

# وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY  
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



Faculté des sciences  
Département de chimie

Année 2012

## THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT

### Simulations de dynamique moléculaire de complexes récepteurs substrat : complexe d'inclusion dans la bétacyclodextrine

#### Option

#### Chimie théorique

Présentée par : **MALLEM Nassima**

Soutenue le: / / devant le jury :

**DIRECTEUR DE THESE:** **KHATMI Djamel-Eddine** Professeur **U. Guelma**

**PRESIDENT:** **MESSADI Djelloul** Professeur **U. Annaba**

**EXAMINATEURS:** **ABBACI Azzedine** Professeur **U. Annaba**

**NOUAR Leila** Professeur **U. Guelma**

**BOUDJAHEM Abdel ghani** Professeur **U. Guelma**

**BELGHICHE Roubila** MC **U. Annaba**

## **Remerciements**

*Toute ma gratitude et mes remerciements vont à mon directeur de thèse, Pr Djameleddine Khatmi pour avoir proposé et dirigé ce travail, je lui suis reconnaissante pour sa disponibilité et pour m'avoir fait part de son savoir en chimie computationnelle.*

*Je présente mes sincères remerciements à monsieur le professeur Djelloul Messadi, de l'université d'Annaba, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury.*

*Mes remerciements vont également aux professeurs Leila Nouar et Abdelghani Boudjahem de l'université 8 Mai 1945 de Guelma, ainsi qu'au professeur Azzedine Abbaci et madame Roubila Belghiche, maître de conférences de l'université d'Annaba, pour avoir accepté d'être membres du jury.*

*Toute ma reconnaissance et mes remerciements vont également à toute ma famille ; mon père, ma mère (qui a corrigé les fautes d'orthographe), ainsi que mon mari et mes enfants pour leur soutien et encouragements tout au long de la réalisation de cette thèse.*

*Je tiens aussi à remercier mes amis Soraya Benghodbane et Wassila Attoui Yahia pour leur aide et leurs encouragements.*

## **Résumé**

En nous basant sur des résultats expérimentaux des données spectrales de RMN  $^1\text{H}$ , nous avons fait l'étude computationnelle du processus d'inclusion d'un des esters de la vitamine A qui est le propionate (PVA) dans les alpha et bêta cyclodextrines en utilisant la mécanique moléculaire avec la méthode statistique de Monte-Carlo et la dynamique moléculaire pour le complexe PVA/ -CD de stœchiométrie 1:1.

La mécanique quantique utilisant la méthode semi empirique PM3 et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT méthode ONIOM) ont été utilisées pour le complexe PVA/ -CD de stœchiométrie 1:2.

Une fois le complexe d'inclusion le plus stable déterminé, une étude des différentes interactions entre molécules a été réalisée utilisant la méthode NBO.

## **Abstract**

Based on the experimental results of NMR  $^1\text{H}$  spectral data, we studied the inclusion computational process of one of esters of vitamin A which is the propionate (PVA) in the alpha and beta cyclodextrin using molecular mechanics with the statistical method of Monte Carlo and molecular dynamics for the complex PVA / -CD of 1:1 stoichiometry.

Quantum mechanics methods are also used such the semi empirical PM3 method and density functional theory (DFT ONIOM method) for the complex PVA / -CD of 1:2 stoichiometry.

The most stable inclusion complex is then determined. A study of interactions between different molecules was performed using the NBO method.

---

النتائج التجريبية للبيا الطيفية للرنين النووي المغناطيسي  $^1\text{H}$  دراسة عملية عن طريق  
فيتامين A الذي هو يونات (PVA) الميكانيكا الإحصائية لطريقة  
أيضا الديناميك الجزيئية (CD / PVA) .1:1  
ميكانيكا الكم عمال الطريقة شبه التجريبية PM3 ربيقة (ONIOM DFT) طريقة  
أجريت 1:2 (PVA/ - CD)  
م تحديد .NBO  
طريقة بين الجزيئات

## Abréviations employées

CD: Cyclodextrine.

PVA: Propionate de vitamine A

DFT: Density Functional Theory.

HF: Hartree-Fock.

OM: Orbitale Moléculaire.

ONIOM: Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics.

PM3: Parametric Method 3.

RHF: Restricted Hartree-Fock.

RMN: Résonance Magnétique Nucléaire.

MM: mécanique moléculaire.

MQ : mécanique quantique.

DM: dynamique moléculaire.

SE: semi empirique.

STO: Slater Type Orbital.

LDA: Local Density Approximation.

GGA: General Gradient Approximation.

SCF: Self-Consistent Field.

NBO: Natural Bond Orbital.

NOE: Nuclear Overhauser effect.

# Liste des figures

## Chapitre 1

Figure 1.1 Position d'un modèle (M) par rapport aux propriétés idéales.....	7
Figure 1.2 Schéma des deux approches de la structure moléculaire .....	9
Figure 1.3 Schéma représentant la variation de l'énergie de Chaque terme avec une variable du système .....	12
Figure 1.4 Représentation de la surface de potentiel d'une structure en 3 dimensions.....	13
Figure 1.5 Schéma représentant les différents minimums d'une structure.....	14
Figure 1.6 Schéma représentant la minimisation d'énergie aléatoire d'une structure en utilisant la méthode de Monté Carlo.....	15
Figure 1.7 Recherche du minimum global par simulation des deux phases (augmentation de la température et équilibration) effectuée par calcul de mécanique classique.....	17
Figure 1.8 Image représentative d'une gaussienne réelle et évaluée.....	22
Figure 1.9 Schématisation de la méthode ONIOM2.....	26
Figure 1.10 Trois représentations du circumtrindène par différents modes graphiques du logiciel « Chem 3D » .....	30

## Chapitre 2

Figure 2.1 Structure de quelque rétinoïdes, où R désigne: A, retinol; B, acide rétinoïque; C, retinaldehyde; D, retinyl palmitate.....	35
Figure 2.2 Structure du PVA.....	36
Figure 2.3 Numération et conformation des unités glucopyranosiques conformation -1,4.....	38
Figure 2.4 Formule développée (a) et forme conique (b) des cyclodextrines.....	39
Figure 2.5 Modèle conventionnel de la formation du complexe médicament/cyclodextrine (ici complexe d'inclusion: acide salicylique / -CD) [35].....	41
Figure 2.6 Représentations schématiques de quelques complexes d'inclusion de stoechiométries différentes [37].....	42

## Chapitre 3

Figure 3.1 Position du PVA face à -CD.....	48
Figure 3.2 Présentation des deux orientations du complexe d'inclusion PVA/ -CD.....	50
Figure 3.3 Energies de complexation des deux orientations.....	52
Figure 3.4 Distribution de Boltzmann de l'énergie de complexation des deux orientations.....	52
Figure 3.5 Orientation A.....	54
Figure 3.6 Différentes énergies de l'orientation A.....	55
Figure 3.7 Energie de complexation de l'orientation A.....	55
Figure 3.8 Distribution de Boltzmann de l'énergie de complexation.....	56

## Chapitre 4

Figure 4.1 Structure estimée du complexe PVA/β-CD de stoechiométrie 1:2 d'après Sandrine Weiss [21].....	59
Figure 4.2 Position du PVA face à la -CD avant complexation avec utilisation de la liaison O(16) –C(17) comme liaison de référence.....	61
Figure 4.3 Structure géométrique du complexe 1:1 après complexation et optimisation .....	61

Figure 4.4 Position du complexe 1:1 en face de la seconde $\beta$ -CD avant complexation avec utilisation de l'atome C(3) comme atome de référence.....	62
Figure 4.5 Energies Binding et complexation du complexe PVA/ $\beta$ -CD 1:1 à différentes positions (Z).....	65
Figure 4.6 Energie de complexation du complexe PVA/ $\beta$ -CD 1:2 à différentes positions (Z).....	65
Figure 4.7 Energies de complexation et ONIOM2 du complexe PVA/ $\gamma$ -CD 1:2 à différents Z... ..	66
Figure 4.8 Structure de la plus basse énergie du complexe PVA/ $\gamma$ -CD (1:2) .....	68

# Liste des tableaux

Tableau 1.1 : Comparaison entre chimie moléculaire et chimie supramoléculaire. D'après [1].....	6
Tableau 1.2 : Possibilités et limitations de la Mécanique Moléculaire.....	11
Tableau 2.1 Caractéristiques physicochimiques des principales CDs natives. D'après [27].....	40
Tableau 2.2 : Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de CDs dans divers domaines d'applications. D'après [29].....	45
Tableau 3.1 : Résultats de la MM pour les deux orientations du complexe d'inclusion .....	51
Tableau 3.2 : Energie de complexation du complexe le plus stable.....	53
Tableau 4.1 : Chaleur de formation, énergie binding et énergie de complexation du système avec les énergies de déformation de la molécule invitée.....	64
Tableau 4.2 : Chaleur de formation, énergies ONIOM, de complexation et de déformation du complexe 1:2.....	66
Tableau 4.3: Energie de liaison (binding) du complexe PVA/β CD (1:2) .....	67
Tableau 4.4 : L'énergie E(2) des interactions de la liaison hydrogène en kcal/mol.....	69
Tableau 4.5 : l'énergie E(2) des interactions van der Waals entre PVA et CD1 en kcal/mol.....	71
Tableau 4.6 : L'énergie E(2) des interactions van der Waals entre PVA et CD2 en kcal/mol.....	72

## **SOMMAIRE**

<b>INTRODUCTION GENERALE.....</b>	1
<b>CHAPITRE 1 : Etude bibliographique sur la modélisation moléculaire.....</b>	3
1.1 Chimie supramoléculaire.....	5
1.2 Modélisation moléculaire.....	6
1.2.1 Objectifs d'utilisation de la modélisation moléculaire.....	7
1.2.2 Comment utiliser la modélisation moléculaire.....	8
1.2.3 Approches de la structure moléculaire.....	8
1.3 Méthodes de calculs.....	10
1.3.1 La Mécanique Moléculaire (MM).....	11
1.3.2 Méthodes basées sur la détermination de la fonction d'onde (Mécanique quantique).....	18
1.3.3 Le logiciel de Modélisation Moléculaire.....	29
1.4 Conclusion.....	33
<b>CHAPITRE 2 : Définition des éléments du sujet.....</b>	34
2.1 Vitamine A .....	35
2.1.1 Définition .....	35
2.1.2 Inconvénients liés à ses propriétés physico-chimiques.....	36
2.2 Généralités sur les cyclodextrines.....	37
2.2.1 Historique .....	37
2.2.2 Structure .....	38
2.2.3 Caractéristiques physicochimiques.....	39
2.3 Généralités sur la complexation .....	40
2.3.1 Propriété de complexation des CDs.....	40
2.3.2 Les « forces conductrices » de la complexation .....	42
2.3.3 Conséquences de la complexation et applications .....	44
2.4 Etude des complexes d'inclusion par modélisation moléculaire .....	45
2.5 Conclusion .....	46
<b>CHAPITRE 3 : Etude du complexe PVA/ -Cd.....</b>	47
3.1 Introduction.....	48

3.2 Optimisation des structures de PVA et $\beta$ -CD.....	49
3.3 Optimisation du complexe par recuit simulé.....	49
3.4 Simulation Monte-Carlo.....	51
3.5 Simulation par dynamique moléculaire.....	53
3.6 Conclusion.....	56
 <b>CHAPITRE 4 : Etude du complexe PVA/ CD.....</b>	<b>57</b>
4.1 Introduction.....	58
4.2 Processus d'inclusion.....	60
4.2.1 Construction du complexe 1:1 .....	60
4.2.2 Construction du complexe 1:2 .....	62
4.3 Résultats et discussion .....	63
4.3.1 Complexation.....	63
4.3.2 Optimisation du PVA à l'intérieur de la cavité des deux $\beta$ CD.....	65
4.3.3 Analyse NBO.....	68
4.4 Conclusion.....	72
 <b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>73</b>
 <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>76</b>
 <b>ANNEXE.....</b>	<b>81</b>

# *Introduction générale*

# Introduction générale

---

De nos jours, les techniques de modélisation moléculaire ont connu un essor remarquable grâce aux progrès de l'informatique et permettent maintenant d'aborder de façon quantitative tous les domaines de la chimie (molécules isolées, protéines, matériaux, pharmacologie, ...). Ces progrès entraînent des demandes toujours plus précises de la part des expérimentateurs, ce qui motive les chimistes théoriciens à développer des modèles et des méthodes de calcul permettant de traiter des phénomènes chimiques de plus en plus réalistes.

La simulation numérique (ou expérience numérique) permet de reproduire sur un ordinateur un phénomène physique complexe dont on souhaite étudier l'évolution. Elle repose sur la programmation de modèles théoriques ou mathématiques (intégration des équations du mouvement, d'équations différentielles, etc...) qui sont adaptés aux moyens numériques. Ces simulations informatiques sont devenues incontournables pour la modélisation des systèmes naturels en physique, chimie et biologie.

La chimie supramoléculaire étudie les interactions dites "non covalentes" c'est-à-dire n'impliquant pas la création de nouvelles orbitales moléculaires. Le rapprochement, au sein de l'entité supramoléculaire, de deux molécules naturellement portées à réagir ensemble peut aussi les pousser à réagir plus facilement que si elles avaient été libres dans un solvant.

Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules dont l'une, le substrat (ou « invité ») est encapsulée de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur (ou « hôte ») sous l'effet d'interactions faibles. Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé.

Dans notre travail nous nous sommes intéressés à l'étude sur ordinateur (en phase gazeuse) de l'inclusion d'un des esters de la vitamine A qui est le propionate (PVA) dans la alpha et la béta cyclodextrines, ainsi que les interactions établies entre molécules au sein du complexe appelé « complexe d'inclusion » en utilisant pour la stabilité du complexe diverses méthodes de mécanique moléculaire et quantique. Cette étude est basée sur des résultats expérimentaux (obtenus par Sandrine Weiss en 2002) en utilisant pour l'étude de la formation des complexes, la RMN du proton ; elle a ainsi montré une inclusion 1 :1 pour -CD et 1 :2 pour -CD.

## Introduction générale

---

Cette thèse est divisée en quatre chapitres ; dans le premier, nous donnerons quelques définitions de la modélisation moléculaire. Le deuxième chapitre sera consacré à la définition des acteurs du sujet à savoir le propionate de vitamine A (PVA) et les cyclodextrines, il comporte également un aperçu sur les complexes d'inclusion.

Dans le troisième chapitre nous présenterons les résultats des méthodes utilisées pour la formation du complexe 1:1 de PVA/ -CD au moyen de la mécanique moléculaire (méthode statistique de Monte-Carlo et dynamique moléculaire).

Le quatrième chapitre réunit les résultats des calculs portant sur l'inclusion et la stabilité du complexe 1:2 dans le cadre de la chimie quantique ; la méthode de la fonctionnelle de densité est celle qui présente le meilleur compromis précision/temps de calcul. Mais compte tenu de la taille importante du système, la méthode mixte ONIOM, implémentée dans le logiciel Gaussian 03, a été utilisée. L'idée fondamentale consiste à traiter la partie active du système chimique (PVA) avec le niveau théorique le plus élevé (DFT : B3LYP et M05-2X) ; le reste du système (les deux CDs) est traité avec un niveau inférieur (méthode semi-empirique : PM3 ou PM3MM).

Une fois la géométrie la plus stable du complexe d'inclusion déterminée, une étude à l'aide de la technique NBO (Natural Bond Orbital) nous a permis de déterminer les différentes interactions entre les atomes du complexe d'inclusion.

# *Chapitre 1*

*Etude bibliographique sur la  
modélisation moléculaire*

# Chapitre 1

---

## 1.1 Introduction :

La chimie supramoléculaire étudie les interactions dites "non covalentes" c'est-à-dire n'impliquant pas la création de nouvelles orbitales moléculaires. Ce concept s'oppose à la chimie dite "moléculaire", qui s'occupe des liaisons covalentes au sein d'une molécule et reliant entre eux ses atomes. Même si un ensemble supramoléculaire peut acquérir des propriétés qu'il ne possédait pas avant l'établissement de ces liaisons non covalentes, chacune des molécules constituant la nouvelle "supermolécule" n'est en rien modifiée dans son intégrité chimique.

Cependant, l'architecture de l'assemblage supramoléculaire peut faire en sorte que certaines molécules soient rendues plus réactives par perturbation de leur nuage électronique ou déformation de leurs angles de liaison. Le rapprochement, au sein de l'entité supramoléculaire, de deux molécules naturellement portées à réagir ensemble peut aussi les pousser à réagir plus facilement que si elles avaient été libres dans un solvant.

La chimie supramoléculaire s'est développée dans les années 1970 grâce aux travaux du Français Jean-Marie Lehn. Ceux-ci faisaient suite à la synthèse par l'Américain Charles J. Pedersen (1967) des éthers couronnes – premières structures cages fabriquées par l'homme et adaptées pour accueillir des cations – puis de celle des sphérands – structures un peu plus élaborées – mis au point par Donald J. Cram. Les structures obtenues par Lehn sont des couronnes à trois dimensions, tétraédriques, extrêmement sophistiquées : les cryptands. Ces trois chimistes ont reçu pour leurs travaux le prix Nobel de chimie en 1987. Le tableau 1.1 résume la différence entre la chimie moléculaire et supra moléculaire selon [1].

# Chapitre 1

---

**Tableau 1.1 :** Comparaison entre chimie moléculaire et chimie supramoléculaire. D'après [1]

Chimie	Moléculaire	Supramoléculaire
Interaction	Intramoléculaire (entre atomes)	Intermoléculaire (entre molécules)
Liaison chimique	Covalente	Non covalente
Produit de préparation	Molécule	Supermolécule (complexe)
Processus de préparation	Synthèse	Complexation

## 1.2 Modélisation moléculaire :

La simulation numérique (ou expérience numérique) permet de reproduire sur un ordinateur un phénomène physique complexe dont on souhaite étudier l'évolution. Elle repose sur la programmation de modèles théoriques ou mathématiques (intégration des équations du mouvement, d'équations différentielles, etc...) qui sont adaptés aux moyens numériques. Ces simulations informatiques sont devenues incontournables pour la modélisation des systèmes naturels en physique, chimie et biologie, la modélisation moléculaire de ce fait est un outil théorique de choix pour rationaliser les faits expérimentaux en chimie.

De nos jours, les techniques de modélisation moléculaire ont connu un essor remarquable grâce aux progrès de l'informatique et permettent maintenant d'aborder de façon quantitative tous les domaines de la chimie (molécules isolées, protéines, matériaux, pharmacologie, ...). Ces progrès entraînent des demandes toujours plus précises de la part des expérimentateurs, ce qui motive les chimistes théoriciens à développer des modèles et des méthodes de calcul permettant de traiter des phénomènes chimiques de plus en plus réalistes. La Modélisation moléculaire est donc l'élaboration et l'application d'un modèle mathématique qui permet de représenter les molécules à l'échelle microscopique. Ainsi, modéliser une molécule consiste à préciser, à partir

# Chapitre 1

---

de calculs, la position des atomes qui la constituent, dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée. Une représentation "la plus proche possible de la réalité" correspondra à une structure de plus basse énergie

## 1.2.1 Objectifs d'utilisation de la modélisation moléculaire :

La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique. Elle peut permettre aussi de prévoir de telles transformations. La compréhension comme la prévision sont considérablement facilitées lorsque l'on peut visualiser les structures.

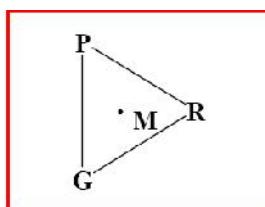
Une molécule est correctement décrite par sa géométrie et ses propriétés thermodynamiques. La visualisation doit rendre compte de l'ensemble de ces caractéristiques. La question essentielle est de représenter une molécule sur l'écran de la façon la plus proche possible de la "réalité".

L'utilisation de l'informatique a permis de mettre au point un outil performant : **la modélisation moléculaire** qui est l'élaboration et l'application d'un modèle mathématique permettant de représenter les molécules à l'échelle microscopique en utilisant un modèle.

**Le modèle** représente l'ensemble des paramètres et des fonctions mathématiques permettant une «représentation simplifiée » de la réalité. Le modèle (M) idéal serait :

**Précis (P), Général (G) et Réel (R),**

Ces trois propriétés doivent être considérées aux sommets d'un triangle, figure 1.1



**Figure 1.1** : Position d'un modèle (M) par rapport aux propriétés idéales.

# Chapitre 1

---

Un modèle ne peut donc être à la fois précis, général et réel. Il faut le considérer comme un moyen de "scruter le réel".

## 1.2.2 Comment utiliser la modélisation moléculaire :

### 1.2.2.1 principes

Modéliser une molécule consiste à préciser, à partir de calculs, la position des atomes qui la constituent, dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée. Une représentation "la plus proche possible de la réalité" correspondra à une structure de plus basse énergie

### 1.2.2.2 Calculs

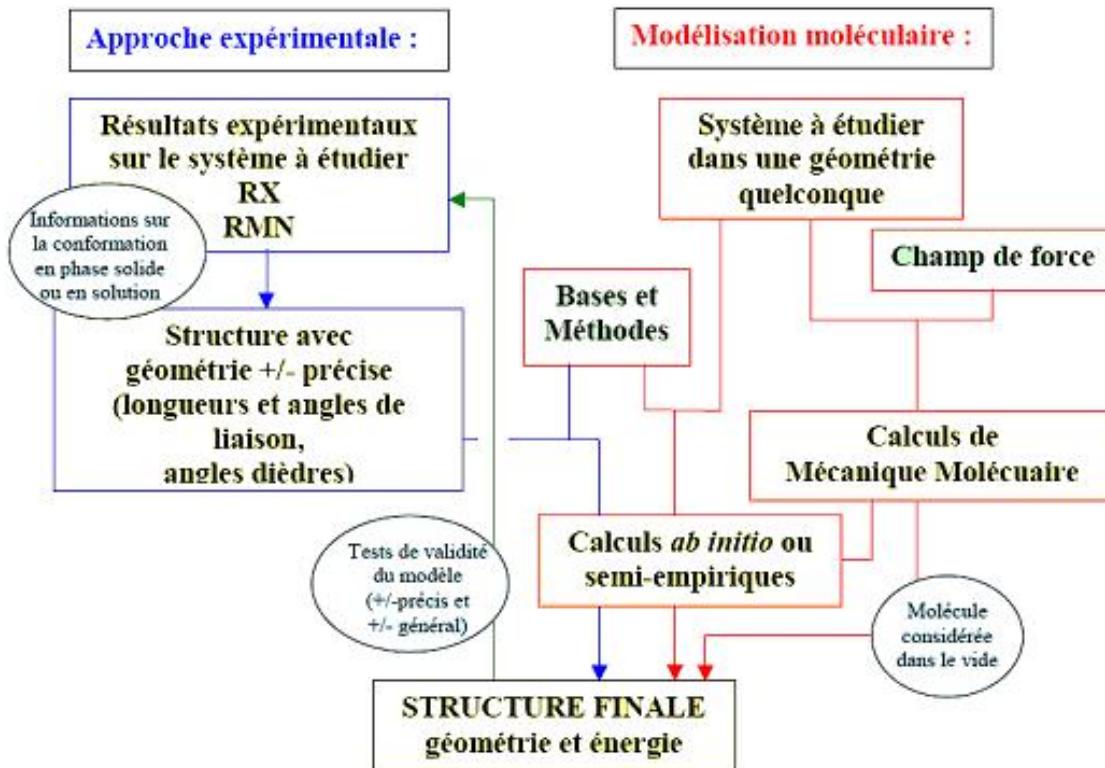
Les utilisateurs de la modélisation moléculaire se divisent en deux groupes :

- ✓ ceux qui font des calculs relativement précis sur des petites molécules (environ 100 atomes)
- ✓ ceux qui cherchent par des méthodes plus approximatives à déterminer la structure des macromolécules.

Les méthodes de calculs utilisées répondent plus ou moins bien à ces deux types de préoccupation : la mécanique quantique (QM), la mécanique moléculaire (MM) et la dynamique moléculaire (DM).

## 1.2.3 Approches de la structure moléculaire :

Le schéma ci-dessous montre les deux approches pour arriver à la géométrie et l'énergie de la structure finale d'une molécule ou d'un complexe.



**Figure 1.2** : Schéma des deux approches de la structure moléculaire

### 1.2.3.1 Approche expérimentale :

Il y a deux méthodes physiques qui fournissent les éléments indispensables à la connaissance de la géométrie moléculaire :

- ✓ **la structure aux RX** (lorsqu'elle est accessible!) fournit les paramètres de base (positions atomiques: longueurs et angles de liaison, angles dièdres) correspondant à la conformation en milieu solide.
- ✓ **les spectres de RMN**, par les constantes de couplage, les techniques bidimensionnelles et les NOE, permettent de reconstituer une structure tridimensionnelle correspondant à la conformation en solution.

Construite à partir de ces données, la structure peut être affinée par une minimisation par calculs de Mécanique Quantique.

## 1.2.3.2 Approche par Modélisation Moléculaire :

A partir d'une structure quelconque du système étudié, le calcul de l'énergie est réalisé par mécanique moléculaire ou par mécanique quantique, les deux types de calcul pouvant être couplés. La minimisation de l'énergie permet une représentation probable. Celle-ci est obtenue indépendamment de toute interaction extérieure au système donc considérée dans le vide. Il est cependant possible par des techniques plus ou moins sophistiquées de tenir compte du milieu extérieur (constante diélectrique du milieu, interactions avec les molécules de solvant, ...).

