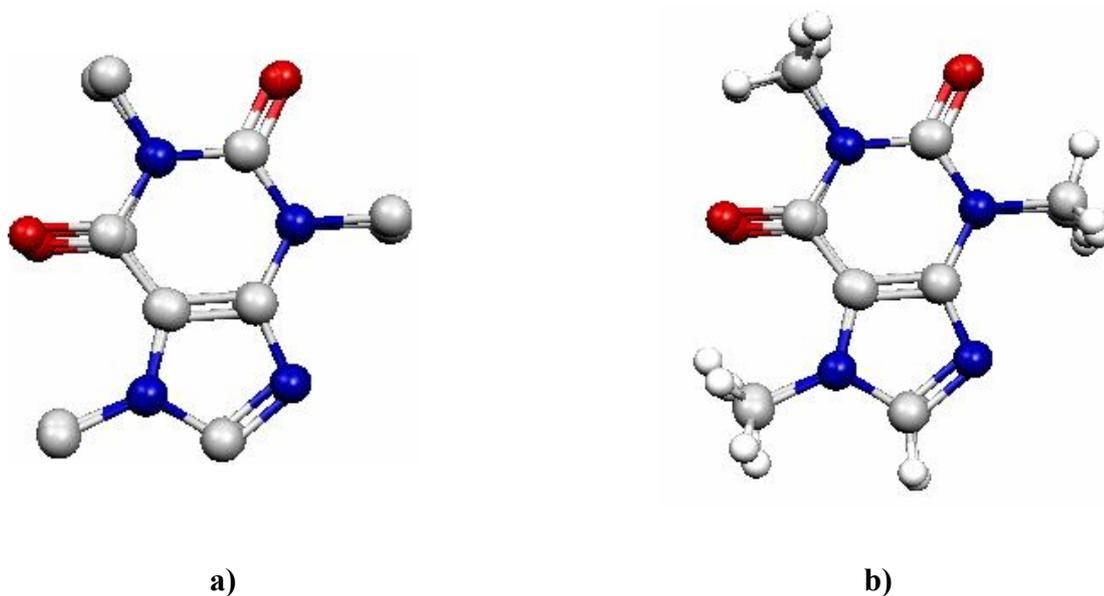
Nous rajoutons à cet argument le fait que, les positions hydrogènes cristallographiques sont des positions issu d'une étude de diffraction des RX. Ces positions sont à confirmer ou à ajuster par une étude de la structure aux neutrons sur un cristal de caféine. A savoir que, jusqu'à présent des tentatives sont en cours pour obtenir un cristal de caféine.

Atomes	$dx_{cal}-dx_{exp}$	$dy_{cal}-dy_{exp}$	$dz_{cal}-dz_{exp}$	$d^2$	d'Norme'
C5	0,02969320	0,02978344	-0,00055169	0,00176904	0,04206000
C4	0,06977265	0,02038811	0,00277394	0,00529159	0,07274333
N3	0,11583296	-0,02258575	0,01038691	0,01403528	0,11847058
C2	0,15673211	0,00638061	0,00903246	0,02468725	0,15712178
O11	0,16901525	0,03826311	0,00725826	0,03008290	0,17344423
N1	0,14010078	-0,01497931	0,00939452	0,01994087	0,14121213
C6	0,00749384	0,02983646	-0,00081686	0,00094704	0,03077400
O13	-0,03743573	0,10881002	-0,01269014	0,01340209	0,11576741
N7	0,06834368	-0,03144434	0,00579537	0,00569319	0,07545324
N9	0,14655089	0,02230108	0,00407092	0,02199107	0,14829387
C8	0,13476797	0,03739605	0,00084955	0,01956159	0,13986277
C14	0,10432225	-0,09581462	0,01251212	0,02022013	0,14219749
C12	0,11255140	-0,07567243	0,01770670	0,01870766	0,13677595
C10	0,22146135	0,03469301	0,00626244	0,05028795	0,22424975
				<b>accord</b> <b>7.16 %</b>	<b>dmoy</b> <b>0,07160111</b>
H15	0,15527202	-0,05949522	0,01171633	0,02778636	0,16669240
H16	0,45779996	-1,01990246	0,03298652	1,25086993	1,11842297
H17	-0,09531485	0,36304420	0,85427077	0,87066456	0,93309408
H18	-0,13823306	0,30331060	-0,84540079	0,82580820	0,90873990
H19	0,14680462	-0,15110103	-0,06243275	0,04828097	0,21972931
H20	0,14501147	0,02699101	0,00854540	0,02182987	0,14774933
H21	0,13911756	-0,13264839	0,11456325	0,05007403	0,22377227
H22	0,28953281	0,08009576	-0,08088712	0,09678731	0,31110659
H23	0,10981962	0,03611002	-0,00227285	0,01336945	0,11562633
H24	0,28557016	0,09637315	0,09089450	0,09909991	0,31480138
				<b>accord</b> <b>26 %</b>	<b>dmoy</b> <b>0,25742338</b>

**Tableau III-12:** Comparaison entre les coordonnées normales calculées et expérimentales pour la première molécule de la caféine dans la maille élémentaire.

Le but derrière toutes ces opérations arithmétiques est d'avoir une molécule simulée "molécule origine" qui se superpose à la molécule cristallographique dans un repère orthonormé. Cette molécule cristallographique prise à titre comparatif est la molécule de coordonnées (x, y, z) (tableau III-2) occupant la première position des 18 positions équivalentes dans le groupe d'espace R3C de la caféine.

A titre affirmatif, les opérations géométriques effectuées sont guidées par l'usage du logiciel molekel; l'outil par défaut pour nous orienter surtout visuellement et objectivement dans nos opérations arithmétiques. Cet accompagnement visuel nous concrétise l'accord obtenu dans le tableau III-12 par la figure III-11.



**Figure III-11:** Illustration de la superposition de la molécule calculée avec la molécule expérimentale dans un repère orthonormé.  
**a)** Sans atomes d'hydrogène.  
**b)** Avec atomes d'hydrogènes.

Dans l'étape suivante (chapitre IV), réservée au calcul du potentiel d'interaction intermoléculaire, nous avons pris en considération que les coordonnées des atomes lourds dans la molécule origine afin de calculer les interactions intermoléculaire dans un micro cristal simulé de la caféine anhydre. Dans ce potentiel intermoléculaire issu des interactions de Van der Waals, est du type "Buckingham" avec des constantes de force universelles, associées à chaque type d'atomes sans prendre en considération les spécificités des cycles selon la littérature. Par contre le terme électrostatique est standard.

**Chapitre IV :**  
**CALCUL DU POTENTIEL**  
**D'INTERACTION**  
**INTERMOLECULAIRE DE LA**  
**CAFEINE**

## IV-1 APPROXIMATION DU CORPS RIGIDE

Dans le modèle moléculaire initial, les molécules sont considérées sans degrés de liberté interne. Cette supposition implique que ces dernières se comportent comme des corps rigides. Dans la maille unitaire les positions de ces corps rigides sont définies par six paramètres:  $x_G$ ,  $y_G$ ,  $z_G$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  par rapport à leur centre de gravité et leurs axes d'inertie. A savoir que, dans un système d'axes liés au centre de gravité de la molécule, l'énergie cinétique d'un corps solide est mise sous une forme quadratique.

Dans un cristal, chaque molécule est définie par une opération du groupe spatial R, T où : T représente une translation et R une opération de symétrie]. La dynamique des vibrations cristallines étudie les écarts infinitésimaux "u" des positions des molécules à partir de leurs positions d'équilibre. Ainsi, les équations des mouvements relatifs découlent du Lagrangien dans lequel l'énergie potentielle est exprimée sous forme quadratique par rapport aux déplacements infinitésimaux "u" des molécules.

Cette dynamique se manifeste lors de l'étude de la structure cristallographique des cristaux formés par des molécules rigides comme les naphthalènes et les anthracènes la ou il a été démontré que l'agitation thermique était parfaitement représentée par le mouvement de la molécule- corps rigide- autour de ses axes d'inertie [57].

## IV-2 CHOIX DU POTENTIEL D'INTERACTION INTERMOLECULAIRE

Le centre de volume de la molécule se calcul par la moyenne arithmétique des coordonnées des atomes selon la théorie de la compacité des empilements [58]. Ainsi, toute molécule est définit par ce centre. Les estimations ou les calculs des divers composants du potentiel d'interaction intermoléculaire avec diverses formes analytiques ont montré que les termes de répulsion et d'attraction dans le potentiel de Van der Waals ont une importance plus grande que le potentiel d'interaction électrostatique. Cependant, dans certains cas, les potentiels d'origine électrostatique pouvaient avoir une influence structurale.

Les calculs théoriques d'optimisation de la géométrie de la molécule de la caféine par la DFT comportent divers paramètres. En plus des paramètres relatifs à la conformation moléculaire, nous nous sommes intéressés aussi aux fractions de charges portées par

les atomes de la molécule et au moment dipolaire total. L'intérêt porté à ces deux paramètres relève du fait qu'ils sont à l'origine de la prise en considération de la composante électrostatique (coulombienne) dans l'expression du potentiel total d'interaction moléculaire. Selon la théorie, ayant obtenu un moment dipolaire calculée ( $\mu_{\text{cal}} = 4.1869$ ) Debye implique la nécessité de la prise en considération de la composante électrostatique. Cette déduction est encore approuvée par l'importance des fractions de charge portée par les atomes de la molécule à savoir que ; en moyenne ces fractions varient entre -0.546 C et 0.579 C selon le tableau IV-1.

n°	Atomes	Q (charge en C)
1	C5	-0,132
2	C4	-0,29
3	N3	-0,181
4	C2	0,531
5	O11	-0,494
6	N1	-0,33
7	C6	0,579
8	O13	-0,528
9	N7	-0,354
10	N9	-0,342
11	C8	0,313
12	C14	-0,546
13	C12	-0,445
14	C10	-0,44
15	H8	0,287
16	H14a	0,267
17	H14b	0,267
18	H14c	0,267
19	H12a	0,269
20	H12b	0,261
21	H12c	0,261
22	H10a	0,245
23	H10b	0,289
24	H10c	0,245

**Tableau IV-1** : Fractions de charge portées par les atomes de la molécule de la caféine données par la DFT.

Les interactions entre les molécules dans un cristal sont prises en considération si la distance entre leur centre de volume et celui de la molécule origine (molécule fixe) est inférieure à une valeur fixe selon le cas étudié. En général, une distance entre centres de volume de 20 Å est largement suffisante pour négliger toute interaction placée au-delà.

A noter que, La validité du potentiel d'interaction intermoléculaire calculé est reliée à la reproduction de certaines propriétés moléculaires du cristal. Pour un début, il faut commencer par satisfaire la propriété principale relative à ce que la structure cristalline effective correspond au minimum du potentiel:

$$\left( \frac{\delta V}{\delta r} \right)_{r=a} = 0$$

où "a" représente l'un des paramètres cristallins.

En conclusion, ce potentiel doit permettre de rendre compte des fréquences des phonons (modes de réseaux) par l'intermédiaire de ses dérivées secondes. Expérimentalement, la RMN permet d'estimer la barrière de potentiel s'opposant à toute réorientation moléculaire. La hauteur de cette barrière de potentiel se révèle sensible aux valeurs prises par chacun des paramètres semi-empiriques utilisés et à la valeur prise par ce potentiel à une valeur très éloignée de la position d'équilibre. En conséquence, la RMN peut servir pour tester la valeur du potentiel d'interaction utilisé.

#### IV-2-1 POTENTIEL D'INTERACTION ATOME-ATOME DE $V_{vdw}$

La composante la plus importante de la fonction potentielle  $V$  dans les cristaux organiques se calcule en tenant compte des interactions entre les atomes appartenant à différentes molécules proches voisins. Selon Williams [46], cette composante moléculaire de Van der Walls ( $V_{vdw}$ ) se met sous la forme suivante:

$$V_{vdw} = \sum_{i \neq j} -A_{ij} r_{ij}^{-6} + B_{ij} \exp(-C_{ij} r_{ij}) / r_{ij}^D$$

Le premier terme correspond aux forces de dispersion attractives qui représentent l'énergie de cohésion. Le second terme représente les forces de répulsion qui limitent le volume final du cristal. Ce paramètre de répulsion exponentiel du type quantique prend en considération la non interpénétration des orbitales. Ces forces ont une très courte portée et une croissance extrêmement rapide lorsque les molécules se rapprochent [38].

Le paramètre  $r_{ij}$  est la distance entre l'atome "i" et l'atome "j". Par contre, les constantes A, B, C, D sont des paramètres semi-empiriques caractérisant les interactions entre toute paire d'atomes. La sommation sur toutes les paires d'atomes de différentes molécules donne la composante du potentiel d'interaction atome-atome intermoléculaire (voir chapitre II).

Le terme d'attraction est déterminé en admettant qu'au même titre que les gaz rares, le potentiel intermoléculaire a un minimum situé aux distances de Van der Waals. A savoir que, ces distances sont des moyennes des distances minimales observées entre paires d'atomes.

En conclusion, dans le terme d'attraction, la constante empirique A est déterminé soit par la condition de minimisation aux distance de Van der Waals (somme des rayons de Van der Waals des atomes de la paire) soit estimé comme une somme géométrique des termes d'attraction associés à chaque atome. Il est toute fois important de noter qu'il existe plusieurs modèles pour déterminer les constantes empiriques entre paires d'atomes non identiques.

