

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté des sciences  
Département de chimie

Année 2010

## THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de **DOCTORAT**

**Etude théorique du complexe  
d'inclusion Venlafaxine / $\beta$ -cyclodextrine  
au moyen de la méthode hybride  
QM/QM'**

**Option**

**Chimie théorique**

**Présentée par : ATTOUI YAHIA Ouassila**

**Soutenue le:** 29 / 04 / 2010 devant le jury :

<b>DIRECTEUR DE THESE:</b>	<b>KHATMI Djamel-Eddine</b>	<b>Professeur</b>	<b>U. Guelma</b>
<b>PRESIDENT:</b>	<b>FERKOUS Fouad</b>	<b>Professeur</b>	<b>U. Annaba</b>
<b>EXAMINATEURS:</b>	<b>ABBACI Azzedine</b>	<b>Professeur</b>	<b>U. Annaba</b>
	<b>KADRI Mekki</b>	<b>Professeur</b>	<b>U. Guelma</b>
	<b>LIACHA Messaoud</b>	<b>Professeur</b>	<b>U. Annaba</b>
	<b>NEMAMCHA Rafik</b>	<b>MC</b>	<b>U. Guelma</b>

*Connaître les autres c'est sagesse.*

*Se connaître soi-même, c'est sagesse supérieure.*

*Imposer sa volonté aux autres, c'est force.*

*Se l'imposer à soi-même, c'est force supérieure.*

**LAOTSE**

*A mes parents*

*A mon mari*

*A mes deux filles*

*A toute ma famille*

*A tous ceux qui m'ont soutenu et encouragé pendant mes études*

*Je dédie ce modeste travail*

## Remerciements

*Je voudrais tout d'abord, exprimer ma reconnaissance envers monsieur le professeur **Djamel-Eddine KHATMI**, directeur de thèse, pour la patience avec laquelle il m'a initié à la recherche dans le domaine de la modélisation moléculaire. Je le remercie d'avoir su me guider sans jamais s'imposer, de m'avoir toujours poussé à comprendre et mieux appréhender les problématiques rencontrées au cours de la préparation de cette thèse.*

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

*Mes remerciements vont également au professeur **Mekki KADRI** et **Rafik NEMAMCHA** maître de conférence à l'université 8 Mai 1945 de Guelma, et aux messieurs **Azzedine ABBACI** et **Messaoud LIACHA**, professeurs à l'université d'Annaba d'avoir accepté de juger ce travail et d'être les examinateurs scientifiques de cette thèse.*

*Cette thèse n'aurait pas été rendue possible sans le soutien moral de mes amis et collègues : F. Zohra, Nassima, B. Amel et Soraya, que je remercie vivement.*

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	16
------------------------------------	----

### **PARTIE I**

<b>CHAPITRE I : Modélisation moléculaire et méthodes de chimie théorique</b> .....	21
--	----

I- Introduction .....	22
-----------------------	----

II-Méthodes de mécanique quantiques .....	23
---	----

II-1 Généralités .....	23
------------------------	----

II-1-1- <i>Equation de Schrödinger</i> .....	23
--	----

II-1-2- <i>L'approximation Born-Oppenheimer</i> .....	24
---	----

II-1-3- <i>L'approximation spin-orbitale</i> .....	25
--	----

II-2-Les méthodes Ab initio .....	27
-----------------------------------	----

II-2-1-La méthode Hartree-Fock (HF).....	27
--	----

II-2-1-a-L'approximation LCAO et les équations de Hartree-Fock-Roothaan.....	29
--	----

II-2-2-Les méthodes post Hartree-Fock.....	30
--	----

II-3-Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) .....	31
---	----

II-4-Les méthodes semi-empiriques .....	32
---	----

II-5-Les méthodes empiriques.....	33
-----------------------------------	----

III-Les fonctions de bases utilisées .....	34
--	----

IV-Mécanique moléculaire .....	35
--------------------------------	----

V-Dynamique moléculaire.....	37
------------------------------	----

<b>CHAPITRE II : La méthodologie ONIOM et analyse NBO</b> .....	38
---	----

I-Mécanique quantique/Mécanique moléculaire (QM/MM) .....	39
---	----

II-Interactions entre les sous-systèmes QM et MM .....	40
--	----

III-Traitement de la région frontière QM/MM .....	41
III-1-Méthode de l'atome de lien.....	42
III-2-Méthodes des orbitales localisées .....	42
IV-La méthodologie <i>ONIOM</i> .....	43
IV-1-Calcul de l'énergie <i>ONIOM</i> .....	44
IV-2-Position de l'atome de lien.....	45
IV-3-Détermination des charges partielles MM près de frontière.....	46
V-L'analyse NBO .....	46
V-1-Les orbitales naturelles NBO .....	47
V-2-Evaluation de l'énergie des orbitales NBOs .....	49
<b>CHAPITRE III : Les Complexes d'inclusions</b> .....	<b>51</b>
I- Les cyclodextrines .....	52
I-1-Structure et propriétés des cyclodextrines.....	52
I-2-Domains d'applications des cyclodextrines .....	55
II- Venlafaxine .....	55
III-Les complexes d'inclusion .....	56
III-1-Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines .....	58
III-1-1-L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques).....	59
III-1-1-a-L'influence du moment dipolaire des CD's .....	60
III-1-2-Interaction de Van der Waals .....	61
III-1-3-L'interaction hydrophobique .....	63
III-1-4-La liaison d'hydrogène .....	65
III-1-5-Relaxation de la contrainte conformationnelle .....	67
III-1-6-L'exclusion des molécules d'eau de la cavité des cyclodextrines .....	68
III-1-7-L'interaction par transfert de charge.....	68
<b>PARTIE II</b>	
<b>CHAPITRE I : Résultats et analyses</b> .....	<b>71</b>
I-Construction du modèle .....	72

II-Analyse des résultats.....	75
II-1-Résultats de la mécanique moléculaire .....	75
II-2-Résultats du traitement semi-empirique PM3 .....	77
II-3-Analyse des résultats <i>ONIOM</i> .....	79
II-3-1-La méthodologie <i>ONIOM2</i> .....	80
II-3-2-La méthodologie <i>ONIOM3</i> .....	83
III-Analyse NBO ( <i>Natural Bond Orbital</i> ).....	86
<b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>91</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>94</b>
<b>ANNEXE .....</b>	<b>102</b>

## **Résumé**

Une étude expérimentale basée sur les données spectrales de RMN  $^1\text{H}$  a fournie une image non précise concernant la structure géométrique du complexe d'inclusion Venlafaxine / $\beta$ -Cyclodextrine, et dont laquelle on distingue seulement la pénétration du cycle aromatique à travers le côté le plus étroit de la molécule hôte.

Dans le cadre d'une recherche d'ordre structurale, une étude théorique du processus d'inclusion du Venlafaxine dans la  $\beta$ -Cyclodextrine a été envisagée.

La première partie du manuscrit est consacrée à une description peu exhaustive des différentes méthodes de calculs théoriques mises à profit dans cette étude.

La seconde partie d'ordre expérimentale présente une analyse des résultats computationnels obtenus, et qui ont confirmés la faisabilité de la stratégie *ONIOM* adapté à l'étude de tels complexes.

## **Mots clés**

Venlafaxine,  $\beta$ -cyclodextrine, complexe d'inclusion, méthodes hybrides, *ONIOM*, NBO.



## **Abstract**

An experimental study based on spectral data of  $H^1$  RMN has provided an inaccurate picture of geometrical structure of inclusion complex Venlafaxine/ $\beta$ -cyclodextrine, in which we only distinguish a penetration of the aromatic ring through the narrow rim of the host molecule.

Though a search of structural order, a theoretical study of the inclusion processes of venlafaxine in the  $\beta$ -cyclodextrine has been proposed.

The first part of manuscript was devoted to an exhaustive description of different methods performed in this study.

The second experimental part presents an analysis of computational results obtained, and which confirm the feasibility of the *ONIOM* strategy suited to study such complexes.

## **Keywords**

Venlafaxine,  $\beta$ -cyclodextrine, complex of inclusion, hybrids methods, *ONIOM*, NBO.

## المخلص

قدمت دراسة تجريبية على أساس البيانات الطيفية للرنين النووي المغناطيسي  $^1\text{H}$  RMN صورة غير دقيقة فيما يتعلق بالبنية الهندسية لمعقد الاحتواء Venlafaxine/ $\beta$ -cyclodextrine، والتي تتميز فقط باختراق الحلقة العطرية من خلال الجانب الضيق من الجزيء المضيف.

في إطار البحث ضمن النظام الهيكلي، نقترح دراسة نظرية لعملية احتواء جزيء Venlafaxine داخل فجوة  $\beta$ -cyclodextrine .