## 1.2.3.3 Tests de validité du modèle

Il est important de valider le résultat des calculs par une comparaison des données structurales du modèle obtenu (angles et longueurs de liaison) avec les données expérimentales RX et RMN propres au système lorsque l'on dispose de ces données.

Si le modèle est validé, on peut admettre une bonne adaptation de la méthode de calculs utilisée au problème étudié et appliquer celle-ci à l'étude de structures analogues (hypothétiques ou dont on ne possède pas de données expérimentales).

## 1.3 Méthodes de calculs

Lorsqu'on approche de façon théorique un système moléculaire, deux types de méthodes sont employés. Le premier type de méthode, dite de mécanique moléculaire, permet l'optimisation de la structure des molécules mais ne décrit pas le nuage électronique. Le second type fait intervenir, de façon plus ou moins complexe, les électrons du système étudié et inclut les méthodes semi-empiriques, celles de type Hartree-Fock (HF), Post-HF (appelées *ab-initio*) ainsi que celles basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

L'utilisation des méthodes *ab-initio* (HF et post-HF) est très ancienne en chimie théorique et elle repose sur la détermination d'une fonction d'onde polyélectronique, solution de l'équation de Schrödinger. Par contre, les méthodes basées sur la DFT consistent à remplacer la fonction

# Chapitre 1

---

d'onde polyélectronique par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs.

## 1.3.1 La Mécanique Moléculaire (MM)

La mécanique moléculaire est une méthode d'analyse conformationnelle basée sur l'utilisation de champs de forces empiriques et la minimisation d'énergie.

**Tableau 1.2** : Possibilités et limitations de la Mécanique Moléculaire

<i>Elle permet</i>	<i>Elle ne permet pas</i>
<i>de décrire l'énergie en fonction de coordonnées atomiques (enthalpie)</i>	<i>de décrire l'énergie en fonction du temps et de la température (entropie, énergie libre)</i>
<i>de chercher des minima de l'énergie correspondant à des conformées stables</i>	<i>De franchir des barrières énergétiques</i>

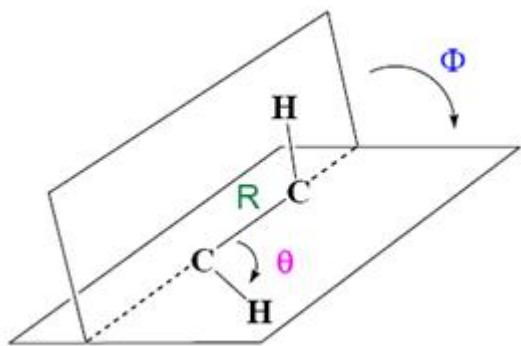
### 1.3.1.1 Le champ de force

L'outil de base de la mécanique moléculaire est : Le champ de force : modèle mathématique représentant aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire.

#### a) Expression de l'énergie potentielle

On considère une molécule (en général dans le vide) comme un ensemble d'atomes sur lesquels s'exercent des forces élastiques et harmoniques; on ne s'intéresse qu'aux noyaux, les électrons sont ignorés. Chacune de ces forces est décrite par une fonction d'énergie potentielle. La combinaison de toutes ces fonctions est appelée "**champ de force**".

$$E = E_e + E_\ell + E_t + E_q + E_v + E_{e-\ell} + \dots \quad (1.1)$$



- Ee** : énergie d'élongation  
(longueur de liaison R)
- El** : énergie de liaison  
(angle de valence  $\theta$ )
- Et** : énergie de tortion  
(angle dièdre  $\phi$ )
- Eq** : énergie électrostatique  
(charge ou dipôle)
- Ev** : énergie de van der Waals  
(atomes non liés)
- Ee- $\ell$**  : terme croisé élongation - liaison

**Figure 1.3** : Schéma représentant la variation de l'énergie de chaque terme avec une variable du système

## b) La paramétrisation

Elle est faite à partir des données expérimentales (RMN, RX, calculs ab initio) sur un ensemble le plus grand possible de molécules. Le choix des données expérimentales est important et le modèle obtenu en dépend étroitement. Les constantes sont ajustées pour rendre l'expression de E la plus générale possible. C'est le travail du concepteur du logiciel (informaticien-chimiste).

Plusieurs types de champ de force existent et sont plus ou moins adaptés aux différents problèmes étudiés.

**Exemples : MM2, MM3, MM4**, champs de force d'Allinger purement stérique spécialisés pour les petites molécules, utilisés (typiques ou modifiés) par les logiciels : Macromodel, PC-Modèle, MacMimic, Chem-3D, Hyperchem, Gaussian

**Tripos**, plus adapté aux molécules plus grosses utilisé par les logiciels Alchemy et SYBYL

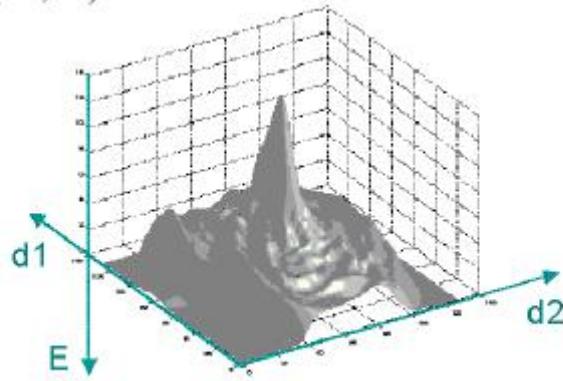
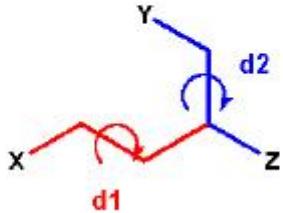
**Amber**, pour les macromolécules, adaptées à la dynamique moléculaire, utilisé par les logiciels, Hyperchem, Macromodel.

**UFF** (united force field), adapté aux molécules organométalliques, utilisé par le logiciel Cerius.

## c) Surface de potentiel

La variation de l'énergie d'une structure avec les  $n$  grandeurs définissant sa géométrie (longueurs de liaison, angles de valence, angles dièdres, ...) engendre une surface de potentiel à  $n$  dimensions. Si l'étude est faite à partir de deux variables indépendantes (par exemple :  $d_1$  et  $d_2$ , deux angles dièdres) on peut représenter cette surface en 3 dimensions :

$$E = f(d_1, d_2) \quad (1.2)$$



**Figure 1.4 :** Représentation de la surface de potentiel d'une structure en 3 dimensions

### 1.3.1.2 Minimisation d'énergie par mécanique moléculaire (M.M.)

La fonction d'énergie totale présente de nombreux minima et maxima. La recherche du **"minimum absolu"** est le véritable problème de la Modélisation Moléculaire. L'exploration de tout l'espace conformationnel est limitée par le potentiel de calcul de la machine et le temps. Cette recherche sera donc plus facile en Mécanique Moléculaire.

La mécanique moléculaire calcule l'état le plus stable au zéro absolu. Ce calcul de minimisation de l'énergie potentielle ne fait pas intervenir l'énergie cinétique, donc la température. Des méthodes de gradient sont utilisées pour minimiser cette énergie.

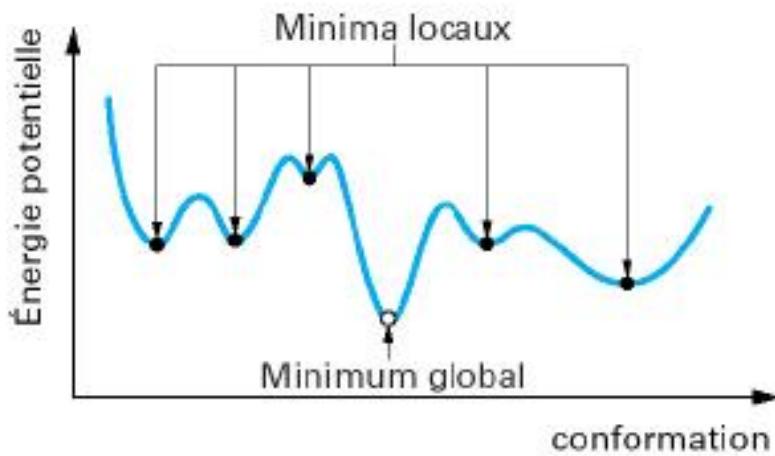
# Chapitre 1

---

Toutes les variables doivent être considérées; mais de façon générale, l'angle dièdre est la variable la plus "molle" (énergie de torsion): sa déformation coûte moins cher en énergie que celle d'un angle de valence ou d'une longueur de liaison. La recherche de conformères s'effectue donc en ne faisant varier que les angles dièdres. Plusieurs méthodes sont utilisées ; comme la recherche "automatique" basée sur l'algorithme Métropolis Monte-Carlo, ou la dynamique moléculaire.

Ces calculs permettent de rechercher l'état de plus basse énergie par minimisation de  $\mathbf{E}$  en ajustant les variables.

Pour chaque dièdre de la structure, on décrit toute la courbe de potentiel. Ce qui permet d'en trouver le minimum global figure 1.5. Avec un grand nombre de dièdres à examiner, le temps de calcul devient rapidement prohibitif! La méthode n'est valable que si un nombre restreint de dièdres est responsable des problèmes stériques de la molécule.



**Figure 1.5 :** Schéma représentant les différents minimums d'une structure,

# Chapitre 1

---

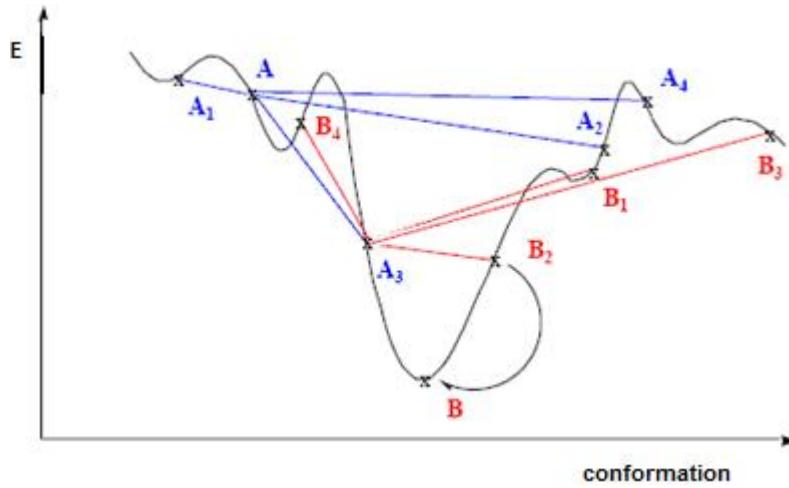
## a) Recherche "automatique" basée sur l'algorithme Métropolis -Monte Carlo :

On appelle méthode de Monte-Carlo toute méthode visant à calculer une valeur numérique, en utilisant des procédés aléatoires, c'est-à-dire des techniques probabilistes. Le nom de ces méthodes fait allusion aux jeux de hasard pratiqués à Monte-Carlo.

En chimie elle présente une méthode d'échantillonnage statistique qui permet de prédire l'état d'équilibre à température et contraintes imposées.

Une série de grandes variations de tous les dièdres, effectuées de manière aléatoire (algorithme de Monte-Carlo) à partir d'un point (A) figure 1.6, permet d'explorer toute la surface de potentiel en traversant les barrières d'énergie ( $A, A_1, A_2, A_3, A_4$ ).

La structure de plus basse énergie  $A_3$  obtenue est alors choisie comme point de départ d'une nouvelle recherche ( $B_1, B_2, B_3, B_4$ ). De proche en proche, le calcul permet de trouver une structure de basse énergie ( $B_2$ ). Une minimisation conduit finalement au minimum recherché B. Comme tout calcul aléatoire, plus le nombre de calculs est grand, plus le résultat est fiable.



**Figure 1.6 :** Schéma représentant la minimisation d'énergie aléatoire d'une structure en utilisant la méthode de Monte-Carlo

## b) Dynamique moléculaire (D.M.) :

En Dynamique Moléculaire (DM), on fait l'hypothèse que les différentes configurations du système peuvent être générées par intégration des équations de mécanique classique de NEWTON. Le résultat de cette intégration donne la trajectoire (*positions*) et les *vitesses* des atomes au cours du temps. L'algorithme permet de calculer l'accélération  $a_i$  s'appliquant sur chaque atome  $i$  de masse  $m_i$  :

$$F_i = m_i \times a_i \quad \text{Et} \quad \frac{d^2 r_i}{dt^2} = \frac{F_i}{m_i} \quad (1.3)$$

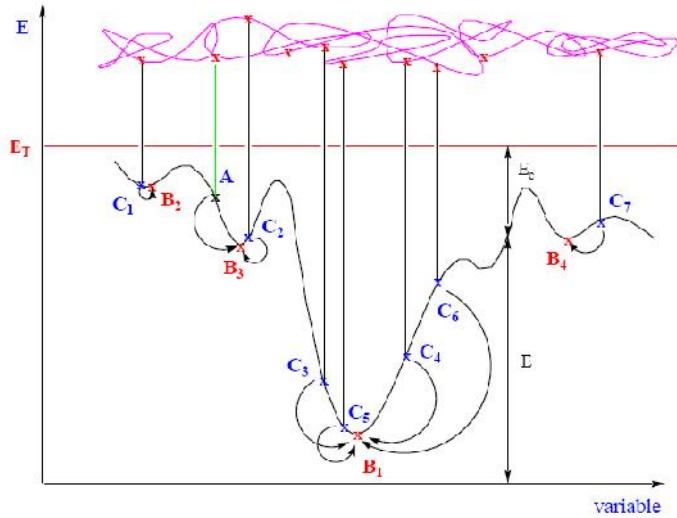
La force dérivant d'une fonction empirique de l'énergie potentielle, on obtient :

$$F_i = \frac{\partial U}{\partial r_i} \quad (1.4)$$

On simule une augmentation de la température de la molécule (A) figure 1.7. Les atomes entrent en mouvement (énergie cinétique  $E_C$ ). Lorsque le système a atteint une certaine énergie totale  $E_T$  que l'on maintient constante, on laisse l'équilibre s'établir (l'équilibration peut aussi se faire à température constante -  $E_C = \text{cte}$ ).

$$E_T = E + E_C \quad (1.5)$$

Le système va alors se déformer et explorer tout l'espace conformationnel.  $E_T$  doit être ajustée de telle sorte que l'équilibre puisse s'établir au-dessus de toutes les barrières de potentiel. L'énergie cinétique devenant faible au voisinage de ces barrières, celles-ci deviennent difficilement franchissables et, statistiquement, le système finit par évoluer essentiellement au-dessus des plus grands puits.



**Figure 1.7 :** Recherche du minimum global par simulation des deux phases (augmentation de la température et équilibration) effectuée par calcul de mécanique classique

$$x_A = x_A^0 + v_A \Delta t \quad (1.6)$$

$$a_A = dv_A / dt = (m_A)^{-1} dE / dx_A \quad (1.7)$$

Où  $x_A$  = coordonnée de l'atome A, et  $v_A$  = vitesse de l'atome A

Il faut définir un pas de variation de temps ( $t_1$ ) qui permet de recalculer les coordonnées des atomes au cours du temps.  $t_1$  doit être choisi en fonction des constantes de forces et des masses atomiques qui définissent la fréquence des mouvements des atomes (0,5 femtoseconde =  $0,5 \times 10^{-15}$  seconde).

Pour étudier les propriétés dynamiques de la molécule, on fait une collecte de données au cours de la phase d'équilibration. On définit un nouveau pas de variation de temps ( $t_2 = n t_1$ ) qui fixe la fréquence de récupération des formes successives de la molécule. L'ensemble de ces données peut ensuite être étudié pour retrouver les différents conformères possibles de la molécule ( $C_1, C_2, C_3, \dots$ ). Par minimisation, chaque conformère conduit à une structure

# Chapitre 1

---

correspondant à un minimum d'énergie. Dans l'ensemble des structures obtenues ( $\mathbf{B}_1$ ,  $\mathbf{B}_2$ ,  $\mathbf{B}_3$ ...) doit se trouver le minimum absolu ( $\mathbf{B}_1$ ).

## c) Recuit simulé :

En utilisant le principe de la Dynamique Moléculaire, on peut rechercher directement le minimum d'énergie  $E$  correspondant au conformère le plus stable ( $\mathbf{B}_1$ ). La phase de chauffage et la phase d'équilibration sont plus rapides et au bout d'un temps défini, on simule un refroidissement (recuit simulé). Le système est alors piégé dans le puits de potentiel le plus profond. Une minimisation peut ensuite permettre d'atteindre le minimum ( $\mathbf{B}_1$ ).

Cette méthode met en œuvre tout un arsenal de calculs nécessitant la mise au point de nombreux paramètres (température, temps, énergie totale, ...). Elle est très adaptée à la recherche de conformères de systèmes possédant un grand nombre de degrés de liberté (macromolécules) et permet d'étudier les propriétés dynamiques de ces molécules.

### 1.3.2 Méthodes basées sur la détermination de la fonction d'onde (mécanique quantique) :

Le but des méthodes de mécanique quantique (ab initio et semi-empiriques) est de résoudre l'équation de Schrödinger [2]. Cette équation consiste à décrire la structure électronique d'un système à plusieurs noyaux et électrons :

$$\mathbf{H} = \mathbf{E} \quad (1.8)$$

Où  $\mathbf{H}$  est l'hamiltonien du système ;  $\mathbf{E}$  est son énergie et  $\psi$  est sa fonction d'onde polyélectronique. Un certain nombre d'approximations est introduit et la résolution des équations obtenues permet d'obtenir une première fonction d'onde pour l'état fondamental d'un système (appelée fonction HF).

La fonction HF possède certains défauts qui limitent son utilisation d'une manière brute. D'un côté, elle décrit toute liaison homonucléaire comme étant à 50% covalente et 50% ionique,

# Chapitre 1

---

et ceci à toutes distances, ce qui conduit à de très mauvais résultats concernant la dissociation des liaisons. D'un autre côté, la répulsion entre électrons n'est traitée que de façon moyennée, c'est-à-dire que chaque électron ne ressent qu'un champ électrique moyenné sur tout l'espace exercé par les autres électrons. Ceci conduit à une augmentation de la probabilité d'avoir deux électrons au même endroit et augmente par conséquent le terme de répulsion inter-électronique. On dit que la fonction HF néglige, en partie, la corrélation entre le mouvement des électrons (défaut de corrélation).

Les méthodes post-HF tentent de corriger ces problèmes en introduisant des fonctions d'onde basées sur la fonction d'onde HF mais en tenant compte de configurations électroniques autres que celles de l'état fondamental (dites « configurations excitées »).

Or ces méthodes sont très coûteuses en temps de calcul et deviennent vite impraticables pour de grosses molécules ayant un intérêt chimique, ne pouvant traiter que des systèmes contenant une centaines d'atomes. Une alternative très efficace à ces méthodes consiste à utiliser des méthodes DFT qui permettent de tenir compte d'une partie des effets de corrélation électronique et avec un coup de calcul moins élevé que celui des méthodes post-HF.

## 1.3.2 Méthodes DFT :

### a) Introduction :

Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) reposent sur le théorème d'Hohenberg-Kohn [3] décrit en 1964. Ce théorème stipule que toutes les propriétés électroniques d'une molécule peuvent être déterminées à partir de sa densité électronique. Un an plus tard, en introduisant des orbitales dans l'expression de la fonctionnelle d'énergie, Kohn et Sham [4] ont développé l'algorithme auto-cohérent (SCF) de la résolution de l'équation de Schrödinger. L'équation ci-dessous est une représentation des équations de Kohn-Sham :

$$\mathbf{F}_i = \mathbf{v}_i \cdot \mathbf{v}_i \quad (1.9)$$

# Chapitre 1

---

Avec : 
$$\mathbf{F}(\mathbf{r}) = \mathbf{T}_s(\mathbf{r}) + \mathbf{V}_{\text{coul}}(\mathbf{r}) + \mathbf{\mu}_{\text{xc}}(\mathbf{r}) \quad (1.10)$$

Où  $\psi_i$  est une fonction mono-électronique appelée orbitale de Kohn-Sham ;  $\rho$  est la densité électronique ;  $\epsilon_i$  est l'énergie associé à l'orbitale  $\psi_i$ ;  $\mathbf{T}$  est l'énergie cinétique des électrons ;  $\mathbf{V}$  potentiel coulombien ;  $\mathbf{\mu}_{\text{xc}}(\mathbf{r})$  est le potentiel d'échange-corrélation.

On distingue trois grandes familles de fonctionnelles:

1- Les fonctionnelles locales (local density approximation, LDA) : cette méthode est dite locale, dans la mesure où la valeur de la fonctionnelle en un point de l'espace ne dépend que de la densité électronique en ce point. Les résultats obtenus sont corrects si la densité électronique ne présente pas de zones inhomogènes. Par contre, ils restent du même ordre de fiabilité que ceux obtenus par HF (par exemple la fonctionnelle VWN [5] nommée du nom de ses trois auteurs Volko-Wilkes-Nusair).

2- Les fonctionnelles non-locales (approximation des gradients généralisés, GGA) : dans le cas où la densité électronique présente des zones inhomogènes, il faudrait inclure des corrections aux méthodes locales. Celles-ci utilisent le gradient de la densité électronique aux points considérés, qui représentent une mesure de l'inhomogénéité en ces points-là. Les méthodes les plus utilisées sont la BLYP [6] (nommée du nom de ses auteurs Becke, Lee, Yang, Parr) et la BP86 [7] (signifie Becke, Perdew).

3- Les fonctionnelles hybrides : cette dénomination provient du fait qu'un terme d'échange Hartree-Fock (HF) est introduit en plus des fonctionnelles classiques décrivant l'énergie d'échange. La plus connue est B3LYP [6] (signifie Beck-3 paramètres-Lee, Yang, Parr).

## b) La fonctionnelle B3LYP :

B3LYP représente la fonctionnelle hybride la plus populaire de la chimie computationnelle. Elle a été introduite par l'équipe de Becke en 1993 [8]. La particularité de cette fonctionnelle est de présenter une combinaison linéaire entre des fonctionnelles d'échange-corrélation GGA et de l'échange Hartree-Fock. L'énergie d'échange calculée par cette méthode

# Chapitre 1

---

est composée de 80% de DFT et de 20% HF. L'énergie totale d'échange-corrélation peut être représentée par l'équation suivante :

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + a_0(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + a_x(E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + a_c(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad (1.11)$$

- Les indices x et c désignent l'énergie d'échange et de corrélation respectivement.
- LDA et GGA désignent les termes énergétiques calculées par la DFT.
- HF désigne la contribution calculée par la théorie HF.
- $a_0$ ,  $a_x$  et  $a_c$  sont des coefficients constants définis empiriquement fixant le poids de chaque terme (0,2 ; 0,72 et 0,81 respectivement).

Néanmoins, cette méthode présente quelques limitations telles que :

- La sous-estimation des hauteurs de barrière énergétique [9].
- L'absence de prise en compte des liaisons non covalentes : la B3LYP est incapable de décrire des liaisons de type van der Waals pour des composés liés par des interactions de portée moyenne.

Malgré ces problèmes, cette fonctionnelle reste la base de calculs pour la plupart des composés chimiques et l'outil le plus utilisé en modélisation moléculaire.

## c) La fonctionnelle M05-2X :

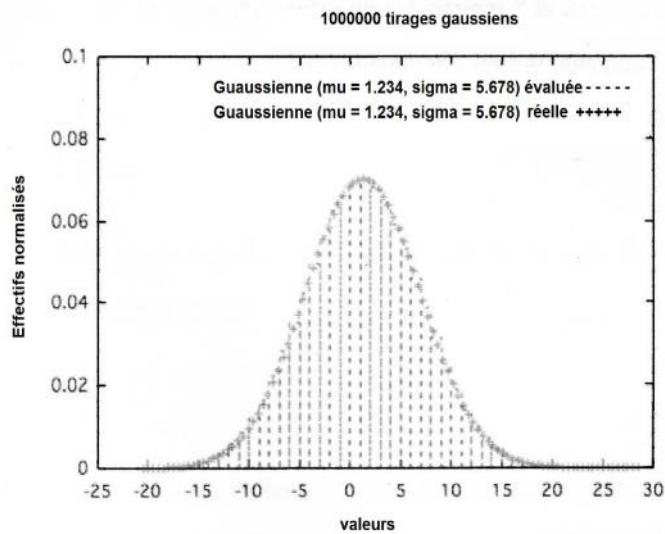
Cette fonctionnelle a été proposée en 2006 par Truhlar et ses collaborateurs [10]. Elle appartient à la famille des fonctionnelles dites méta-GGA qui, en plus de considérer le gradient de la densité électronique (comme dans les méthodes GGA), font intervenir dans les équations le laplacien (c'est-à-dire la dérivée seconde) de la densité électronique. Celles-ci permettent un gain de précision dans la détermination des propriétés moléculaires mais posent certains problèmes au niveau de la stabilité numérique. Contrairement à B3LYP, le taux de la contribution HF dans le calcul de l'énergie d'échange est plus élevé (56% contre 20% pour B3LYP).

Comparée à B3LYP, M05-2X présente une meilleure performance pour la connaissance de la cinétique thermochimique et des interactions non-covalentes (en particulier les interactions faibles, les liaisons hydrogènes).