#### IV-2-2 POTENTIEL D'INTERACTION ELECTROSTATIQUE

Dans la matière condensée les composantes des forces d'interactions électrostatiques entre les fractions de charges portées par les atomes non liées sont alternativement attractives ou répulsives. Ces fractions sont exprimées par rapport à la valeur absolue de la charge électrique unitaire. Ainsi, les interactions électrostatiques sont modélisées par des charges ponctuelles ( $q_i, q_j$ ) distantes de  $r_{ij}$ . Le potentiel associé à donc pour formule :

$$V_{\text{élect}} = \sum_{ij} K e_i e_j / r_{ij}$$

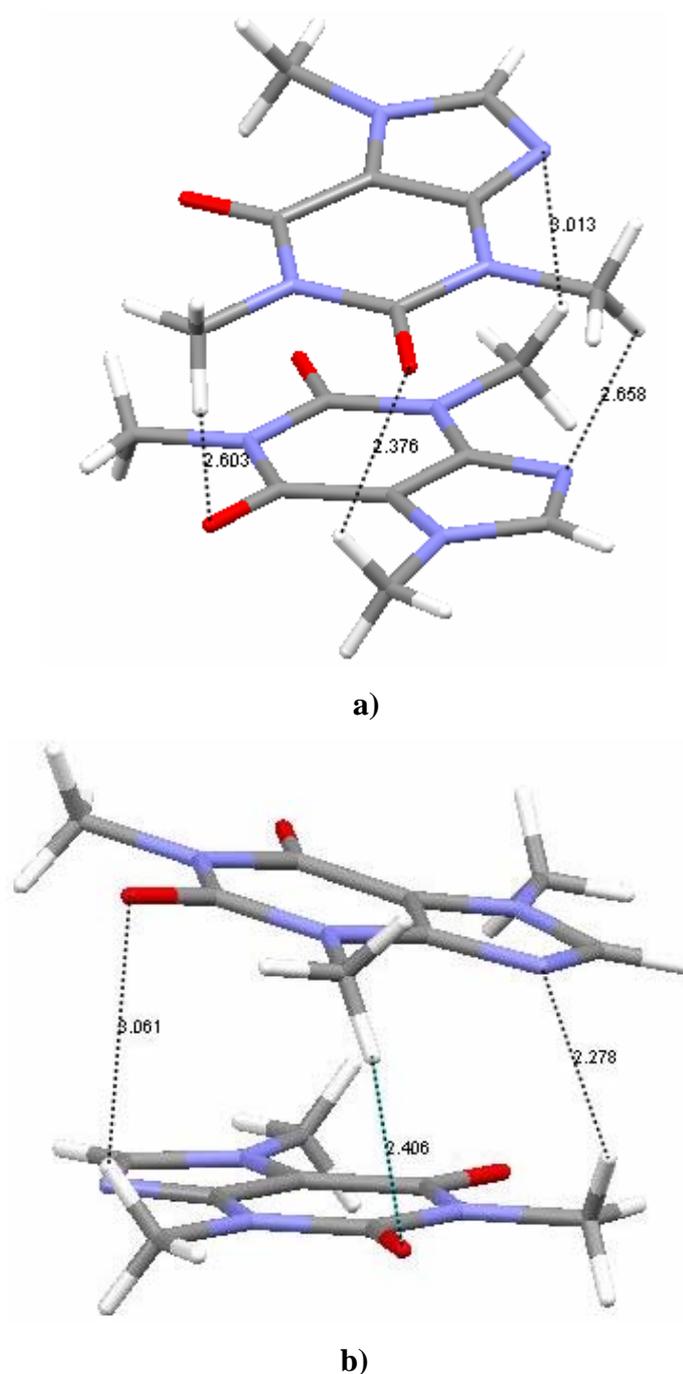
Dans notre cas, selon la résolution de la structure de la caféine au RX, chaque molécule peut adopter trois positions préférentielles sur chaque site cristallin. Cette constatation implique dans un environnement bien précis, l'existence de liaisons hydrogènes entre deux molécules proches voisines suivant l'axe c tel que "mol.0" et "mol.1" en faisant tourner l'une d'elle "mol.1" par rapport à l'autre fixée "mol.0"

Pour s'assurer de l'existence des liaisons hydrogènes et aussi résumer les longueurs de ces liaisons existants dans la caféine, nous avons fait recours au logiciel Mercury [48]. De part cette étude, nous avons confirmé l'existence de liaisons hydrogènes faibles d'où la nécessité de prendre en considération le potentiel électrostatique. Pour visualiser l'apparition de ces liaisons hydrogènes entre "mol.0" et "mol.1" une rotation de 360° autour de l'axe c est impérative.

En conclusion, aux deux positions de rotation 120° et 240° nous avons mis en évidence l'existence de liaison hydrogène faible de l'ordre de 2.278 Å à 3.061 Å (tableau IV-2 et figure IV-1 a, b respectivement).

<i>Liaisons faibles</i>			
Type d'interaction D-H...A Electrostatique			
Distances		D-H<<H...A	
<i>La première position de rotation 120°</i>			
D-H...A	Angles (°)	H...A	Distances (Å)
N-H...O	125,02	H...O	2,603
N-H...O	119,08	H...O	2,376
N-H...N	128,23	H...N	2,658
N-H...N	141,02	H...N	3,013
Distances		D-H<<H...A	
<i>La deuxième position de rotation 240°</i>			
D-H...A	Angles (°)	H...A	Distances (Å)
N-H...O	141,32	H...O	3,061
N-H...O	110,62	H...O	2,406
N-H...N	124,65	H...N	2,278

Tableau IV-2 : Liaisons hydrogènes entre les deux molécules "mol.0" et "mol.1".



**Figure IV-1** : Liaisons hydrogène entre deux molécules dans le cristal simulé.

a) La première position de rotation  $120^\circ$ .

b) La deuxième position de rotation  $240^\circ$ .

Conclusion : au cours de nos calculs du potentiel d'interaction intermoléculaire, dans un cristal de caféine, nous avons associé au potentiel de Van der Waals (composé des termes de répulsion et d'attraction) le potentiel d'interaction électrostatique vu l'existence des liaisons hydrogène à cause du désordre structurale déterminée par les RX [11].

### IV-3 MODELES UTILISES ET PRINCIPES DE CALCUL

Dans le cadre de l'approximation des molécules rigides nous avons utilisés deux types de potentiel d'interaction atome-atome, l'un de Van der Waals ( $V_{\text{vdw}}$ ) et l'autre de nature électrostatique ( $V_{\text{élect}}$ ). Dans un cristal, ce type de potentiel intervenant entre atomes non liés implique l'usage d'un modèle moléculaire bien défini avec la désignation d'une molécule figée de référence, par rapport à laquelle les distances d'interactions sont calculées.

La géométrie de cette molécule de référence appelée molécule origine "**mol.0**" est celle obtenue par le calcul DFT lors de l'optimisation de la géométrie moléculaire de la molécule de la caféine. Dans le tableau IV-2, nous avons reporté les coordonnées normales calculées par la DFT (coordonnées x, y, z dans un repère orthonormé).

n°	Atomes	X <sub>0</sub> normal (Å)	Y <sub>0</sub> normal (Å)	Z <sub>0</sub> normal (Å)
1	C5	-0,48638706	-0,78647782	0,65889711
2	C4	0,89804039	-0,69497240	0,69257394
3	N3	1,55279160	0,51037723	0,57809231
4	C2	0,81247519	1,68288551	0,42291246
5	O11	1,35428207	2,80527237	0,31421926
6	N1	-0,59406260	1,55674404	0,39223352
7	C6	-1,33536044	0,35323632	0,50411674
8	O13	-2,59319065	0,34165792	0,46534126
9	N7	-0,77038010	-2,14647946	0,80251437
10	N9	1,48118971	-1,92974052	0,84976572
11	C8	0,43799313	-2,78006359	0,91207535
12	C14	-2,10339591	-2,76839112	0,82992512
13	C12	3,02306482	0,56724651	0,61852250
14	C10	-1,34171663	2,81981266	0,22630864
15	H15	0,52720830	-3,84715446	1,03468973
16	H16	-2,20176850	-3,48162224	0,00677412
17	H17	-2,25822141	-3,28231910	1,78274157
18	H18	-2,84634742	-1,97859886	0,71768601
19	H19	3,43971036	-0,03079628	-0,19625395
20	H20	3,31468531	1,61035676	0,51071980
21	H21	3,38347740	0,16746668	1,57004125
22	H22	-1,04958717	3,30245203	-0,70929492
23	H23	-2,40112370	2,57156497	0,21639375
24	H24	-1,11180490	3,49724614	1,05178590

**Tableau IV-3 :** Coordonnées normales calculées des atomes de la molécule origine "**mol.0**".

Dans notre calcul d'estimation du potentiel total, toutes les molécules sont mobiles sauf la molécule origine "**mol.0**" de référence, et ce à cause du désordre orientationnel révélé par les RX. En absence de ce désordre, nous aurions dû envisager l'inverse pour une meilleure représentation de l'environnement cristallin.

Pour bâtir un cristal de caféine générer dans un repère orthonormé, il est impératif de ramener la molécule rigide "**mol.0**" dans une position équivalente à la première position cristallographique du groupe d'espace associé à la caféine qui est le groupe R3C. Ainsi, à la molécule "**mol.0**" obtenue par DFT nous avons appliqués des rotations de  $183^{\circ}9$ ,  $185^{\circ}4$  et  $-69^{\circ}9$  autour des axes orthonormés OX, OY et OZ respectivement ainsi qu'une translation de  $0.586\text{\AA}$  selon l'axe OZ qui est parallèle et superposé au paramètre C de la maille élémentaire de la caféine. Lors de nos opérations géométriques de rotation et de translation, nous avons utilisés le programme Molekel pour visualiser la superposition de la molécule simulée (générée) et de la molécule expérimentale dans un repère orthonormé (figure III-11). L'accord obtenu entre les positions des atomes lourds s'estimé à 7% et à 25% si les atomes d'hydrogène sont pris en compte (tableau III-12).

Concernant les constantes empiriques d'interaction entre les différentes paires d'atomes impliquées dans le terme du potentiel de Van der Waals ( $V_{vdw}$ ), nous avons pris en considération les interactions entre atomes lourds de même nature (N-N, C-C et O-O) et de nature différentes (C-N, C-O et N-O) puis nous avons rajouter celles faisant intervenir les atomes d'hydrogène. D'après nos calculs, les interactions des atomes d'hydrogènes avec les atomes lourds des autres molécules de la caféine peuvent être omises vu leurs faibles contributions dans la valeur totale de ce dernier. Cependant, la cohésion entre les molécules dans le cristal simulé peut être assurée par les liaisons hydrogène. Ainsi et par conséquence, nous n'avons omis aucunes des interactions afin de mieux reproduire l'environnement moléculaire. Le tableau IV-3 présente les valeurs prises des paramètres A, B et C entre atomes de même nature, selon la littérature et entre paires d'atomes différents calculées avec les rayons de Van der Waals. Le choix de ces paramètres empiriques n'est pas très critique à cause de l'effet de compensation mutuelle qui le relie. Cependant, en présence de suffisamment de données expérimentales, ces paramètres sont à ajuster selon la nature du produit chimique utilisé.

<i>Paires d'atomes</i>	<i>A(Kcal/mole.Å<sup>6</sup>)</i>	<i>A(KJ/mole.Å<sup>6</sup>)</i>	<i>B(Kcal.mole<sup>-1</sup>)</i>	<i>B(KJ.mole<sup>-1</sup>)</i>	<i>C(Å<sup>-1</sup>)</i>
<b>C-C</b>	<b>512,59</b>	<b>122,51</b>	<b>71782</b>	<b>17156,30</b>	<b>3,60</b>
<b>O-O</b>	<b>260,00</b>	<b>62,14</b>	<b>39922</b>	<b>9541,58</b>	<b>3,95</b>
<b>N-N</b>	<b>762,00</b>	<b>182,12</b>	<b>105000</b>	<b>25095,60</b>	<b>3,60</b>
<b>H-H</b>	<b>24,39</b>	<b>5,82</b>	<b>2172</b>	<b>519,12</b>	<b>3,74</b>
<i>Coefficients calculés à partir des rayons de V.D.W</i>					
<b>C-O</b>	<b>365,06</b>	<b>87,25</b>	<b>53532,05</b>	<b>12794,46</b>	<b>3,77</b>
<b>C-N</b>	<b>624,97</b>	<b>149,37</b>	<b>86816,53</b>	<b>20749,64</b>	<b>3,60</b>
<b>N-O</b>	<b>445,10</b>	<b>106,38</b>	<b>64744,18</b>	<b>15474,23</b>	<b>3,77</b>
<b>H-C</b>	<b>118</b>	<b>26,72</b>	<b>8503</b>	<b>2984,32</b>	<b>3,67</b>
<b>H-O</b>	<b>79,63</b>	<b>19,03</b>	<b>7231,20</b>	<b>2225,58</b>	<b>3,84</b>
<b>H-N</b>	<b>136,33</b>	<b>32,58</b>	<b>8005,50</b>	<b>3609,38</b>	<b>3,67</b>
<i>Rayons de Van der Waals des atomes (Å)</i>					
<b>C</b>	<b>O</b>	<b>N</b>	<b>H</b>		
<b>1,7</b>	<b>1,5</b>	<b>1,55</b>	<b>1,2</b>		