الجزء الأول من البحث مكرس لوصف شامل لبعض طرق الحسابات النظرية المستخدمة في هذه الدراسة.

الجزء الثاني يخص القسم التجريبي حيث يقدم تحليلاً للنتائج الحسابية التي تم الحصول عليها، والتي أكدت جدوى ملائمة إستراتيجية ONIOM لدراسة مثل هذه المعقدات.

## الكلمات الدالة

*ONIOM* – NBO - فنلافاكسين – بيطاسكلودكسترين – معقد الاحتواء – الطرق الهجينة

## **Préambule**

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de Docteur de l'université d'Annaba, a donné lieu à la publication suivante (annexe):

Titre: Theoretical study of the inclusion processes of Venlafaxine with  $\beta$ -Cyclodextrine.

Ref: O. Attoui Yahia, D.E. Khatmi, Journal of Molecular Structure (THEOCHEM) 912 (2009) 38-43.

## Liste des figures

### **PARTIE I**

<b>Nº</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
1	Représentation schématique de la méthode hybride QM/MM	40
2	La région frontière à travers une liaison covalente.	42
3	Les différents couches et niveaux théoriques de la méthode ONIOM.	44
4	Schéma représentatif de : a) <i>ONIOM2</i> , b) <i>ONIOM3</i> .	45
5	Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation $\alpha$ -1,4	53
6	Structure tridimensionnelle des $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ -cyclodextrines.	53
7	Présentation schématique des $\alpha$ , $\beta$ et $\gamma$ -Cyclodextrines.	54
8	Structure de la Venlafaxine.	56
9	Mécanisme de l'inclusion	57
10	Représentation schématique de quelques types de stœchiométries.	58

## PARTIE II

Nº	Titre	Page
1	Structures des Venlafaxine et $\beta$ -cyclodextrine	73
2	Structures du complexe Venl/ $\beta$ -CD pour les deux orientations.	74
3	Energies binding du complexe d'inclusion Venl/ $\beta$ -CD à différentes positions (Z) pour les deux orientations.	75
4	Structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM3 pour l'orientation-1: (B1) et 2: (B2).	79
5	La partition <i>ONIOM2</i> du complexe Venl/ $\beta$ -CD.	80
6	Les structures géométriques des complexes C1 (orientation-1) and C2 (orientation-2) optimisées avec <i>ONIOM2</i> (RB3LYP/6-31G*; RPM3).	82
7	Partition <i>ONIOM3</i> du complexe : boules et bâtons représente RHF/6-31G*, tube RHF/3-21G* et fils de fer la méthode PM3.	83
8	Structure géométrique du complexe D1 optimisé avec <i>ONIOM3</i> (RHF/6-31G*; RHF/3-21G*; RPM3).	85
9	Structure géométrique du complexe D2 optimisé avec <i>ONIOM3</i> (RHF/6-31G*; RHF/3-21G*; RPM3).	86
10	Structures géométriques des complexes C1 :( <i>ONIOM2</i> ) et D1 :( <i>ONIOM3</i> ), les liaisons hydrogène possibles sont représentées comme une ligne	88

## Listes des tableaux

### PARTIE I

N <sup>o</sup>	Titre	Page
1	Les caractéristiques principales des orbitales NBO.	49
2	Propriétés physico-chimiques des trois principales cyclodextrines.	54

### PARTIE II

N <sup>o</sup>	Titre	Page
1	$E_{binding}$ et $E_{compl.}$ du minimum énergétique dans les deux orientations.	76
2	Chaleur de formation, énergie binding et énergie de complexation du système avec les énergies de déformation du hôte et invité pour les deux orientations.	78
3	$E^{ontom}$ ; $E_{binding}$ et $E_{comp}$ du complexe Venl/ $\beta$ -CD et DEF du Venlafaxine calculés pour les deux orientations 1 et 2.	81
4	$E^{ontom-3}$ ; $E_{binding}$ et $E_{comp}$ du complexe (Venl/ $\beta$ -CD) et DEF des hôte et invitée calculées pour les deux orientations 1 et 2.	84
5	L'orbitale proton-accepteur, orbitale proton-donneur, énergies correspondantes $E^{(2)}$ , distances et angles obtenus avec le calcul ONIOM pour l'orientation-1.	89

## **Abbreviations employées**

AM1: Austin Model 1.

DFT: Density Functional Theory.

HF: Hartree-Fock.

MP2: Moller Plesset d'ordre 2.

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.

QM/MM: Quantum mechanics/Molecular mechanics.

MM: mécanique moléculaire.

DM: dynamique moléculaire.

SE: semi empirique.

CNDO: complete Neglect of Differential Overlap.

MNDO: modified Neglect of diatomic Overlap.

NDDO: neglect diatomic differential overlap.

STO: Slater Type Orbital.

GTO: Gaussian Type Orbital.

CCSD (T): Coupled-Cluster Single Double (Triple).

LDA: Local Density Approximation.

GGA: General Gradient Approximation.

IR: Infra-Rouge.

UV: Ultra-Violet.

SCF: Self-Consistent Field.

NBO: Natural Bond Orbital.

CD: Cyclodextrine.

# *INTRODUCTION GENERALE*



Ces derniers temps de nombreux groupes de recherche de diverses disciplines (synthèse organique, biochimie, chimie supramoléculaire etc...) ont marqué des progrès significatifs dans l'étude des grands systèmes moléculaires.

Dans ce contexte, la chimie supramoléculaire a été considérée comme l'une des plus importantes et les plus prometteuses de la science moderne. La formation et la stabilisation des structures supramoléculaires est basée principalement sur des interactions intermoléculaires telles que les forces électrostatiques, liaisons hydrogènes et les interactions de Van Der Waals.

De nombreuses études expérimentales et théoriques ont été réalisées ces dernières années pour mieux prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires des systèmes supramoléculaires. Une combinaison entre les approches, expérimentale et théorique, s'est avérée très efficace dans la résolution des problèmes liés à la formation des complexes d'inclusion [1].

Les complexes d'inclusions formés à partir des cyclodextrines sont considérés parmi les structures les plus intéressantes en raison de la diversité des structures et le nombre important de leurs applications.

Au début des années 80 la plupart des études théoriques développées sur ces complexes d'inclusion ont été réalisées à l'aide de la mécanique moléculaire (MM) [2-7] et la dynamique moléculaire (DM) [8-12] basées sur les notions de champs de force empirique issues de la mécanique classique.

Or ces méthodes ne peuvent pas expliquer l'effet électronique mis en jeu d'une manière explicite (chimie des boules et ressort), à cet effet il est indispensable d'appliquer un niveau de théorie plus performant pour avoir une connaissance approfondie sur le détail de la structure électronique du système moléculaire.

L'accès à cet objectif est évidemment réalisable en utilisant la théorie de la mécanique quantique, avec les méthodes *ab initio* et la DFT, incluant les effets de la corrélation électronique. Mais le coût computationnel sera considérable à cause du nombre élevé des atomes dans les complexes d'inclusions.

Malgré les grands développements des outils informatiques et la technologie des microprocesseurs le coût computationnel des méthodes quantiques est resté important pour de tels systèmes, il a été réduit jusqu'à  $\frac{N^m}{k}$  (k est le nombre de processeur, N est le nombre d'atomes et m dépend de la méthode appliquée).

S'appuyant sur les faits que la MM est très rapide mais très approximative et la mécanique quantique est très précise mais coûteuse en temps de calcul, MAROKUMA et al ont proposé une méthode de combinaison entre les deux approches, mécanique moléculaire et mécanique quantique, dans le but d'atteindre des résultats convenables dans des temps raisonnables. Cette méthode dénommée au départ, QM/MM, consiste à traiter les parties importantes de notre système avec la mécanique quantique et le reste avec de la mécanique moléculaire. Par la suite elle a été généralisée où il est devenu possible de coupler même les méthodes quantiques entre elles, QM/QM'. Actuellement elles sont connues sous le nom des « méthodes hybrides » ou les méthodes « ONIOM ».

Dans le but d'investir ce domaine de la chimie théorique, nous nous sommes proposés d'étudier le phénomène d'inclusion de la Venlafaxine dans la cavité de la  $\beta$ -Cyclodextrine en utilisant différentes théories, la mécanique moléculaire, les méthodes semi-empiriques et les méthodes hybrides « ONIOM ».

Ce qu'il faut savoir, en premier, que les auteurs qui ont synthétisé ce complexe d'inclusion ont proposé une structure géométrique très vague sur la base d'un spectre de la RMN proton du complexe [13]. Cette géométrie très approximative montre seulement une pénétration totale du noyau aromatique à l'intérieur de la cavité de la  $\beta$ -cyclodextrine, en revanche aucune information n'a été donnée sur le reste de la structure du complexe d'inclusion, faute d'arguments expérimentaux valables.