## 1.3.2.2 Bases d'orbitales atomiques

Les orbitales moléculaires obtenues par les méthodes *ab-initio* ou DFT sont exprimées comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (LCAO) [11]. Une orbitale atomique de type 1s, 2s, 2p<sub>x</sub>, 2p<sub>y</sub> peut être représentée mathématiquement par une ou plusieurs fonctions (proches des solutions de l'équation de Schrödinger pour l'atome H). L'ensemble de ces fonctions pour tous les atomes d'une molécule est appelé « base d'orbitales atomiques ». Cette dernière est nommée « base simple zêta » si chaque orbitale atomique d'un atome est représentée par une seule fonction, « base double zêta » si elle est représentée par deux fonctions.

Les fonctions mentionnées ci-dessus sont appelées « orbitales de type Slater » (STO) et font intervenir des expressions  $\exp(-r)$ ,  $r$  étant un exposant numérique. Pour des raisons purement numériques, les STO sont représentées mathématiquement comme une combinaison linéaire de fonctions de type gaussiennes  $\exp(-r^2)$ , plus faciles à manipuler. Un exemple de ces dernières est représenté dans la figure ci-dessous :



**Figure 1.8:** Image représentative d'une gaussienne réelle et évaluée.

Où  $\mu$  (μ) est l'espérance mathématique, c'est-à-dire une valeur numérique permettant d'évaluer le résultat moyen d'une mesure théorique ;  $\sigma$  (σ) est l'écart type.

# Chapitre 1

---

Plusieurs catégories de bases peuvent être distinguées, les plus développées sont :

- 1- Les bases minimales : dans ces bases, les orbitales de cœur et de valence comprennent le même nombre de primitives guaussiennes. Les résultats obtenus sont moins coûteux en temps de calcul mais restent insuffisants pour la recherche et les comparaisons avec les analyses expérimentales. Les bases les plus utilisées dans cette catégorie sont la STO-3G (Slater Type Orbital-3 guaussiennes), la STO-4G.
- 2- Les bases de Pople [12] : ce sont des bases à valence séparée qui ont été introduites par l'équipe de John Pople et sont typiquement en forme de « X-YZG ». dans ce cas, X représente le nombre de guaussiennes utilisées pour décrire chaque orbitale atomique de cœur. Le Y et le Z indiquent que les orbitales de valence sont composées chacune de deux fonctions, la première étant composée d'une combinaison linéaire de Y fonctions guaussiennes primitives, l'autre d'une combinaison linéaire de Z fonctions guaussiennes. Dans ce cas, la présence de deux nombres après le trait d'union indique que la base est une base double zéta à valence séparée. La différence entre deux fonctions Y et Z réside essentiellement dans les exposants des fonctions guaussiennes, plus grands pour Y (la fonction Y est plus contractée que Z). les bases les plus utilisées dans cette catégorie sont la 6-31G et la 3-21G.

La base 6-31G\* est celle utilisée pour tous les calculs de cette thèse.

## ➤ **Base 6-31G :**

La base 6-31G est constituée de deux familles de fonctions : (i) une fonction de base approchée par 6 guaussiennes pour décrire les électrons de cœur ; (ii) deux fonctions de base approchées respectivement par 3 et 1 guaussiennes pour décrire les électrons de valence. Voici quelques exemples de ces bases,

- La base 6-31G.
- La base 6-31G\*
- La base 6-31+G\*

Le signe « + » indique que des fonctions diffuses sont ajoutées au système et le signe \* indique que des fonctions de polarisation y sont ajoutées. Ainsi par exemple, la seule fonction de

# Chapitre 1

---

base localisée sur un atome d'hydrogène dans une base minimale serait une fonction approximant l'orbitale atomique 1s. Lorsque la polarisation est ajoutée au système, une fonction p est également ajoutée à cette base donnant ainsi une flexibilité supplémentaire au système atomique.

## 1.3.2.3 Les méthodes semi-empiriques :

Dans un calcul ab initio la plus grande proportion du temps de calcul est invariablement pour l'évaluation des intégrales. Le nombre d'intégrales à évaluer augmente rapidement d'environ  $N^4$ , où N est le nombre de fonctions de base des orbitales atomiques. Certaines de ces intégrales sont faciles à calculer, tel que les intégrales monoélectroniques, tandis que d'autres sont beaucoup plus difficiles, en particulier les intégrales biélectroniques à trois et quatre centres qui apparaissent au cours du processus de résolution. La voie la plus évidente pour réduire ce temps de calcul est de négliger un certain nombre de ces intégrales à évaluer ou encore de les approximer d'une manière efficace, c'est la principale motivation des méthodes semi-empiriques.

Les particularités des méthodes semi-empiriques sont :

- Seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs ; cette approximation se base sur le fait que ce sont les électrons de valence qui interviennent dans les liaisons chimiques et définissent donc les propriétés du système.
- Un grand nombre d'intégrales biélectroniques sont négligées (celles à 3 et 4 centres dont la valeur est souvent voisine de zéro).
- Les intégrales restantes sont remplacées par des paramètres empiriques.

Les méthodes semi-empiriques sont fondées sur deux types d'approximations qui portent essentiellement sur l'évaluation des intégrales biélectroniques [13]. Ainsi on distingue l'approximation **ZDO** (Zero Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre les paires d'orbitales différentes. Une deuxième approximation nommée **NDDO** (Neglect of Diatomic Differential Overlap) dans laquelle les interactions électron-électron sont prises en compte seulement si les orbitales atomiques sont situées sur des atomes différents.

# Chapitre 1

---

Basées sur ces types d'approximations, plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées telles que CNDO, MNDO, NDDO, ...etc. Les méthodes les plus connues sont *Austin Model 1 AM1* [14] et *Parametrization Model 3 PM3* [15] qui offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier (les biomolécules).

Généralement les paramètres utilisés dans un calcul semi empirique, peuvent être obtenus, par exemple, à partir des caractéristiques spectrales des atomes, de calcul ab initio de haut niveau ou d'autres méthodes expérimentales [16].

## 1.3.2.4 Méthode ONIOM :

Malgré les progrès significatifs en matière de méthodologie et de puissance de calcul, le traitement théorique de grosses molécules reste souvent difficile à entreprendre. Pour parer à ce problème deux possibilités sont envisageables. Tout d'abord on peut réduire le système au maximum en ne considérant que le centre réactif. On peut également choisir de traiter l'ensemble du système mais avec une méthode de calcul moins coûteuse de type empirique, semi-empirique ou de mécanique moléculaire. L'utilisation de l'une ou l'autre de ces possibilités dépend des propriétés recherchées aux dépens des autres. En modélisant le système par un tout petit agrégat, on perdra toutes les interactions à plus longues distances aussi bien électroniques que stériques alors qu'en choisissant de traiter l'ensemble du système avec une méthode moins coûteuse on perdra en précision et en qualité.

Dans les années 90, les méthodes de calculs dites «mixtes », couplant mécanique quantique (MQ) et mécanique moléculaire (MM), ont fait leur apparition sous le nom de méthodes MQ / MM. L'intérêt de ces approches est de traiter simultanément, mais selon des méthodes distinctes, les différentes parties d'un système en fonction des propriétés recherchées. A titre d'exemple, si l'on souhaite étudier le site actif d'une protéine ou d'une surface pour la catalyse, on pourra considérer que seuls les atomes les plus proches de ce site auront un effet électronique tandis que le reste du système n'aura qu'un effet stérique et / ou électrostatique. Ainsi, on pourra séparer le système en deux parties :

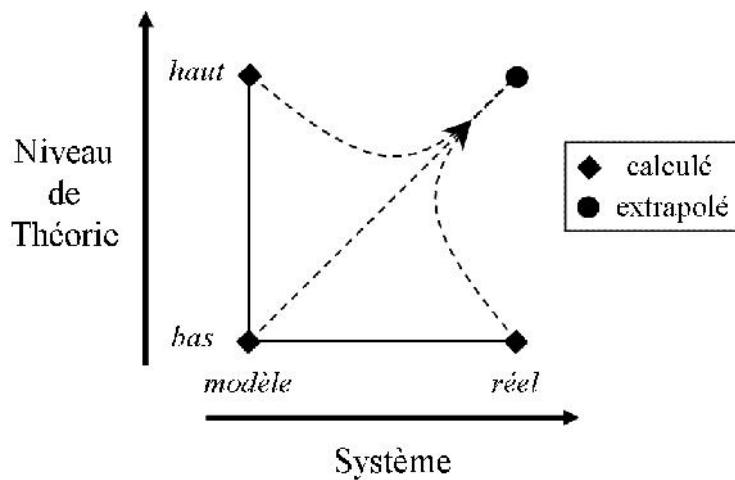
# Chapitre 1

---

- i. le site actif nécessitant une description fine sera traité par chimie quantique ;
- ii. le reste du système sera quant à lui traité par mécanique moléculaire pour introduire les effets stériques et électrostatiques.

Différents procédés ont été mis au point et la méthode ONIOM [17] (« our own N-layered integrated molecular orbital + molecular mechanics »), plus générale, est implémentée dans le code commercial Gaussian. Cette méthode permet de traiter un système en deux (ONIOM2) ou trois (ONIOM3) niveaux de théories différents. La principale nouveauté par rapport aux méthodes précédentes est de pouvoir traiter autrement le système que selon le schéma QM / MM en utilisant des découpages MQ / MQ ou MQ / MQ / MM, par exemple.

Dans le cas d'un système à deux niveaux (ONIOM2), comme traité dans cette thèse, le système complet (tout le complexe) sera le système « *réel* » tandis que le centre actif qui est la molécule hôte sera le « *modèle* ». Le système *réel* sera traité en niveau « *bas* », on parlera alors de partie basse. Le système *modèle* qui nous intéresse plus particulièrement sera traité avec un « *haut* » niveau de théorie, on parlera donc ici de partie haute. Ce système *modèle* sera également traité en niveau *bas*, le but final étant d'extrapoler l'énergie du système *réel* en niveau *haut* de théorie, comme représenté sur la Figure 1.9.



**Figure 1.9:** Schématisation de la méthode ONIOM2

L'énergie totale de ce système est ainsi déterminée à partir de trois calculs indépendants :

$$E^{ONIOM2} = E_{\text{modèle}}^{\text{haut}} + E_{\text{réel}}^{\text{bas}} - E_{\text{modèle}}^{\text{bas}} \quad (1.12)$$

Où  $E_{\text{modèle}}^{\text{haut}}$ ,  $E_{\text{réel}}^{\text{bas}}$  et  $E_{\text{modèle}}^{\text{bas}}$  sont les énergies des systèmes réellement calculés et  $E^{ONIOM2}$  est une approximation de l'énergie extrapolée du système réel en niveau haut  $E_{\text{réel}}^{\text{haut}}$ .

### 1.3.2.5 Analyse NBO (Natural Bond Orbitals):

L'idée originale de la NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis [18]. Ainsi la densité est décrite sur et entre les atomes avec des doublets de cœur (CR), des doublets non-liants (LP), des doublets de liaison (BD) résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des orbitales hybrides.

C'est une analyse visant à sommer les degrés d'occupation des NAO (Natural Atomic Orbitals). Les orbitales moléculaires sont délocalisées sur toute la molécule et n'ont généralement aucune ressemblance avec les liaisons covalentes localisées ou si employées dans les raisonnements chimiques habituels. Pourtant, le chevauchement entre des orbitales hybrides inventées par L. Pauling [19] pour décrire les liaisons localisées a un fondement physique fort en la notion de la densité électronique.

L'analyse NBO consiste à transformer les  $N$  orbitales atomiques en  $N$  Natural Atomic Orbitals, puis à combiner les NAO en NHO (Natural Hybrid Orbitals) de façon à décrire l'implication des atomes dans la densité électronique de la molécule. Enfin, les NHO donnent les NBO en se recouvrant. Orbitales moléculaires ou NBO forment chacune un ensemble d'orbitales solutions de l'équation de Schrödinger. Une différence essentielle est que les orbitales moléculaires possède 0, 1 ou 2 électrons tandis que les NBO peuvent posséder un degré d'occupation fractionnel entre 0 et 2 inclus. Les NBO fractionnelles décrivent généralement des orbitales anti-liantes responsables des phénomènes de «donneur», de conjugaison, ... Cette similarité avec les raisonnements chimiques (liaisons covalentes, , conjugaison, donneur,

# Chapitre 1

---

accepteur) sont à l'origine de la popularité grandissante des orbitales NBO. Elles sont calculées notamment par le logiciel GAUSSIAN [47].

Les charges NBO sont très peu sensibles à la base d'orbitales atomiques utilisées, ce qui en fait une analyse attrayante pour comparer des travaux effectués avec des logiciels différents et des bases différentes.

L'énergie de stabilisation associée à l'interaction  $_{AB} - *_{AB}$  (donneur- accepteur) est estimée par la théorie de perturbation du second ordre [20] suivante:

$$\Delta E_{\uparrow\uparrow*}^2 = -2 \frac{\langle \uparrow | F | \uparrow \rangle^2}{V_{\uparrow*} - V_{\uparrow}} \quad (1.13)$$

Où F, est l'opérateur de Fock et ( $\uparrow$ ,  $\uparrow*$ ) sont les énergies des orbitales NBOs.

Comparée à l'orbitale liante « «NBOs » la contribution à l'énergie de stabilisation de l'orbitale antiliante est généralement inférieur de 1%, ce qui prouve la dominance des composantes de types Lewis dans la formation de la liaison. Les orbitales associées à un effet de délocalisation sont décrites comme « donneur-accepteur », « transfert de charge » ou « base de Lewis-acide de Lewis ».

Enfin, les valeurs des charges ponctuelles varient énormément d'une méthode d'analyse à une autre. Toutes sont des représentations approximatives de la densité électronique. Par conséquent, le choix d'une méthode est impossible *a priori*. D'autres critères doivent être utilisés: reproduction d'une grandeur mesurable expérimentalement comme le moment dipolaire ou bonne prédiction de propriétés thermodynamiques par simulation moléculaire.

## 1.3.3 Le logiciel de Modélisation Moléculaire

Un logiciel de modélisation moléculaire comprend de manière générale les modules suivants :

1 - Construction, visualisation et manipulation des molécules.

# Chapitre 1

---

2 - Calculs

3 - Sauvegarde des structures et gestion des fichiers

4 - Etude des propriétés moléculaires.

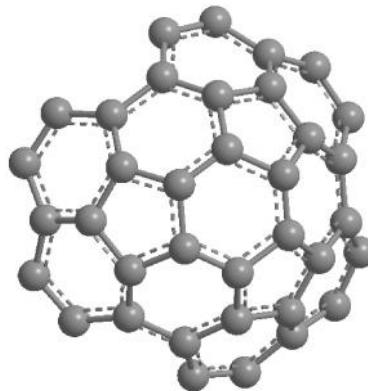
## 1.3.3.1 Construction, visualisation, manipulation

**a) La construction** des molécules peut se faire selon plusieurs méthodes :

- à partir de fragments préexistants (Chem 3D). Ceux-ci sont associés par substitution, la structure est alors élaborée par des modifications successives du squelette initial (type de liaison, type d'atome, stéréochimie). Les paramètres sont ajustés au fur et à mesure des substitutions et modifications.
- à partir d'une structure dessinée en deux dimensions (Hyperchem). La transformation en structure en trois dimensions est ensuite obtenue par ajustement global des paramètres. La stéréochimie aléatoire peut alors être modifiée.
- à partir de données géométriques (coordonnées des atomes provenant d'une structure de RX) ou à partir de bases de données courantes (ex : Cambridge Structural Data Base, Brookhaven Protein Bank).

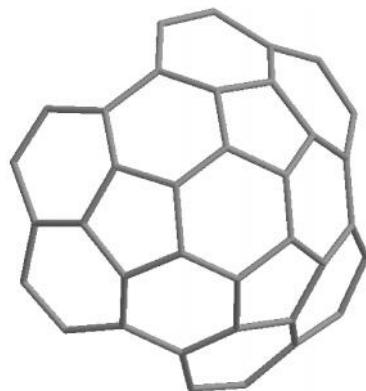
**b) La visualisation**

La visualisation des molécules peut être faite dans une grande variété de modes graphiques permettant dans chaque cas de mettre en valeur les informations demandées. Ci-dessous trois représentations du circumtrindène : (a) boules et bâtons, (b) bâtons, (c) compact



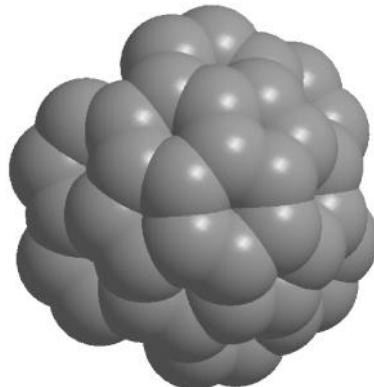
(a)

Boules et bâtons



(b)

Bâtons



(c)

Compact

**Figure 1.10:** Trois représentations du circumtrindène par différents modes graphiques du logiciel « Chem 3D »

### c) La manipulation des molécules sur l'écran

- déplacer l'ensemble de la molécule
- déplacer un atome ou un groupe d'atomes
- couper une molécule
- associer plusieurs molécules (avec un peu d'habitude aussi facilement que les modèles moléculaires avec la main !)

# Chapitre 1

---

## 1.3.3.2 Les calculs et la minimisation de l'énergie E

### a) Choix des outils.

Dans un premier temps, en fonction de la structure étudiée et des résultats recherchés, il faut choisir les outils:

- ✓ le type des calculs :

Mécanique Moléculaire ou Mécanique quantique. Le champ de force, la méthode

A partir de l'expression du champ de force (MM) ou de la base et la méthode (MQ), l'énergie E de la structure est calculée (Single point).

L'état de plus basse énergie correspondant à un puits de potentiel est recherché par minimisation. L'opérateur de minimisation est appelé "minimiseur".

### b) Choix du minimiseur

Les logiciels précédemment décrits proposent trois types d'algorithmes:

- ✓ utilisant la dérivée première : Steepest Descent.

Conjugate Gradient :

Fletcher-Reeves

Polak-Ribièvre

- ✓ utilisant la dérivée seconde : Newton-Raphson Block Diagonal.

## 1.3.3.3 La sauvegarde des structures

Les structures sont sauvegardées sous forme d'une matrice contenant les coordonnées des atomes et une table de liaisons pour :

- ✓ leur utilisation ultérieure dans le même logiciel
- ✓ l'utilisation de ces données dans d'autres programmes.

# Chapitre 1

---

## 1.3.3.4 Etudes des propriétés moléculaires

A partir de calculs de Mécanique Moléculaire, on peut effectuer :

- ✓ Des mesures de géométrie : angles de valence, longueurs de liaison, angles dièdres, ....
- ✓ La caractérisation des centres asymétriques
- ✓ L'analyse des différentes composantes de l'énergie stérique (énergie d'elongation, de torsion, etc...)

A partir de calculs de Mécanique Quantique, on peut obtenir :

- ✓ Une analyse du calcul de l'énergie
- ✓ Les orbitales moléculaires
- ✓ Le potentiel électrostatique
- ✓ Les caractéristiques spectrales (IR, UV)

## 1.4 CONCLUSION :

En conclusion on peut dire que la modélisation moléculaire est définie en général par :

- L'application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes de structures et de réactivité chimique.
- Ces méthodes peuvent être simples et rapides ou, au contraire, être extrêmement complexes demandant de nombreuses heures de calculs sur super-ordinateur.
- Ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent l'utilisation et l'interprétation de la quantité impressionnante de nombres obtenus à l'issue de ces calculs.
- Transformations de ces nombres en représentations graphiques facilement interprétables.

On peut dire aussi que la modélisation par ordinateur d'une molécule implique :

# Chapitre 1

---

- Une présentation graphique de la géométrie, en utilisant un logiciel infographique: Gaussview, Molde, Chemdraw.
- Suivie de l'application d'une méthode théorique : méthodes quantiques ab-initio, semi empiriques ou encore la mécanique moléculaire pour déterminer les propriétés physiques et chimiques de la molécule.
- Ces méthodes sont implantées dans des logiciels commerciaux: Gaussian, Gamess, Molpro, turbomole, Spartan.

## *Chapitre 2*

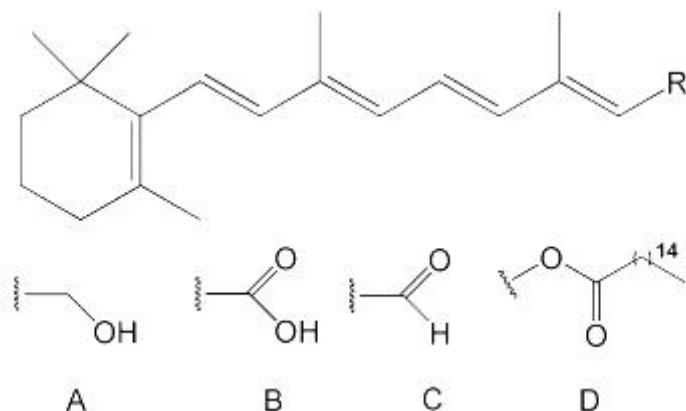
*Définition des éléments du sujet*

## 2.1 Vitamine A :

### 2.1.1 Définition :

La vitamine A, ou rétinol dans sa forme biologiquement active, est une vitamine liposoluble c'est à dire qu'elle est soluble dans les solvants organiques, les graisses.

Depuis de nombreuses années, la vitamine A et ses esters (figure 2.1), notamment l'acétate et le palmitate, sont très largement utilisés dans différents domaines essentiellement en cosmétique et en dermatologie pour améliorer l'état général de la peau. Elle régule notamment le métabolisme cellulaire de la peau et, de ce fait, préserve ou restaure un bon état physiologique cutané. La vitamine A permet ainsi d'améliorer le tonus, la fermeté et l'élasticité de la peau qui tendent à diminuer avec l'âge ou par des effets de stress. [21]



**Figure 2.1 :** Structure de quelque rétinoïdes, où R désigne: A, retinol; B, acide rétinoïque; C, retinaldehyde; D, retinyl palmitate.

La vitamine A (rétinol) est présente dans les produits d'origine animale. Elle se trouve dans la fraction lipidique, matière grasse du lait et des fromages, et dans le foie des animaux qui est l'organe de stockage. On peut donc l'extraire de ces produits naturels (huile de foie de poisson par exemple), mais ceux-ci contiennent plusieurs isomères [22] et donc on n'utilise pratiquement plus actuellement en thérapeutique que la vitamine A synthétique. La vitamine A peut aussi être synthétisée par le corps humain à partir de pro-vitamines A tels les

## Chapitre 2

---

caroténoïdes (ex : béta-carotène, lycopène) que l'on trouve surtout dans les végétaux : carottes, melons, abricots, mangues, épinards, tomates...

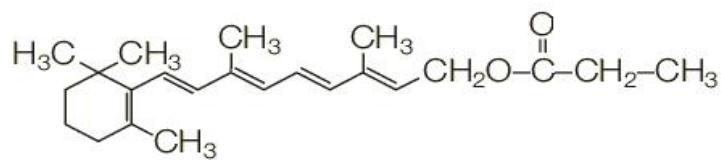
### 2.1.2 Inconvénients liés à ses propriétés physico-chimiques

Outre la toxicité, la vitamine A pose d'autres problèmes : insolubilité totale dans l'eau et instabilité chimique. En effet, le rétinol et ses esters qui se présentent sous forme de cristaux ou de solutions huileuses sont insolubles dans l'eau, et ils sont hautement instable en présence d'oxygène (ou d'oxydants) et se décomposent en quelques jours à l'air libre. Ils sont aussi très sensibles à la lumière et à la chaleur : la lumière catalyse l'isomérisation des doubles liaisons.

La vitamine A pure, qui correspond au rétinol est trop instable pour permettre une utilisation courante à l'échelle du laboratoire. Ainsi, il est bien plus courant d'utiliser un de ses esters dont l'activité est proche. Le propionate de vitamine A (PVA) fut choisi parmi plusieurs esters de la vitamine A sur la base d'une étude préalable destinée à évaluer son efficacité en terme de croissance sur des cultures de fibroblastes (cellules dermiques) humains [21]

Les esters du rétinol sont un peu plus stables à l'air mais en fait l'isomérisation n'est que ralentie. En effet, en solution en milieu acide, on aura toujours une évolution lente de la forme native tout-*trans* vers la forme *cis* (i.e., 13-cis rétinol, 9-cis rétinol et 9, 13-di-cis rétinol) pour aboutir à un mélange d'environ 66% de tout-*trans* et 33% de forme *cis*, qui est moins active [23].

Le propionate de vitamine A (PVA) (figure 2.2) de formule brute  $C_{23}H_{34}O_2$  et de masse molaire 342,5 g/mol, est composé d'un noyau à six atomes de carbone et d'une chaîne latérale possédant 5 doubles liaisons conjuguées, c'est une huile visqueuse jaune dégageant une légère odeur à température ambiante, soluble dans les hydrocarbures, les chlorohydrocarbures, les éthers, les graisses et les huiles. Elle est Insoluble dans l'eau.



**Figure 2.2 : Structure du PVA**

Afin d'améliorer les performances des dérivés de vitamine A, de nombreuses méthodes mécaniques, chimiques ou galéniques ont déjà été utilisées. Le choix concernant l'outil à utiliser ici s'est porté sur les cyclodextrines (CD). Celles-ci sont déjà largement utilisées dans le milieu pharmaceutique, principalement comme adjuvant de solubilisation pour améliorer la biodisponibilité de la molécule active et elles sont considérées en cosmétologie comme des promoteurs d'absorption.