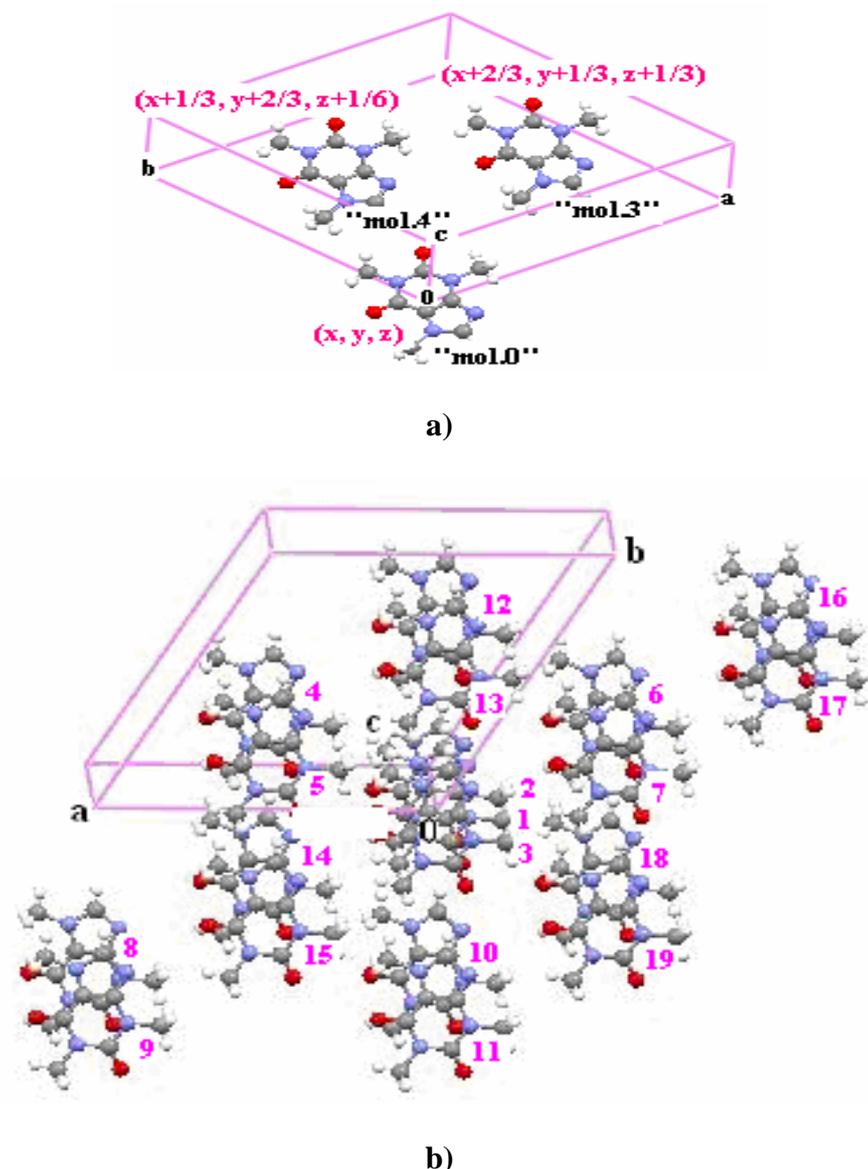
**Tableau IV-4** : Paramètres empiriques d'interaction atome-atome  
avec les rayons VdW [59] [60].

#### IV-4 CONSTRUCTION D'UN MICRO-CRISTAL DE CAFEINE

Par simulation, l'estimation de la hauteur de la barrière de potentiel intermoléculaire exige en amont la reproduction d'un environnement cristallin. Pour des commodités de calcul, le cristal simulé définira l'espace d'interaction intermoléculaire. De ce fait, le nombre de molécules se trouvant à l'intérieur de ce périmètre précis d'interaction est bien connu selon le groupe d'espace impliqué.

Selon le groupe d'espace R3C auquel appartient la caféine, notre cristal est généré à partir des trois positions équivalentes (X, Y, Z), (2/3+X, 1/3+Y, 1/3+Z) et (1/3+X, 2/3+Y, 1/6+Z) (figure IV-1a).

Dans un premier temps, le micro-cristal simulé se compose de 19 molécules proches voisins illustrées par la figure IV-1b. Le centre de masse de la molécule de départ ou la molécule origine "**mol.0**" est situé sur l'axe trois de la maille élémentaire de la caféine.



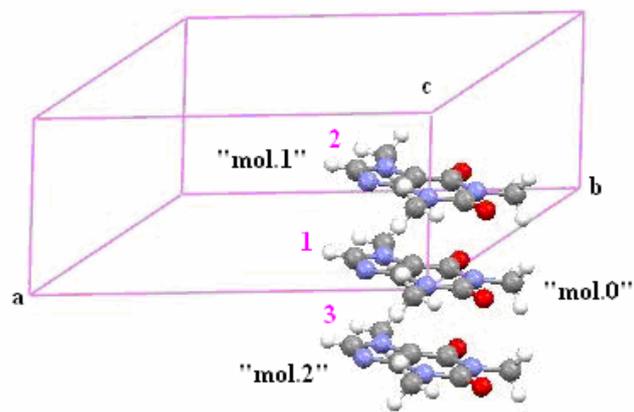
**Figure IV-2 :** Environnement de la molécule origine figée "**mol.0**" numérotée 1 dans le cristal simulé de la caféine.

- a) Les trois positions équivalentes de départ dans la construction du cristal simulé.  
 b) Présentation des 19 molécules formant le micro-cristal.

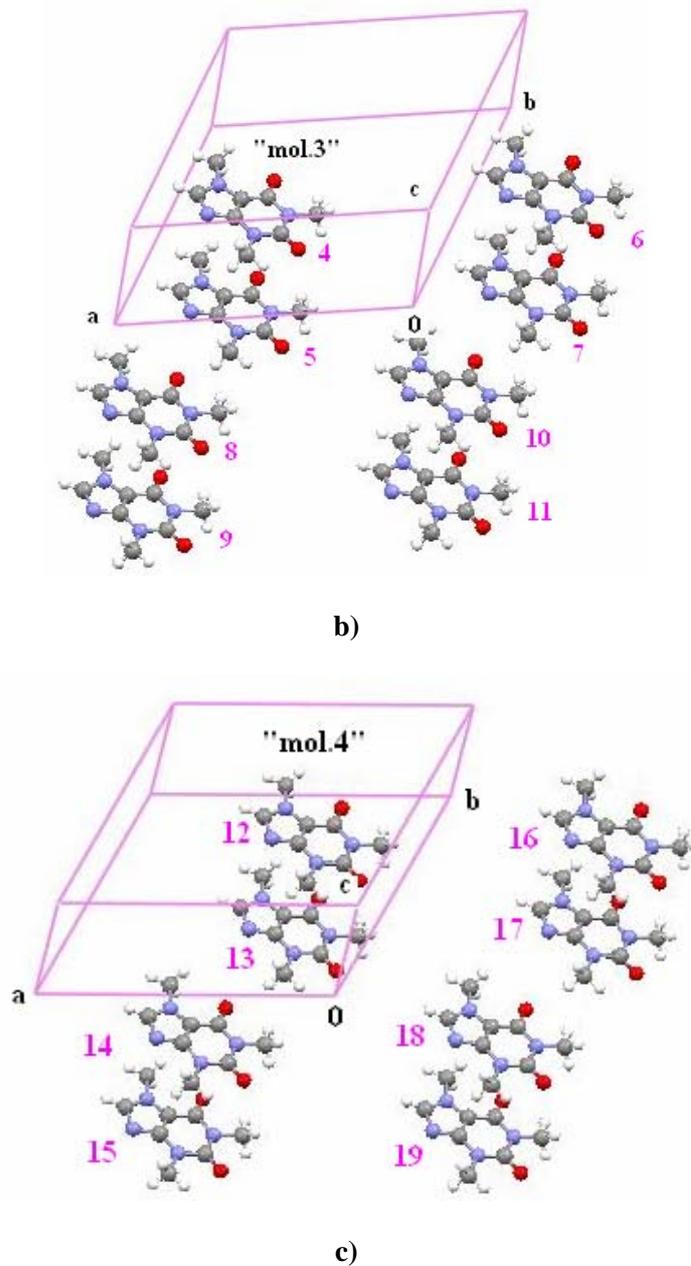
Ainsi, dans un repère orthonormé (OXYZ) nous avons bâti notre cristal de caféine comme suit :

- La molécule de référence calculée "**mol.0**" (la molécule origine), s'identifiée avec celle ayant pour position de symétrie (X, Y, Z) dans la maille élémentaire et par conséquent coupe l'axe c à 0.586 Å. Cette molécule forme le premier plan du cristal généré et garde son centre de masse sur l'axe d'ordre trois dans la maille élémentaire de la caféine.

- Le deuxième et le troisième plan du cristal comporte chacun une seule molécule. Ces molécules sont nommées "**mol.1**" et "**mol.2**" et sont déduites à partir de la molécule de référence par translation selon l'axe c de  $1/2c$  (axe parallèle à l'axe OZ). Ainsi, les coordonnées des molécules citées sont définies par  $(X, Y, Z+1/2c)$  et  $(X, Y, Z-1/2c)$  respectivement (figure IV-3a). Dans chacun de ces trois premiers plan le premier proche voisin est localisé à  $\pm a, \pm b$  ( $a= b= 14,9372 \text{ \AA}$ ) ; distance à laquelle les interactions  $V_{vdW}$  sont négligeables.
- La molécule "**mol.3**" a pour position de symétrie  $(X+2/3a, Y+1/3b, Z+1/3c)$ . Les sept molécules obtenues par symétrie sont représentées dans la figure IV-3b. L'ensemble de ces molécules est réparti sur deux plans (quatrième et cinquième plan du cristal simulé). A savoir que, chaque plan comporte quatre molécules.
- Enfin, de la molécule "**mol.4**" ayant pour position de symétrie  $(X+1/3a, Y+2/3b, Z+1/6c)$  découle sept autres molécules par simples opérations de translation selon les axes de la maille élémentaire (figure IV-3c). Ainsi, sont formés le sixième et le septième plan de notre cristal simulé.



a)



**Figure IV-3** : Dénombrement des 19 molécules constituant le micro-cristal simulé de caféine.

- a) Les molécules 1, 2 et 3 formant les plans numéros un, deux et trois.
- b) Les molécules 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11 formant les plans numéros quatre (avec les molécules 4, 6, 8 et 10) et cinq (ayant les molécules 5, 7, 9 et 11).
- c) Les molécules 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 et 19 formant les plans numéros six (avec les molécules 12, 14, 16 et 18) et sept (ayant les molécules 13, 15, 17 et 19).

En conclusion, le calcul du potentiel total d'interaction intermoléculaire va englober l'ensemble des interactions entre les atomes des dix-huit molécules avec les atomes de la origine "**mol.0**" dans le micro-cristal simulé de la caféine.

## **IV-5 CALCUL DU POTENTIEL TOTAL D'INTERACTION ATOME-ATOME**

### **IV-5-1 Calcul de la contribution de Van der Waals ( $V_{vdw}$ )**

Une fois les constantes semi-empiriques d'interaction choisies (tableau IV-4), nous avons entrepris le calcul de toutes les distances interatomiques existantes entre toute molécule en interaction avec la molécule origine "**mol.0**".

Comme cité précédemment, lorsque nous avons bâti le micro-cristal les coordonnées des atomes de toute molécule en interaction avec la molécule d'origine "**mol.0**" (tableau IV-3) sont déduite par un simple calcul de symétrie.

Le tableau IV-7 montre un exemple de calcul des interactions entre les paires N-N, où toutes les combinaisons possibles entre les différents atomes de l'azote des deux molécules "**mol.0**" et "**mol.1**" (tableau IV-6) ont été prises en considération.

n°	Atomes	X <sub>1</sub> normal (Å)	Y <sub>1</sub> normal (Å)	Z <sub>1</sub> normal (Å)
1	C5	-0,48638706	-0,78647782	4,10789711
2	C4	0,89804039	-0,69497240	4,14157394
3	N3	1,55279160	0,51037723	4,02709231
4	C2	0,81247519	1,68288551	3,87191246
5	O11	1,35428207	2,80527237	3,76321926
6	N1	-0,59406260	1,55674404	3,84123352
7	C6	-1,33536044	0,35323632	3,95311674
8	O13	-2,59319065	0,34165792	3,91434126
9	N7	-0,77038010	-2,14647946	4,25151437
10	N9	1,48118971	-1,92974052	4,29876572
11	C8	0,43799313	-2,78006359	4,36107535
12	C14	-2,10339591	-2,76839112	4,27892512
13	C12	3,02306482	0,56724651	4,06752250
14	C10	-1,34171663	2,81981266	3,67530864
15	H15	0,52720830	-3,84715446	4,48368973
16	H16	-2,20176850	-3,48162224	3,45577412
17	H17	-2,25822141	-3,28231910	5,23174157
18	H18	-2,84634742	-1,97859886	4,16668601
19	H19	3,43971036	-0,03079628	3,25274605
20	H20	3,31468531	1,61035676	3,95971980
21	H21	3,38347740	0,16746668	5,01904125
22	H22	-1,04958717	3,30245203	2,73970508
23	H23	-2,40112370	2,57156497	3,66539375
24	H24	-1,11180490	3,49724614	4,50078590

**Tableau IV-5 :** Coordonnées normales des atomes de la molécule "**mol.1**".

A titre d'exemple, la distance "d" entre un atome N<sub>i</sub> de la "**mol.0**" et un atome N<sub>j</sub> de la "**mol.1**" n'est autre que la norme du vecteur position entre les deux atomes d'azote:

$$d(N_i(0) - N_j(1)) = \left\{ [X_{N_j(1)} - X_{N_i(0)}]^2 + [Y_{N_j(1)} - Y_{N_i(0)}]^2 + [Z_{N_j(1)} - Z_{N_i(0)}]^2 \right\}^{1/2}$$