Notre objectif principal dans cette thèse est de proposer une géométrie à ce complexe d'inclusion à l'aide des méthodes ONIOM et de déterminer les différentes interactions intermoléculaires existantes entre la molécule hôte et la molécule invitée. Pour cela nous avons réalisé un « docking » de la Venlafaxine à l'intérieur de la  $\beta$ -cyclodextrine d'une manière systématique et d'envisager les différentes orientations possibles.

L'inclusion de la Venlafaxine à l'intérieure de la  $\beta$ -CD a été réalisée d'une manière manuelle. Les géométries ont été optimisées à l'aide du champ de force MM2 pour des raisons de coût computationnel et afin de réaliser des rotations pour pouvoir explorer tout l'espace conformationnel. Cette opération a permis de localiser la structure de minimum énergétique et qui sera la structure de départ pour tous les calculs de mécanique quantique et ONIOM.

Pour la mécanique quantique, c'est la méthode PM3 qui sera utilisée, en revanche, deux versions de la méthode ONIOM seront employées, *ONIOM2* et *ONIOM3*. La comparaison des résultats obtenus permettra de déterminer l'efficacité de ces méthodes.

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 permettra de déterminer les différentes interactions entre les atomes du complexe d'inclusion.

Ainsi, la première partie de cette thèse est divisée en trois chapitres. Un bref aperçu bibliographique sur les différentes méthodes de calculs théoriques généralement utilisées dans la modélisation moléculaire, est exposé dans le premier chapitre.

Le deuxième chapitre décrira la méthodologie *ONIOM* et l'analyse NBO.

Une description des molécules utilisées : Venlafaxine, cyclodextrine et les complexes d'inclusion est développée dans le chapitre trois.

La deuxième partie du manuscrit présente une analyse des résultats computationnels obtenus dans cette étude.

# *PARTIE I*

# CHAPITRE I

*Modélisation moléculaire*

*Et*

*Méthodes de chimie théorique*

## I-Introduction

Le Développement important des moyens informatiques (mémoire plus importante, performance des processeurs, infographie, ...) au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi une nouvelle discipline est apparue permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire: *la Modélisation Moléculaire*.

Elle est devenue maintenant un ingrédient presque obligatoire à tout développement en chimie, en chimie médicinale et en biologie structurale. En chimie par exemple, cette approche permet de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi les résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées.

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

Les principaux objectifs de la modélisation moléculaire sont :

- Visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales.
- Obtention d'informations sur les mouvements des molécules et sur leurs énergies.
- Détermination des géométries moléculaires.
- Reproduction et prédiction qualitative des propriétés des molécules et des macromolécules.
- Corrélation entre les propriétés et les structures.

Pour atteindre ces objectifs, différentes techniques de visualisation, manipulation, modification, construction, analyse ou calcul des structures moléculaires sont utilisées. Ainsi la construction complète d'une structure moléculaire peut se faire à partir des éléments (atomes, groupements fonctionnels, molécules simples ou complexes...) fournis par:

- Des banques de données: PDB (Brookhaven Protein Data) et CSD (Cambridge Structural Data).

- Des données expérimentales: issues des spectroscopies IR, RMN, UV ...etc.

Pour obtenir des résultats cohérents et fiables, il est nécessaire de confronter les résultats obtenus à d'autres informations se rapportant au système étudié ou à d'autres systèmes similaires. Il convient de passer d'un modèle initial connu à un système moléculaire final via des méthodes de calculs qui permettront à la fois d'optimiser la structure moléculaire considérée et de s'assurer de la cohérence des résultats fournies par la modélisation. Ces méthodes de calcul sont basées sur trois théories fondamentales : la mécanique quantique (QM), la mécanique moléculaire (MM) et la dynamique moléculaire (DM).

Toutefois, il faut toujours savoir que la modélisation moléculaire ne produit pas de solutions, elle ne produit que des résultats numériques ; l'évaluation de la qualité de ces résultats et l'appréciation de leur fiabilité est du ressort du scientifique qui emploie cette approche.

## II-Méthodes de mécanique quantiques

### II-1-Généralités

#### II-1-1-*Equation de Schrödinger*

La mécanique quantique est basée sur une équation fondamentale, établie par Erwin-Schrödinger en 1925 [14]. Cette équation décrit la structure électronique d'un système à plusieurs noyaux et électrons, ainsi que les propriétés moléculaires qui en découlent. Elle s'écrit sous sa forme générale:

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

Où  $\Psi$  est la fonction d'onde du système,  $E$  est l'état énergétique associée à cette fonction et  $\mathcal{H}$  est l'opérateur hamiltonien de l'énergie qui prend généralement en considération cinq contributions de l'énergie totale : (1) l'énergie cinétique des électrons, (2) l'énergie cinétique des noyaux, (3) l'attraction des électrons aux noyaux, (4) la répulsion entre les électrons, et (5) la répulsion entre les noyaux.

Donc,

$$\mathcal{H} = T_e + T_N + V_{eN} + V_{ee} + V_{NN} \dots \dots (2)$$

Ainsi l'énergie du système peut être déterminée par intégration de l'équation de Schrödinger :

$$E = \frac{\int \psi^* H \psi}{\int \psi^* \psi} \dots \dots \dots (3)$$

On peut résoudre l'équation de Schrödinger analytiquement seulement pour des problèmes très simple, tels qu'une particule dans une boîte de potentielle, l'oscillateur harmonique ou l'atome d'hydrogène isolé. Pour les autres systèmes, il est nécessaire d'introduire un certain nombre d'approximations pour pouvoir approcher des solutions convenables.

### **II-1-2-L'approximation Born-Oppenheimer**

C'est la première et la plus fondamentale des approximations utilisées dans toutes les méthodes de mécanique quantique (MQ). Elle consiste à négliger le couplage entre les mouvements des noyaux et ceux des électrons. Ainsi, l'énergie cinétique des noyaux sera considéré comme négligeable par rapport à celle des électrons (un noyau est en effet 1836 fois plus lourd qu'un électron) et par conséquent l'énergie potentielle répulsive entre les noyaux est considérée comme constante pour une géométrie donnée (les noyaux sont figées) [15]. Une telle approximation équivaut à supposer que la fonction d'onde totale d'une molécule s'exprime sous forme d'un produit des fonctions électroniques  $\Psi_{(electrons)}$  et nucléaire  $\Psi_{(noyaux)}$  :

$$\Psi_{Tot} = \Psi_{(electrons)} \Psi_{(noyaux)} \dots \dots \dots (4)$$

$$E_{Tot} = E_{(electrons)} + E_{(noyaux)} \dots \dots \dots (5)$$

Cela revient à étudier les mouvements des électrons dans un champ de noyaux fixes; et l'équation (1) devient :

$$H_{el} \Psi_{el}(r, R) = E_{eff}(R) \Psi_{el}(r, R) \dots \dots \dots (6)$$

$\Psi_{el}(r, R)$  : La fonction d'onde électronique qui dépend des coordonnées des électrons r aussi bien que des coordonnées des noyaux R.

$E_{eff}(R)$  : L'énergie effective qui dépend des coordonnées des noyaux R.



$H_{el}$  : l'hamiltonien électronique pour une molécule contenant n électrons, ayant une masse  $m_e$ , et N noyaux avec les indices i et  $\alpha$  respectivement comme indices de sommation sur tous les électrons et noyaux.

En introduisant les unités atomiques, l'hamiltonien électronique  $\mathcal{H}_{el}$  peut être décrit d'une manière plus simple :

$$\mathcal{H}_{ele} = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^N \frac{Z\alpha}{r_{i\alpha}} + \sum_{i<j} \frac{1}{r_{ij}} \dots \dots \dots (7)$$

$Z\alpha$  désigne la charge nucléaire du noyau  $\alpha$ ,  $r_{i\alpha}$  est la distance entre l'électron i et le noyau  $\alpha$ .

$\nabla_i^2$  représente l'opérateur laplacien, il est décrit dans l'espace cartésien par l'équation (8)

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \dots \dots \dots (8)$$

### II-1-3-L'approximation spin-orbitale :

L'hamiltonien électronique fait intervenir la répulsion électronique entre électrons. Ce terme empêche la séparation de la fonction d'onde à n électrons en n fonctions monoélectroniques et des approximations supplémentaires sont donc nécessaires sur la fonction d'onde multiélectronique.

Cette approximation suggère d'écrire la fonction d'onde multiélectronique comme un produit de n orbitales spatiales à un électron ( $\Phi$ ) (produit Hartree).

$$\Psi_{el} = \Phi_1(r_1) \cdot \Phi_2(r_2) \dots \dots \dots \Phi_n(r_n) \dots \dots \dots (9)$$

De cette manière l'équation de Schrödinger à n électrons peut se séparer en n équations monoélectroniques et l'énergie électronique totale du système est alors égale à la somme des énergies orbitaire.

$$E = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i \dots \dots \dots (10)$$

Cette approximation est valable lorsque les interactions entre électrons sont supposées nulles (hypothèse des particules indépendantes).