### 2.2 Généralités sur les cyclodextrines :

#### 2.2.1 Historique :

L'histoire des cyclodextrines (CDs) a commencé il y a plus d'un siècle et depuis, de nombreux chercheurs ont apporté leur contribution à l'étude de ces molécules. C'est à eux que nous devons la connaissance des différents aspects des CDs : leur production, leur structure et caractéristiques physicochimiques ainsi que leurs propriétés.

En 1891, Villiers rapporte l'obtention de 3 g d'une substance cristalline après digestion bactérienne de 1000 g d'amidon [24]. Il détermine la composition de ce produit comme étant  $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$  et lui donne le nom de « cellulosine » car certaines de ses propriétés sont similaires à celles de la cellulose (résistance à l'hydrolyse acide et absence de propriétés réductrices). Il observe déjà deux formes cristallines différentes, probablement l' $\alpha$ -CD et la  $\beta$ -CD.

C'est à la fin des années 1930 que la structure des CDs commence à être élucidée [25], Freudenberg *et al* décrivent le premier schéma d'isolement de fractions pures et homogènes et font l'hypothèse que ces dextrines cristallines ont une structure cyclique. En 1948, ils découvrent la  $\gamma$ -CD et élucident sa structure [26].

## Chapitre 2

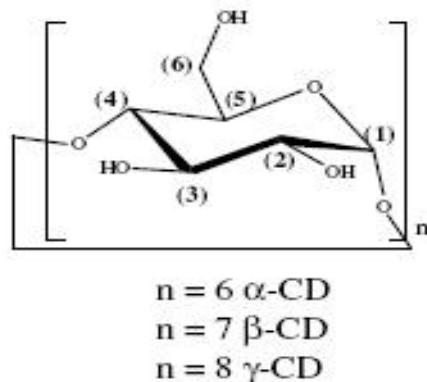
---

A la fin des années 1960, la préparation des CDs, leurs structures, leurs propriétés physicochimiques ainsi que leurs capacités à former des complexes d'inclusion ont été élucidées.

### 2.2.2 Structure :

Les CDs sont des oligosaccharides cycliques obtenus par dégradation enzymatique de l'amidon, ou plus précisément de l'amylose [27]

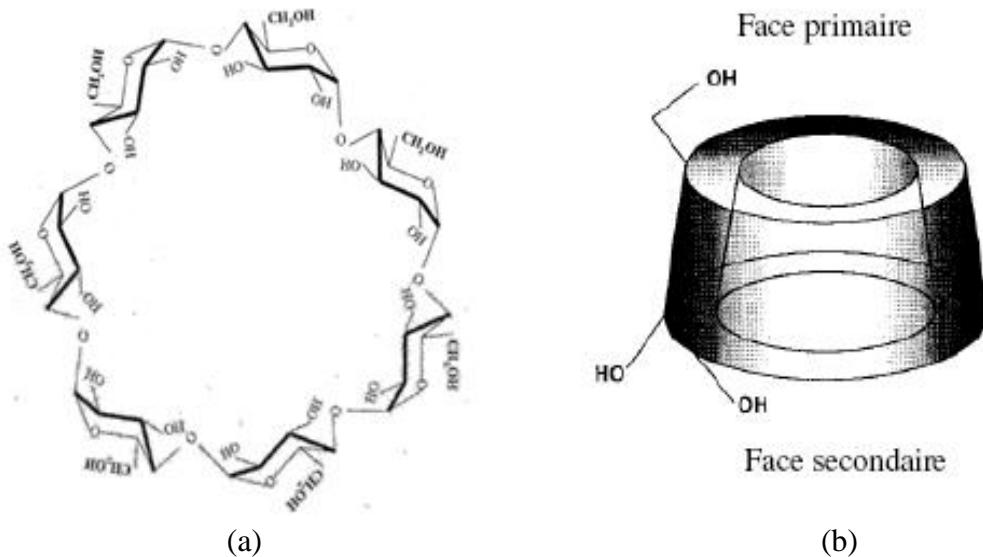
Les principales CDs ainsi obtenues sont l' $\alpha$ -CD, la  $\beta$ -CD et la  $\gamma$ -CD, constituées respectivement de 6, 7 et 8 unités glucose.



**Figure 2.3:** Numération et conformation des unités glucopyranosiques

conformation -1,4

Ces unités glucopyranose, en conformation chaise, sont reliées entre elles par des liaisons glycosidiques  $\alpha$ -1,4 (figure 2.3). Cet arrangement est à l'origine de la forme des CDs, celle d'un cône tronqué (ou d'un abat-jour) possédant une cavité centrale dont les ouvertures sont bordées de groupes hydroxyles [28].



**Figure 2.4:** Formule développée (a) et forme conique (b) des cyclodextrines

Les groupes hydroxyles secondaires des unités glucopyranose, portés par les carbones C2 et C3, sont situés autour de l'entrée la plus large de la cavité et on parle souvent de « face secondaire ». La formation de liaisons hydrogènes entre les groupes hydroxyles situés sur les carbones C2 et C3 de deux unités adjacentes augmente la rigidité de la structure des CDs. Les groupes hydroxyles primaires, portés par les carbones C6, sont localisés autour de l'autre ouverture « face primaire », rendue plus étroite par leur libre rotation (figure 2.4). Ces nombreux groupes hydroxyles procurent à l'extérieur des CDs un caractère hydrophile [26].

En résumé, les CDs ont une structure macrocyclique dont l'extérieur est hydrophile et l'intérieur hydrophobe. Ces caractéristiques structurales sont à l'origine des propriétés très particulières des CDs [29].

### 2.2.3 Caractéristiques physicochimiques

Les trois principales CDs natives sont des composés cristallins, homogènes et non hygroscopiques. Leurs principales caractéristiques physicochimiques sont rassemblées dans le tableau 2.2.

## Chapitre 2

---

**Tableau 2.2** Caractéristiques physicochimiques des principales CDs natives. D'après [27].

	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Nombre d'unités glucopyranose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Diamètre externe (nm)	$1,46 \pm 0,04$	$1,54 \pm 0,04$	$1,75 \pm 0,04$
Hauteur (nm)	$0,79 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$
Diamètre de la cavité (nm)	0,47 – 0,53	0,60 – 0,65	0,75 – 0,83
Volume de la cavité (nm <sup>3</sup> )	0,174	0,262	0,472
Solubilité dans l'eau (g/L à 25°C)	145	18,5	232
pKa à 25°C	12,3	12,2	12,1
$[\alpha]_D$ à 25°C	$150 \pm 0,5$	$162,5 \pm 0,5$	$177,4 \pm 0,5$

La hauteur de ces trois molécules est la même mais les autres dimensions varient avec le nombre d'unités glucopyranose. Ainsi, le diamètre externe et le volume de la cavité augmentent de l' $\alpha$ -CD à la  $\gamma$ -CD. De par la taille de sa cavité, la  $\beta$ -CD est celle qui complexe le plus grand nombre de composés, aussi la  $\beta$ -CD et ses dérivés sont les plus utilisées de toutes les CDs [30].

Notons enfin que les CDs sont biodégradables, ce qui, ajouté au fait qu'elles sont produites à partir d'une ressource renouvelable, constitue une autre caractéristique encourageant leur utilisation.

### 2.3 Généralités sur la complexation :

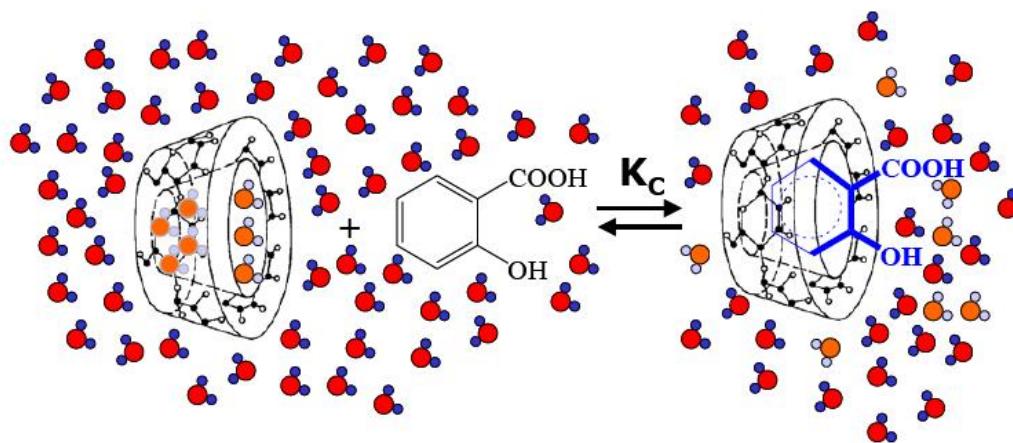
#### 2.3.1 Propriété de complexation des CDs

De par leur structure cyclique et leur cavité, les CDs peuvent former des complexes d'inclusion avec un grand nombre de molécules (neutres, chargées, polaires ou apolaires).

## Chapitre 2

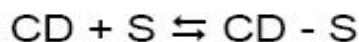
Cette propriété, mise en évidence, fin des années vingt et début des années trente [31, 32] et largement acceptée à partir des années cinquante du 20<sup>ème</sup> siècle [33, 34], est à l'origine de la plupart des applications industrielles des CDs.

Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules (figure 2.5) dont l'une, le substrat (ou « invité ») est encapsulée de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur (ou « hôte ») sous l'effet d'interactions faibles [29]. Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé. Les CDs, ainsi que d'autres types de molécules comme les éthers couronnes, les calixarènes, etc... peuvent jouer le rôle de molécule hôte.



**Figure 2.5 :** Modèle conventionnel de la formation du complexe médicament/cyclodextrine (ici complexe d'inclusion: acide salicylique / -CD) [35]

L'association d'une CD et d'une molécule invitée S, ainsi que la dissociation du complexe formé CD – S, sont gouvernées par un équilibre thermodynamique [36] de la forme:



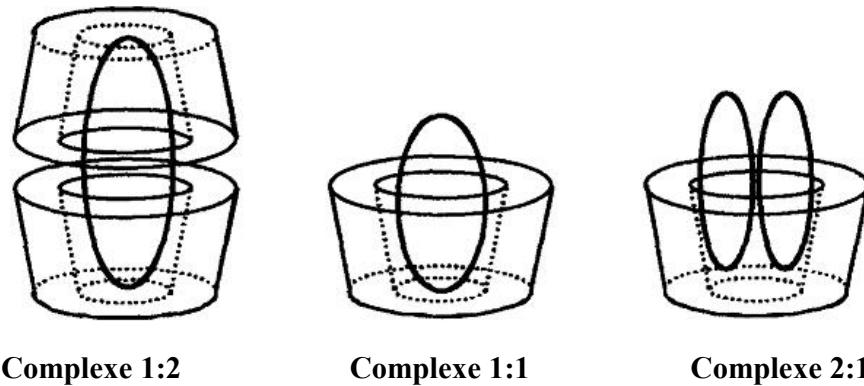
La stabilité du complexe peut être exprimée par la constante de stabilité Kc :

$$K_c = ([CD-S]) / ([CD] [S]) \quad (2.1)$$

Où [CD-S], [CD] et [S] sont les concentrations du complexe, de la CD et du soluté, respectivement.

## Chapitre 2

Les complexes CD - S formés sont généralement de type 1:1, comme celui décrit ci-dessus, c'est-à-dire qu'une CD complexe une molécule de soluté. Toutefois, il existe aussi des complexes du type 2:1, 1:2, 2:2 ou d'ordre supérieur (figure 2.6) [36].



**Figure 2.6:** Représentations schématiques de quelques complexes d'inclusion de stoechiométries différentes [37]

### 2.3.2 Les “ forces conductrices” de la complexation :

Le phénomène de complexation est la résultante de nombreuses interactions mettant en jeu la molécule hôte, la molécule invitée et le solvant et conduisant à l'état thermodynamique le plus stable. La nature et l'importance relative des différents phénomènes responsables de la formation d'un complexe CD-soluté sont encore mal connues et font toujours l'objet d'une controverse. Les "forces motrices" (traduction de l'expression couramment et improprement employée "driving forces") les plus discutées sont les suivantes [38] :

- ✓ Interactions électrostatiques (ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle),
  - ✓ Interactions de van der Waals (dipôle-dipôle induit, dipôle induit-dipôle induit),
  - ✓ Interactions hydrophobes,
  - ✓ Liaisons hydrogènes (qui sont en fait de nature électrostatique),
  - ✓ Soulagement des contraintes de conformation de la CD (tension),
  - ✓ Exclusion des molécules d'eau initialement présentes dans la cavité,
  - ✓ Interactions de transfert de charges (type d'interaction de van der Waals).

## Chapitre 2

---

Notons qu'il existe une ambiguïté attachée au terme d'interactions de van der Waals et les auteurs qui l'emploient ne désignent pas toujours les mêmes phénomènes. Dans le domaine des CDs, les chercheurs désignent généralement par ce terme soit la combinaison des forces d'induction (forces de Debye) et des forces de dispersion (forces de London), soit les forces de dispersion uniquement [36]. Les forces de Keesom sont implicitement incluses dans les interactions électrostatiques.

Pour certains auteurs, le phénomène régissant la complexation serait la substitution des molécules d'eau présentes dans la cavité par la molécule invitée.

Ces molécules d'eau se trouvent dans un état énergétique défavorable à cause des interactions polaire-apolaire et leur exclusion s'accompagne d'une diminution de l'enthalpie [27].

Toutefois, d'autres auteurs avancent le fait que ces molécules d'eau doivent avoir un degré de liberté conformationnelle plus grand que celles présentes dans la solution et entretenant des liaisons hydrogènes avec leurs voisines. Leur exclusion est donc un processus au cours duquel enthalpie et entropie se compensent et elles ne constituent pas un facteur déterminant lors de la complexation [36, 38]. De même, la modification des contraintes conformationnelles de la CD ne semble pas être déterminante mais permet par contre de maximiser les différentes interactions entre le soluté et la CD.

Les interactions hydrophobes et de van der Waals semblent être les plus importantes [36, 38]. L'existence d'interactions hydrophobes est vérifiée par plusieurs observations : la complexation du soluté concerne généralement sa partie la plus apolaire et la complexation est corrélée à l'hydrophobie de celui-ci. De plus, elle diminue par ajout de solvant et est accrue par ajout de sels. Les interactions de van der Waals sont elles aussi suspectées d'intervenir comme le prouve le fait que l'on peut observer des complexes stables dans des solvants organiques comme le DMF, le DMSO ou l'heptane.

De même, les liaisons hydrogènes et les interactions électrostatiques faisant intervenir les fonctions hydroxyles ou leurs substituants seraient impliquées, en particulier, dans l'orientation relative des deux molécules [38].

## Chapitre 2

---

Il existe donc plusieurs interactions pouvant s'établir entre la CD et le soluté, celles-ci dépendant de la nature des substituants de la CD et de la nature du soluté complexé.

En plus des interactions discutées ci-dessus, la complexation fait intervenir des paramètres stériques, c'est-à-dire les dimensions et la géométrie des deux molécules qui interagissent [27].

La cavité doit être assez grande pour contenir la molécule invitée ou au moins une partie mais pas trop grande pour que cette molécule ne se contente pas de traverser la cavité sans y établir d'interactions. Nous avons vu au paragraphe 2.2.3 que les trois CDs natives ont des cavités de tailles différentes. Cela a pour conséquence que l' $\alpha$ -CD complexe d'avantage les molécules de faibles masses moléculaires ou ayant une chaîne aliphatique, la  $\beta$ -CD complexe les molécules aromatiques ou hétérocycliques tandis que la  $\gamma$ -CD complexe les molécules plus grosses contenant plusieurs cycles comme le pyrène [30].

### 2.3.3 Conséquences de la complexation et applications :

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des CDs constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer [28-30] :

- L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs),
- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.),
- La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée). Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue,
- La diminution de sa diffusion, de sa volatilité et de sa sublimation.

## Chapitre 2

---

Le tableau 2.2 regroupe des exemples d'utilisation des CDs dans ces différents domaines d'applications.

**Tableau 2.2 :** Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de CDs dans divers domaines d'applications. D'après [29].

Exemples de propriétés	Produits ou substances concernés
Applications pharmaceutiques	
Augmentation de la solubilité	Prostaglandines, vitamines A, D, E, K
Amélioration de la biodisponibilité	Indométacine
Diminution des effets secondaires	Phénylbutazone
Applications alimentaires	
Stabilité des produits volatils	Menthol, moutarde, confiseries
Extraction de composants indésirables	Cholestérol (beurre, lait, œuf)
Applications cosmétologiques	
Masquage d'odeurs désagréables	Mercaptans
Stabilité des parfums	Essence de citron
Applications agrochimiques	
Diminution de la toxicité	Herbicides, fongicides

Enfin, les CDs sont très étudiées dans le domaine de la chimie analytique où elles sont employées en tant qu'agents de séparation dans différentes techniques principalement séparatives.

### 2.4 Etude des complexes d'inclusion par modélisation moléculaire

Les complexes d'inclusion peuvent être mis en évidence et caractérisés en employant diverses techniques d'analyses physico-chimiques, comme la spectroscopie UV-visible, la spectroscopie de fluorescence, l'analyse cristallographique, la spectroscopie RMN ou bien encore, à l'aide des méthodes d'analyses électrochimiques [39].

La modélisation moléculaire s'avère aussi très efficace dans l'étude du phénomène d'inclusion puisqu'elle permet par simulation moléculaire de calculer de façon théorique les conformations les plus favorables énergétiquement pour la formation des complexes d'inclusion avec les cyclodextrines.

## Chapitre 2

---

Dans le cadre de notre travail, les méthodes utilisées sont : la mécanique moléculaire (méthode de Monté Carlo et dynamique moléculaire) et la mécanique quantique (méthodes semi-empiriques et DFT).

L'étude du phénomène de complexation par mécanique moléculaire en utilisant premièrement la méthode statistique de Monté Carlo vise à modéliser les problèmes de physique pour permettre d'étudier des systèmes complexes en générant aléatoirement un grand nombre de configurations parmi l'infini des configurations que peut occuper un système. Suivi de l'étude de l'orientation la plus favorable du complexe le plus stable au moyen de la dynamique moléculaire. Cette méthode offre le moyen de calculer précisément à partir de corrélations temporelles les propriétés dynamiques du système à l'équilibre à savoir l'énergie de complexation.

L'objectif de la mécanique quantique est de décrire les interactions entre les électrons et les noyaux dans l'espace. Un niveau d'approximation utilisé dans ce travail, est la méthode semi-empirique au niveau PM3, qui ne tient compte que des orbitales atomiques de valence et applique différentes approximations dans le calcul des intégrales biélectroniques [40]

Une autre approche consiste à utiliser une base double z avec des fonctions de polarisation supplémentaires comme la base 6-31G(d) [41] et une fonction d'énergie dérivée de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) comme B3LYP et M05-2X.

### 2.5 Conclusion :

Quelle que soit la méthode de calcul utilisée, l'optimisation de la géométrie a pour but de trouver la meilleure position à l'équilibre des noyaux les uns par rapport aux autres, et permettre par conséquent de comprendre les différentes interactions entre les molécules du complexe d'inclusion.

## *Chapitre 3*

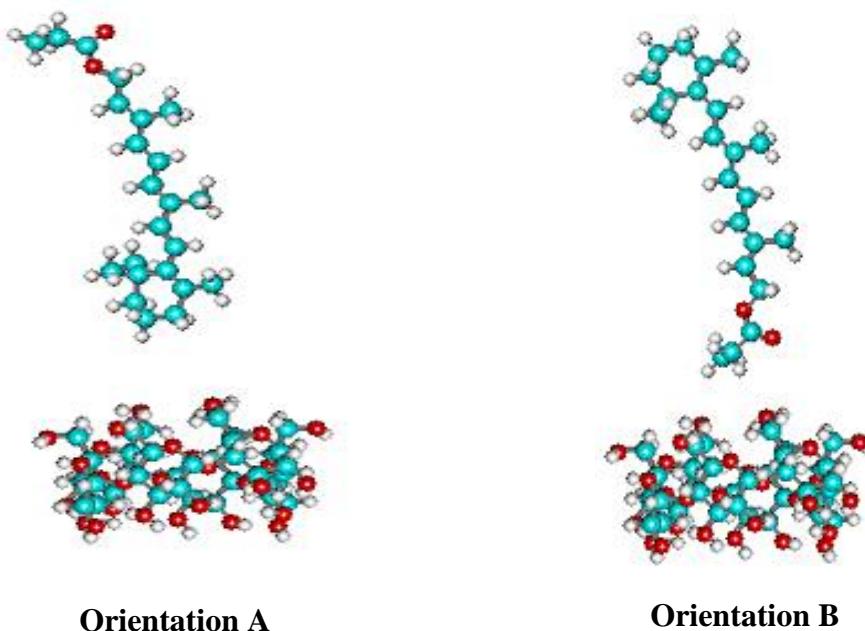
### *Etude du complexe PVA/ -CD*

## 3.1 Introduction

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à l'étude de la complexation de stoechiométrie 1:1 du complexe PVA et -CD et de sa stabilité en utilisant la méthode statistique de Monte-Carlo et la dynamique moléculaire.

L'approche des deux molécules a été réalisée suivant deux orientations (figure 3.1) :

- ✓ Orientation (A) lorsque le PVA est en face de la cavité la plus large de la -CD à partir de son cycle hexéne.
- ✓ Orientation (B) lorsque l'approche se fait à partir du groupement ester du PVA.



**Figure 3.1 :** Position du PVA face à la -CD

### 3.2 Optimisation des structures de PVA et -CD.

On commence par la minimisation des deux molécules PVA et -CD. On obtient le PVA à partir d'une structure dessinée sur l'interface graphique du logiciel hyperchem, et avec la fonction « built » le programme assigne des données standards à la structure dessinée (angle, longueur,...), et la transforme en une molécule à trois dimensions.

Quant à la CD, elle est obtenue par l'assemblage de 6 unités glycosidiques stables implantées dans l'hyperchem 6.03 par une liaison (1,4). Puis on procède à une simple optimisation avec le champ de forces Amber 94 en utilisant l'algorithme de minimisation « Polack Ribièvre » avec un gradient d'énergie de 0,01 kcal/mol, ce qui permet d'obtenir un minimum local.

Comme l'Amber n'affecte pas aux structures des charges atomiques, celles-ci sont obtenues par une simple optimisation avec une méthode semi-empirique suivie d'une réoptimisation de la structure avec l'Amber 94.

Sachant que les techniques d'optimisation d'énergie permettent uniquement d'obtenir des minimums locaux, c'est pour cela que nous avons procédé à l'étude du module de recherche conformationnelle « conformational search » implanté dans le logiciel Hyperchem 6.03, qui cherche le minimum global des structures en variant les différents angles de torsion selon les critères de Monte Carlo-Metropolis. Puis les structures sont soumises à différentes simulations de recuit simulé pour pouvoir explorer une grande partie de l'espace conformationnel.

A la fin on obtient la -CD optimisée et le PVA optimisé sous sa forme conjuguée.

### 3.3 Optimisation du complexe par recuit simulé

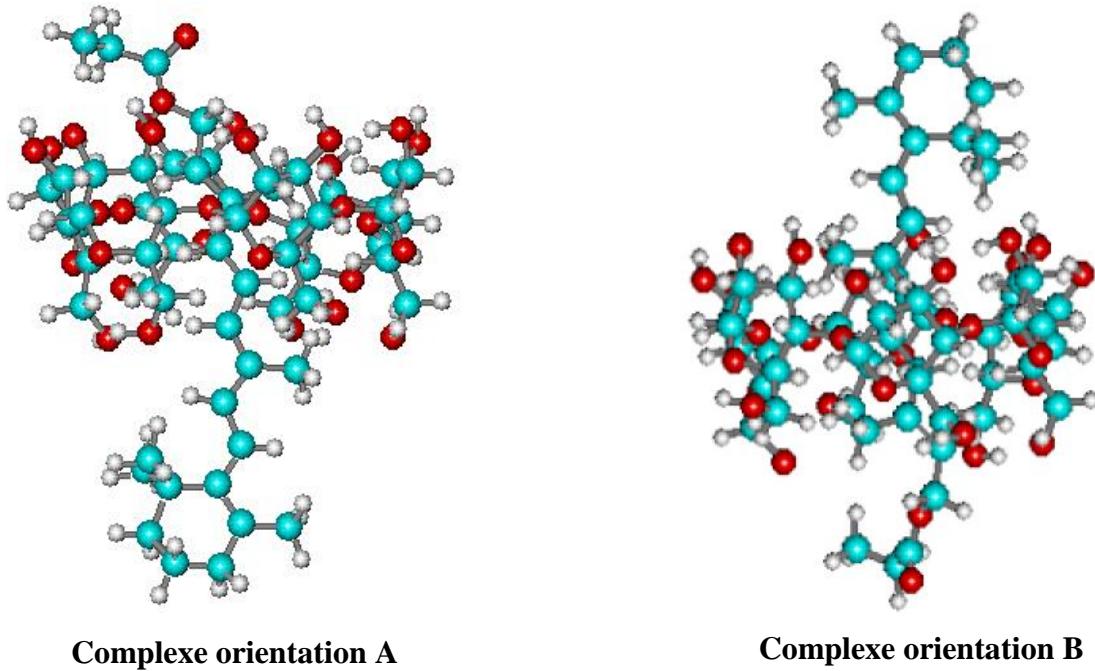
L'inclusion du PVA à l'intérieur de la -CD a été réalisée manuellement, selon les deux orientations (**A**) où le cycle est en face de la molécule hôte et l'orientation (**B**) où le groupe ester est en face de la -CD (figure 3.1).