	$X N_j(1) - X N_i(0)$ (Å)	$Y N_j(1) - Y N_i(0)$ (Å)	$Z N_j(1) - Z N_i(0)$ (Å)	$d(N_i(0) - N_j(1))$ (Å)
N1(0)-N1(1)	0,00077440	-0,01921896	3,44900000	3,44905363
N1(0)-N3(1)	2,14762860	-1,06558577	3,63485879	4,35430593
N1(0)-N9(1)	2,07602671	-3,50570352	3,90653220	5,64454054
N1(0)-N7(1)	-0,17554310	-3,72244246	3,85928085	5,36483382
N3(0)-N1(1)	-2,14747560	1,04070104	3,26314121	4,04262299
N3(0)-N3(1)	-0,00062140	-0,00566577	3,44900000	3,44900471
N3(0)-N9(1)	-0,07222329	-2,44578352	3,72067340	4,45314314
N3(0)-N7(1)	-2,32379310	-2,66252246	3,67342206	5,09735910
N9(0)-N1(1)	-2,07658160	3,49591604	2,99146780	5,04801939
N9(0)-N3(1)	0,07027260	2,44954923	3,17732660	4,01255953
N9(0)-N9(1)	-0,00132929	0,00943148	3,44900000	3,44901315
N9(0)-N7(1)	-2,25289910	-0,20730746	3,40174865	4,08539161
N7(0)-N1(1)	0,17604840	3,70671204	3,03871915	4,79630287
N7(0)-N3(1)	2,32290260	2,66034523	3,22457794	4,78238603
N7(0)-N9(1)	2,25130071	0,22022748	3,49625135	4,16420803
N7(0)-N7(1)	-0,00026910	0,00348854	3,44900000	3,44900177

**Tableau VI-6 :** Calcul des distances interatomique  $N_i-N_j$  entre "mol.0" et "mol.1".

Ainsi, le calcul de la composante du potentiel  $V_{vdw}$  relative est illustré dans le tableau IV-7:

Potentiel Buckingham	$B \exp(-Cd)$ (1)	$A/d^6$ (2)	SOM = (1) + (2) (KJ/Mole)
N1(0)-N1(1)	0,101658	-0,108184	-0,006527
N1(0)-N3(1)	0,003907	-0,026721	-0,022814
N1(0)-N9(1)	0,000038	-0,005631	-0,005594
N1(0)-N7(1)	0,000103	-0,007639	-0,007536
N3(0)-N1(1)	0,011998	-0,041724	-0,029726
N3(0)-N3(1)	0,101675	-0,108193	-0,006518
N3(0)-N9(1)	0,002737	-0,023354	-0,020617
N3(0)-N7(1)	0,000269	-0,010382	-0,010113
N9(0)-N1(1)	0,000322	-0,011006	-0,010685
N9(0)-N3(1)	0,000837	-0,015223	-0,014386
N9(0)-N9(1)	0,101672	-0,108192	-0,006519
N9(0)-N7(1)	0,010286	-0,108194	-0,097908
N7(0)-N1(1)	0,000322	-0,014960	-0,014638
N7(0)-N3(1)	0,000837	-0,015223	-0,014386
N7(0)-N9(1)	0,007745	-0,034928	-0,027183
N7(0)-N7(1)	0,101677	-0,108194	-0,006517
<b>"mol.0" + "mol.1"</b>			<b>-0,301666</b>

**Tableau IV-7 :** Calcul de la composante  $V_{vdw}$  pour la paire d'atomes N-N entre "mol.0" et "mol.1".

Pour cette position zéro ( $0^\circ$ ); position où "mol.0" et "mol.1" ont la même orientation à  $+1/2c$  selon l'axe OZ (superposé à l'axe c de la maille élémentaire), la composante du potentiel d'interaction de Van der Waals ( $V_{vdw}$ ) est la résultante de l'ensemble de ce type d'interaction. Ces interactions se partagent en deux catégories mutuelles et différentes. Les interactions différentes se partagent entre celles relatives aux atomes lourds et celles entre les atomes lourds et les atomes légers d'hydrogène.

La totalité de ces composantes d'interaction dans le potentiel  $V_{vdw}$  est représentée dans le tableau IV-8.

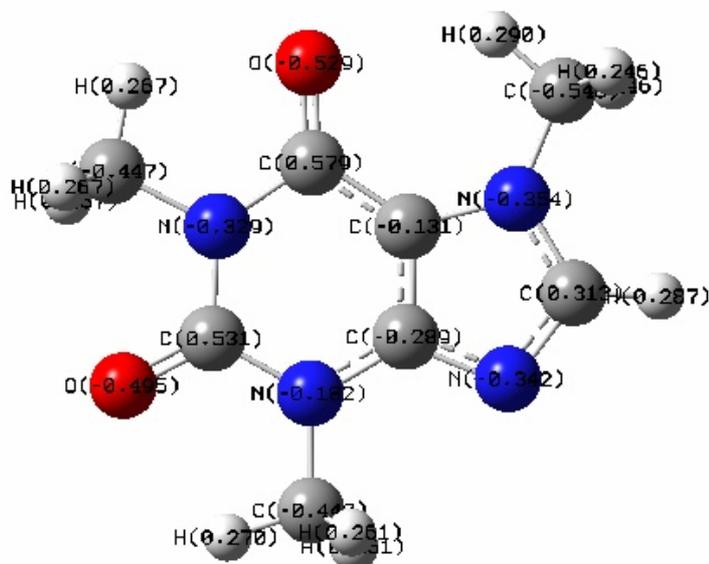
Paire d'atomes	N-N	C-C	O-O	H14-H	H12-H	H10-H			
$V_{vdw}$ (KJ/mole)	-0,302	-0,652	-0,054	0,078	0,704	0,663			
Paires d'atomes de même nature									
Paire d'atomes	O-N	N-O	C-N	N-C	C-O	O-C	H14-O	H12-O	
$V_{vdw}$ (KJ/mole)	-0,067	-0,077	-0,495	-0,502	-0,137	-0,122	-0,005	-0,006	
Paires d'atomes mixtes									
Paire d'atomes	H10-O	H14-C	H12-C	H10-C	H14-N	H12-N	H10-N		
$V_{vdw}$ (KJ/mole)	-0,020	0,032	0,027	0,098	-0,022	-0,027	-0,001		
Paires d'atomes mixtes									

**Tableau IV-8 :** Les diverses composantes du potentiel intermoléculaire de Van der Waals ( $V_{vdw}$ ) totale entre les différents atomes des deux molécules "mol.0" et "mol.1" dans la position  $0^\circ$ .

L'évaluation de la barrière de potentiel total, s'opposant à la réorientation de la "mol.1" autour de l'axe OZ par rapport à la "mol.0", nous impose de reproduire la procédure précédente entre la position  $0^\circ$  et la position  $360^\circ$  avec un pas égale à un degré ( $1^\circ$ ). Nous notons que, cette procédure de calcul est adoptée dans l'évaluation de la composante électrostatique du potentiel intermoléculaire qui va suivre.

### VI-5-2 Calcul de la contribution électrostatique ( $V_{\text{élect}}$ )

D'après le calcul de la conformation moléculaire par la DFT, la neutralité de la molécule de la caféine est conservée même si ses atomes portent des fractions de charge tel que le montre la figure IV-4 (voir tableau IV-1).



**Figure IV-3 :** Fractions de charges portées par les atomes de la molécule neutre de la caféine selon la DFT.

Par analogie avec le calcul du potentiel de Van der Waals ( $V_{\text{vdw}}$ ), nous illustrons dans le tableau IV-8 à titre d'exemple, le calcul de la contribution électrostatique relative toujours aux interactions entre les atomes d'azote (N) des deux molécules "**mol.0**" et "**mol.1**". Le calcul des distances interatomiques entre ce type d'atome a été illustré dans le tableau IV-5.

	$d(N_i(0)-N_j(1))$ (Å)	$(K e_i e_j / d)$ ( $10^{-3}$ KJ)
<b>N1(0)-N1(1)</b>	3,44905363	0,02841649
<b>N1(0)-N3(1)</b>	4,35430593	0,01234571
<b>N1(0)-N9(1)</b>	5,64454054	0,01799509
<b>N1(0)-N7(1)</b>	5,36483382	0,01959762
<b>N3(0)-N1(1)</b>	4,04262299	0,01329755
<b>N3(0)-N3(1)</b>	3,44900471	0,00854881
<b>N3(0)-N9(1)</b>	4,45314314	0,01251067
<b>N3(0)-N7(1)</b>	5,09735910	0,01131303
<b>N9(0)-N1(1)</b>	5,04801939	0,02012156
<b>N9(0)-N3(1)</b>	4,01255953	0,01388435
<b>N9(0)-N9(1)</b>	3,44901315	0,03052108
<b>N9(0)-N7(1)</b>	4,08539161	0,02667093
<b>N7(0)-N1(1)</b>	4,79630287	0,02192063
<b>N7(0)-N3(1)</b>	4,78238603	0,01205812
<b>N7(0)-N9(1)</b>	4,16420803	0,02616613
<b>N7(0)-N7(1)</b>	3,44900177	0,03270059
<b>mol.(0) + mol.(1)</b>		<b>1,289</b>

**Tableau IV-9** : Calcul de la composante électrostatique entre les atomes d'azotes des deux molécules "mol.0" et "mol.1" dans la position 0°.

Les différentes composantes de l'interaction électrostatiques issues à la fois des interactions mutuelles et mixtes entre les atomes des deux molécules "mol.0" et "mol.1" pour la position 0° sont résumées dans le tableau IV-10.

Paire d'atomes	N-N	C-C	O-O	H14-H	H12-H	H10-H		
$V_{\text{élect}}$ ( $10^{-3}$ KJ)	0,308	-0,091	0,217	0,367	0,378	0,370		
Paires d'atomes de même nature								
Paire d'atomes	O-N	N-O	C-N	N-C	C-O	O-C	H14-O	H12-O
$V_{\text{élect}}$ ( $10^{-3}$ KJ)	0,216	0,229	0,076	0,075	0,189	0,046	-0,121	-0,126
Paires d'atomes mixtes								
Paire d'atomes	H10-O	H14-C	H12-C	H10-C	H14-N	H12-N	H10-N	
$V_{\text{élect}}$ ( $10^{-3}$ KJ)	-0,165	-0,073	-0,067	-0,045	-0,170	-0,165	-0,161	
Paires d'atomes mixtes								

**Tableau IV-10** : Composantes du potentiel électrostatiques intermoléculaires ( $V_{\text{élect}}$ ) entre les différents atomes des molécules "**mol.0**" et "**mol.1**" pour la position  $0^\circ$ .

#### IV-5-3 Calcul du potentiel intermoléculaire total pour la position $0^\circ$

Le potentiel total d'interaction intermoléculaire entre les molécules "**mol.0**" et "**mol.1**", pour l'exemple cité précédemment, est la somme des deux contributions; la contribution de Van der Waals ( $V_{\text{vdw}}$ ) et la contribution électrostatique ( $V_{\text{élect}}$ ). Le tableau VI-11 résume ce potentiel total.

Paire d'atome	Electrostatique (KJ/mole)	Van der Waals (KJ/mole)	SOMME (KJ/mole)
N-N	0,000308	-0,301666	-0,301358
C-C	-0,000091	-0,651914	-0,652005
O-O	0,000217	-0,054011	-0,053794
O (0)-N (1)	0,000216	-0,066989	-0,066772
N (0)-O (1)	0,000229	-0,076600	-0,076371
C (0)-N (1)	0,000076	-0,494854	-0,494778
N (0)-C (1)	0,000075	-0,501690	-0,501615
C (0)-O (1)	0,000189	-0,136901	-0,136712
O (0)-C (1)	0,000046	-0,122331	-0,122285
H14-H	-0,000121	-0,004597	-0,004718
H12-H	-0,000126	-0,005782	-0,005909
H10-H	-0,000165	-0,019575	-0,019740
H14-O	-0,000073	0,031588	0,031515
H12-O	-0,000067	0,027265	0,027198
H10-O	-0,000045	0,097806	0,097761
H14-C	-0,000170	-0,022480	-0,022650
H12-C	-0,000165	-0,026869	-0,027034
H10-C	-0,000161	-0,000697	-0,000858
H14-N	0,000367	0,078257	0,078624
H12-N	0,000378	0,704039	0,704418
H10-N	0,000370	0,662931	0,663301

Tableau VI-11 : Potentiel intermoléculaire total entre les deux molécules "mol.0" et "mol.1" pour la position 0°.

## IV-6 POTENTIEL ROTATIONNEL INTERMOLECULAIRE TOTAL

### IV-6-1 Sélection des molécules dans le calcul du potentiel

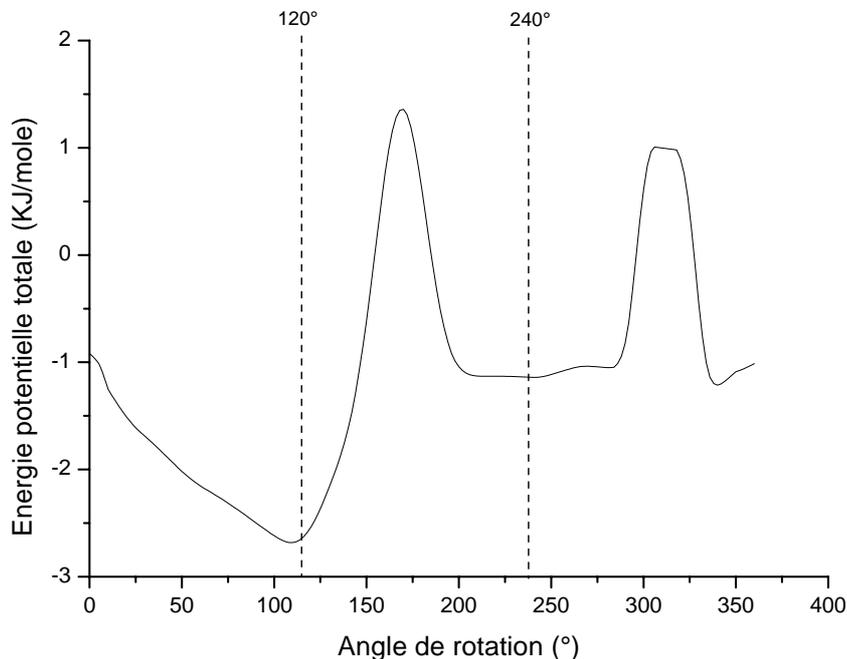
Le potentiel intermoléculaire doit reproduire l'environnement de chaque molécule dans le cristal en partant de l'une des positions d'équilibre donnée par la cristallographie.