La fonction d'onde développée dans l'équation (9) n'a cependant pas de terme décrivant le spin, car celui-ci est absent dans l'expression de l'hamiltonien électronique. Donc, pour décrire complètement la distribution des électrons, la coordonnée de spin  $s$  doit être introduite, celle-ci prendra les valeurs  $+\frac{1}{2}$  ou  $-\frac{1}{2}$ .

Le spin est une propriété intrinsèque de l'électron de nature purement quantique, et n'a donc pas d'équivalent en mécanique classique. La fonction d'onde de spin pour le spin aligné le long de l'axe (+) Z est  $\alpha(s)$  et celle pour le spin aligné le long de l'axe (-) Z est  $\beta(s)$ .

Dans le cadre de l'approximation orbitalaire, un électron est représenté par une fonction d'onde spin-orbitale  $\Phi(r)$ , produit d'une fonction d'onde spatiale  $\chi(r)$  et d'une fonction d'onde de spin  $\sigma(s)$ .

$$\Phi(r, s) = \chi(r)\sigma(s) \dots \dots \dots (11)$$

Avec  $\sigma(s) = \alpha(s)$  ou  $\beta(s)$  et  $r$  représente les coordonnées d'espace.

La fonction d'onde ainsi obtenu (éq. 11) ne satisfait plus le principe d'exclusion de Pauli, car elle ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons; cette fonction doit changer de signe lors de la permutation des coordonnées (spatiales  $r$  et de spin  $s$ ) de deux électrons quelconques. Le problème est alors résolu en écrivant la fonction d'onde comme un déterminant de Slater [16]:

$$\Psi_{Determinant} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \dots & \phi_n(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \dots & \phi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \phi_1(n) & \phi_2(n) & \dots & \phi_n(n) \end{vmatrix} \dots \dots \dots (12)$$

le facteur de normalisation pour la fonction est  $\frac{1}{\sqrt{n!}}$ , n étant le nombre d'électrons.

Les méthodes de mécanique quantique peuvent être divisées en quatre groupes principaux.

## **II-2-Les méthodes ab initio**

Avec les méthodes ab initio l'équation de Schrödinger est résolue sans l'apport de nouvelles approximations. Elles ne comportent pas de paramètres expérimentaux ou empiriques (à part les données usuelles de chimie physique) et sont uniquement basées sur les lois de la mécanique quantique.

La méthode ab initio la plus simple utilisée pour le calcul de structure électronique est la méthode Hartree-Fock (HF), dans laquelle la répulsion électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte, seul son effet moyen est inclus.

### **II-2-1-La méthode Hartree-Fock (HF)**

L'hamiltonien décrit précédemment (eq.6) renferme le terme lié aux répulsions inter-électroniques et la contribution de ce terme à l'énergie totale du système n'étant pas faible et doit être introduite et prise en compte (il est négligé dans la méthode de Huckel). Ce terme bi-électronique rend impossible la résolution analytique de l'équation de Schrödinger.

Dans le but de remédier à cette difficulté, Fock et Slater ont développés une nouvelle approche, en considérant que chaque électron se déplace dans un potentiel moyen créé par les noyaux immobiles et par les (n-1) électrons restants. L'hamiltonien sera alors composé de deux termes mono-électroniques : l'énergie cinétique et l'énergie d'attraction électron-noyaux et deux autres termes bi-électroniques : nommées les énergies de coulomb et d'échange.

La meilleure fonction d'onde multiélectronique construite sur la base d'un déterminant de Slater est recherchée en minimisant l'énergie électronique à l'aide de la méthode variationnelle.

Dans le cas des systèmes à couches fermées, les équations de Hartree-Fock [17] ont été simplifiées sous la forme suivante qui ne prend en compte que les orbitales spatiales  $\chi$ .

$$F_i(1)\chi_i(1) = \varepsilon_i\chi_i(1) \dots \dots \dots (13)$$

Où  $\varepsilon_i$  désigne l'énergie de l'orbitale  $i$  et  $F_i$  est l'opérateur de Fock décrit comme :

$$F_i = h(1) + \sum_j [2J_j(1) - K_j(1)] \dots \dots \dots (14)$$

$h(1)$  est l'opérateur qui prend en compte l'énergie cinétique de l'électron 1 et les interactions électron-noyaux :

$$h(1) = \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \dots \dots \dots (15)$$

$Z_A$  représente la charge nucléaire du noyau  $A$ ,  $M$  est le nombre d'atomes et  $r_{1A}$  étant la distance entre l'électron 1 et le noyau  $A$ .

Les termes  $J_j$  et  $K_j$  sont respectivement appelés *opérateur de coulomb* et *opérateur d'échange*, ils décrivent les interactions entre électrons.

L'énergie électronique totale est obtenue par la sommation sur toutes les orbitales occupées, et s'écrit dans l'hypothèse de systèmes à couches fermées comme:

$$E = 2 \sum_{i=1}^n H_{ii} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \dots \dots \dots (16)$$

Dans l'expression ci-dessus, le terme  $H_{ii}$  représente l'énergie d'un électron situé dans une orbitale  $\chi_i$  placé dans le champ des noyaux ; il est multiplié par deux car il y a 2 électrons par orbitales.

L'intégrale de coulomb  $J_{ij}$  a un équivalent en mécanique classique, alors que l'intégrale d'échange  $K_{ij}$  provient de la nécessité d'antisymétriser la fonction d'onde.

$J_{ij}$  représente l'interaction coulombienne moyenne entre deux électrons dans les orbitales  $\chi_i$  et  $\chi_j$  sans tenir compte de leur spin. L'intégrale d'échange  $K_{ij}$  réduit l'interaction coulombienne entre deux électrons situés dans les orbitales  $\chi_i$  et  $\chi_j$  ayant des spins parallèles. Ce terme est une conséquence directe du principe de Pauli et conduit à une valeur d'énergie plus basse, donc à une stabilisation.

L'opérateur coulombien auquel correspond l'intégrale de coulomb ainsi que l'opérateur d'échange sont déterminés de la manière suivante par rapport à l'orbitale  $\chi_i(1)$  :

$$J_j \chi_i(1) = \chi_i(1) \int dr_2 \frac{\chi_j^*(2) \chi_j(2)}{r_{12}} \dots \dots \dots (17)$$

$$K_j \chi_i(1) = \chi_j(1) \int dr_2 \frac{\chi_j^*(2) \chi_i(2)}{r_{12}} \dots \dots \dots (18)$$

Les équations de Hartree-Fock sont donc un jeu d'équations intégral-différentielles couplées, et ne peuvent être résolues que par une méthode itérative. Le couplage se constate par le fait que les intégrales  $J_{ij}$  et  $K_{ij}$  sont définies en fonctions des orbitales  $\chi_i$  et  $\chi_j$  ce qui veut dire que pour déterminer  $F_i(1)$  dans l'équation (14) on a besoin de connaître les résultats pour les autres orbitales  $\chi_j$ .

Pour résoudre ces équations un jeu d'orbitales d'essais est donc choisi, l'opérateur de Fock est ensuite construit et le système d'équations (13) est résolu de façon à obtenir un nouveau jeu d'orbitales. Cette procédure est appelée « *méthode à champ auto-cohérent* » (SCF : *Self Consistent Field*) car les itérations sont continues jusqu'à ce que le champ électrique ressenti par un électron reste stationnaire (convergence).

## II-2-1-a-l'approximation (LCAO) et les équations de Hartree-Fock-Roothaan

Dans l'hypothèse d'une distribution électronique sphérique, les équations d'HF (cas des atomes) sont résolues numériquement, en revanche pour des systèmes polyélectroniques des développements supplémentaires sont exigés.

L'approximation LCAO (Linear Combinaison Atomic Orbital) proposée par Mulliken [18] consiste à construire un jeu limité d'orbitales atomiques  $\Phi_\mu$  qui constituera la base sur laquelle seront développées les orbitales moléculaires  $\Psi_i$  (seule la partie spatiale des spinorbitales est considérée).

$$\Psi_i(r) = \sum_{\mu=1}^m c_{\mu i} \phi_\mu \dots \dots \dots (19)$$

Où  $c_{\mu i}$  sont les coefficients des orbitales moléculaires et  $\phi_\mu$  est l'ensemble d'orbitales atomiques servant comme base pour le développement de l'orbitale moléculaire  $\Psi_i(r)$ .

Hall et indépendamment Roothaan ont démontrés qu'en introduisant un jeu de fonctions spatiales connues, les équations de HF peuvent être converties en un système

d'équations algébriques et résolues par des méthodes matricielles standard, très commodes pour le traitement informatique.