Le PVA a été introduit à l'intérieur de la cavité de la -CD par l'ouverture possédant le plus grand diamètre.

## Chapitre 3

---

On fait subir aux deux complexes plusieurs simulations de recuit simulé (environ dix) jusqu'à obtention du complexe le plus stable (Figure 3.2), les résultats sont regroupés dans le tableau 3.1.



**Figure 3.2 :** Présentation des deux orientations du complexe d'inclusion PVA/ -CD

D'après le tableau (3.1) l'énergie électrostatique de l'orientation (A) est de -82,50 kcal/mol, et celle de l'orientation (B) est -81,39 kcal/mol. Donc on conclut que l'orientation tête est plus favorable de 1.11 kcal/mol par rapport à l'orientation queue.

**Tableau 3.1 :** Résultats de la MM pour les deux orientations du complexe d'inclusion

	Energies (kcal/mol)	Énergie stérique	E (liaison)	E (flexion)	E (torsion)	VDW	Électrostatique
Orientation A	33.67	8.46	28.32	72.23	7.16		-82.50
Orientation B	34.85	8.60	27.82	72.94	6.87		-81.39

## Chapitre 3

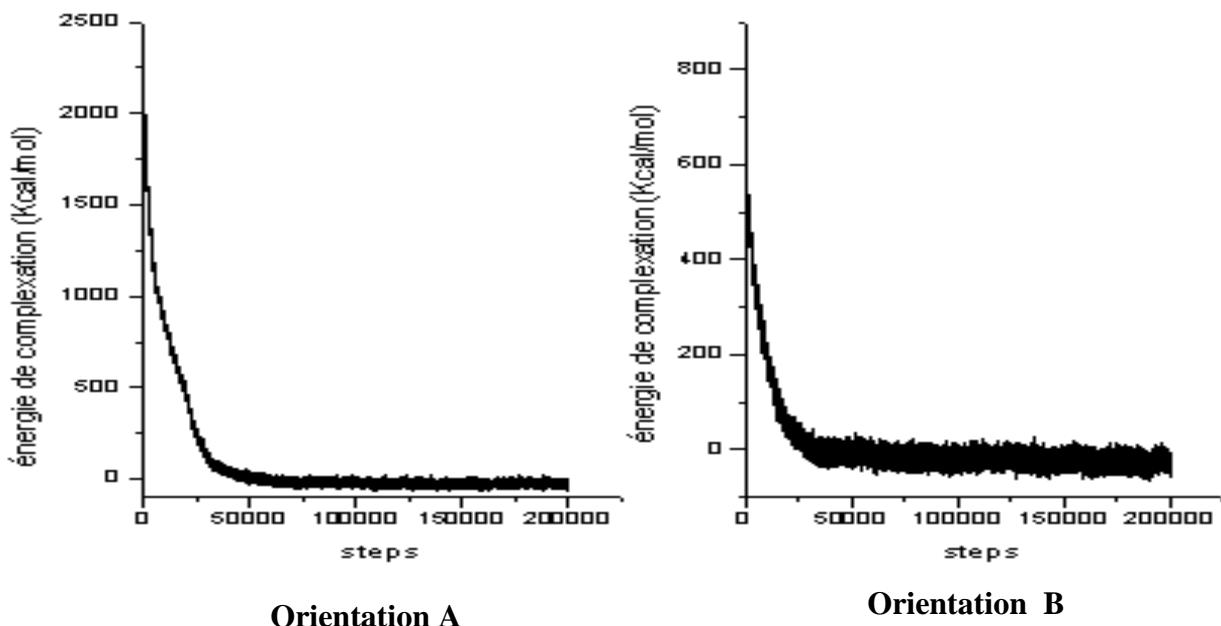
On remarque également la grande valeur de l'énergie de torsion qui explique la déformation de la structure de la molécule invitée après l'inclusion dans la molécule hôte pour chercher la stabilité du complexe.

### 3.4 Simulation Monte-Carlo :

On appelle méthode de Monte-Carlo toute méthode visant à calculer une valeur numérique, en utilisant des procédés aléatoires, c'est-à-dire des techniques probabilistes. Le nom de ces méthodes fait allusion aux jeux de hasard pratiqués à Monte-Carlo.

La méthode de Monte-Carlo dans notre étude est une méthode d'échantillonnage statistique qui permet de prédire l'état d'équilibre à température et contraintes imposées.

On a utilisé cette méthode pour avoir des informations concernant les équilibres conformationnels pour des milliers de conformères et de calculer par conséquent l'énergie de complexation des deux orientations (A) et (B). Donc on fait la simulation d'environ 200000 structures à l'aide du champ de force Amber94 (figure 3.3).

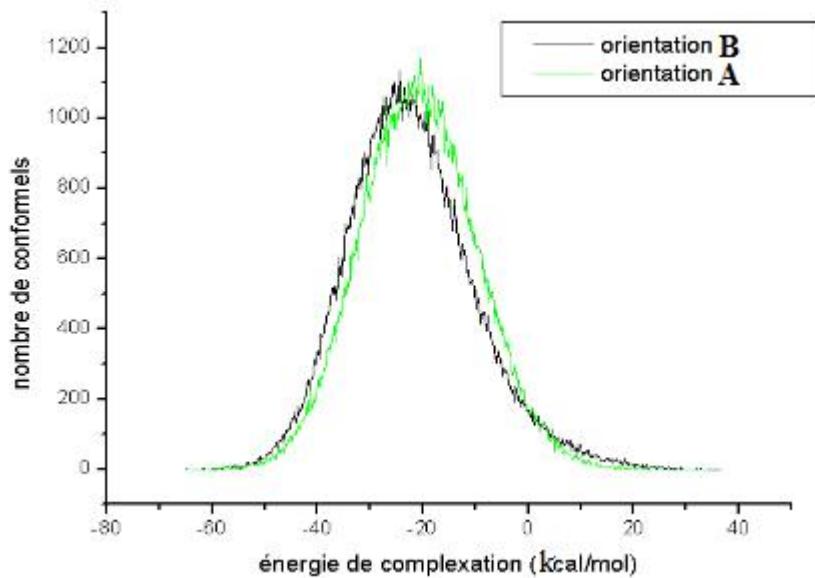


**Figure 3.3 :** Energies de complexation des deux orientations

## Chapitre 3

Pour trouver la valeur de l'énergie de complexation du conformère le plus stable, on trace la courbe de la distribution de Boltzmann (figure 3.4).

Le résultat obtenu (tableau 3.2) est de -22.11kcal/mol pour l'orientation (A), et -20.61 kcal/mol pour l'orientation (B).



**Figure 3.4:** Distribution de Boltzmann de l'énergie de complexation des deux orientations.

**Tableau 3.2 :** Energie de complexation du complexe le plus stable

	Orientation A	Orientation B
Energie de complexation (kCal /mol)	-22.11	-20.61

En résumé on peut dire que l'orientation tête est plus favorable que l'orientation (B) de 1.5 kcal/mol. Ce résultat coïncide avec celui de la méthode précédente (optimisation).

### 3.5 Simulation par dynamique moléculaire :

La mécanique moléculaire permet de calculer la position des atomes et des molécules dans leur état énergétique minima, à 0K c'est-à-dire sans la moindre vibration ni le moindre mouvement. La dynamique moléculaire tente de simuler le mouvement des atomes et des

## Chapitre 3

---

molécules au cours du temps pour une température supérieure à 0K. Ce mouvement est basé sur les lois de Newton de la mécanique classique.

A partir de la dernière structure optimisée obtenue par la méthode Monte-Carlo (figure 3.5), on réalise une dynamique moléculaire de 1ns jusqu'à la température de 300 K utilisant le champ de force Amber 94 qui représente un ensemble de programmes permettant d'effectuer des simulations de dynamique moléculaire, particulièrement sur des biomolécules.

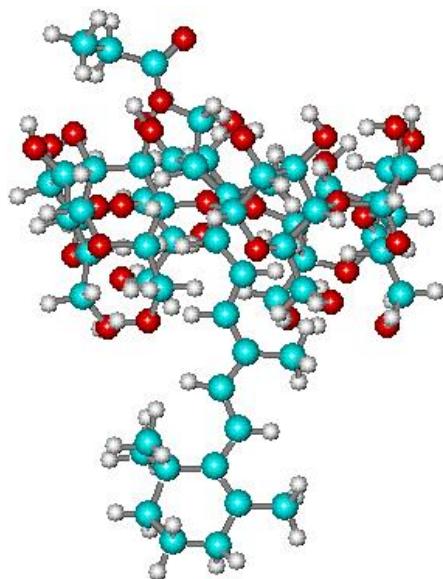
L'étude faite ici est celle de l'orientation (A). L'orientation (B) n'a pas été réalisée vu qu'elle est moins stable que l'orientation (A).

Le processus de simulation d'une dynamique moléculaire est divisé en trois étapes. La première étape consiste à **chauffer** le système faiblement et par petits paliers successifs permettant des sauts d'énergie de faible amplitude. La température initiale est de 5K, et les vitesses sont obtenues aléatoirement à partir de l'énergie cinétique. Le système est chauffé de 5 à 50 K pendant 10 picosecondes ( $1\text{ps} = 10^{-12}\text{ seconde}$ ) avec un pas de temps (*time step*) de 1femtoseconde ( $1\text{fs} = 10^{-15}\text{ seconde}$ ). Ensuite le système est chauffé de 50 à 150 K, puis de 150 à 300 K avec les paramètres précédents.

La deuxième étape consiste en une phase d'**équilibration** du système à 300 K pendant 100 ps, avec un *time step* de 1 fs. L'énergie du système doit être stable avant de poursuivre l'étape suivante. Le temps de l'équilibration (exprimé en ps) est en général de 0,2 à 0,5 fois le nombre d'atomes du système.

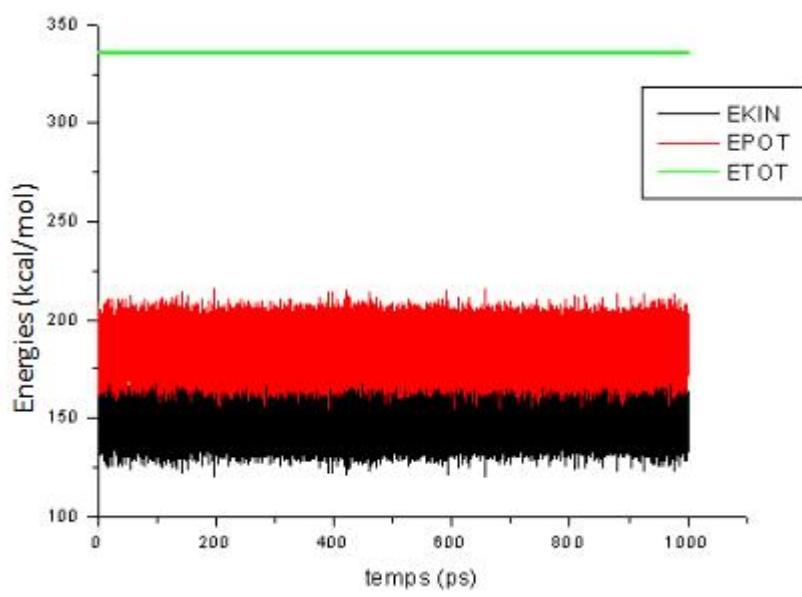
La troisième et dernière étape, appelée **production**, est l'étape où le système est maintenu par un bain de température constant à 300 K jusqu'à 1 nanoseconde ( $1\text{ns} = 10^{-9}\text{ seconde}$ ). Les données sont enregistrées toutes les picosecondes, soit au total 1000 structures.

Le temps de simulation de 1 nanoseconde (ns) est assez long pour permettre des changements différents (distances entre atomes liés et non liés, etc.) au sein du complexe de façon à atteindre la stabilité.

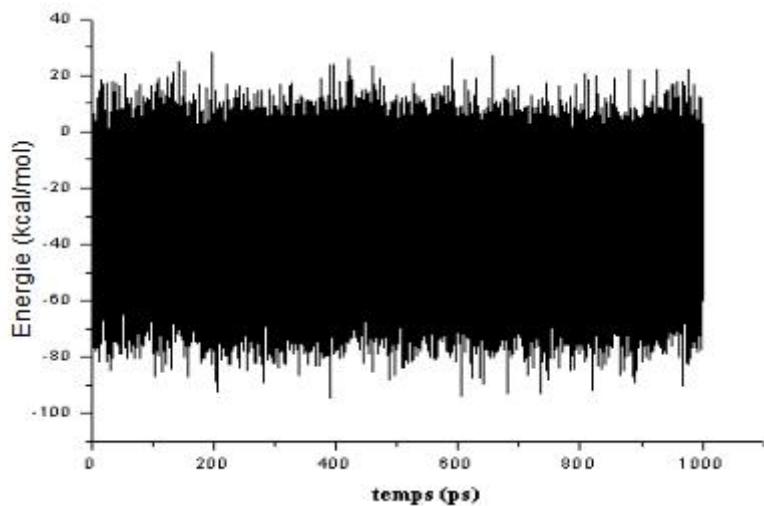


**Figure 3.5 :** Orientation A

On obtient le graphe (figure 3.6) des trois énergies : cinétique, potentielle, et totale, ainsi que le graphe de l'énergie de complexation (figure 3.7).



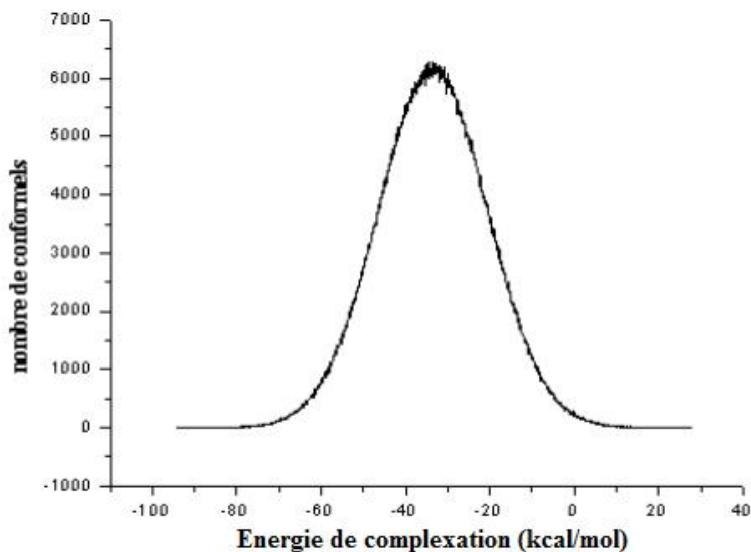
**Figure 3.6 :** Différentes énergies de l'orientation A



**Figure 3.7 :** Energie de complexation de l'orientation A

On remarque la stabilité de l'énergie totale due essentiellement à la stabilité des deux énergies ; cinétique et potentielle, et par conséquent la stabilité du complexe.

Pour ressortir l'énergie de la configuration la plus stable on effectue le graphe de la distribution de Boltzmann (figure 3.8)



**Figure 3.8 :** Distribution de Boltzmann de l'énergie de complexation

## Chapitre 3

---

L'énergie de complexation (figure 3.7) est obtenue par la différence entre l'énergie la plus basse du complexe, et de l'énergie la plus basse du PVA isolé, tel que :

$$E_{\text{complexation}} = E_{(\text{complexe optimisé})} - E_{(\text{PVA optimisé})}$$

On obtient une énergie de complexation de  $-33.47 \text{ kcal/mol}$ , inférieure d'environ  $11.36 \text{ kcal/mol}$  de l'orientation (A) de la méthode Monte-Carlo.

### 3.6 Conclusion :

En conclusion, on peut affirmer les points suivants :

- ✓ L'orientation la plus favorable est celle de l'orientation (A).
- ✓ L'énergie de complexation en dynamique moléculaire est estimée à  $-33.47 \text{ kcal/mol}$ .
- ✓ L'orientation (A) traitée par dynamique moléculaire, est plus stable que celle traitée par la méthode de Monte-Carlo.

## *Chapitre 4*

*Etude du complexe PVA/ -CD*

## Chapitre 4

---

### 4.1 Introduction :

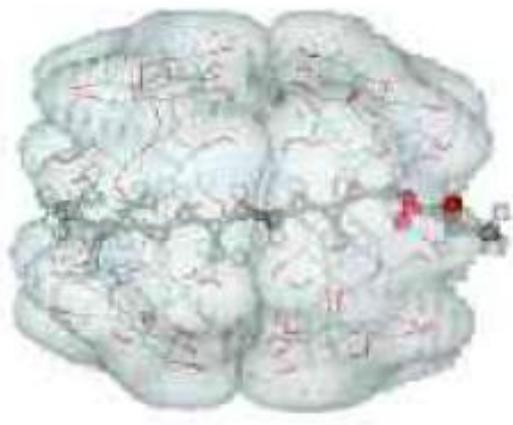
La vitamine A désigne un groupe d'hydrocarbures poly-insaturés, qui joue un rôle important dans le domaine de la nutrition, les principaux composés de ce groupe sont les rétinoïdes, qui sont des dérivés chimiques du rétinol et caroténoïdes provitamine A [42].

La vitamine A pure qui correspond au rétinol est très instable pour être utilisée en laboratoire, c'est pour cela qu'il est plus courant d'utiliser un de ses esters dont l'activité est proche. Dans une étude expérimentale [21] le propionate de vitamine A (PVA) est choisi parmi plusieurs esters pour une étude préliminaire de son inclusion dans les cyclodextrines dans le but d'augmenter sa stabilité.

Du point de vue expérimental l'intégration des signaux du spectre de RMN-<sup>1</sup>H dans D6-DMSO du complexe PVA/β-CD [21] a permis de déterminer et sans aucun doute le rapport PVA/β-CD dans le complexe; le résultat est un complexe de stœchiométrie 1:2 (Figure 4.1). La même stœchiométrie est observable pour les autres esters de la vitamine A comme le palmitate et l'acétate [43,44].

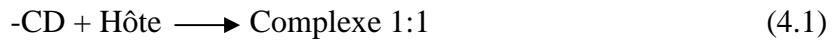
En effet une étude du complexe de β-CD avec le palmitate a été réalisée [43]. Dans cette étude deux méthodes expérimentales ont été utilisées : diagramme de solubilité de phase et spectroscopie de fluorescence. Le diagramme de solubilité montre clairement que la solubilité du palmitate augmente avec la concentration en β-CD jusqu'à atteindre un plateau (saturation de la cyclodextrine). Le spectre de fluorescence amène à la même conclusion en montrant une augmentation de l'intensité du pic du palmitate avec la concentration en β-CD. En utilisant ces méthodes les auteurs décrivent une stochiométrie 1:2 (palmitate/ β-CD) à forte concentration en β-CD et 1:1 à faible concentration.

Ce résultat est en concordance avec la taille de la cavité de la cyclodextrine ; vu qu'elle est petite, il est possible que la partie qui reste du PVA à l'extérieur de la cavité puisse être incluse dans une deuxième molécule de β-CD.



**Figure 4.1 :** Structure estimée du complexe PVA/β-CD de stœchiométrie 1:2 d'après Sandrine Weiss [21]

On peut interpréter ce résultat en posant l'hypothèse suivante: formation d'un complexe 1:1 d'après l'équation (4.1), suivi de l'addition d'une deuxième  $\beta$ -CD pour former un complexe 1:2 d'après l'équation (4.2).



Dans notre travail nous étudions théoriquement la formation et la stabilité du complexe PVA / $\beta$ -CD de stœchiométrie 1:2 à partir d'une stœchiométrie 1:1 stable, à l'aide de la méthode semi-empirique PM3 et la méthode hybride ONIOM2 (B3LYP : PM3) dans le but de déterminer la géométrie et les changements conformationnels de PVA à l'intérieur de la cavité de la  $\beta$ -CD, et afin de trouver des résultats plus précis, nous optimisons par la suite le système (complexe 1:2) avec la méthode ONIOM2 (M05-2X: PM3MM), proposé par Zhao et Thruhla [45], car la fonctionnelle M05-2X est mieux adaptée pour l'évaluation des interactions non covalentes et conduit à des résultats aussi fiables que B3LYP concernant les propriétés de l'état fondamental.

# Chapitre 4

---

Enfin, les analyses (NBO) ont été appliquées comme une puissante approche pour l'évaluation des interactions intermoléculaires entre les trois molécules (les deux  $\beta$ -CD, et le PVA).

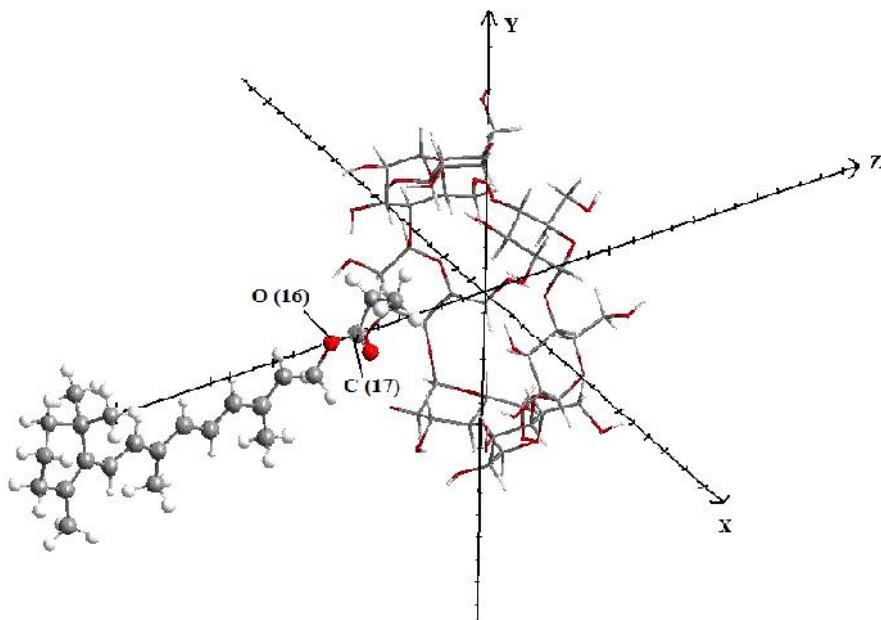
## 4.2 Processus d'inclusion:

Les calculs ont été effectués en utilisant les logiciels : MOPAC2009 [46], et Gaussian03W [47].

La structure initiale de PVA est construite avec l'aide du logiciel Hyperchem6.0 (voir chapitre 3), utilisant le champ de force Amber. La molécule de  $\beta$ -CD a été prise avec sa forme optimisée à partir du logiciel Chem-office 3D Ultra.

### 4.2.1 Construction du complexe 1:1 :

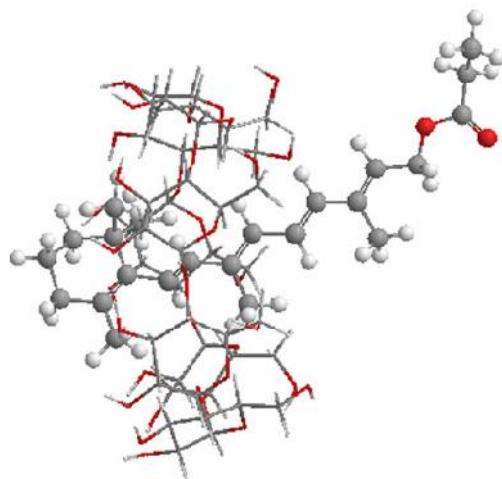
Nous commençons la construction du complexe PVA /  $\beta$ -CD de stœchiométrie 1:1 de telle sorte que les atomes d'oxygène glycosidiques du  $\beta$ -CD soient placés sur le plan XY, le centre de  $\beta$ -CD étant défini comme l'origine de la jante étroite du système de coordonnées à une distance de 6 Å qui sépare le plan équatorial où se trouve la  $\beta$ -CD de la liaison de référence C (17)-O (16) de la molécule invitée qui est placée sur l'axe Z. La molécule invitée s'approche de la cavité de la  $\beta$ -CD à partir de cette liaison de référence (Figure 4.2).



**Figure 4.2 :** Position du PVA face à la -CD avant complexation avec utilisation de la liaison O(16) –C(17) comme liaison de référence.

Le processus d'inclusion est alors achevé le long de l'axe Z avec un pas de 1 Å jusqu'à la sortie complète de la molécule invitée à environ 22 Å. À chaque étape de la translation, une rotation du PVA a été effectuée autour de l'axe Z, à intervalles de 20° partant de 0° jusqu'à 360°.

Prenant la molécule hôte complètement restreinte, les structures générées à chaque étape ont été successivement optimisées avec la méthode PM3, jusqu'à obtention du complexe le plus stable (Figure 4.3).