En présence du désordre structural dans la caféine, toute position d'équilibre à une probabilité de présence égale à 1/3. Ainsi, pour estimer le potentiel intermoléculaire total que voit une molécule (dans l'une des positions préférentielles), il est nécessaire de faire tourner chacune de ses voisines (proches voisins) de 360° autour de l'axe OZ pour optimiser leurs positions. Pour calculer les composantes de ce potentiel, nous avons suivi les étapes requises pour générer le micro-cristal de la caféine et ce comme suit :

- Potentiel d'interaction entre "mol.0" et "mol.1"

Dans cette partie, comme dans toutes les parties qui vont suivre, la molécule origine "mol.0" sera toujours considérée figée. Selon l'axe c, la molécule "mol.0" a pour proches voisins la molécule "mol.1" à  $+1/2c$  et aussi autre molécule "mol.2" à  $-1/2c$ .

Pour calculer le potentiel d'interaction, ou de réorientation moléculaire, entre deux molécules, l'une doit être statique et l'autre mobile. Dans notre cas, la molécule mobile est la molécule "mol.1" dernière assure une rotation de  $360^\circ$  autour de l'axe OZ à partir de sa position initiale mentionnée précédemment (voir figure IV-3a). De ce fait, les distances intermoléculaires sont en fonction de l'angle de rotation. En conséquence, l'estimation de la hauteur de la barrière de potentiel que voit la molécule "mol.0" si la molécule "mol.1" tourne autour de son axe d'inertie (axe OZ) revient à calculer le potentiel d'interaction atome-atome pour chaque position de rotation allant de l'angle  $0^\circ$  jusqu'à l'angle  $360^\circ$  avec un pas de  $1^\circ$ . La forme de la barrière du potentiel de réorientation intermoléculaire est donnée par la figure VI-5.

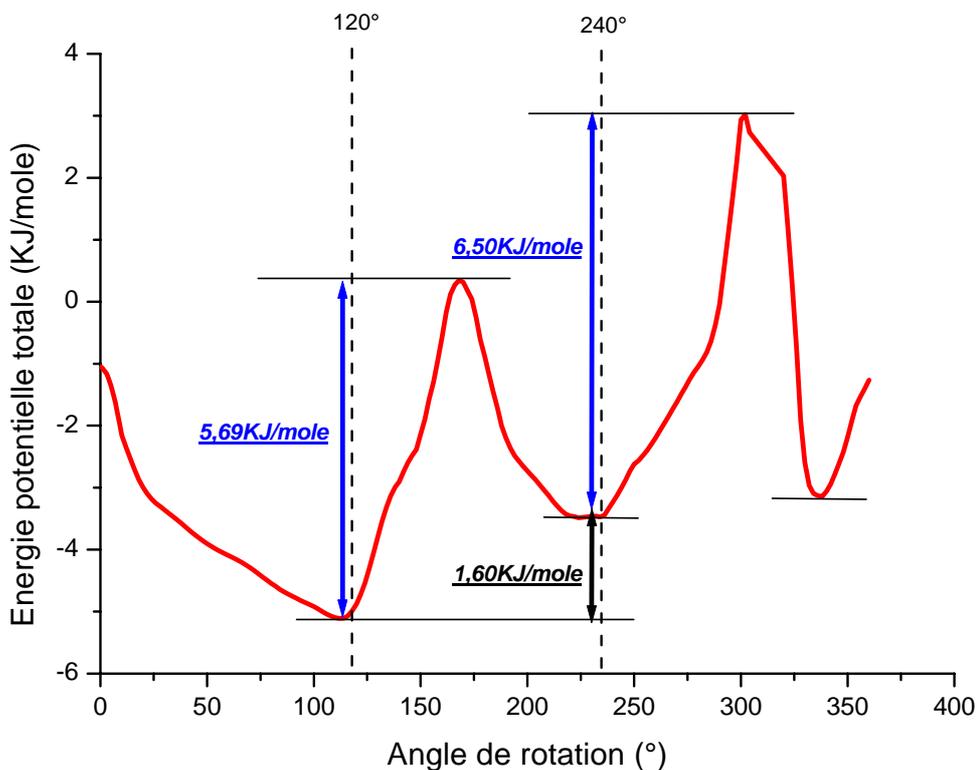


**Figure IV-5** : Barrière de potentiel intermoléculaire total entre "mol.0" et "mol.1"  
(premiers proches voisins selon l'axe c dans le cristal de caféine).

Par symétrie selon l'axe c par rapport à "mol.0"; à la molécule "mol.1" est associée la molécule "mol.2". Le rajout de la composante d'interaction relative à cette dernière est d'autant plus important que celle calculée avec "mol.1".

- **Potentiel d'interaction entre "mol.0", "mol.1" et "mol.2"**

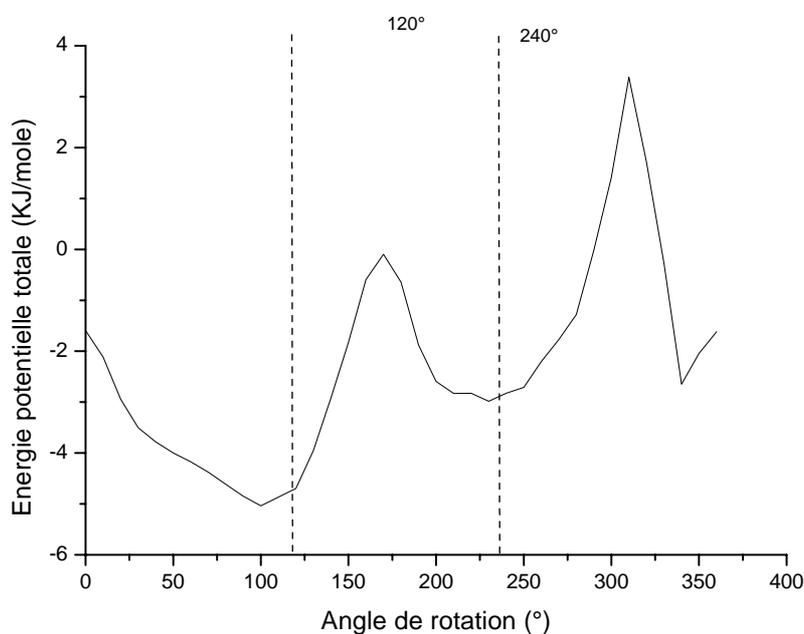
A la composante du potentiel donnée par la figure IV-5, nous avons rajouté celle résultant de la rotation de 360° de la molécule "mol.2" dans son plan moléculaire. Cette rotation s'effectue autour de l'axe c de la maille, à partir de la position initiale "position 0°" (figure IV-3a). La combinaison des deux interactions est illustrée dans la figure IV-6.



**Figure IV-6 :** Barrière de potentiel intermoléculaire total entre les trois molécules ("mol.0" figée et "mol.1", "mol.2" libres).

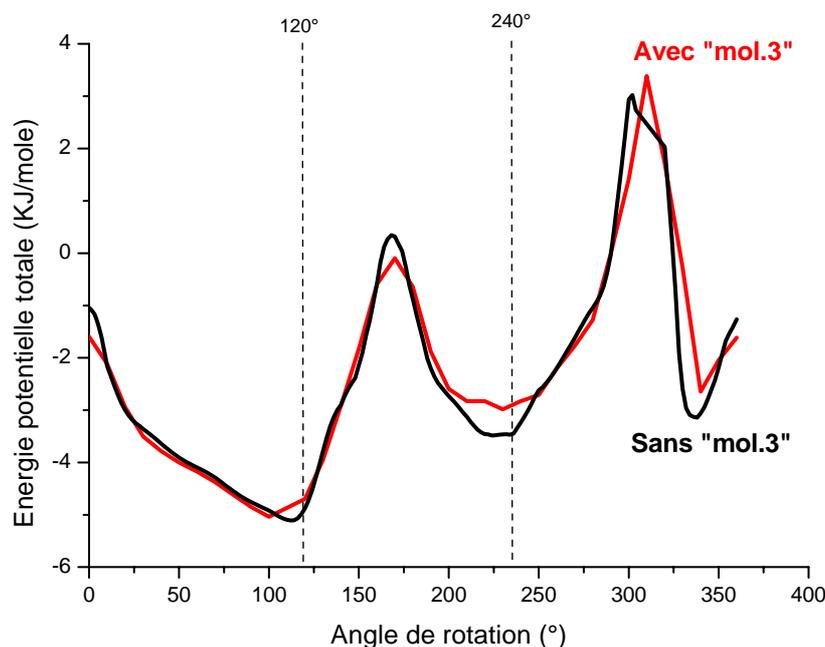
• Potentiel d'interaction en présence de la molécule "mol.3"

A l'échelle de la maille élémentaire de la caféine, la molécule "mol.3" se trouve plus éloignée que les molécules "mol.1" et "mol.2" par rapport à la molécule de référence "mol.0". Les distances (normes des vecteurs positions) entre les centres d'inertie moléculaires qui sont de 3.44 Å et de 11.36 Å, respectivement, sont formelles. En conséquence, l'interaction Van der Waals ( $V_{vdw}$ ) sera plus faible. Cette conclusion est validée par la courbe du potentiel d'interaction de la figure IV-7 où la contribution de "mol.3" dans la composante du potentiel intermoléculaire calculée précédemment (figure IV-6) est rajoutée.



**Figure IV-7 :** Barrière de potentiel intermoléculaire entre "mol.0" fixe et les molécules "mol.1", "mol.2" et "mol.3" en rotation.

La comparaison entre les formes des puits de potentiel donnés par les figures IV-6 et IV-7 est présentée dans la figure IV-8. Selon cette superposition, nous déduisons que prendre en considération la molécule "mol.3" n'apporte pratiquement aucun changement dans la forme du puit de potentiel.

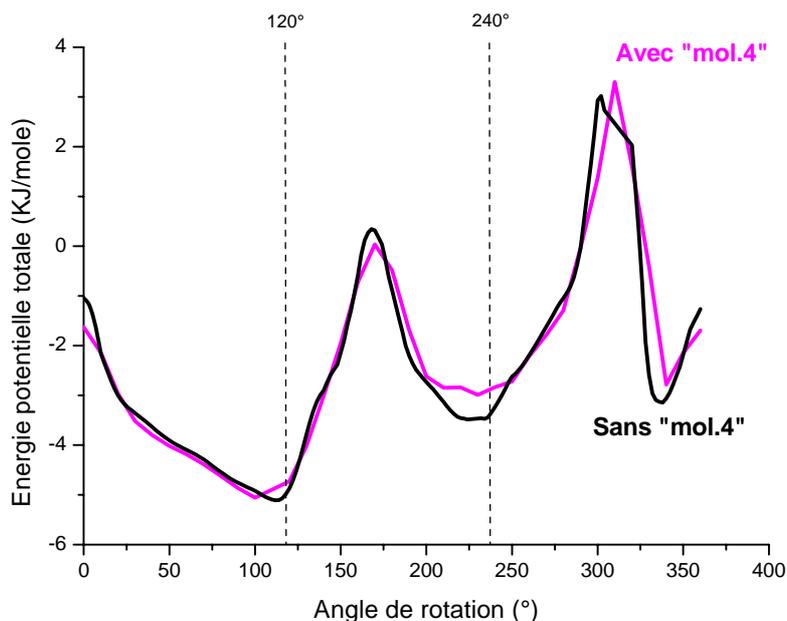


**Figure IV-8** : Barrière de potentiel intermoléculaire avec et sans "mol.3".

**En conclusion** : La contribution de la molécule "mol.3" dans le potentiel totale d'interaction est négligeable. Ainsi, nous négligeons aussi la contribution des sept molécules issues par symétrie et réparties sur les plans numéros quatre (plan 4) et cinq (plan 5) dans le cristal simulé de la caféine.

- **Potentiel d'interaction en présence de la molécule "mol.4"**

Situé à une distance de 11.18 Å de la molécule de référence figée "mol.0", la molécule "mol.4" n'introduit pas de modification dans la barrière du potentiel, au même titre que "mol.3" et ce selon la figure IV-9. En conséquence, l'apport de la molécule "mol.4" et ses sept molécules obtenues par symétrie et localisées dans les plans numéros six (plan 6) et sept (plan 7) du cristal bâti sera négligé aussi.



**Figure IV-9 :** Barrière du potentiel intermoléculaire avec et sans la molécule "mol.4".

#### **En conclusion :**

-Selon le procédé du calcul adopté, la forme du potentiel rotationnel intermoléculaire peut être approché en ne prenant dans un premier temps, en considération que les trois molécules proches voisines disposées suivant l'axe c de la maille (voir figure IV-6). Ainsi, selon la Figure IV-6 relative au potentiel total d'interactions intermoléculaires de ces trois molécules premiers proches voisins dans le micro-cristal de la caféine, nous constatons la présence d'une symétrie ternaire apparente avec une barrière de potentiel assez basse, la barrière gênant la réorientation des molécules est faible. Selon la forme du puits de potentiel calculée. Aussi la différence de profondeur entre les deux puits distants de  $116^\circ$  est faible et est de  $\approx 1,60$  KJ/mole. Cette faible différence montre la possibilité d'occuper les puits intermédiaires. Cette propriété est induite par les trois groupes méthyles que comporte la molécule de la caféine. Les méthyles étant des rotateurs quantiques (présence d'agitation des protons des atomes d'hydrogène même à 0K) peuvent être à l'origine du désordre dynamique. D'une part à cause de la faible hauteur de la barrière de potentiel et d'autre part à cause de la possibilité d'établir des liaisons hydrogènes dont résulte l'effet d'interaction électrostatique.