Les équations de Hall-Roothaan sont exprimées sous la forme matricielle suivante :

$$FC = SC\varepsilon \dots \dots \dots (20)$$

Où (C) est la matrice des coefficients du développement et  $\varepsilon$  est la matrice diagonale contenant les énergies mono-électroniques de chaque orbitale.

F est la matrice de Fock avec les éléments de matrice suivants :

$$F_{\mu\nu} = \int \phi_{\mu} F \phi_{\nu} d\tau \dots \dots \dots (21)$$

S est la matrice de recouvrement avec les éléments suivants :

$$S_{\mu\nu} = \int \phi_{\mu} \phi_{\nu} d\tau \dots \dots \dots (22)$$

L'équation (20) est résolue d'une manière analogue à celle utilisée dans les équations HF. Un premier essai est fait en prenant une valeur pour les coefficients. La matrice de Fock est construite puis elle est diagonalisée pour obtenir de nouveaux coefficients et de nouvelles énergies. Les nouveaux coefficients sont utilisées pour construire une nouvelle matrice de Fock et la procédure est répétée jusqu'à convergence des énergies ou des coefficients.

## II-2-2-Les méthodes post Hartree-Fock

Dans la théorie Hartree, l'énergie la plus basse pouvant être obtenue est  $E_{HF}$ , c'est la limite Hartree-Fock. Or cette théorie est approximative car elle néglige l'énergie de corrélation des électrons. Donc, il est important de rappeler que les électrons de spin opposés (particulièrement ceux situés dans des orbitales ayant des parties spatiales similaires) exercent les uns sur les autres des forces répulsives dépendant de leurs positions instantanées.

La contribution de cette interaction inter électronique d'origine quantique à l'énergie totale est faible, mais son calcul devient capital dans beaucoup de cas où les différences énergétiques entre états sont faibles.

D'après Löwdon l'énergie de corrélation d'un système correspond à la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie exacte du système [19]:

$$E_{corr} = E_{HF} - E_{exa} \dots \dots (23)$$

Habituellement, les méthodes post Hartree-Fock produisent des meilleurs résultats que les calculs Hartree-Fock, bien que le supplément de précision entraîne un coût de calcul supplémentaire.

Toutes les méthodes post Hartree-Fock sont basées sur un premier calcul HF, celui-ci permet d'obtenir la fonction d'onde qualitative qui peut ensuite être améliorée. Parmi ces méthodes on distingue :

- Méthode de perturbation Moller-Plesset [20] aux différents ordres (**MP2, MP3, MP4 et MP6**).
- Méthode de configuration-interaction (**CI**) [21].
- Méthode Coupled-Cluster (**CC**) [22].

### **II-3-Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)**

La théorie de la fonctionnelle de la densité ou DFT (Density Functional Theory) constitue actuellement l'une des approches les plus utilisées dans les calculs quantiques de la structure électronique de la matière.

La DFT trouve ces origines dans le modèle développé par Thomas et Fermi à la fin des années 1920, néanmoins il faudra attendre le milieu des années 1960 et les contributions de Hohenberg, Kohn et Sham [23, 24] pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode DFT.

L'objectif principale de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique  $\Psi$  par la densité électronique  $\rho(r)$  en tant que quantité de base pour les calculs. Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de  $3N$  variables (où  $N$  est le nombre de particules du système), la densité est seulement fonctions de 3 variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter.

Une autre simplification du calcul découle du fait que la DFT n'exige qu'une minimisation du potentiel d'énergie  $E[\rho(r)]$  au lieu de chercher la solution exacte de l'équation de Schrödinger comme c'est le cas dans les méthodes ab initio.

L'énergie électronique du système moléculaire est répartie en différents termes énergétiques selon l'équation (24) [25]:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \dots \dots \dots (24)$$

Où  $E^T$  représente la contribution en énergie cinétique,  $E^V$  est l'énergie potentielle due aux interactions électron-noyau, la répulsion interélectroniques est évalué par le terme  $E^J$ . La somme de ces trois termes décrit l'énergie classique d'une distribution électronique, alors que le terme  $E^{XC}$  comprend à la fois, l'énergie d'échange due au spin électronique et l'énergie de corrélation dynamique induite par le mouvement des électrons individuels.

L'évaluation de l'énergie échange-corrélation  $E^{XC}$  est obtenue en combinant une fonctionnelle d'échange et un fonctionnelle de corrélation. Les fonctionnelles les plus fréquemment utilisées en théorie DFT sont la fonctionnelle d'échange développée par Becke [26], notée B88, la fonctionnelle de corrélation LYP (Lee, Yang, Parr) [27] et la fonctionnelle hybride B3LYP [28] qui signifie Becke-3paramètres-Lee, Yang, Parr.

Les calculs de la théorie DFT sont basés sur diverses approximations de la densité électronique, l'approximation de densité locale **LDA**, qui considère la densité électronique comme étant localement constante (milieu continu du nuage électronique), et l'approximation des gradients généralisés dite « **GGA** » pour laquelle le terme d'énergie d'échange-corrélation  $E^{CX}$  dépend de la densité électronique ainsi que son gradient.

## II-4-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. Certains de ces intégrales sont faciles à calculer, telle 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 [19]. 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 Diatomic Differential Overlap) dans laquelle les interactions électron-électron sont prises en compte seulement si les orbitales atomiques sont situées sur des atomes différents.

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* [29] et *Parametrization Model 3 PM3* [30] 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 [31].

## II-5-Les méthodes empiriques

Les méthodes empiriques, comme, par exemple, la méthode de Hückel [32] **HMO** (Hückel Molecular Orbital) ou la version étendue [33] **EHT** (Extended Hückel Theory) réduisent considérablement les temps de calcul en négligeant toutes les intégrales

biélectroniques. Cela mène à une diminution de la précision, par conséquent ces méthodes sont très rarement utilisées.

### III-les fonctions de base utilisées

Les méthodes HF et DFT comportent un calcul d'intégrales de fonctions d'orbitales atomiques. Le nombre et la configuration de ces fonctions d'orbitales atomiques est l'ensemble des fonctions de base (**basis set**).

Les orbitales atomiques ont généralement la forme d'orbitales de type Slater (**STO**) qui s'écrivent dans leur forme générale :

$$\Phi_{n,l,m}^S = N r^{n-1} e^{-\alpha r} Y_{l,m}(\theta, \varphi) \dots \dots \dots (25)$$

Où  $r, \theta, \varphi$ : coordonnées sphériques qui repèrent la position de l'électron par rapport au noyau.

Avec respectivement  $n, l, m$  : nombres quantiques principal, azimutal et magnétique.

$\alpha$ : constante déterminée à l'aide des règles empiriques.

$Y_{l,m}(\theta, \varphi)$ : harmonique sphérique de la partie angulaire des solutions de l'équation de Schrödinger pour les atomes hydrogénoïdes.

Le produit des orbitales de Slater est difficile à calculer à cause de la présence du terme  $e^{-\alpha r}$ . Une solution proposée par Boys consiste à développer ce terme sur une base de fonctions gaussiennes, ces fonctions sont des puissances de  $X, Y, Z$  multiplié par  $e^{-\zeta r^2}$  :

$$\Phi_{i,j,k}^G(x, y, z) = N X^i Y^j Z^k e^{-\zeta r^2} \dots \dots \dots (26)$$

Où  $i, j, k$  sont des nombres entiers simulant les nombres quantiques  $n, l, m$ .

$N$  est le facteur de normalisation et  $\zeta$  est l'exposant de la gaussienne.

En effet, le produit de deux orbitales de type gaussien (**GTO**) centrées sur deux atomes différents  $A$  et  $B$ , est équivalent à une gaussienne unique, centrée sur un point du segment  $[AB]$ . Le calcul des intégrales multicentriques se ramène donc à une intégrale monocentrique facilement calculable. La précision des résultats dépend évidemment du nombre de gaussiennes utilisées dans le développement d'une orbitale atomique.

Le plus petit ensemble de fonctions de base est appelée STO-3G (*base minimale*) ; il utilise seulement une STO avec les orbitales s pour les atomes d'hydrogènes et des orbitales s et p pour les autres atomes, la STO est alors développée en trois GTO :

$$\Phi = d_1 e^{-\zeta r^2} \cdot d_2 e^{-\zeta r^2} \cdot d_3 e^{-\zeta r^2} \dots \dots \dots (27)$$

Où  $d_1$ ,  $d_2$  et  $d_3$  sont des coefficients.

Dans le but d'améliorer la qualité des résultats Pople et collaborateur ont développés l'ensemble de base « split-valence » **3-21G**, **4-31G** et **6-31G** où le premier chiffre désigne le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales de cœur (les électrons des couches internes). Les orbitales de valences sont représentées par deux fonctions qui sont composées du nombre de gaussienne indiquée dans la seconde partie de la dénomination de la base; par exemple dans l'ensemble 6-31G, l'orbitale des couches internes est développé dans une série de six GTO, tandis que les orbitales de valence sont développées dans une série de trois GTO pour la première orbitale et une GTO pour la deuxième orbitale.