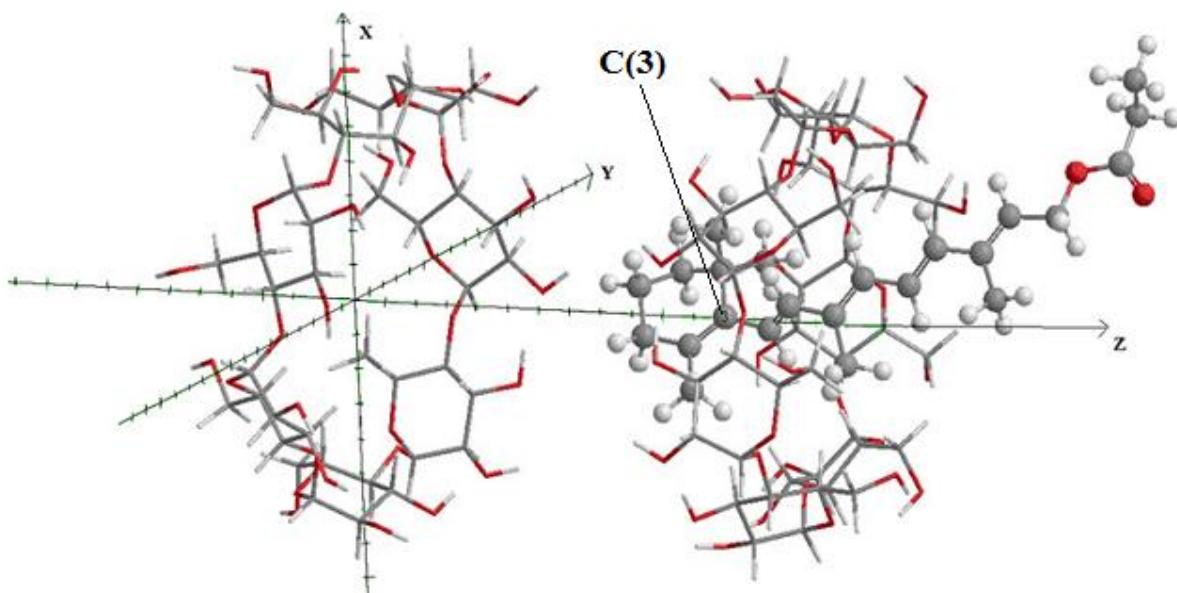
**Figure 4.3 :** Structure géométrique du complexe 1:1 après complexation et optimisation

## 4.2.2 Construction du complexe 1:2 :

La deuxième étape consiste à construire le complexe 1:2 à partir de la structure optimisée du complexe 1:1.

Une seconde molécule de  $\beta$ -CD a été mise à l'origine face au complexe de telle sorte que les côtés de l'hydroxyle secondaire des deux CDs soient en face l'un de l'autre (figure 4.4) et qui seront reliés par la suite par des liaisons hydrogènes. L'arrangement « head-head » du dimère de la CD a été choisi parce qu'il a été trouvé plus stable dans de nombreuses études [48].

Ensuite, tout le complexe PVA/ $\beta$ -CD (1:1) a été déplacé de 1 à 12 Å le long de l'axe Z par pas de 1 Å en se référant à l'atome C(3). A chaque étape le système a été optimisé avec PM3.



**Figure 4.4 :** Position du complexe 1:1 en face de la seconde  $\beta$ -CD avant complexation avec utilisation de l'atome C(3) comme atome de référence

Enfin, une fois le complexe PVA/ $\beta$ -CD (1:2) est obtenu, la molécule de PVA a été translatée et tournée à l'intérieur de la cavité sur une distance de 6 Å dans le but d'utiliser le maximum d'espace à l'intérieur du dimère.

À chaque position le système a été optimisé d'abord avec PM3 puis ONIOM2 [RB3LYP/6-31G \*: PM3].

## Chapitre 4

---

Dans le but de trouver des résultats de la méthode ONIOM encore plus précis, le haut niveau M05-2X/6-31G(d) a été effectué sur le PVA et le faible niveau PM3MM sur les  $\beta$ -CD. Les minima de l'énergie ont été déterminés en termes d'énergie de complexation ( $E_{\text{complexation}}$ ) qui a été estimée pour les deux complexes selon les relations:

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe 1:1}} - (E_{\text{opt } \beta\text{-CD}} + E_{\text{opt PVA}}) \quad (4.3)$$

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe 1:2}} - (2E_{\text{opt } \beta\text{-CD}} + E_{\text{opt PVA}}) \quad (4.4)$$

Où  $E_{\text{complex1:1}}$ ,  $E_{\text{opt } \beta\text{-CD}}$ ,  $E_{\text{opt PVA}}$  dans l'équation (4.3) désignent, respectivement, l'énergie totale du complexe 1:1, celles de la molécule hôte ( $\beta$ -CD) et de la molécule invitée (PVA). Dans l'équation (4.4),  $E_{\text{complex1:2}}$  désigne l'énergie du complexe 1:2 et les autres énergies sont définies comme précédemment [49].

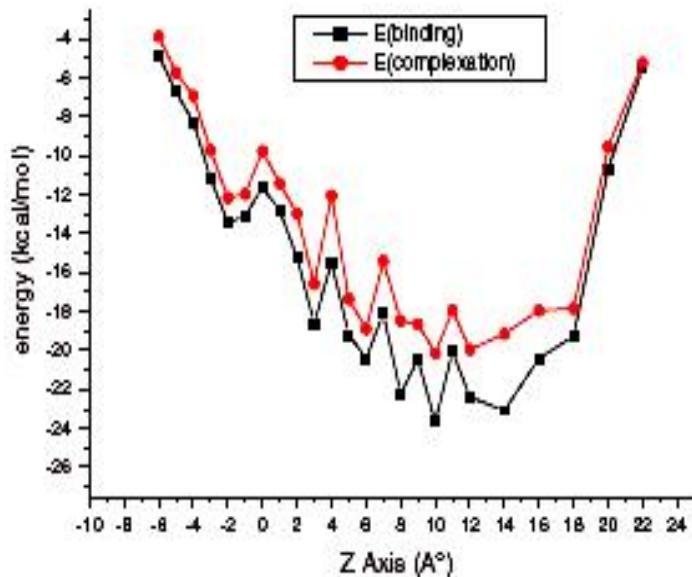
La valeur de la variation d'énergie est un indicateur des forces motrices de la complexation. L'énergie de déformation pour chaque élément, hôte et invité tout au long de la formation du complexe a été définie comme la différence d'énergie de l'élément totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe [50].

### 4.3 Résultats et discussion

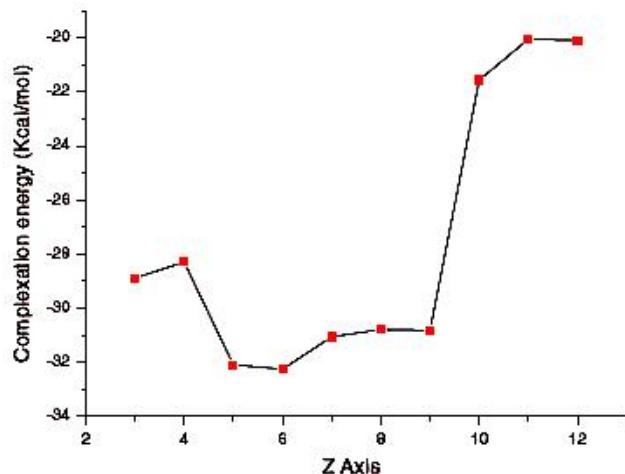
#### 4.3.1 Complexation

Nous avons commencé la complexation de stoechiométrie 1:1 (Figure 4.2) en utilisant pour l'optimisation la méthode semi-empirique PM3 qui présente un calcul hautement efficace dans le cas des complexes d'inclusion [51].

La représentation graphique de l'évolution de l'énergie (complexation des deux complexes, et binding « de liaison » dans le cas du complexe 1:1 seulement) du processus d'intégration du PVA dans la  $\beta$ -CD à différentes valeurs de Z est illustrée dans les figures 4.5 et 4.6. Les résultats obtenus indiquent que l'énergie de complexation est en accord avec l'énergie binding (énergie de liaison) dans le cas du complexe 1:1.



**Figure 4.5:** Energies binding et de complexation du complexe PVA/β-CD 1:1 à différentes positions (Z).



**Figure 4.6:** Energie de complexation du complexe PVA/β-CD 1:2 à différentes positions (Z).

Pour le complexe 1:2, nous avons seulement calculé l'énergie de complexation. Les résultats résumés dans le (tableau 4.1); (figure 4.5) montrent que le complexe 1:1 le plus stable est autour de 10 Å entre la liaison de référence C (17)-O (16) et l'origine de l'axe Z avec une énergie de complexation égale à -20,14 kcal / mol.

Et pour le complexe 1:2 (figure 4.6), l'énergie de complexation du complexe le plus stable est d'environ -32,25 kcal / mol avec une distance de 6 Å entre le carbone de référence C (3) du complexe 1:1 et la seconde β-CD. La déformation de PVA (DEF) dans le complexe 1:1 est de 1,41 kcal / mol et de 1,68 kcal / mol dans le cas du complexe 1:2.

## Chapitre 4

---

**Tableau 4.1** : Chaleur de formation, énergie binding et énergie de complexation du système avec les énergies de déformation de la molécule invitée.

Energie (kcal/mol)	Complex 1:1	Complex 1:2
$\Delta H_f$	-1550.19	-3020.59
$E_{\text{binding}}$	-23.66	-
$E_{\text{complexation}}$	-20.14	-32.25
DEF (PVA)	1.41	1.68

De plus, toutes les valeurs énergétiques après le processus de complexation sont négatives ce qui signifie que le complexe PVA /  $\beta$ -CD est thermodynamiquement stable. Malgré les valeurs proches d'énergie entre les deux complexes correspondants à la distance 5 et 6 Å entre l'atome de référence (C3) et l'origine de l'axe Z, nous avons pris comme complexe le plus optimisé celui qui est à 6 Å, dans lequel nous procérons au mouvement du PVA dans les deux cavités de  $\beta$ -CD.

### 4.3.2 Optimisation du PVA à l'intérieur de la cavité des deux $\beta$ -CD :

Afin de perfectionner davantage nos résultats, nous procérons à la translation et la rotation du PVA dans les deux cavités des deux  $\beta$ -CD qui sont totalement restreintes. Le complexe est optimisé en premier lieu par la méthode semi empirique PM3 et comme on peut le constater (tableau 4.2 et figure 4.7), l'énergie de complexation la plus basse est d'environ -36,57 kcal / mol, correspondant à une distance d'environ 1 Å séparant l'atome de référence (C3) de l'origine de l'axe Z.

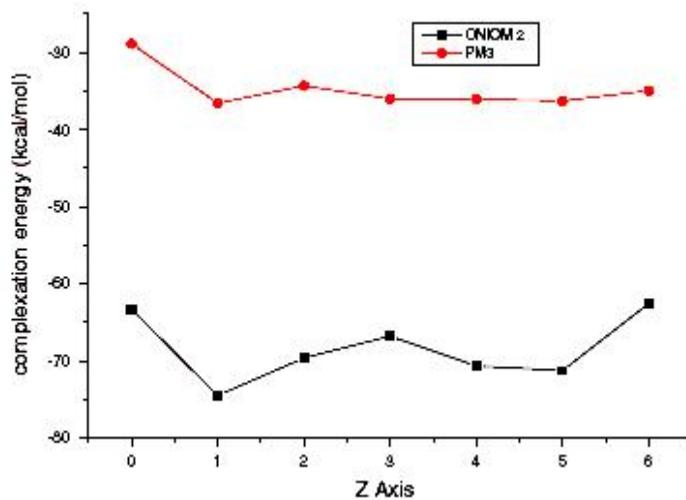
**Tableau 4.2** : Chaleur de formation, énergies ONIOM, complexation et déformation des méthodes PM3 et ONIOM du complexe 1:2

Energie (kcal/mol)	PM3	Energie (kcal/mol)	B3LYP/6-31G*
$\Delta H_f$	-3025.28	$E^{\text{ONIOM}}$	-660173.87
$E_{\text{complexation}}$	-36.578	$E_{\text{complexation}}$	-74.51
DEF (PVA)	0.66	DEF (PVA)	0.032

## Chapitre 4

---

En observant la figure 4.7 on remarque que la courbe de l'énergie de complexation présente une légère diminution dans le cas des calculs PM3 de l'ensemble du système, c'est pour cela que nous avons adopté la méthode ONIOM2 (RB3LYP 6-31G \* / RPM3) afin d'affiner davantage nos résultats et de comprendre l'interaction moléculaire entre les deux molécules hôtes et la molécule invitée. Le système a donc été divisé en deux parties; la partie la plus importante est composée de la molécule invitée (PVA) pour la couche intérieure et la partie mineure, composée de la partie restante ( $\beta$ -CD) pour la couche externe.



**Figure 4.7:** Energies de complexation et ONIOM2 du complexe PVA/  $\beta$ -CD 1:2 à différents Z.

On remarque que les courbes des énergies de complexation obtenues avec PM3 et ONIOM2 présentent le même profil (figure 4.7), et le complexe le plus stable est situé à environ 1 Å avec une énergie de complexation égale à -74,61 kcal / mol.

Afin d'étudier avec plus de précision les énergies de complexation, et surtout la liaison hydrogène et les interactions de van der Waals, nous avons appliqué le niveau haut M05-2X/6-31G (d) au PVA et le niveau bas PM3MM aux molécules cyclodextrines. L'optimisation géométrique nous a conduit à pratiquement la même structure optimisée que celle obtenue aux niveaux [B3LYP/6-31G (d): PM3].

Les résultats sont donnés dans le tableau 4.3. L'énergie de liaison étant égale à -31,14 kcal / mol (contre -30,75 kcal / mol dans le cas de M05-2X: PM3MM).

## Chapitre 4

Tableau 4.3: Energie de liaison (binding) du complexe PVA/β CD (1:2) en kcal/mol

Méthode	Complexe	PVA	deux CD	Energie de liaison
<b>B3LYP 6-31G(d): PM3</b>	<b>-660163.885</b>	<b>-657204.595</b>	<b>-2928.07855787</b>	<b>-31.22</b>
<b>M05-2X 6-31G(d): PM3MM</b>	<b>-660069.760</b>	<b>-657111.097</b>	<b>-2928.06958462</b>	<b>-30.59</b>

La (figure 4.8) présente la structure optimisée obtenue avec la méthode ONIOM2 [M05-2X/6-3G (d): PM3MM].

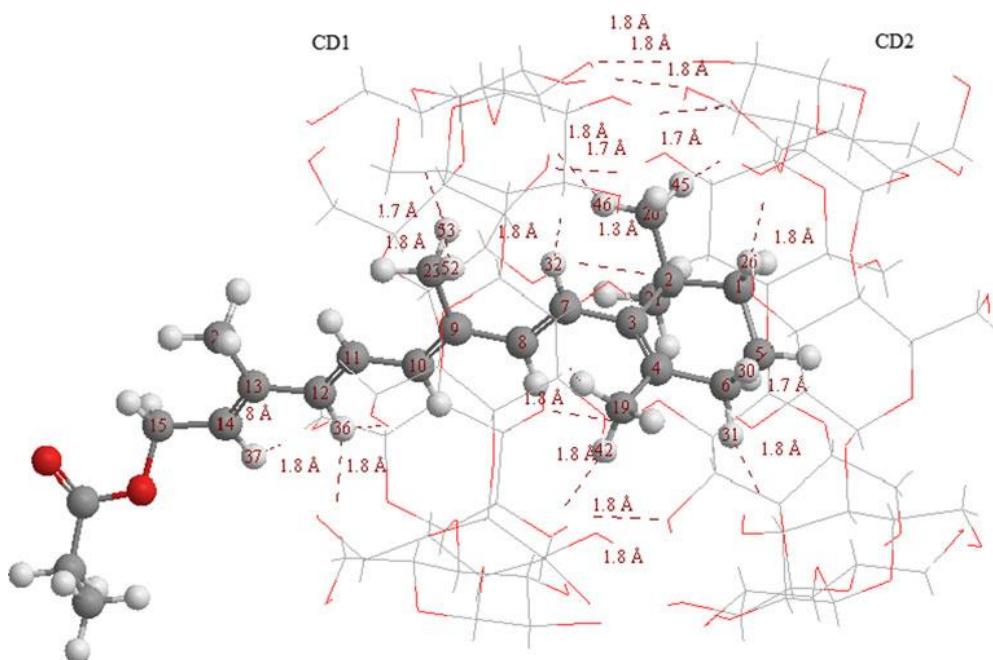


Figure 4.8 : Structure de la plus basse énergie du complexe PVA/ -CD (1:2)

Comme nous pouvons le voir, la cavité de la CD2 abrite une partie du cyclohexène de la molécule de PVA de telle façon à garder les trois groupes méthyle de PVA,  $\text{H}_3\text{C}_{19}$ ,  $\text{H}_3\text{C}_{20}$  et  $\text{H}_3\text{C}_{21}$  dans l'espace entre les cavités des deux molécules de cyclodextrine. Cependant, la chaîne hydrocarbonée de la molécule de PVA est linéairement alignée avec la cavité du canal de la CD1.

## Chapitre 4

---

Comme la taille de la molécule PVA est plus grande que la profondeur de la cavité - CD le groupe polaire est maintenu à l'extérieur hydrophile en dehors de la cavité, sans établir aucune interaction avec les molécules de CD.

### 4.3.3 Analyse NBO

Le transfert de charges entre les molécules hôtes et la molécule invitée a été étudié à partir du programme NBO 3.1 implanté dans le logiciel Gaussian 03W, utilisant les deux méthodes B3LYP/6-31G(d) et M05-2X/6-31G(d) dans le but de comprendre les interactions du second ordre entre les orbitales occupées et vacantes d'un sous système à un autre et qui présente la mesure de la délocalisation intermoléculaire.

#### (a) Liaisons hydrogènes:

Les valeurs de  $E_{\text{H}}$  (2) qui représentent la stabilisation des énergies de liaison hydrogène du complexe PVA/BCD, sont rapportées dans le tableau 4.4.

Les interactions à courte portée observées dans le complexe sont illustrées dans la figure 4.8. liaison-H (entre les deux molécules de CD) et de type van der Waals (entre PVA et les molécules CD) sont représentées avec des lignes en pointillés noir.

L'analyse NBO de la structure a montré qu'il n'y a pas d'interactions de type liaisons hydrogènes entre la molécule de PVA et les deux CD et sont seulement établies entre les deux molécules CD.

## Chapitre 4

---

**Tableau 4.4 :** L'énergie E(2) des interactions de la liaison hydrogène en kcal/mol.

CD1 ACCEPTEUR ET CD2 DONNEUR		B3LYP/6.31G(D)	M05-2X6.31G(D)	$\Delta$
LP (O 103)	$\sigma^*$ O279-H351	2.28	2.50	0.22
LP (O 108)	$\sigma^*$ O274-H348	1.79	1.98	0.19
LP (O 113)	$\sigma^*$ O269-H345	1.85	2.08	0.23
LP (O 118)	$\sigma^*$ O264-H342	1.66	1.65	0.01
LP (O 123)	$\sigma^*$ O259-H339	1.55	1.51	0.04
LP (O 128)	$\sigma^*$ O254-H339	1.57	1.52	0.05
LP (O 133)	$\sigma^*$ O245-H333	1.74	1.69	0.05
CD2 ACCEPTEUR ET CD1 DONNEUR				
LP (O 250)	$\sigma^*$ O132-H204	1.40	1.35	0.05
LP (O 255)	$\sigma^*$ O127-H201	1.63	1.60	0.03
LP (O 260)	$\sigma^*$ O177-H195	1.57	1.51	0.06
LP (O 265)	$\sigma^*$ O264-H342	1.67	1.62	0.05
LP (O 270)	$\sigma^*$ O112-H192	1.51	1.45	0.06
LP (O 280)	$\sigma^*$ O102-H186	1.06	1.18	0.12

Ainsi, comme on peut le voir les énergies d'interaction varient entre 1 et 2.5 kcal / mol, ces valeurs sont typiques pour la liaison hydrogène commune pour laquelle les énergies varient entre 1 et 5 kcal / mol.

On remarque également que la différence d'énergie calculée avec les deux méthodes B3LYP/6.31G (d) et M05-2X/6- 31G (d) est très faible et ne dépasse pas 0,23 kcal / mol. La liaison hydrogène est ici définie comme une interaction O-H ... O dans laquelle la distance H ... O est inférieure ou égale à 3,0 Å et l'angle O... H... O est plus grand que 145°.

### (b) Interactions de type van der Waals :

Les énergies qui correspondent aux interactions de van der Waals sont assez petites mais l'effet cumulatif de cette faible liaison peut être énorme. Habituellement, les valeurs sont comprises entre 0,5 et 1 kcal / mol par paire d'atomes.

Dans notre cas, notre complexe est formé d'un grand nombre d'atomes de PVA et CD, et l'interaction entre les deux molécules est de type van der Waals. Ainsi, les atomes d'hydrogène vinylique (H32), (H36) et (H37) sont en contact de type van der Waals avec les atomes d'hydrogène des liaisons C-H de la molécule -CD1.

En plus de ces interactions à courte portée, deux atomes d'hydrogène (H52, H53) du groupe H3 (C23) et l'atome d'hydrogène (H46) du groupe H3 (C20) et un atome d'hydrogène (H42) du groupe H3 (C19) de la molécule PVA interagissent aussi par interaction van der Waals avec certaines liaisons C-H de la molécule CD1.

Quant aux atomes d'hydrogènes des liaisons C-H de la molécule -CD2, ils sont en interactions de van der Waals avec:

- (i) le second atome d'hydrogène (H45) du groupe H3 (C20),
- (ii) l'atome d'hydrogène (H26) du groupe H2 (C1) du cyclohexène,
- (iii) les atomes d'hydrogène H (30) et (H31) du groupe H2 (C6) du cyclohexène.

Les valeurs obtenues pour les interactions de van der Waals avec les deux méthodes B3LYP/6-31G(d) et M05-2X/6-31G(d) varient entre 1 et 3,8 kcal/mol qu'on peut considérer comme des valeurs négligeables.

Malgré cela, on peut fournir avec assurance des informations quantitatives significatives sur ces interactions. Ainsi, sur la base des valeurs de E(2) des énergies de stabilisation (tableaux 4.5 et 4.6), qui montrent que dans presque tous les cas, les liaisons C-H de la molécule PVA jouent le rôle de donneur, et les deux molécules CD agissent comme accepteur dans leur interaction mutuelle (à l'exception de l'interaction n° 10 où E(2) de [ C-H du PVA \* C-H du CD1] est supérieure à celle de [ C-H du CD1 \* C-H du PVA]).

## Chapitre 4

---

**Tableau 4.5 :** Energie E(2) des interactions van der Waals entre PVA et CD1 en kcal/mol.

N°	CD1 DONNEUR ET PVA ACCEPTEUR		B3LYP/6.31G(D)	M05-2X/6.31G(D)
1	$\sigma$ C62-H139 $\sigma$ H42-C19	$\sigma^*$ H42-C19 $\sigma^*$ C62-H139	1.65 3.10	1.63 3.15
2	$\sigma$ C68-H146 $\sigma$ H44-C19	$\sigma^*$ H44-C19 $\sigma^*$ C68-H146	1.52 2.91	1.52 2.97
3	$\sigma$ C74-H153 $\sigma$ H32-C7	$\sigma^*$ H32-C7 $\sigma^*$ C74-H153	2.23 2.34	2.27 2.32
4	$\sigma$ C76-H155 $\sigma$ H52-C23	$\sigma^*$ H52-C23 $\sigma^*$ C76-H155	1.08 2.66	1.09 2.71
5	$\sigma$ C80-H160 $\sigma$ H46-C20	$\sigma^*$ H46-C20 $\sigma^*$ C80-H160	2.21 2.84	2.20 2.89
6	$\sigma$ C82-H162 $\sigma$ H53-C23	$\sigma^*$ H53-C23 $\sigma^*$ C82-H162	2.19 2.66	2.20 2.91
7	$\sigma$ C94-H176 $\sigma$ H36-C12	$\sigma^*$ H36-C12 $\sigma^*$ C94-H176	1.55 1.95	1.58 2.17
8	$\sigma$ C95-H178 $\sigma$ H37-C14	$\sigma^*$ H37-C14 $\sigma^*$ C95-H178	1.50 2.11	1.54 2.12
9	$\sigma$ C101-H184 $\sigma$ H36-C12	$\sigma^*$ H36-C12 $\sigma^*$ C101-H184	1.90 2.15	2.00 1.97

**Tableau 4.6 :** Energie E(2) des interactions van der Waals entre PVA et CD2 en kcal/mol.

N°	CD2 PROTON ACCEPTEUR ET PVA DONNEUR		B3LYP/6.31G(D)	M05-2X/6.31G(D)
10	$\sigma$ C227-H307 $\sigma$ H45-C20	$\sigma^*$ H45-C20 $\sigma^*$ C227-H307	2.65 2.40	2.65 2.47
11	$\sigma$ C233-H146 $\sigma$ H26-C1	$\sigma^*$ H26-C1 $\sigma^*$ C233-H146	1.99 2.92	1.98 2.99
12	$\sigma$ C239-H314 $\sigma$ H30-C6	$\sigma^*$ H30-C6 $\sigma^*$ C239-H314	3.21 3.76	3.18 3.79
13	$\sigma$ C245-H328 $\sigma$ H31-C6	$\sigma^*$ H31-C6 $\sigma^*$ C245-H328	2.00 3.14	1.98 3.18

## 4.4 Conclusion

Selon les résultats obtenus à partir des calculs NBO nous pouvons conclure que les forces essentiellement impliquées au cours du processus de formation du complexe d'inclusion sont les suivantes: liaisons hydrogènes entre les deux molécules de  $\alpha$ -CD et interactions de type van der Waals entre les atomes de PVA et les deux molécules cyclodextrines.