-L'absence de symétrie dans les branches du puit du potentiel est une conséquence directe de l'absence de toute symétrie dans la molécule de la caféine.

- La faible hauteur de la barrière de potentiel ; barrière variant entre 5,59 KJ/mole et 6,50 KJ/mole montre bien que la molécule de la caféine est assez libre dans le cristal.

-D'après nos calculs, les trois positions d'équilibre sont recalculées à 118°, 234° et 345°. A savoir que, la position à 118° est la plus favorable énergétiquement. Cette convergence va dans le sens d'améliorer notre approche, en prenant plus de proches voisins et en améliorant les constantes d'interaction. A savoir que, le support expérimental reste à explorer toujours.

#### **IV-6-2 Contribution atomique individuelle dans le potentiel total**

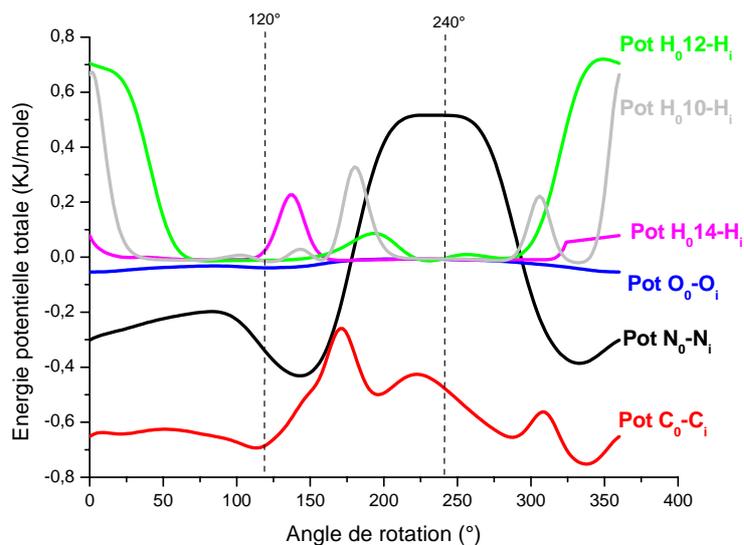
Pour visualiser la ou les contributions atomiques les plus significatives dans le puit du potentiel d'interaction total, nous avons étudiés chacune d'elles à part. A partir de ces puits de potentiel partiel avec des allures et des profondeurs différents, nous pouvons ajuster la position du minimum d'énergie et ce en agissant sur les constantes de forces des paires dont la contribution répulsive est la plus importante.

- ***Calcul des contributions mutuelles dans le potentiel intermoléculaire***

La molécule de la caféine possède une symétrie  $C_s$ . Cette propriété implique que la forme de la barrière du potentiel intermoléculaire réorientationnelle peut être sans symétrie apparente.

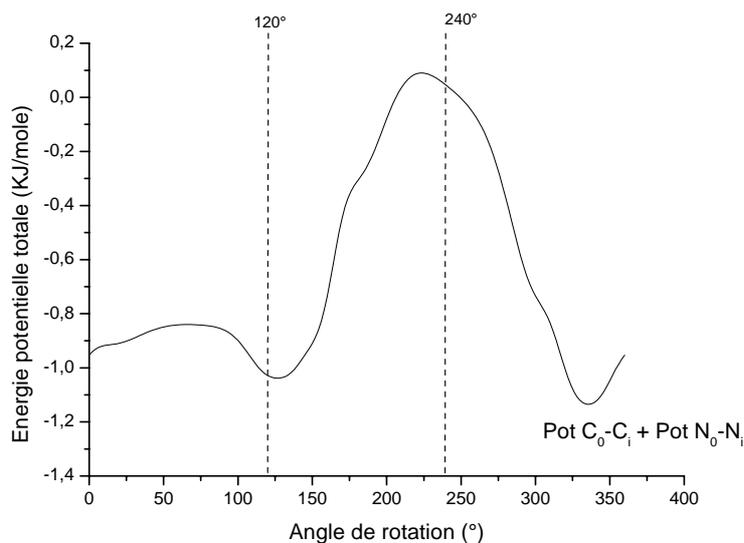
La séparation des interactions entre atomes lourds homogènes, à la fois lourds (atomes de carbone C, d'oxygène O et d'azote N) et légers (atomes d'hydrogènes H) nous renseigne sur la plus importante contribution aux voisinages des positions d'équilibre.

Des interactions mutuelles entre les atomes lourds et les atomes légers d'hydrogènes, résultent différentes barrières de potentiel calculées. Ces barrières sont présentes dans la figure IV-10 d'où nous déduisons :



**Figure IV-10 :** Contribution atomique individuelle des atomes de même nature dans le puits du potentiel intermoléculaire total de la figure IV-5.

- Les interactions entre les atomes légers d'hydrogènes sont nulles ou très peu répulsives dans l'intervalle de  $360^\circ$  à l'exception de la position  $0^\circ$  où les deux méthyles liés au cycle pyrimidine (méthyle12 et méthyle10) sont gênés. Les trois méthyles de part leurs environnements différents présentent trois barrières distinctes, celles des deux groupements attachés au cycle pyrimidine sont plus semblables comparées à celle du méthyle lié à l'imidazole (méthyle14).
- L'examen des formes des barrières de potentiel relatives aux atomes lourds N, C et O montre bien que les interactions d'oxygène n'apportent aucune contribution.
- Pour les deux barrières conservées relatives aux interactions des paires C-C et N-N, la première apporte la plus grande contribution attractive dans le potentiel total avec des valeurs variant entre  $-0,7$  KJ/mole et  $-0,3$  KJ/mole. L'interaction N-N possède à la fois le caractère attractif et le caractère répulsif et ce selon l'angle de rotation. Cette dernière est plus attractive aux alentours de  $130^\circ$ . Le calcul de la résultante des deux barrières possède deux positions d'équilibres situées à  $340^\circ$  et  $128^\circ$  dont la première est la plus stable et ce selon la figureIV-11.

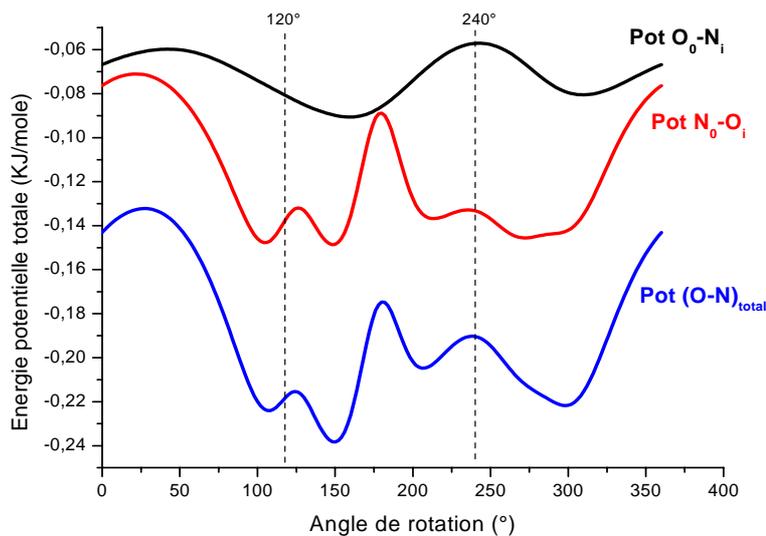


**Figure IV-11** : Résultante des interactions entre les paires d'atomes N<sub>0</sub>-N<sub>i</sub> et C<sub>0</sub>-C<sub>i</sub> dans la caféine.

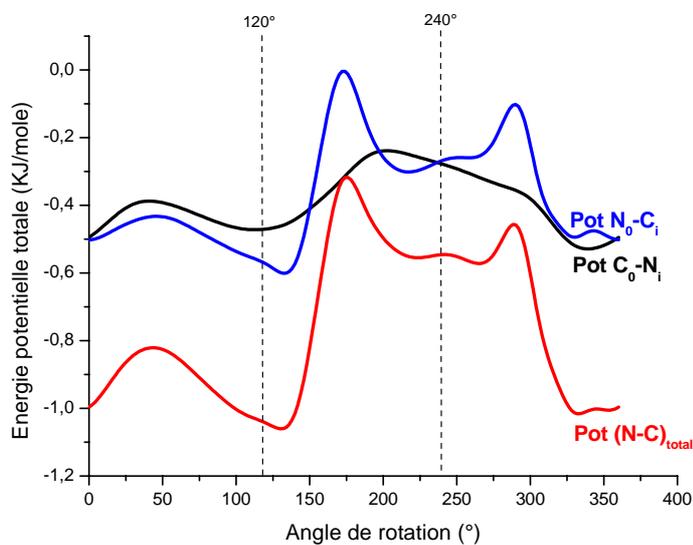
- **Calcul des contributions mixtes dans le potentiel intermoléculaire**

Comme mentionné précédemment, l'intensité des interactions mixtes entre les atomes de deux molécules différentes nous renseigne sur la variation de la barrière du potentiel (l'énergie de liaison) en fonction de l'angle de rotation, d'où leur classement. La contribution la plus importante est associée à un caractère attractif dominant dans la valeur du potentiel intermoléculaire. De ce fait, la forme de puits de potentiel total, et principalement au minimum d'énergie, sera plus prononcée ou mieux distinguée suite à l'introduction de la contribution atomique en question. L'inverse ou la neutralité, spécialement aux alentours de la position d'équilibre, implique la transparence des atomes relatifs dans le potentiel intermoléculaire d'où la possibilité de les omettre au cours de cette étape.

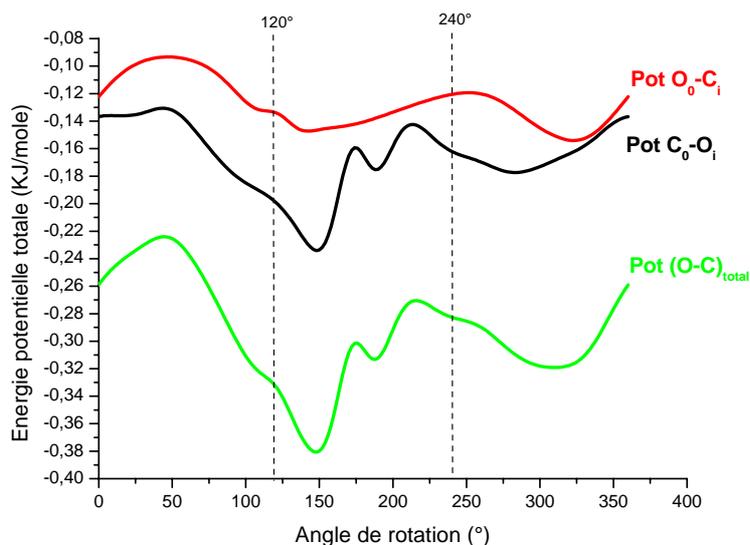
Les courbes présentées dans les figures IV-12, IV-13, et IV-14 résument l'ensemble des interactions atomiques mixtes des atomes lourds que comporte la molécule de la caféine.



**Figure IV-12** : Contribution atomique individuelle des atomes de natures différentes ( $O_0-N_i$  et  $N_0-O_i$ ) dans le potentiel intermoléculaire total de la caféine. (L'indice 0 est relatif à la molécule "mol.0" et l'indice i est relatif aux molécules "mol.1" et "mol.2").

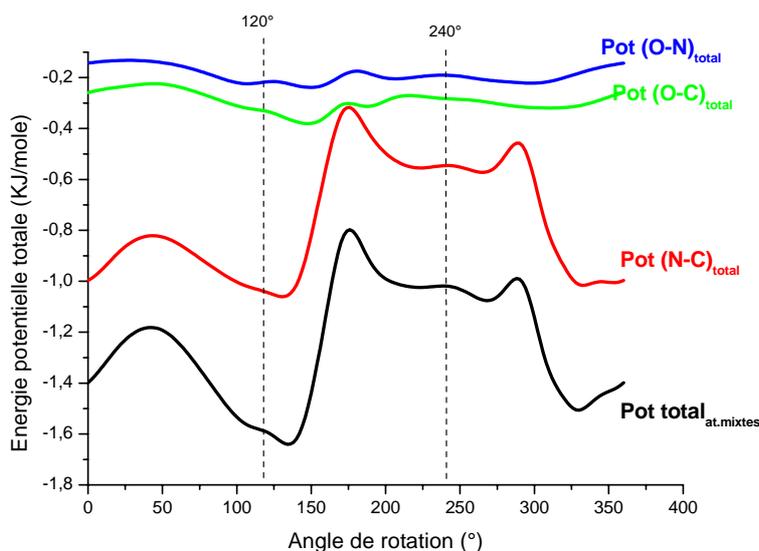


**Figure IV-13** : Contribution atomique individuelle des atomes de natures différentes ( $C_0-N_i$  et  $N_0-C_i$ ) dans le potentiel intermoléculaire total de la caféine.



**Figure IV-14 :** Contribution atomique individuelle des atomes de natures différentes (C<sub>0</sub>-O<sub>i</sub> et O<sub>0</sub>-C<sub>i</sub>) dans le potentiel intermoléculaire total de la caféine.