Une autre amélioration consiste en l'addition de *fonctions de polarisations*, la dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (exemple 6-31G\*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajouté est explicitement donné : 6-31(d). La base 6-31G\* ou 6-31G(d) signifie ainsi qu'un jeu de fonctions p a été ajouté à tous les atomes non-hydrogène dans la molécule, alors que 6-31G\*\* ou 6-31G (p, d) signifie qu'un jeu de fonctions p a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions d ont été ajoutées aux autres atomes.

Pour les anions et les composés riches en électrons, il est recommandé d'ajouter les *fonctions de diffusion* (indiquées par +) à l'ensemble des fonctions de base. Ainsi l'ensemble le plus fréquemment utilisé est le 6-31G+ qui rajoute les fonctions de diffusion s et p aux atomes non-hydrogènes et le 6-31G++, qui rajoute les fonctions p aux atomes hydrogènes [34].

## IV- Mécanique moléculaire

Les méthodes de mécanique moléculaire (MM) ont pour objectif d'analyser les différentes conformations des composés chimiques.

La prédiction des structures et de leurs propriétés, comme l'énergie, est réalisée en utilisant les lois de la physique classique, où une molécule est définie comme étant un ensemble de masses auxquelles des charges ont été attribuées. Ces masses ponctuelles interagissent par l'intermédiaire des forces classiques, décrites par des fonctions d'énergie potentielle.

L'évaluation de l'énergie globale du système moléculaire est basée sur différents paramètres qui sont généralement importés à partir de données expérimentales ou de calculs quantiques *ab initio* de haut niveau (HF, DFT). L'ensemble des paramètres nécessaires pour un calcul MM est appelé « champ de force ».

L'énergie potentielle comprend des termes d'interaction entre atomes liés :

- énergie d'étirement de liaison «  $E_{stretch}$  ».
- énergie d'angle de valence «  $E_{bend}$  ».
- énergie de torsion «  $E_{tor}$  ».

Et des termes d'interaction entre atomes non liés (i.e. séparés par plus de trois liaisons) :

- énergie d'interaction électrostatique «  $E_{el}$  ».
- énergie de Van der Waals «  $E_{vdw}$  ».

Plusieurs champs de forces ont été développés afin d'étudier les différentes classes de molécules, les plus couramment utilisés sont :

- AMBER « Assisted Model Building with Energy Refinement » : principalement conçus pour l'étude des biomolécules telles que les protéines et les acides nucléiques [35].
- CHARMM « Chemistry at HARvard Molecular Mechanics » : Champ de forces utilisé dans les études biologiques et pharmaceutiques [36].
- MM<sub>x</sub> : Champ de forces généraliste de N. L. Allinger, optimisé pour des études structurales et thermodynamiques, les versions MM2 et MM3 permettent de traiter certains effets dus au système  $\pi$  [37].
- OPLS « Optimized Potentials for Liquid Simulations » : Champ de forces pour les protéines ainsi que pour certaines classes de molécules organiques [38].

Les expressions analytiques utilisées dans l'approche MM rendent les calculs de ces méthodes beaucoup moins exigeants que les calculs de MQ. Malheureusement la simplification basée sur l'omission des électrons dans la résolution du problème chimique, a rendu ce type de méthodes incapables de faire face aux problèmes où dominent les effets électroniques (réactions chimiques : coupure et formation de liaison, transfert d'électrons ou de protons, ... etc.).

## V- Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire (**DM**) est la méthode la plus fréquemment utilisée pour la simulation de systèmes réels. La DM est capable de simuler un comportement structural en fonction du temps et dans les conditions spécifiées (pression, volume, température).

En dynamique moléculaire, les différentes configurations du système étudié peuvent être générées par intégration des équations de la mécanique classique de Newton. Le résultat de cette intégration donne la trajectoire (positions) et les vitesses des atomes au cours du temps.

Chaque atome  $i$ , de vecteur position  $X_i$  et de masse  $m_i$  subira une accélération  $a_i$  telle que selon la loi de Newton:

$$F_i = m_i \cdot a_i = m_i \cdot \frac{d^2 r_i}{dt^2} \dots \dots \dots (28)$$

Où  $r$  sont les coordonnées cartésiennes de l'atome  $i$ .

Les simulations de la DM sont très importantes pour la recherche du comportement structural des biomolécules en fonction du temps. En utilisant la DM, on peut étudier la flexibilité ou la rigidité des biomolécules, mesurer les interactions intermoléculaires entre la protéine et les ligands ou d'autres biomolécules, calculer l'énergie libre ou bien étudier l'effet du solvant sur la structure des biomolécules.

Malheureusement, la DM classique utilisant des champs de force empiriques est limitée de la même manière que la MM et donc n'est pas applicable, par exemple, à l'étude des réactions enzymatiques.

## CHAPITRE II

*La méthodologie ONIOM*

*et*

*Analyse NBO*

Les chimistes théoriciens ont été contraints dans les années précédentes, d'appliquer les méthodes de chimie quantique uniquement sur les petits systèmes moléculaires. La raison essentielle était bien évidemment le temps de réponse élevé des ressources informatiques. Le coût computationnel requis pour l'évaluation de l'énergie d'une molécule, est proportionnel au nombre de fonctions de base  $N$ , c.à.d.  $N^m$ , où  $m$  dépend de la méthode de calcul appliquée :  $m=3$  pour la théorie Hartree-Fock (HF) ou la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT),  $m=5$  dans le traitement de la corrélation électronique via la méthode de perturbation de Moller-Plesset (MP2) et  $m=7$  pour un calcul « coupled-cluster » CCSD(T) [39].

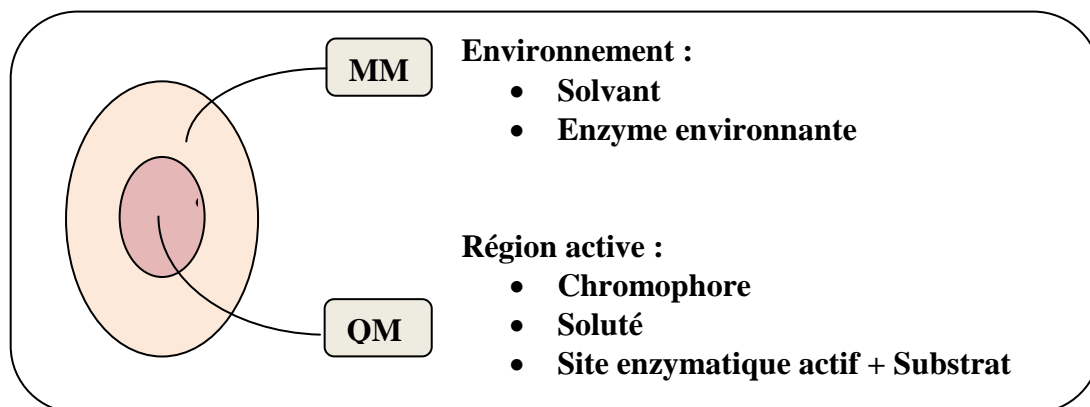
De cette manière, l'étude des systèmes moléculaires de tailles importantes, ne s'est avérée possible qu'avec les méthodes classiques de la mécanique moléculaire. Du fait, que ces méthodes MM ignorent le lien entre la structure et la réactivité; elles ne peuvent pas prédire et expliquer la configuration électronique des molécules étudiées.

Récemment, diverses approches théoriques ont été développées pour dépasser le compromis entre la taille du système, précision des résultats et le coût computationnel. L'une de ces approches consiste à utiliser les méthodes hybrides dites QM/MM (Quantum Mechanics/Molecular Mechanics) qui permettent de combiner le traitement quantique du cœur moléculaire actif avec un traitement classique des constituants encombrants ou « spectateurs », d'autres méthodes hybrides peuvent également combinée QM avec QM, ou plus de deux méthodes computationnelles différentes.

Cette méthodologie va au delà des limitations rencontrées avec la méthode ab initio et DFT, elle permet d'envisager un traitement quantique de systèmes complexes, susceptibles de comporter plusieurs centaines d'atomes, ou plus.

## **I-Mécanique quantique/Mécanique moléculaire (QM/MM)**

Les méthodes hybrides ont été initialement formulées par WARSHALL et LEVITT [40], le système macromoléculaire est partitionnée en une zone interne active appelée sous-système primaire (SP) traitée avec un calcul de mécanique quantique QM, alors que le reste de la molécule, appelée sous-système secondaire (SS) est traité avec un calcul classique de mécanique moléculaire MM (Fig.1).