## *Conclusion générale*

## Conclusion générale

---

Cette étude met en évidence le phénomène d'inclusion du propionate de vitamine A dans les deux cyclodextrines naturelles alpha et bêta cyclodextrines, basée sur des résultats expérimentaux qui montrent une inclusion de stoechiométrie 1 :1 pour  $\alpha$ -CD et 1 :2 pour  $\beta$ -CD.

Nous avons procédé à l'étude de la complexation en utilisant la mécanique moléculaire par la méthode statistique de Monte-Carlo et la dynamique moléculaire en ce qui concerne le premier complexe qui est  $\alpha$ -CD 1 :1.

Ensuite la formation du complexe PVA/ $\beta$ -CD de stoechiométrie 1 :2 utilisant la mécanique quantique par l'utilisation des méthodes semi-empiriques (PM3 et PM3MM) et la DFT.

Les résultats obtenus nous ont montré ce qui suit :

Dans le cas du complexe 1:1, l'orientation la plus favorable en méthode Monte-Carlo est celle de l'orientation tête.

L'énergie de complexation en dynamique moléculaire est estimée à -33.47 Kcal/mol. On remarque aussi que l'orientation tête traitée par dynamique moléculaire, est plus stable que celle traitée par la méthode de Monte-carlo.

Dans le cas du complexe 1:2, les résultats suggèrent que la stabilité du complexe est due à des liaisons hydrogène entre les deux cyclodextrines, et l'étude en utilisant l'analyse NBO montrent également que l'interaction de van der Waals constitue une force motrice majeure dans la complexation de PVA dans les deux cavités de la  $\beta$ -CD. Par ailleurs, les deux méthodes [M05-2X/6-31G \*: PM3MM] et [B3LYP/6-31G \*: PM3] ONIOM2 donnent presque les mêmes résultats qui sont en accord avec les données expérimentales.

L'effet de solvant qui n'est pas considéré dans cette étude joue probablement un rôle important dans la complexation entre PVA et cyclodextrines naturelles ou modifiées. Néanmoins, le présent travail représente un résultat préliminaire qui donne une idée du processus d'inclusion de PVA dans les CD.

## Conclusion générale

---

En perspective, nous aurons à étudier l'effet de solvant sur l'inclusion et la formation des complexes avec une méthode appropriée, utilisant une cyclodextrine naturelle ou modifiée.

## *Références bibliographiques*

## Références bibliographiques

---

- [1] Rigny P., "La chimie supramoléculaire et ses formes modernes". *L'actualité chimique*, Janvier-Février **2011**, 348-349.
- [2] Schrödinger E. "An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules", *physical Review*. **1926**, 28, 1049-1070.
- [3] Hohenberg P.; Kohn W. "Inhomogeneous Electron Gas". *Physical Review B*, **1964**, 136, 864-871.
- [4] Kohn W.; Sham J. L. "Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects". *Physical Review A*, **1965**, 140, 1133-1138.
- [5] Vosko S. J.; Wilk L.; Nusair, M. "Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis". *Canadian journal of physics*, **1980**, 58, 1200-1211.
- [6] Lee C.; Yang W.; Parr, R. G. "Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density". *Physical Review B*, **1988**, 37, 785-789.
- [7] Perdew J. P. "Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas". *Physical Review, B* **1986**, 33, 8822-8824.
- [8] Becke A. D. "A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories", *the journal of Chemical Physics*. **1993**, 98, 1372-1377.
- [9] Zhao Y.; Gonzalez-Garcia N.; Truhlar D. G. "Benchmark database of barrier heights for heavy atom transfer, nucleophilic substitution, association, and unimolecular reactions and its use to test theoretical methods", *the Journal of Physical Chemistry A* **2005**, 109, 2012-2018.
- [10] Zhao Y.; Schultz N. E.; Truhlar D. G., "Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions", *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, 2, 364-382.
- [11] Mulliken R.S., "Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. I", *J. Chem. Phys.*, **1955**, 23, 1833-1840.
- [12] Hehre W. J.; Lathan W. A.; Ditchfield R.; Newton M. D.; Pople J. A. "Gaussian 70 Quantum Chemistry Program Exchange". Program No. 237, **1970**.
- [13] Rivail J.L., *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, CNRS Editions, **1998**.
- [14] Dewar M.J.S., Zoebisch E.G., Healy E.F., Stewart J.J.P. "The development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AMI: a new general purpose quantum mechanical molecular model". *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 3902-3909.
- [15] Stewart J.J.P. "Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method". *J. Comput. Chem.*, **1989**, 10, 209-220.

## Références bibliographiques

---

- [16] Young D.C., *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*, Ed. Wiley-Interscience, **2001**.
- [17] Svensson M.; Humbel S; Froese R. D. J.; Matsubara T.; Sieber S.; Morokuma K., *J. "ONIOM: A Multilayered Integrated MO + MM Method for Geometry Optimizations and Single Point Energy Predictions. A Test for Diels-Alder Reactions and Pt(P(*t*-Bu)<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + H<sub>2</sub> Oxidative Addition,"*. *Phys. Chem.* **1996**, 100, 19357-19363.
- [18] Lewis G. "The Atom and the Molecule". *J. Am. Chem. Soc.*, **1916**, 38, 762-785.
- [19] Pauling L. "The nature of the chemical bond. Application of results obtained from the quantum mechanics and from a theory of paramagnetic susceptibility to the structure of molecules" *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, 53, 1367-1400
- [20] Miehlich B.; Savin A., Stoll H.; Preuss H. "Results obtained with the correlation energy density functionals of becke and Lee, Yang and Parr". *Chem. Phys. Lett.* 1989, 157, 200-206.
- [21] Weisse, S., *Thèse de doctorat. Complexes cyclodextrines / ester de vitamine A: stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée*. Université de Paris XI, **2002**.
- [22] Lehninger A. L.; Nelson D. C. & Cox, M. M. *Principles of biochemistry*, Ed. Flammarion Médecine Science, Paris. **1994**.
- [23] Sarama R.; Wehmeie, T.; Sevenants M. R; Sanders M. A. "Stable vitamin A encapsuled". *United States patent N° 5,648, 091*, **1997**.
- [24] Villiers A. "Sur la fermentation de la fécale par action du ferment butyrique". *Comptes Rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*. **1891**, 112, 536-539.
- [25] Freudenberg K.; Blomqvist G.; Ewald L.; Soff K. "Hydrolyse und Acetolyse der Stärke und der Schardinger-Dextrine". *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, 69, 1258-1266.
- [26] Freudenberg K.; Cramer F. "Die Konstitution der Schardinger-Dextrine  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ ". *Z. Naturforsch* **1948**, 3b, 464-474.
- [27] Szejli J. "Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry". *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1743-1753.
- [28] Szejli J. "Past, present, and future of cyclodextrin research" *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1825-1845.
- [29] Crini G.; Morcellet M.; Morin N. "Quelques applications des complexes d'inclusion cyclodextrine/substrat" *L'actualité chimique*, Novembre **2001**, 18-25.
- [30] Martin del Valle E.M. "Cyclodextrins and their uses: a review". *Proc. Biochem.* **2004**, 39, 1033-1046.

## Références bibliographiques

---

- [31] Pringsheim H., *A Comprehensive Survey of Starch Chemistry*, Ed. Chemical Catalogue Co, R. Walton, New York, **1928**.
- [32] Pringsheim H., *Chemistry of the Saccharides*, Ed. McGraw-Hill, New York, **1932**.
- [33] Freudenberg K.; Cramer F.; Plieninger H., "Inclusion compounds of physiologically active organic compounds". *Germany Patent N° 5,895,769*, **1953**.
- [34] French D. "The Schardinger dextrins". *Adv. Carbohydr. Chem.* **1957**, 12, 189-260.
- [35] Loftsson T.; Másson M.; Brewster M. E., "Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes". *J. Pharm. Sci.* **2004**, 93, 1091-1099.
- [36] Connors KA., "The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution" *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1325-1357.
- [37] Barillaro V.; Dive G., Bertholet P.; Evrard B.; Delattre L.; Ziémont E.; Piel G. "Theoretical and experimental investigations on miconazole/cyclodextrin/acid complexes: molecular modeling studies". *Int. J. Pharm.*, **2007**, 342, 152-160.
- [38] Liu L.; Guo Q.X. "The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrins". *J. Incl. Phenom.* **2002**, 42, 1-14.
- [39] Szente L., *Analytical methods for cyclodextrins, cyclodextrin derivatives, and cyclodextrin complexes*. In: Szejtli J; Osa T, editors. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*. New York: Elsevier Science Ltd., **1996**, 3, 253-278.
- [40] Cancès E.; Le Bris C.; Maday Y. *Méthodes Mathématiques en Chimie Quantique. Une Introduction*. Ed. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K, **2006**
- [41] Hariharan P.C.; Pople, J.A. "The Influence of Polarization Functions on Molecular Orbital Hydrogenation Energies". *Theor. Chim. Acta*, **1973**, 28, 213-222.
- [42] Loveday S.M.; Singh H. "Recent advances in technologies for vitamin A protection in foods". *Trends in food science & technology*, **2008**, 19, 657-668.
- [43] Palmieri G.F.; Wehrlé P.; Duportail G.; Stamm A. "Inclusion complexation of vitamin A palmitate with -cyclodextrin in aqueous solution". *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **1992**, 18(19), 2117-2121
- [44] Munoz-Botella S.; Martí'n, M.A.; Del Castillo B.; Lerner, D.A.; Menendez, J.C. "Differentiating geometrical isomers of retinoids and controlling their photo-isomerization by complexation with cyclodextrins". *Analytica Chimica Acta*, **2002**, 468, 161-170.
- [45] Zhao Y., Truhlar D.G. "A density functional that accounts for medium-range correlation energies in organic chemistry". *Org. Lett.* **2006**, 8, 5753-5755.

## Références bibliographiques

---

- [46] Stewart J.J.P., MOPAC2009, *Stewart Computational Chemistry*. Colorado Springs, CO, USA. <http://OpenMOPAC.net>, **2008**.
- [47] Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A.Jr., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A., *Gaussian 03, Revision E.01.*, **2009** Gaussian Inc, Pittsburgh P.A.
- [48] Bonnet P., *Thèse de doctorat en cotutelle. Etude par modélisation moléculaire de dimères de cyclodextrines et de leurs complexes d'inclusion*. Université d'Orléans, Universitat Autònoma de Barcelona, **2001**.
- [49] Barbiric D.J.; de Rossi R.H.; Castro E.A., "Inclusion complexes of 1 : 2 stoichiometry between azobenzenes and cyclodextrins: a molecular mechanics study". *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2001**, 537, 235-243.
- [50] Matei I.; Nicolae A.; Hillebrand M. "Fluorimetric and Molecular Mechanics Study of the Inclusion Complex of 2-Quinoxalinyl-Phenoxythiin with  $\beta$ -Cyclodextrin". *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2007**, 57, 597–601.
- [51] Attoui Yahia O.; Khatmi D.E. "Theoretical study of the inclusion processes of Venlafaxine with  $\beta$ -cyclodextrin". *J Mol. Struct. (Theochem)* **2009**, 912, 38–43.

## *Annexe*

# Computational studies of 1:2 complex between retinol propionate and $\beta$ cyclodextrin

Nassima Mallem · Djameleddine Khatmi ·  
Salaheddine Azzouz · Soraya Benghodbane ·  
Ouassila Attoui Yahia

Received: 4 June 2011 / Accepted: 25 September 2011 / Published online: 6 November 2011  
© Springer Science+Business Media B.V. 2011

**Abstract** [M05-2X/6-31G\*:PM3MM] and [B3LYP/6-31G\*:PM3] ONIOM2 methods have been used to investigate the vitamin A propionate/ $\beta$  cyclodextrin complex with 1:2 stoichiometry. Both methods give almost the same lowest energy minimum. The minimum energy structure of the complex is found in good agreement with experimental data. In this configuration, the major structure of propionate of vitamin A (PVA) is embedded inside the two cavities of  $\beta$ CD while the propionate group is kept outside. However, the three methyl groups of PVA are positioned in the free space between both  $\beta$ CD molecules. The driving forces for complexation are dominated by Van der Waals interactions between PVA and the  $\beta$ CD molecules assisted with multiple hydrogen bond interactions between the two cyclodextrin molecules. These interactions were investigated using the natural bond orbital approach.

**Keywords** Inclusion complexes · PVA · Cyclodextrin · PM3 · Host–guest interactions · ONIOM · NBO

## Introduction

‘Vitamin A’ refers to a group of polyunsaturated hydrocarbons with important nutritional roles in humans, the

main compounds in this group are the retinoids, which are chemical derivatives of retinol, and provitamin A carotenoids [1].

In the therapeutic field, the efficiency of a drug depends in part on its physical properties, among these, two should be very good, aqueous solubility and chemical stability, when a molecule does not fit these criteria, its use becomes more complicated what leads to reduce its applications. Pure vitamin A, which corresponds to retinol, is too unstable to allow for routine use in laboratory scale, thus, it is much more common to use one of its esters, whose activity is near [2].

Propionate of vitamin A (PVA) (Fig. 1-b) was chosen among several esters of vitamin A on the basis of a preliminary study of its inclusion into CDs. PVA is a highly unstable and poorly water soluble molecule which has a real interest in therapeutic.

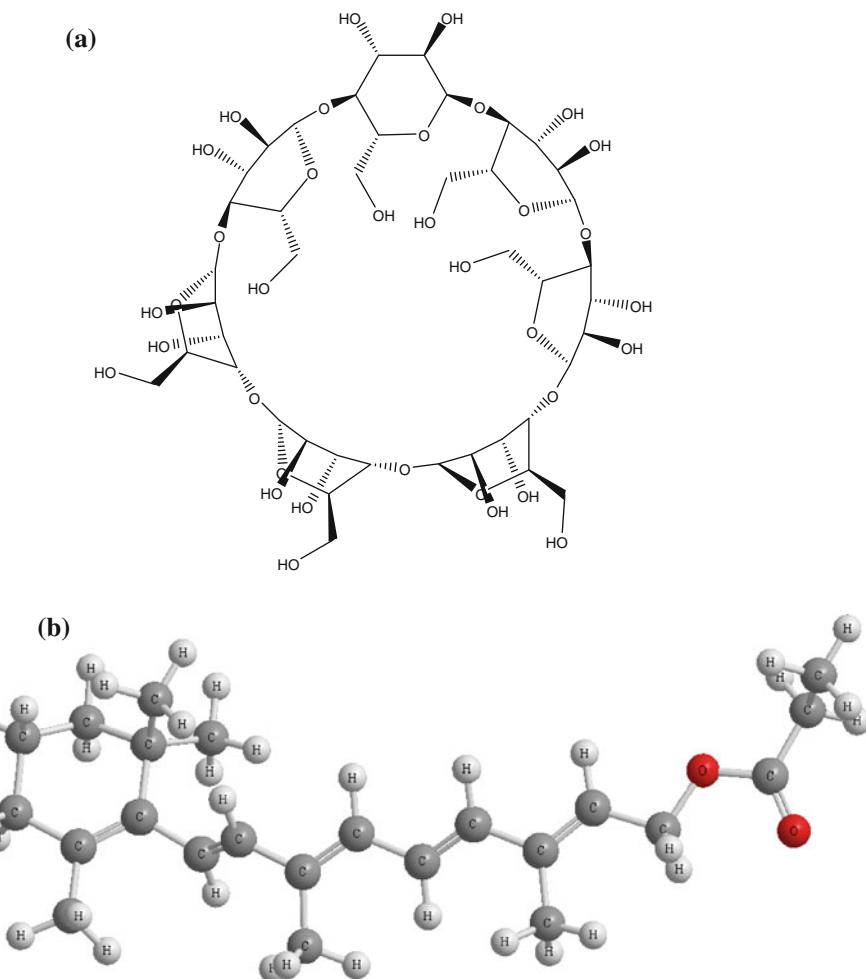
Cyclodextrins are natural cyclic oligosaccharides that were discovered >100 years ago [3], they have a hydrophilic outer surface and a lipophilic central cavity. They consist of ( $\alpha$ -1, 4)-linked  $\alpha$ -D-glucopyranose units with a lipophilic central cavity. Due to the chair formation of the glucopyranose units, cyclodextrin molecules are shaped like cones with secondary hydroxy groups extending from the wider edge and the primary groups from the narrow edge (Fig. 1-a). This gives cyclodextrin molecules a hydrophilic outer surface, whereas the lipophilicity of their central cavity is comparable to an aqueous ethanolic solution [4]. This allows the formation of the inclusion complex by admitting inside the cavity one or more invited molecules without to establish of covalent bond [5]. The most common natural cyclodextrins consist of six ( $\alpha$ -cyclodextrin), seven ( $\beta$ -cyclodextrin) and eight ( $\gamma$ -cyclodextrin) glucopyranose units. Although the natural cyclodextrins and their complexes are hydrophilic, their

N. Mallem (✉) · S. Benghodbane · O. A. Yahia  
Department of Chemistry, Faculty of Science, Badji-Mokhtar  
University, BP. 12, Annaba, Algeria  
e-mail: mallemazz@gmail.com

D. Khatmi  
Department of Chemistry, Faculty of Science,  
Guelma’s University, Guelma, Algeria

S. Azzouz  
Faculty of Engineering Science, LR3MI, Badji-Mokhtar  
University, BP. 12, Annaba, Algeria

**Fig. 1** **a** The scratch of  $\beta$ CD.  
**b** Structure of PVA ( $C_{23}H_{34}O_2$ )



aqueous solubility is rather limited, especially that of  $\beta$ -cyclodextrin [6].

The stoichiometry of complexation is verified through Job's plots or nuclear magnetic resonance (NMR) studies, but these are typically performed in dilute solutions in contrast with phase-solubility studies which are based on investigations of saturated drug solutions. Theoretical computer modelling can also be used to assess steric interaction of complexation and have been used to predict the nature of drug–cyclodextrin interaction in either vacuum or ideal solutions [7].

Integration of the signals of the  $^1H$ -NMR spectrum in D6-DMSO of PVA/ $\beta$ CD complex allowed determining easily and without any doubt the PVA/ $\beta$ CD ratio in the complex, the results are: 1:2 complex for PVA/ $\beta$ CD [2]. This 1:2 stoichiometry has already been reported for other vitamin A esters such as palmitate and acetate [8, 9].

These results are in adequacy with the size of the cavities of the CDs: since the  $\beta$ CD is smaller it is possible that the part of the PVA molecule that remains outside the cavity can be included in a second  $\beta$ CD molecule [2].

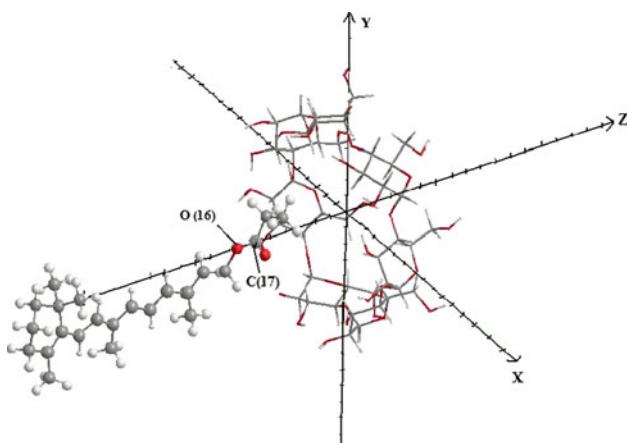
In this paper we study theoretically the stability of PVA/ $\beta$ CD complex with stoichiometry 1:2 starting from simple 1:1 associations, using PM3 semi-empirical method and hybrid method (ONIOM2) with the aim to determine its geometry and conformational changes of PVA inside the  $\beta$ CD cavity.

In order to find more accurate results we optimize the system with M05-2X:PM3MM. We used this later functional which is proposed by Zhao and Thruhla's [21] because it is well suited for non bonded interactions and leads to results which as reliable as B3LYP's regarding the ground state properties. This functional was assisted with PM3 with MM corrections.

Finally the natural bond orbital analyses (NBO) were applied as a powerful approach for the evaluation of the intermolecular interactions between the three molecules.

### Computational method

The calculations were carried out using MOPAC2009 [10], and the Gaussian 03 quantum mechanical package [11].



**Fig. 2** Position of PVA in front of  $\beta$ -CD before complexation with using bond O(16)–C(17) as reference bond

The initial structure of PVA is constructed with the help of Hyperchem (release 6.0, Hypercube, Inc) using Amber force field.  $\beta$ CD was taken with its optimization form from Chem-office 3D ultra (version 6.0, Cambridge software).

We start the construction of 1:1 stoichiometry complex of PVA/ $\beta$ CD such as the glycosidic oxygen atom of  $\beta$ CD were placed onto the XY plane, the center of  $\beta$ CD was defined as the origin of the coordinate system narrow rim at a distance of 6 Å which separates the  $\beta$ CD equatorial plane and the reference bond C(17)–O(16) of the guest molecule which is placed on the Z axis and was allowed to approach the  $\beta$ CD cavity from the reference bond (Fig. 2).

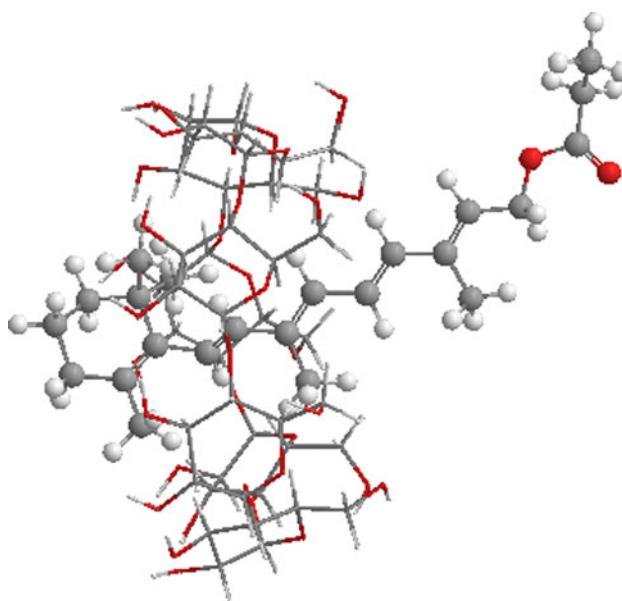
The inclusion process is then achieved along the Z axis until the molecule exit the cavity at  $\sim$  22 Å with a step of 1 Å. At every step of translation, the PVA was rotated around the Z axis at 20° intervals from 0 to 360°.

Taking the host molecule completely restricted, the generated structures at each step were successively optimized with MM2 and PM3 methods. (Fig. 3).

Secondly, starting the energy minimum structure of the PVA: $\beta$ CD (1:1) complex obtained in the first step, a second  $\beta$ CD molecule was placed on the origin facing the complex in which we have the secondary hydroxyl side of the two CD is facing each other and will be connected by hydrogen bonds to create barrel-like cavity (Fig. 4). The arrangement head–head CD dimer was chosen because it was found more stable in numerous studies.

Then, the full PVA: $\beta$ CD (1:1) complex was moved by step along the Z-axis by referring to the C3 atom, from 1 to 12 Å by 1 Å. At each step the system was optimized with PM3.

Finally, once the PVA- $\beta$ CD (1:2) complex was obtained and in order to explore the maximum space inside the cavity  $\beta$ CD dimer for finding an even more stable structure, the PVA molecule was translated and rotated inside the cavity on a distance around 6 Å. At each position the



**Fig. 3** Geometrical structure of complex1:1 after complexation and optimization at PM3

system was optimized firstly with PM3 and ONIOM2 [RB3LYP/6-31G\*:PM3] methods. In order to find more accurate results in ONIOM method the high level M05-2X/6-31G\* was carried out on PVA and the low level PM3MM on  $\beta$ CD.

The energy minima was determined in terms of complexation energy ( $E_{\text{complexation}}$ ) who was estimated for both complexes according to the relations:

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex1:1}} - (E_{\text{opt}\beta\text{CD}} + E_{\text{optPVA}}) \quad (1)$$

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex1:2}} - (2E_{\text{opt}\beta\text{CD}} + E_{\text{optPVA}}) \quad (2)$$

Where  $E_{\text{complex 1:1}}$ ,  $E_{\text{opt } \beta\text{CD}}$ ,  $E_{\text{opt PVA}}$  in Eq. 1 denote, respectively, the total energy of the 1:1 complex, the free host molecule ( $\beta$ CD) and the free guest molecule (PVA). In Eq. 2  $E_{\text{complex 1:2}}$  denotes the energy of 1:2 complex and the others are as above [12]. The magnitude of the energy change would be an indicator of the driving forces towards complexation.

The deformation energy for each component, host and guest throughout the formation of the complex was defined as the difference in the energy of the totally optimized component compared to its energy in the complex [13].

$$DEF(\text{component}) = E(\text{component})_{\text{sp}}^{\text{opt}} - E(\text{component})_{\text{opt}} \quad (3)$$

The ONIOM method which means “Our own N-layer Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics” is a hybrid computational method that allows different levels of theory to be applied to different parts of a molecular system. Thus, in the two-layered ONIOM method, the molecular system under-study is divided into an inner and

outer layer, the inner layer consists of the most critical elements of the system, and the rest of the system comprises the outer layer [14].