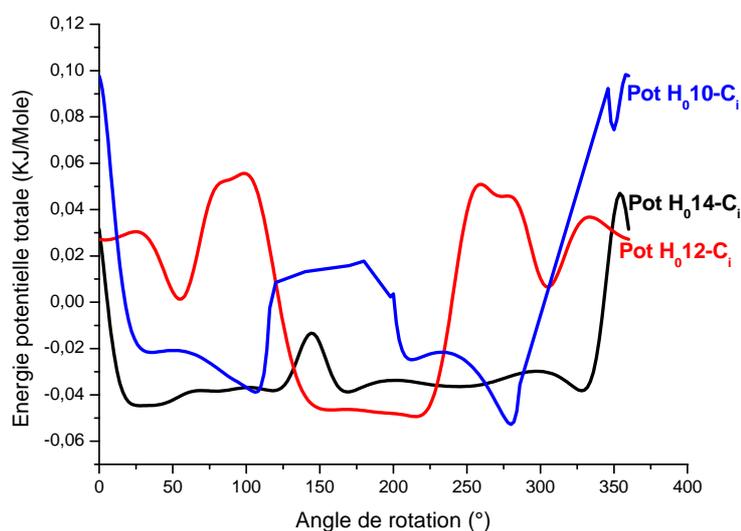
Les trois courbes précédentes montrent bien qu'au plus proche de la position d'équilibre expérimentale situé à 120°, la contribution attractive la plus significative résulte des interactions N<sub>0</sub>-C<sub>i</sub> ( $V_{\min} = -0,60$  KJ/mole) et C<sub>0</sub>-N<sub>i</sub> ( $V_{\min} = -0,47$  KJ/mole) suivi de celle des C<sub>0</sub>-O<sub>i</sub> ( $V_{\min} = -0,23$  KJ/mole). Cette conclusion est plus apparente dans la figure IV-15 regroupant les trois résultantes des interactions de ces paires.



**Figure IV-15 :** Résultantes des interactions entre les paires d'atomes lourds dans le micro-cristal de la caféine.

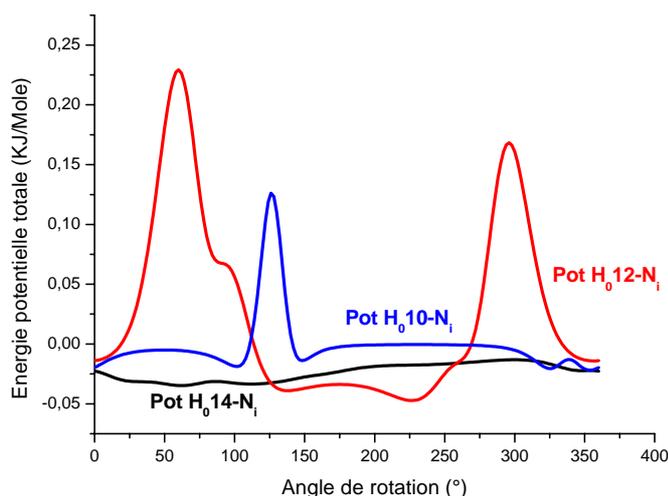
Toujours selon cette courbe, des deux positions d'équilibre expérimentales restantes prédites à  $240^\circ$  et  $0^\circ$ , la dernière est la plus probable et est induite par les mêmes paires. D'après nos calculs, ces interactions génèrent un puits de potentiel non symétrique avec deux positions d'équilibres localisées à  $132^\circ$  et  $330^\circ$  où la première position est la plus favorable énergétiquement.

Enfin, dans le but d'étudier la contribution des groupements méthyles dans le potentiel total calculé, nous les avons traités individuellement. Les courbes regroupées dans les figures IV-16, IV-17 et IV-18 sont relatives aux différentes interactions entre ces méthyles (méthyle14, méthyle12 et méthyle10) et les atomes lourds (C, N et O) des différentes molécules dans le cristal simulé de la caféine.



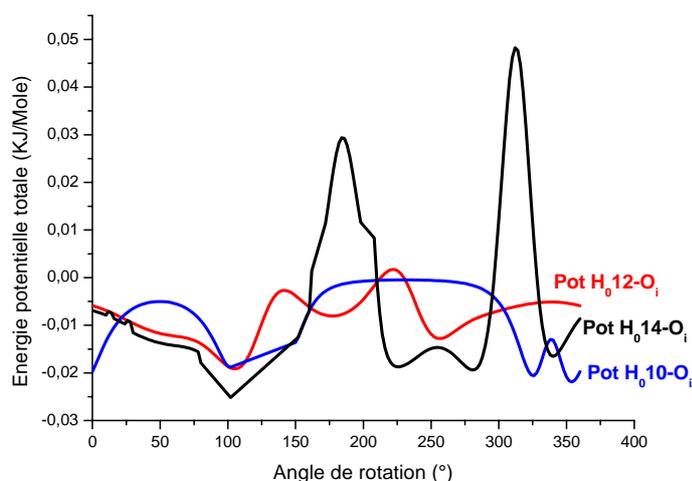
**Figure IV-16 :** Contribution atomique individuelle des atomes d'hydrogène des trois méthyles avec le carbone C dans le potentiel intermoléculaire total de la caféine.

Comparés à la hauteur de la barrière de potentiel total, les intensités des interactions des méthyles de la molécule origine "**mol.0**" avec les atomes de carbone sont très faibles. La figure IV-16 montre que le méthyle14 se distingue par une interaction semi-stable attractive par rapport aux méthyles10 et méthyle12. Ces deux derniers ont des puits de potentiel en déphasage.



**Figure IV-17 :** Contribution atomique individuelle des atomes d'hydrogène des trois méthyles avec le nitrogène N dans le potentiel intermoléculaire de la caféine.

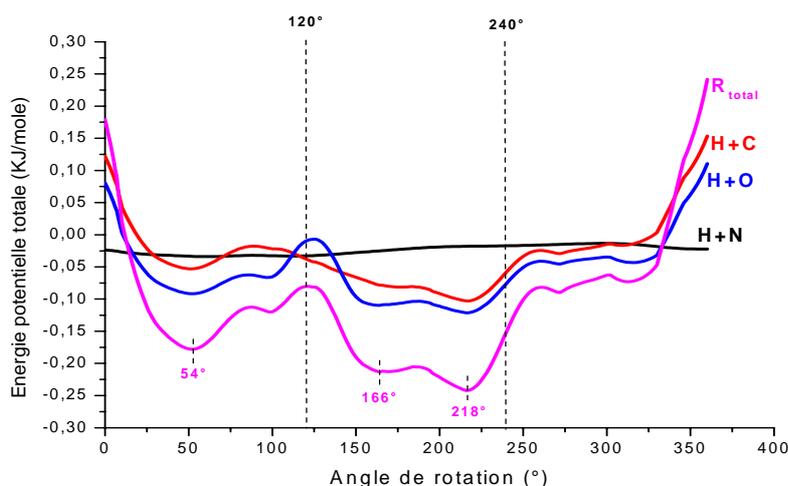
Selon la figure ci-dessus relative aux interactions avec l'azote, le méthyle10 comme le méthyle14 apporte une contribution fixe sauf à 120° le méthyle10 se voit gêné. Selon les données expérimentales, malgré que le méthyle10 établisse une liaison hydrogène faible avec l'azote la barrière reste inchangée car la composante électrostatique calculée est négligeable devant l'interaction de Van der Waals. Cependant, le méthyle12 se voit gêné aux angles de 60° et 296° avec un minimum proche de l'angle 136°. L'une des contributions dans ce minimum peut résulter de la création de liaison hydrogène (interaction électrostatique) entre un hydrogène du méthyle12 et l'atome de "mol.0" et de "mol.1" d'azote à 120° tel que c'est montré dans la figure IV-1 selon l'expérience.



**Figure IV-18 :** Contributions atomiques individuelles des atomes d'hydrogène des trois méthyles avec l'oxygène O<sub>i</sub> dans le potentiel intermoléculaire total de la caféine.

Les interactions des méthyles 14, 12 et 10 avec les atomes d'oxygènes s'accordent par un minimum d'énergie à  $102^\circ$ . Si les méthyles 12 et 10 ont un caractère attractif, le méthyle 14 possède une barrière de potentiel prouvant qu'il est gêné dans sa rotation aux angles  $186^\circ$  et  $314^\circ$ .

Les résultantes des interactions des méthyles de la molécule origine "mol.0" avec les atomes lourds, des molécules proches voisins, sont illustrées dans la figure IV-19.



**Figure IV-19** : Résultantes des interactions des méthyles de la molécule fixe "mol.0" avec les atomes lourds des molécules proches voisins.

La contribution des interactions méthyles-azote est fixe dans le potentiel total et est presque nulle. Par contre, les deux contributions résultantes des interactions avec les atomes d'oxygène et de carbone varient en phase avec un caractère attractif et deux positions d'équilibre proches de  $60^\circ$  et de  $216^\circ$ . Ainsi, toute variation des constantes d'interaction atome-atome relative implique une variation dans la forme du puits de potentiel total, dans la position du minimum d'énergie ou des deux à la fois.

La résultante ( $R_{totale}$ ) des contributions partielles, de la totalité des méthyles avec les atomes lourds, dans le puits de potentiel total (barrière variant entre +3 KJ/mole et -5 KJ/mole) révèle que leurs apport est minimum (barrière variant entre +0,2 KJ/mole et -0,25 KJ/mole). En outre, les positions d'équilibre calculées sont distantes en moyenne de  $120^\circ$  l'une de l'autre et se localisent aux alentours de  $54^\circ$ ,  $166^\circ$  et  $314^\circ$  respectivement. Comparé avec l'expérience, ces positions sont loin des trois positions d'équilibre expérimentales.

## CONCLUSION GENERALE

Le premier objectif de ce travail était d'optimiser la conformation moléculaire de la caféine  $C_8H_{10}N_4O_2$  en utilisant les méthodes de calcul de la chimie quantique et spécialement la DFT. Les données expérimentales structurales de la caféine anhydre issues de la diffraction des RX à la température de 278K étaient la référence. Ainsi, nous quantifions la précision des calculs d'optimisation moléculaire théorique dans le cas de la molécule isolée.

D'après nos calculs d'optimisation, la position du minimum d'énergie est bien approchée par la DFT vu la légère différence entre les coordonnées atomiques calculées et les positions moyennes atomiques données par les RX à 278 K. En conséquence, nous avons obtenu une conformation moléculaire très proche de celle donnée par l'expérience. Cette précision aide à la simulation d'un micro-cristal et ce en commençant par ramener la molécule isolée optimisée par GAUSSIAN03 nommée molécule origine ou "**mol.0**" à la première position cristallographique. Pour atteindre ce but, cette dernière a subi des rotations successives de :  $183^\circ$  9,  $185^\circ$  4 et  $-69^\circ$  9 autour des axes orthonormés OX, OY, OZ respectivement, suivies d'une translation selon l'axe c (axe confondu avec l'axe OZ) de  $0.586 \text{ \AA}$ . L'accord obtenu entre les positions atomiques déduites de l'expérience et les coordonnées atomiques normales calculées est de 7 % pour les atomes lourds. Cependant, cet accord passe à 25 % en considérant les atomes légers d'hydrogène. A ce stade, nous avons simulé un micro-cristal composé de dix-neuf molécules proches voisines.

Dans le but de calculer le potentiel d'interaction intermoléculaire dans un micro-cristal simulé, nous avons utilisé un potentiel composé de deux termes : l'un issu des interactions de Van der Waals ( $V_{vdw}$ ) du type Buckingham et l'autre issu des interactions coulombiennes ou électrostatiques ( $V_{elect}$ ). Ce potentiel, étant un potentiel d'interaction atome-atome, implique l'usage de constante d'interaction semi-empirique entre les différentes paires d'atomes non liés dans le terme  $V_{vdw}$ . Aussi, il est impératif d'avoir un modèle moléculaire bien défini avec une molécule de référence figée par rapport à la quelle ce calcul est effectué. L'estimation de ce potentiel, dans notre micro-cristal, est fondée sur la désignation de la molécule "**mol.0**" figée et les dix-huit molécules restantes entièrement mobiles autour de leurs axes d'inerties.

Nous avons estimé la hauteur de la barrière de ce potentiel avec cette configuration sur  $360^\circ$  avec un pas de un degrés.

La forme du puits de potentiel rotationnel intermoléculaire total que nous avons calculé résulte principalement des interactions entre les trois molécules proches voisins disposées suivant l'axe c de la maille. Dans l'ensemble, l'apport des autres molécules est très faible et n'influe pas sur la hauteur de ce potentiel variant entre 5,59 KJ/mole et 6,50 KJ/mole. La forme et la hauteur de ce puits nous renseigne sur la présence d'une symétrie ternaire apparente avec la présence de trois positions d'équilibre calculées à  $0^\circ$ ,  $118^\circ$  et  $234^\circ$ . En outre, la faible hauteur de cette barrière indique que la molécule de la caféine est assez libre dans le micro-cristal. De cette étude nous déduisons aussi :

- L'absence de symétrie dans les branches de puits de potentiel est une conséquence directe de l'asymétrie de la molécule de la caféine. La position calculée à  $118^\circ$  est la plus stable comparée à l'expérience qui prédit trois positions préférentielles à  $0^\circ$ ,  $120^\circ$  et  $240^\circ$ .

- Dans l'ensemble, la contribution atomique la plus significative dans la barrière de potentiel intermoléculaire total est introduite par les interactions mutuelles des paires  $C_0-C_i$  et  $N_0-N_i$  respectivement. Les interactions entre oxygènes et entre les atomes légers d'hydrogènes sont négligeables. Dans le cas des interactions mixtes, au plus proche de la position la plus stable la contribution la plus significative résulte des interactions entre les paires  $N_0-C_i$ ,  $C_0-N_i$  et  $C_0-O_i$  respectivement.

Enfin, nous avons étudié la contribution des méthyles dans ce potentiel intermoléculaire en deux volés. Dans le premier réservé aux interactions avec les atomes lourds est apparus que la contribution méthyle-azote (N) est fixe. Par contre, celles des méthyles-oxygène (O) et méthyles-carbone (C) varient en phase avec un caractère attractif et deux positions d'équilibre proches de  $60^\circ$  et  $216^\circ$ . Dans l'ensemble, la résultante totale de ces interactions possèdent trois positions d'équilibre sont calculées à  $54^\circ$ ,  $166^\circ$  et  $314^\circ$  respectivement.