**Figure 1** : Représentation schématique de la méthode hybride QM/MM

Pour la plupart des schémas de couplage, l'énergie du système complet (ES) est décrite selon l'équation de base suivante [41]:

$$E(QM:MM;ES) = E(QM,PS) + E(MM,SS) + E(QM:MM,PS:SS) \dots \dots \dots (29)$$

C'est à dire comme une sommation de l'énergie de PS, énergie de SS et l'énergie d'interaction entre les deux régions (PS, SS).

Le dernier terme comprend trois types d'interaction : la contribution électrostatique, contribution Van der Waals et les interactions entre atomes liés de la mécanique moléculaire MM (eq. 29)

$$\begin{aligned} E(QM:MM,PS:SS) &= E_{\text{électrostatique}}(QM:MM) + E_{vdW}(QM:MM) \\ &+ E_{\text{entre atomes liés}}(QM:MM) \dots \dots \dots (30) \end{aligned}$$

La région QM peut être évaluée par n'importe quelle méthode semi-empirique, ab initio ou DFT. La partie MM est calculée avec n'importe quel champ de force. Alors que la région frontière est calculée soit par l'approche des atomes de lien ou par l'approche des orbitales localisées.

## II-Interactions entre les sous-systèmes QM et MM

Le couplage entre les régions QM et MM constitue le cœur des méthodes hybrides QM : MM; ce couplage doit être capable de traiter simultanément :



\* les interactions entre atomes liés (élongation, pliage, torsion).

\* les interactions entre atomes non-liés (interaction électrostatique et interaction de Van der Waals).

Généralement, l'élément clé du couplage est déterminé par les interactions électrostatiques [33]. Dépendant du traitement de ce type d'interaction, l'approche QM : MM est classée en deux groupes, le groupe d'enfoncement mécanique et celui d'enfoncement électrique.

La voie d'enfoncement mécanique ME (Mechanical Embedding) effectue un calcul QM pour la partie PS en absence du sous-système secondaire SS, et traite les interactions dues au couplage entre les deux parties avec un niveau de calcul MM.

Le schéma IMOMM (Integrated Molecular-Orbital Molecular-Mechanics) décrit par MOROKUMA et collaborateurs [42-44] est un exemple de méthode appartenant au groupe d'enfoncement mécanique, qui est aussi désignée comme ONIOM (MO/MM).

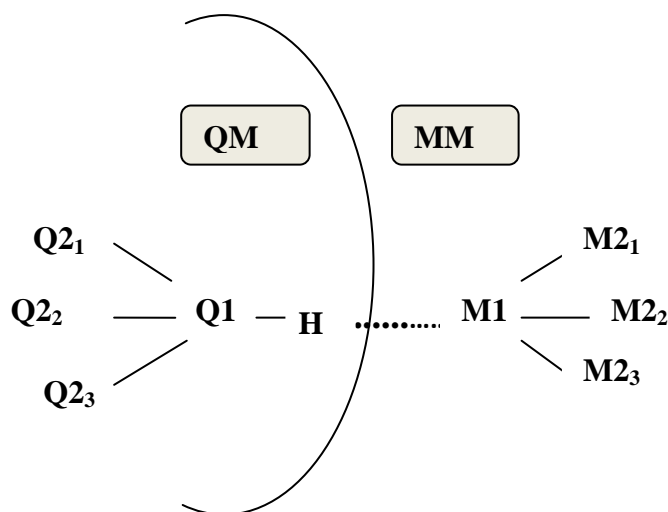
Dans la méthode d'enfoncement électrique EE (Electrostatic Embedding), un calcul QM est exécuté sur la partie PS en présence du sous-système SS; les termes décrivant l'interaction électrostatique entre les deux régions sont inclus dans l'hamiltonien QM comme des opérateurs monoélectroniques.

### **III-Traitement de la région frontière QM/MM**

La connexion des deux régions (QM, MM) est généralement déterminée à travers une (ou plusieurs) liaison(s) covalente(s) (enzymes, polymères) ou ionique (catalyseur état-solide). Dans certains cas ce type de connexion est absent, prenant l'exemple d'une molécule diluée (soluté-solvant).

Le traitement de la région frontière QM : MM a été décrit dans diverses travaux théoriques. Exemples de méthodes la version atome de lien « link atom » et la méthode des orbitales localisées.

Pour faciliter la description des atomes inclus dans la zone frontière entre les deux sous-systèmes (PS, SS) ou (QM, MM), on admet la nomenclature suivante (figure 2)



**Figure 2** : La région frontière à travers une liaison covalente.

Q1 est l'atome frontière QM, les atomes directement liés à Q1 sont respectivement Q2<sub>1</sub>, Q2<sub>2</sub>.

M1 est l'atome frontière MM et ceux liés à M1 sont désignés M2<sub>1</sub>, M2<sub>2</sub>.

L'atome de lien est décrit comme HL lien d'hydrogène (Hydrogen Link).

### III-1-Méthode de l'atome de lien

Dans cette approche, l'idée générale consiste à remplacer les groupes chimiques de la zone externe, reliée à la zone interne avec la liaison Q1-M1, par une liaison Q1-HL, HL pouvant être un hydrogène mais aussi un halogène ou n'importe quel pseudo-atome possédant les propriétés désirées [45-49].

La méthode de l'atome de lien est simple et fiable, mais le fait d'introduire un atome de lien artificiel (additionnel) dans le système moléculaire d'origine, rend la définition de l'énergie QM : MM plus compliquée. En plus la liaison entre l'atome frontière QM et l'atome de lien (Q1-HL) subit une polarisation non physique.

### III-2-Méthodes des orbitales localisées

Un exemple de méthodes utilisant les orbitales localisées est la procédure du champ auto-cohérent local LSCF (Local Self-Consistent Field). Les liaisons reliant les sous-systèmes QM et MM sont représentées par un ensemble d'orbitales strictement localisées SLBOs

(Strictly Localized Bond Orbitals). Ces orbitales assumées être transférables, sont déterminées à partir d'un calcul exécuté sur des molécules modèles [50-54].

Une autre approche appelée méthode d'orbitales hybrides généralisées GHO (Generalized Hybrid Orbital) dans laquelle un ensemble d'orbitales hybrides  $sp^3$  sont assignées à chaque atome frontière MM. L'orbitale hybride directement liée à l'atome frontière QM est nommée orbitale active, les trois autres orbitales sont appelées les orbitales auxiliaires. Tout ces orbitales sont inclus dans le calcul QM, mais, c'est uniquement l'orbitale active qui participe dans une optimisation SCF [55-59].

La délocalisation des charges dans les orbitales localisées aide à préserver ou même à réduire la surpolarisation des liaisons formées. Pour cette exactitude, les orbitales localisées sont souvent préférées aux atomes de lien, bien que le nombre des études comparative entre les deux méthodes sont limitées. L'implémentation est, cependant, plus compliquée que celle utilisant les atomes de lien en raison des paramétrisations exigées, qui sont beaucoup moins générales.

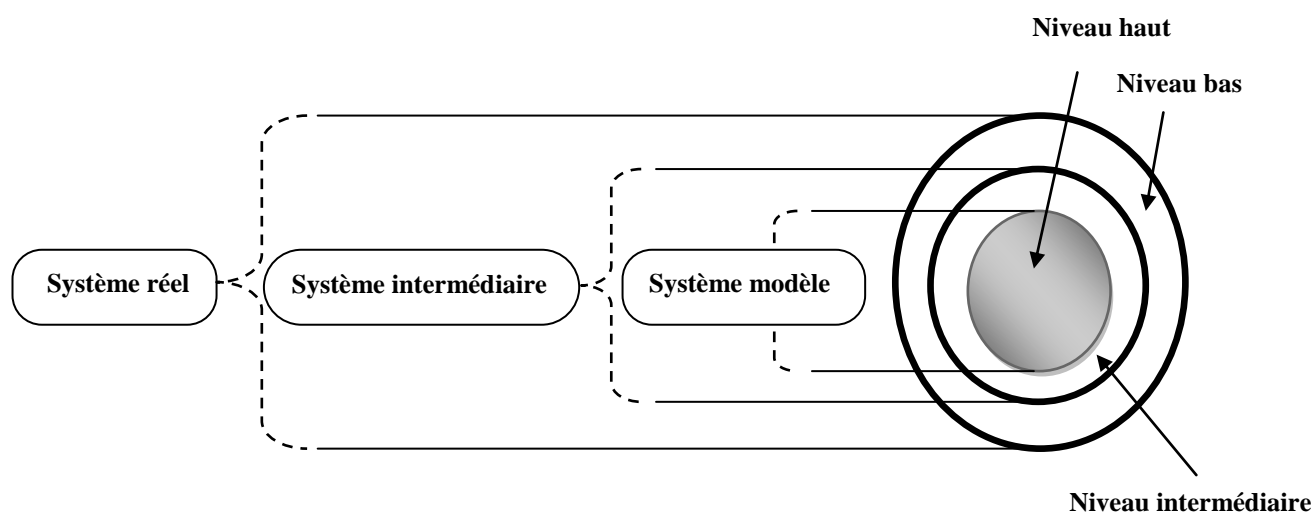
Bien qu'un grand nombre de codes utilisent plutôt les orbitales localisées que les atomes de liens, quelques implémentations utilisent d'autres techniques telle que les pseudopotentiels, ou l'ajustement des atomes de liens dans le cas des méthodes semi empiriques.