In the terminology of Morokuma and co-workers [15, 16] the full system is called “real” and is treated with a low level of theory. The inner layer is termed “model” and is treated with both the low and the high level of theory. The total ONIOM energy  $E^{\text{ONIOM}}$  is then given by the equation below:

$$E^{\text{ONIOM}} = E(\text{high, model}) + E(\text{low, real}) - E(\text{low, model}) \quad (4)$$

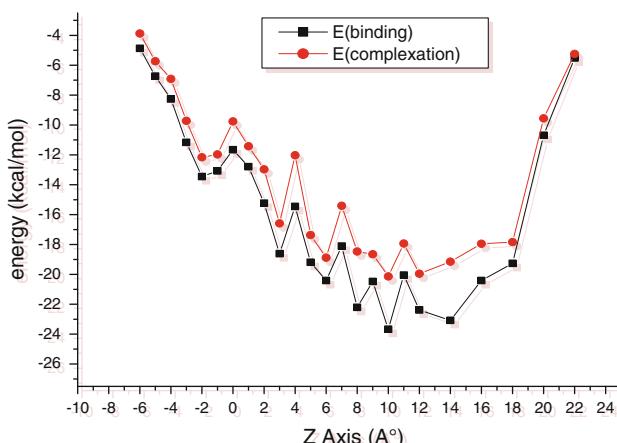
Where  $E$  (high, model) is the energy of the inner layer (PVA) at the high level of theory,  $E$  (low, real) is the energy of the entire system at the low level of theory (the complex), and  $E$  (low, model) is the energy of the model system (outer layer: 2 $\beta$ -CD) at the low level of theory.

Charge transfers between host and guest molecules have been studied using the NBO 3.1 program as implemented in the Gaussian 03 W package, calculated with both B3LYP/6-31G(d) and M05-2X/6-31G(d) methods in order to understand various second-order interactions between the filled orbitals of one subsystem and vacant orbitals of another subsystem, which is a measure of the intermolecular delocalization or hyper conjugation.

## Results and discussion

### Complexation

We have started our complexation from stoichiometry 1:1 (Fig. 2) using for optimization the semi-empirical method PM3 which is highly computational efficiency for the inclusion complexes [5].



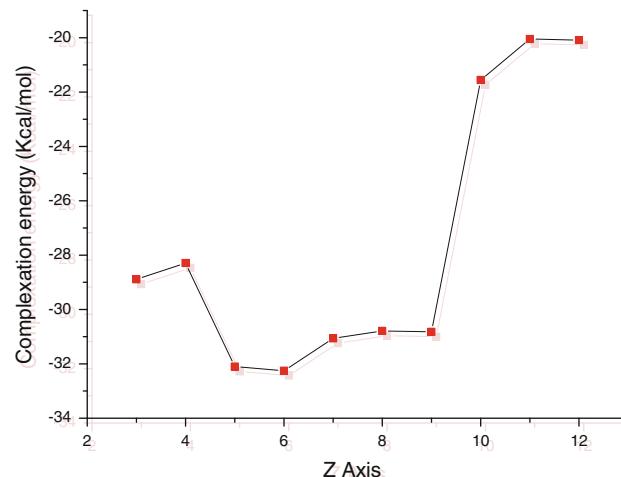
**Scheme 1** Binding and complexation energies of complex PVA/βCD 1:1 at different positions

The graphical representation of the energy changes (complexation of both complexes, and binding only in the case of 1:1 complex) involved during the inclusion passing process of PVA in  $\beta$ CD at different position Z are illustrated in Schemes 1, 2. The obtained results indicate that energy of complexation is in agreement with energy binding in the case of complex 1:1.

For complex 1:2 we have only calculate complexation energy.

The results summarized in (Table 1); (scheme 1) show that the most stable complex 1:1 is around 10 Å between C (17)-O (16) reference bond and the origin of Z axis with energy of complexation equal -20.14 kcal/mol. And for complex 1:2 the complexation energy of most stable complex is about -32.25 kcal/mol with a distance of 6 Å between the reference carbon C(3) in complex 1:1 and the second  $\beta$ CD. The deformation of PVA in complex 1:1 is 1.41 kcal/mol and in case of complex 1:2 is 1.68 kcal/mol. Also, all the energetic values upon complexation process are negative which means that the PVA/βCD complex is thermodynamically stable.

Despite the small energy difference between the two complexes corresponding at distance 5 and 6 Å between reference atom (C3) and origin of Z-axis, we take as most



**Scheme 2** Complexation energy of complex PVA/βCD 1:2 at different positions (Z)

**Table 1** Heats of formation,  $E^{\text{binding}}$ ,  $E^{\text{complexation}}$ , and DEF of PVA for complex 1:1 and 1:2

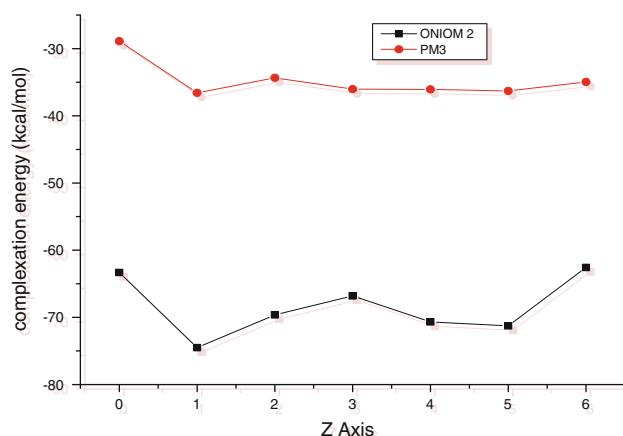
Energy (Kcal/mol)	Complex 1:1	Complex 1:2
$\Delta H_f$	-1550.19	-3020.59
$E^{\text{binding}}$	-23.66	-38.04
$E^{\text{complexation}}$	-20.14	-32.25
DEF (PVA)	1.41	1.68

optimized complex which is at 6 Å, since we will process the movement of the PVA into both cavities of the  $\beta$ CDs.

#### Optimization of PVA into cavities of the two $\beta$ CD

In order to refine our results, we proceed to the translation and the rotation of the PVA into both cavities of the two  $\beta$ CD whose are totally restricted. The methods used of optimization of complex 1:2 at every step are first PM3. As shown in (scheme 3); (Table 2), we can notice that the lowest energy of complexation is about –36.57 kcal/mol, and located around 1 Å.

But PM3 calculations present a slight decrease in the complexation energy of the whole system, therefore we adopted ONIOM2 method (RB3LYP 6-31G\*/RPM3) in order to further precision of our results and for understand molecular recognition between the host and the guest, such a way that the system was divided into two part; the most important part consisting of the guest molecule (PVA)



**Scheme 3** Energy of complexation and energy ONIOM of complex PVA/ $\beta$ CD 1:2 at different Z

**Table 2** Heats of formation, ONIOM energy, complexation and deformation energies with PM3 and ONIOM methods of complex 1:2

Energy (Kcal/mol)	PM3	Energy	B3LYP/6-31G*
$\Delta H_f$	–3025.28	$E^{\text{ONIOM}}$	–660173.87
$E_{\text{complexation}}$	–36.578	$E_{\text{complexation}}$	–74.51
DEF (PVA)	0.66	DEF (PVA)	0.032

for the inner layer, and the minor part, consisting of the remaining part (2  $\beta$ CDs) for the outer layer.

We remark that the curves of the complexation energies obtained with PM3 and ONIOM2 present almost the same profile (scheme 3), and the most stable complex is located around 1 Å with a complexation energy equal –36.57 kcal/mol.

In order to investigate more accurately complexation energies, hydrogen bonding and van der Waals interactions we made apply M05-2X/6-31G(d) level to PVA and PM3MM level to cyclodextrins molecules. The geometry optimisation led us to almost the same optimized structure as that obtained at B3LYP/6-31G(d):PM3 level. The results are given in Table 3. The binding energy being equal to –31.14 kcal/mol (versus –30.75 kcal/mol when using M05-2X:PM3MM level).

In Fig. 5 is exhibited the energy minimum structure obtained with ONIOM 2 [M05-2X/6-3G(d):PM3MM] method. As we can see, the cavity accommodates a moiety of cyclohexen of the PVA molecule in such way to keep the three methyl group of PVA,  $H_3C_{19}$ ,  $H_3C_{20}$  and  $H_3C_{21}$  in the barrel-like cavity between the two cyclodextrin molecules. However, the hydrocarbon chain of PVA molecule is linearly aligned with the channel cavity. As the size of the PVA molecule is more than the depth of the  $\beta$ CD cavity the polar group is kept at the hydrophilic exterior outside the cavity without establishing any interaction with the CD molecules.

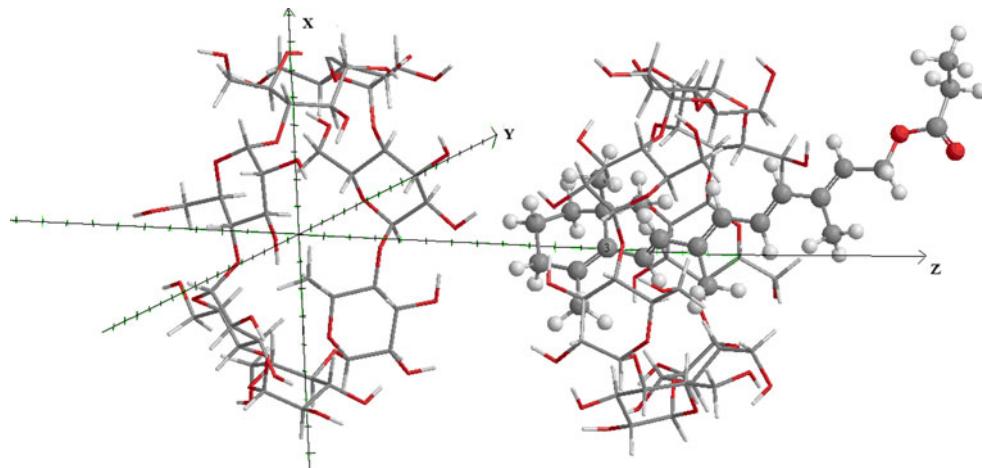
#### Hydrogen bonding and population analysis

NBO analysis provides an efficient method for studying intra and intermolecular bonding and interaction among bonds, and also provides a convenient basis for investigating charge transfer or conjugative interaction in molecular systems. Some electron donor orbital, acceptor orbital and the interacting stabilization energy resulted from the second-order micro-disturbance theory are reported [17, 18]. The second-order Fock matrix was carried out to evaluate the donor-acceptor interactions in the NBO analysis [19]. The interactions result is a loss of occupancy from the localized NBO of the idealized Lewis structure into an empty non-Lewis orbital. For each donor (i) and acceptor (j), the stabilization energy E (2) associated with the delocalization  $i \rightarrow j$  is estimated as:

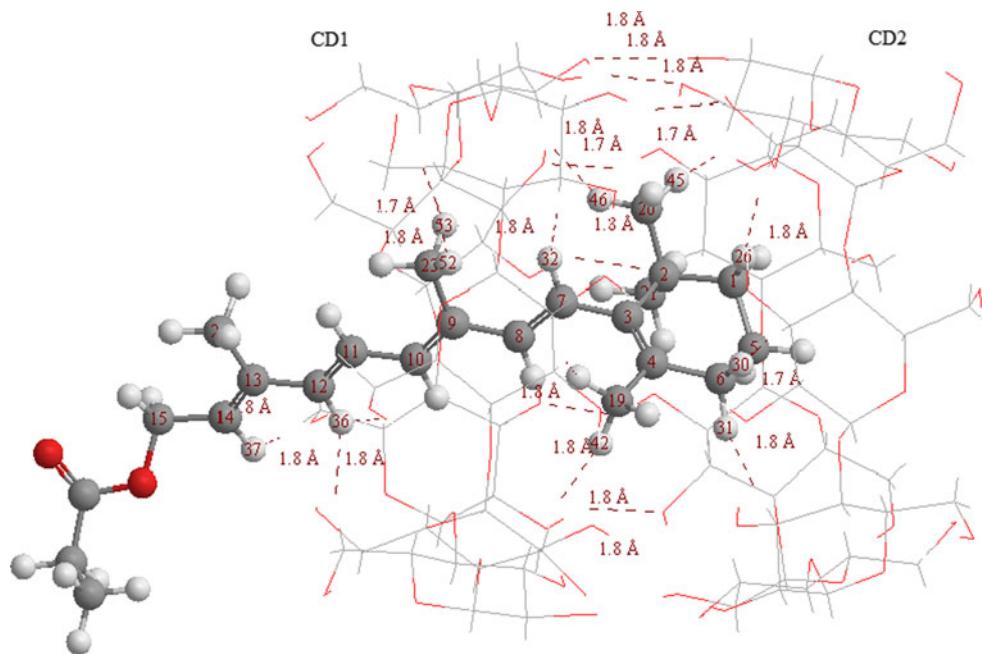
**Table 3** Binding energies of the PVA: $\beta$ CD complex (1:2)

Method	Complex (u.a)	PVA (u.a)	Two CD (u.a)	Binding energy (kcal/mol)
B3LYP 6-31G(d):PM3	–1052.0541714	–1047.33827572	–4.66626065	–31.14
M05-2 × 6-31G(d): PM3MM	–1051.90420749	–1047.18895279	–4.66624635	–30.75

**Fig. 4** Position of complex 1:1 in front of the second  $\beta$ -CD before complexation with using atom C(3) as reference atom



**Fig. 5** Structure of the lowest energy minima of the PVA:βCD (1:2) complex



$$E(2) = \Delta E_{ij} = \frac{q_i F(i, j)}{\epsilon_j - \epsilon_i}$$

Where  $q_i$  is the donor orbital occupancy,  $\epsilon_i$  and  $\epsilon_j$  are diagonal elements and  $F(i, j)$  is the off diagonal NBO Fock matrix element [20].

According to the results obtained from NBO calculations we can conclude that the main forces driving during the process of formation of the inclusion complex are: hydrogen bonding between the CD molecules and van der Waals interactions between PVA molecule and atoms of cyclodextrines.

#### (a) Hydrogen bonding

The values of  $E^{(2)}$  energies stabilization of hydrogen bonding of the PVA:  $\beta$ CD complex are reported in Table 4.

Short-range interactions observed in the PVA:  $\beta$ CD complex are illustrated in Fig. 5. H-bonds (between two CD molecules) and van der Waals (between PVA and CD molecules) are shown with dashed dark lines.

NBO analysis of the structure showed that there is no hydrogen bonding interactions between PVA and CD molecules and it is only established between the two CD molecules. Thus, as it can be seen the interaction energies vary to 1–2.5 kcal/mol; these values are typically common hydrogen bond for which the energies vary between 1 and 5 kcal/mol. We remark also that the difference in hydrogen bonding calculated with both B3LYP/6.31G(d) and M05-2X/6-31G(d) methods is very small and not exceed 0.22 kcal/mol.

The hydrogen bond is defined here as an O–H...O interaction in which the H...O distance is less or equal to 3.0 Å and the O...H...O angle is greater than 145°.

**Table 4**  $E^{(2)}$  hydrogen bonds interactions energies in Kcal/mol

	CD1 proton acceptor and CD2 donor	B3LYP/6.31G(d)	M05-2 $\times$ 6.31G(d)	$\Delta$
LP (O 103)	$\sigma^*$ O279–H351	2.28	2.50	0.22
LP (O 108)	$\sigma^*$ O274–H348	1.79	1.98	0.19
LP (O 113)	$\sigma^*$ O269–H345	1.85	2.08	0.23
LP (O 118)	$\sigma^*$ O264–H342	1.66	1.65	0.01
LP (O 123)	$\sigma^*$ O259–H339	1.55	1.51	0.04
LP (O 128)	$\sigma^*$ O254–H339	1.57	1.52	0.05
LP (O 133)	$\sigma^*$ O245–H333	1.74	1.69	0.05
CD2 proton acceptor and CD1 donor				
LP (O 250)	$\sigma^*$ O132–H204	1.40	1.35	0.05
LP (O 255)	$\sigma^*$ O127–H201	1.63	1.60	0.03
LP (O 260)	$\sigma^*$ O177–H195	1.57	1.51	0.06
LP (O 265)	$\sigma^*$ O264–H342	1.67	1.62	0.05
LP (O 270)	$\sigma^*$ O112–H192	1.51	1.45	0.06
LP (O 280)	$\sigma^*$ O102–H186	1.06	1.18	0.12

**Table 5**  $E^{(2)}$  van der Waals interactions energies between PVA and CD1 in Kcal/mol

N°	CD1 proton acceptor and PVA donor	B3LYP/6.31G(d)	M05-2 $\times$ 6.31G(d)
1	$\sigma$ C62–H139	$\sigma^*$ H42–C19	1.65
	$\sigma$ H42–C19	$\sigma^*$ C62–H139	3.10
2	$\sigma$ C68–H146	$\sigma^*$ H44–C19	1.52
	$\sigma$ H44–C19	$\sigma^*$ C68–H146	2.91
3	$\sigma$ C74–H153	$\sigma^*$ H32–C7	2.23
	$\sigma$ H32–C7	$\sigma^*$ C74–H153	2.34
4	$\sigma$ C76–H155	$\sigma^*$ H52–C23	1.08
	$\sigma$ H52–C23	$\sigma^*$ C76–H155	2.66
5	$\sigma$ C80–H160	$\sigma^*$ H46–C20	2.21
	$\sigma$ H46–C20	$\sigma^*$ C80–H160	2.84
6	$\sigma$ C82–H162	$\sigma^*$ H53–C23	2.19
	$\sigma$ H53–C23	$\sigma^*$ C82–H162	2.66
7	$\sigma$ C94–H176	$\sigma^*$ H36–C12	1.55
	$\sigma$ H36–C12	$\sigma^*$ C94–H176	1.95
8	$\sigma$ C95–H178	$\sigma^*$ H37–C14	1.50
	$\sigma$ H37–C14	$\sigma^*$ C95–H178	2.11
9	$\sigma$ C101–H184	$\sigma^*$ H36–C12	1.90
	$\sigma$ H36–C12	$\sigma^*$ C101–H184	2.15

### (b) Van der Waals interactions

Energies associated with Van der Waals interactions are quite small and the cumulative effect of this small bonding can be enormous. Usually, they are about 0.5 and 1 kcal/mol per atom pair. In our case, when the complex is formed a large number of PVA and  $\beta$ CD atoms are in Van der Waals interaction. Thus, vinylic hydrogen atoms (H32), (H36) and (H37) are in Van der Waals contact with hydrogen atoms of C–H bonds of  $\beta$ CD1 molecule. In

**Table 6**  $E^{(2)}$  van der Waals interactions energies between PVA and CD2 in Kcal/mol

	CD2 proton acceptor and PVA donor	B3LYP/6.31G(d)	M05-2 $\times$ 6.31G(d)
10	$\sigma$ C227–H307	$\sigma^*$ H45–C20	2.65
	$\sigma$ H45–C20	$\sigma^*$ C227–H307	2.40
11	$\sigma$ C233–H146	$\sigma^*$ H26–C1	1.99
	$\sigma$ H26–C1	$\sigma^*$ C233–H146	2.92
12	$\sigma$ C239–H314	$\sigma^*$ H30–C6	3.21
	$\sigma$ H30–C6	$\sigma^*$ C239–H314	3.76
13	$\sigma$ C245–H328	$\sigma^*$ H31–C6	2.00
	$\sigma$ H31–C6	$\sigma^*$ C245–H328	3.14

addition to these short-range interactions, two hydrogen atoms (H52, H53) of  $H_3(C23)$  group and hydrogen atom (H46) of  $H_3(C20)$  group and one hydrogen atom (H42) of  $H_3(C19)$  group of the PVA molecule interacts also through van der Waals interaction with some C–H bond of the  $\beta$ CD1 molecule. While, the hydrogen atoms of C–H bonds of the  $\beta$ CD2 molecule are in van der Waals interactions with: (i) the second hydrogen atoms (H45) of  $H_3(C20)$  group, (ii) one hydrogen atom (H26) of  $H_2(C1)$  group of cyclohexen, (iii) hydrogen atoms H(30) and (H31) of  $H_2(C6)$  group of cyclohexen. These values of van der Waals interactions obtained with both B3LYP/6-31G(d) and M056  $\times$  2/6-31G(d) methods vary between 1 and 3.8 kcal/mol which can be considered as underestimated values. In despite this one can safely provide significant quantitative information on this interaction. Thus, Based on the values of  $E^{(2)}$  stabilization energies (Tables 5, 6) which show in almost all cases except the interaction N°10 that  $E^{(2)}$  of  $[\sigma$  C–H of PVA  $\rightarrow$   $\sigma^*$  C–H of CD1] is

superior than  $[\sigma \text{ C–H of CD1} \rightarrow \sigma^* \text{ C–H of PVA}]$ . Hence, these results indicate that C–H bonds of PVA molecule act as donor and both CD molecules act as acceptor in the interaction between them.

## Conclusion

Our work is focused on the study of optimization inclusion in complex PVA/βCD with stoichiometry 1:2, starting from the complex 1:1 using quantum calculations. The results suggest that the stability of the complex is due to hydrogen bond between the two cyclodextrins. And the study using NBO analysis show also that Van der Waals interaction constitutes a major driving force in the complexation of PVA into the two cavities of βCDs. Moreover, the two [M05-2X/6-31G\*:PM3MM] and [B3LYP/6-31G\*:PM3] ONIOM2 methods gives almost the same results which are in agreement with experimental data.

Solvent effect that is not considered in this study plays probably an important role of complexes between PVA and natural or modified cyclodextrins. Nevertheless the present work represents a preliminary result which gives an idea of inclusion process of PVA in CDs.

## References

1. Loveday, S.M., Singh, H.: Trends in food science & technology **19**, 657–668 (2008)
2. Weisse, S.: Doctorat thesis serie N° 741 Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry Université de Paris XI (2002)
3. Villiers, A.: Sur la fermentation de la féculle par l'action du ferment butyriqué. C.R. Hebd. Séances Acad. Sci. **112**, 536–538 (1891)
4. Frömming, K.H., Szejtli, J.: Cyclodextrins in Pharmacy. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1994)
5. Attoui Yahia, O., Khatmi, D.E.: J Mol. Struct. (Theochem) **912**, 38–43 (2009)
6. Loftsson, T., Jarho, P., Másson, M., Järvinen, T.: Expert Opin Drug. Deliv. **2**, 335–351 (2005)
7. Huang, M.J., Quan, Z., Liu, Y.M.: Int. J. Quantum Chem. **109**, 81–90 (2009)
8. Palmieri, F., Wehrlé, P., Duportail, G., Stamm, A.: Drug Dev. Ind. Pharm. **18**(19), 2117 (1992)
9. Muñoz-Botella, S., Martín, M.A., Del Castillo, B., Lerner, D.A., Menéndez, J.C.: Analytica Chimica Acta. **468**, 161–170 (2002)
10. Stewart, J.J.P.: MOPAC2009, Stewart Computational Chemistry. Colorado Springs, CO, USA. <http://OpenMOPAC.net> (2008)
11. Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Montgomery, J.A.Jr., Vreven, T., Kudin, K.N., Burant, J.C., Millam, J.M., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J.E., Hratchian, H.P., Cross, J.B., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Ayala, P.Y., Morokuma, K., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Zakrzewski, V.G., Dapprich, S., Daniels, A.D., Strain, M.C., Farkas, O., Malick, D.K., Rabuck, A.D., Raghavachari, K., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cui, Q., Baboul, A.G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B.B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R.L., Fox, D.J., Keith, T., Al-Laham, M.A., Peng, C.Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P.M.W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M.W., Gonzalez, C., Pople, J.A.: Gaussian 03, Revision E.01. Gaussian Inc., Pittsburgh PA (2009)
12. Barbircic, D.J., de Rossi, R.H., Castro, E.A.: J. Mol. Struct. (Theochem) **537**, 234–235 (2001)
13. Matei, I., Nicolae, A., Hillebrand, M.: J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. **57**, 597–601 (2007)
14. Yan, C., Xiu, Z., Li, X., Teng, H., Hao, C.: J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. **58**, 337 (2007)
15. Dapprich, S., Koma'romi, I., Byun, K.S., Morokuma, K., Frisch, M.J.: J. Mol. Struct. (Theochem) **461–462**, 1–21 (1999)
16. Kuno, M., Hannongbua, S., Morokuma, K.: Chem. Phys. Lett. **380**, 456–463 (2003)
17. James, C., Amal Raj, A., Reghunathan, R., Joe, I.H., Jayakumar, V.S.: J. Raman Spectrosc. **37**, 1381 (2006)
18. Liu, J.N., Chen, Z.R., Yuan, S.F.: J. Zhejiang Univ. Sci. **B6**, 584 (2005)
19. Szafran, M., Komasa, A., Adamska, E.B.: J. Mol. Struct. (Theochem) **827**, 101 (2007)
20. Kavitha, E., Sundaraganesan, N., Sebastian, S., Kurt, M.: Spectrochim. Acta Part A **77**, 612–619 (2010)
21. Zhao, Y., Truhlar, D.G.: Org. Lett. **8**, 5753 (2006)