## *Perspectives*

- **L'analyse structurale à basse température par la diffraction des neutrons pour localiser avec précision les protons des groupements méthyles.**
- **Les mesures des spectroscopies IR et Raman à basse température dans le but d'attribuer les modes internes principalement ceux situés à basses fréquences et calculées par les méthodes de chimie quantique.**
- **Le calcul des fréquences de phonons (les modes de réseau) qui en dépend de la position d'équilibre, donc du choix des constantes d'interaction atome-atome. Du point de vue calcul, l'ajustement des fréquences des phonons calculées à celles observées implique l'amélioration de la position d'équilibre. Cependant, la disponibilité des données expérimentales aux neutrons sur un cristal de caféine est principale pour le calcul de la conformation moléculaire la plus proche de la molécule réelle.**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] G.R. Acad. Sc. Paris, T. 272, p. 684-686 (1971).
- [2] R. G. Parr and W. Yang, Density Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University, New York, (1989).
- [3] J. K. Labanowski and J. W. Chemistry, Springer. Verlag New York, (1991).
- [4] T.P.A. Devasagayam, P.C. Kesavan, Indian J. Exp. Biol. 34 (1996) 291.
- [5] M.R. Kumar, M. Adinarayana, Proc. Indian Acad. Sci. 112 (2000) 551.
- [6] D.A. Boothman, R. Schlegel, A.B. Pardee, Mutat. Res. 202 (1988) 393.
- [7] R. Daniel, E. Marusich, E. Argyris, R.Y. Zhao, A.M. Skalka, R.J. Pomerantz, J. Virol. 79 (2005) 2058.
- [8] M. Johnson, S.G. Bhuvan Kumar, R. Malathi, J. Biomol. Struct. & Dyn. 20 (2003) 677.
- [9] M. Johnson, S.G. Bhuvan Kumar, R. Malathi, J. Biomol. Struct. & Dyn. 20 (2003) 687.
- [10] Thèse de doctorat d'état de F. Boudjada, (1999).
- [11] P.Derollez, N. T. Correira, F. Dante, F. Capet, F. Affouard, J. Lefebvre, et M. Descamps, Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. B61, 329 (2005).
- [12] Toru Egawa , Akemi Kamiya, Hiroshi Takeuchi, Shigehiro Konaka, Journal of Molecular Structure 825 (2006) 151.
- [13] Fatih Uzun, Adnan Sağlam, Vesile Güçlü, Spectrochimia Acta Part A (2006) SAA-5658.
- [14] V. I. Polev, T. I. Grokhlina, E. González, A. Cruz, L. Gorb, J. Leszczynski, L. N. Djimant, A. N. Veselkov, Journal of molecular Structure (Theochem) 709 (2004) 123-128.
- [15] Pierre Granger, Panorama des liaisons chimiques, Masson, Paris (1997).
- [16] M.Tazi, thèse de docteur d'état de l'université de Rennes1 (1990).

- [17] Toussain-Samat M. History of food. Blackwell Publishing Ltd. États-Unis, (1994).
- [18] McCusker RR, Goldberger BA, Cone EJ. Caffeine content of specialty coffees. *J Anal Toxicol.* 2003; 27(7):520-522.
- [19] The Linus Pauling Institute. Micronutrient Information Center - Coffee, Oregon State University (2007).
- [20] Hinds, TS et al. The Effect of Caffeine on Pregnancy Outcome Variables. *Nutr. Reviews*, 54(7); 203-207, July 1996.
- [21] P. Allain, Les médicaments 3<sup>ème</sup> édition, CdM Editions (2000-2008).
- [22] Susana S. Pinto, Herminio P. Diogo, *J. Chem. Thermodynamics* 38 (2006) 1515.
- [23] Sutor, D.J. (1958). *Acta Cryst.* 11, 453-458.
- [24] Edward, H. G. M., Lawson, E., Matas, M. de, Shields, L. & York, P. (1997). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, pp. 1985-1990.
- [25] Griesser, U.G., Szlagiewicz, M., Hofmeier, U. ch., Pitt, C. & Cianferani, S. (1999). *J. Thermal Anal. Calorim.* 57, 45-60.
- [26] Carlucci, L. & Gavezotti, A. (2004). Personal communication.
- [27] Müller, P. R & Griesser, U. J. (2003). PhandTA7, 7th Int. Conf./Workshop on Pharmacy and Applied Physical Chemistry, 7-11 September, Innsbruck, Austria.
- [28] Cesàro, A. & Starec, G. (1980). *J. Phys. Chem.* 84, 1345-1346.
- [29] Stowasser, F. & Lehmann, C. (2002). *Acta Cryst.* A58, C265.
- [30] Epple, M., Cammenga, H. K., Sarge, S. M., Diedrick, R & Balek, V. (1995). *Thermochim. Acta*, 250, 29-39.
- [31] Lehto, V. -P. & Laine, E. (1998). *Thermochim. Acta*, 317, 47-58.
- [32] Ebisuzaki, Y., Boyle, P. D. & Smith, J. A. (1997). *Acta Cryst. C* 53, 777-779.
- [33] Parvez, M. (1994). *Acta Cryst. C* 50, 1303-1305.

- [34] Leger, J.-M., Alberola, S. & Carpy, . (1977). *Acta Cryst.* B33, 1455-1459.
- [35] Farrujia, L. (1997). *J. Appl. Cryst.* 30, 565.
- [36] G.Montel, A.Lattes, M. Heughebaert, *Introduction à la chimie structurale*, Bordas, Paris (1979).
- [37] G. Montel, A. Lattes, J. C et M. Heughebaert, *Introduction à la chimie structurale*, Bordas, Paris (1979).
- [38] G. Bram, A. Fuchs et M. Leduc, *Liaison intermoléculaire (Les forces en jeu dans la matière condensée)*, EDP Sciences (1998).
- [39] D. A De Vito, *Thèse de Doctorat de L'université de Genève*, (2003).
- [40] Pauling, L., (1939). *The nature of the chemical bond*. Ithaca, NY: Cornell University Press.
- [41] A. George, Jeffrey, (1997). *An introduction to hydrogen bond*. Oxford University Press, Inc.
- [42] Guy Panntier, *Atomistique, liaisons chimiques et structures moléculaires*, 3<sup>ème</sup> édition, Masson, Paris (1969).
- [43] G.Montel, A.Lattes, M. Heughebaert, *Introduction à la chimie structurale*, Bordas, Paris (1979).
- [44] Kitaïgorodsky, A. I. (1965), *Acta Crystallogr.* , 18, 585.
- [45] Kitaïgorodsky A. I. (1966), *J. Chem. Phys.*, 63, 9. New York: Academic Press.
- [46] Williams D. E. (1967), *J. Chem. Phys.*, 45, 3770.
- [47] Pertsin A. J. & Kitaïgorodsky A. I (1987), *The Atom-Atom Potential Method: Applications to Organic Molecular Solids*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [48] CCDC (2002). *Mercury*. Cambridge Crystallographic Data Center 12 Union Road Combridge England.
- [49] Gaussian 03 (Revision A.5), M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery, R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi,

- B. Menucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G.A. Petersson, P.Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J. Cioslowski, J.V. Ortiz, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzales, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B.G. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, J.L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J.A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA (2003).
- [50] W. Kohn, Phys. Rev. A, 140,1133 (1965)
- [51] R. G. Parr, W. Yang, Density Functionnal Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press, Oxford, (1989).
- [52] P. Chaquin, Pratique de la Chimie Théorique, (UPMC), (1999).
- [53] S. Gunasekaran, G. Sankari, S. Ponnusamy, Spectrochim. Acta A 61 (2005) 17.
- [54] J Hladik. La théorie des groupes en physique et chimie quantiques. MASSON. Paris (1995).
- [55] Origin, Microsoft Software, INS one Roundhouses Plase, Nothempton 1110160 USA.
- [56] S.PORTMAN, Copyright MOLEKEL, Version 3, Win32, (2002).
- [57] Schomaber V. et Trueblood (1968), Acta Cryst. B24, 63.
- [58] Kitaigorodsky A. I (1973) Molecular Crystals and molecules. New York. Academic Press.
- [59] Govers H. A. J., Acta Cryst., (1975), A31, 380.
- [60] Williams D. E., Acta. Cryst., (1972), A28, 84.

## Abstract

# MOLECULAR CONFORMATION AND CALCULATION OF THE INTERMOLECULAR POTENTIAL OF THE CAFFEINE (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)

Caffeine share his interest in biophysics creates detailed knowledge of all its properties molecular whose intermolecular potential crystal that requires knowledge of the experimental molecular conformation. The calculation of molecular conformation by the electronic functional density (DFT) was carried out by the means of program GAUSSIAN03 relating to the insulated molecule. This calculation gave a very good agreement with the experimental data obtained by the X-ray to 278K.

To calculate the intermolecular potential and considering the difficulties encountered in the synthesis of a micro-crystal of caffeine, a crystal was simulated while approaching the crystallographic positions of the molecules in the elementary cell with 7% for heavy atoms. The generated crystal being formed of nineteen molecules distributed out of five plans where all the interactions were calculated compared to the molecule occupying the first crystallographic position (x, y, z).

The barrier of potential, calculated with the terms of Van der Waals and electrostatics, is of apparent ternary symmetry with three minima of energies located with 118°, 234° and 345° whose first position of balance is most probable. However, these minima of energy are shifted those given by the experiment of 118° on average. The calculated barrier is characterized by two very close heights of about 5.59 KJ/mole and 6.50 KJ/mole. These tiny heights show that; the molecule of caffeine is rather free in the crystal.

**Key words:** DFT, molecular Conformation, Caffeine, potential of interaction atom-atom, intermolecular potential.

## المخلص

البنية الجزيئية و حساب الكمون الجزيئي الداخلي للكافيين



الكافيين من حيث أهميته في الفيزياء الحيوية يستوجب معرفة مفصلة لجميع خواصه الجزيئية في الكمون الجزيئي الداخلي المتعلق بالبنية الجزيئية التجريبية. الحساب المرتبط بالبنية الجزيئية بطريقة وظيفة الكثافة الالكترونية (DFT) تم تطبيقه بواسطة البرنامج GAUSSIAN03 متعلق بالجزيئة المعزولة. هذا الحساب أعطى توافق جيد مع المعطيات التجريبية الناتجة عن انعراج الأشعة السينية في 278 كالفن.

من اجل حساب الكمون الجزيئي الداخلي و نظرا للصعوبة الموجودة عند تحضير ميكرو- بلورة الكافيين، فانه تم اصطناع بلورة و ذلك بتقريب المواضع البلورية للجزيئات داخل الخلية الأولية بنسبة % 7 من أجل الدرات الثقيلة. البلورة مشكلة من تسعة عشرة جزيئة موزعة على خمسة مستويات حيث كل التفاعلات المحسوبة مرتبطة بالجزيئة الكائنة في الوضعية البلورية الأولى (x, y, z).

الحاجز الكموني المحسوب بعبارتي فنדרولز و الكهرباء الساكنة، له تناظر ثلاثي ظاهر مع ثلاث طاقات دنيوية موجودة في المواضع التالية:  $118^\circ$  و  $234^\circ$  و  $345^\circ$  حيث وضعية التوازن الأولى هي الأكثر احتمال. في حين أن، هذه الطاقات الدنيوية منزاحة بمعدل  $118^\circ$  بالنسبة للمعطيات التجريبية. الحاجز المحسوب متميز بارتفاعين متقاربين قيمتهما على التوالي 5.59 كيلو جول/مول و 6.50 كيلو جول/مول. هذان الارتفاعان يبينان أن جزيئة الكافيين ضعيفة الحركة داخل البلورة.

الكلمات المفتاحية: DFT، البنية الجزيئية، الكافيين، كمون التفاعل الداخلي درة- درة، الكمون الجزيئي الداخلي.

## Résumé

# CONFORMATION MOLECULAIRE ET CALCUL DU POTENTIEL INTERMOLECULAIRE DE LA CAFEINE (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)

La caféine de part son intérêt en biophysique suscite la connaissance détaillée de l'ensemble de ses propriétés moléculaires dont le potentiel intermoléculaire qui en dépend de la conformation moléculaire expérimentale. Le calcul de la conformation moléculaire par la fonctionnelle de la densité électronique (DFT) a été effectué par le biais du programme GAUSSIAN03 relatif à la molécule isolée. Ce calcul a donné un très bon accord avec les données expérimentales obtenues par les RX à 278K.

Pour calculer le potentiel intermoléculaire et vu les difficultés rencontrées dans la synthèse d'un cristal de la caféine, un micro-cristal a été simulé en approchant les positions cristallographiques des molécules dans la maille élémentaire à 7% en ce qui concerne les atomes lourds. Le cristal généré étant formé de dix-neuf molécules réparties sur cinq plans où toutes les interactions ont été calculées par rapport à la molécule occupant la première position cristallographique (x, y, z).

La barrière de potentiel, calculée avec les termes de Van der Waals et électrostatique, est de symétrie ternaire apparente avec trois minimums d'énergies localisées à 118°, 234° et 345° dont la première position d'équilibre est la plus probable. Cependant, ces minimums d'énergie sont décalés de ceux donné par l'expérience de 118° en moyenne. La barrière calculée se caractérise par deux hauteurs très proches de l'ordre de 5.59 KJ/mole et 6.50 KJ/mole. Ces hauteurs minimales montrent que ; la molécule de la caféine est assez libre dans le cristal.

**Mots clés :** DFT, Conformation moléculaire, Caféine, potentiel d'interaction atome-atome, potentiel intermoléculaire.