Alternativement, la mise à zéro des charges revient à l'utilisation des charges délocalisées (Gaussian) au lieu des charges ponctuelles, ou de redistribuer les charges près de la frontière.

#### **IV-La méthodologie ONIOM**

La méthode ONIOM est une façon de mimer un niveau de calcul élevé sur un grand système. Développée principalement par MOROKUMA [42, 43, 60], cette méthode consiste à découper le système macromoléculaire en n couches différentes (analogie à la peau d'oignon).

L'idée dominante est de traiter la partie active appelée système « modèle » avec le niveau de théorie le plus élevé, le reste du système étant traité avec un niveau inférieur, tout ceci dans le but de réduire les temps de calcul (Figure 3).



**Figure 3** : Les différents couches et niveaux théoriques de la méthode *ONIOM*.

#### IV-1-Calcul de l'énergie *ONIOM*

Pour le calcul de l'énergie *ONIOM*, le système est d'abord entièrement traité avec le niveau théorique inférieur auquel on enlève les contributions correspondantes aux niveaux théoriques supérieurs, on doit donc effectuer un calcul de  $(2n-1)$  énergies séparées.

Du fait de la taille réduite du système modèle, il est possible de calculer son énergie à un niveau théorique supérieur,  $E(\text{High, model})$ . Comme il est évident de la calculer avec le niveau inférieur,  $E(\text{Low, model})$ , la différence entre les deux valeurs d'énergies correspond en termes de gain obtenu lorsque le niveau de description augmente. L'énergie du système réel traité avec le niveau théorique inférieur est  $E(\text{Low, real})$ .

Si les modifications de la zone externe sont minimales (pas de coupure de liaisons, pas de création d'interaction), on peut admettre par extrapolation que :

$$E(\text{ONIOM2, real}) - E(\text{low, real}) = E(\text{high, model}) - E(\text{low, model}) \dots \dots \dots (31)$$

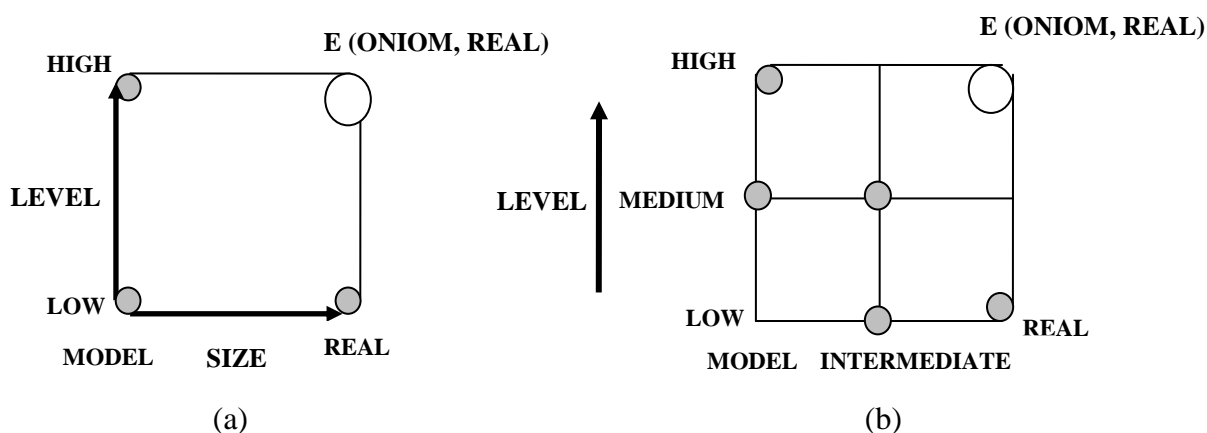
Il s'ensuit donc:

$$E(\text{ONIOM2, real}) = E(\text{high, model}) + E(\text{low, real}) - E(\text{low, model}) \dots \dots \dots (32)$$

Le système étudié peut être étendu à trois ou plusieurs couches, ainsi la formule de l'énergie ONIOM3 est exprimée comme :

$$E(\text{ONIOM3}, \text{real}) = E(\text{high}, \text{model}) + E(\text{medium}, \text{middle}) + E(\text{low}, \text{real}) - E(\text{low}, \text{model}) - E(\text{low}, \text{middle}) \dots \dots \dots (33)$$

E (Medium, middle) correspond à l'énergie du système intermédiaire traité avec le niveau de théorie intermédiaire.



**Figure 4** : Schéma représentatif de : a) *ONIOM2*, b) *ONIOM3*.

La figure 4(a, b) illustre bien les expressions d'énergie *ONIOM* décrites dans les équations (32, 33).

#### IV-2-Position de l'atome de lien

Comme nous l'avons mentionné précédemment dans la description de l'approche QM : MM, la méthode *ONIOM* suit le schéma d'enfoncement mécanique et adapte la stratégie de l'atome de lien pour couvrir l'instauration des liaisons coupées et les atomes frontières sont remplacés par des atomes d'hydrogène.

L'introduction des coordonnées de l'atome de lien constitue le premier problème que doit franchir cette méthode. Par définition, un atome de lien n'est ni un atome QM ni un atome

MM, le raisonnement le plus simple est de rendre les coordonnées de l'atome de lien correspondantes à celles des atomes (Q1, M1).

MOROKUMA et collaborateurs ont décrit les coordonnées de l'atome de lien HL comme :

$$R(Q1 - HL) = C_{HL}R(Q1 - M1) \dots \dots \dots (34)$$

Où R (Q1-M1) représente la distance entre les atomes (Q1, M1) et R (Q1-HL) étant la distance qui sépare les deux atomes (Q1, HL).

Le facteur d'échelle  $C_{HL}$  est un paramètre empirique, il est obtenu soit en calculant les distances pour des familles de composés, soit en prenant les rayons de covalences des atomes. Exemple, lors d'une coupure de liaison simple (C-C) et formation d'une liaison (C-H), le facteur d'échelle prend la valeur 0.72 [42, 60].

### **IV-3-Détermination des charges partielles MM près de frontière**

La surpolarisation de la liaison (Q1-HL) est due essentiellement à la mauvaise approximation de la densité de charge de l'atome M1. Pour minimiser l'effet de surpolarisation, un chemin simple est adapté, il s'agit d'ignorer la charge de l'atome M1 et l'admettre égale à zéro [61], cette procédure est nommée Z1.

Dans le cas où toutes les charges des atomes (M1, M2, M3) sont supposées nulles [62], le chemin est désigné Z3, qui est l'option par défaut dans un calcul ONIOM réalisé avec le logiciel Gaussian 03.

ONIOM est implémenté dans le logiciel Gaussian [63] pour les calculs de structures électroniques. Un nombre important de méthodes sont disponibles dans le logiciel et peuvent être utilisés dans ONIOM pour deux et trois couches de calculs.

### **V-L'analyse NBO**

Le concept d'orbitale « naturelle » a été initialement introduit par Löwdin [64], qui a défini l'orbitale naturelle comme un ensemble de fonctions d'onde monoélectroniques orthonormées  $\Phi_i(r)$  qui sont les représentants intrinsèques de la fonction d'onde du système à n électrons  $\Psi(1, 2, \dots n)$ .

Mathématiquement, ces orbitales naturelles sont considérées comme fonctions propres de  $\Psi$  et peuvent donc être les meilleures fonctions d'onde possibles pour décrire la densité électronique du système moléculaire.

Toutefois, la définition originale des orbitales naturelles inclue une signification non physique de « l'effet de délocalisation », ce facteur est à l'origine de diverses interactions chimiques. Par conséquent leur utilisation dans des études approfondies est devenue limitée.

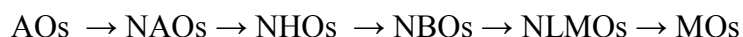
Pour dépasser ce problème associé à l'adaptation symétrique, le caractère « localisée » est attribué à toute orbitale possédant un caractère d'occupation (la population) maximale analogue dans les régions localisées mono et bicentriques dans une molécule [65].

Selon le principe de Pauli [66], l'occupation maximale d'une orbitale est limitée à une paire d'électrons. De cette manière les orbitales localisées mono et bicentriques, avec une occupation suffisamment proche à 2.000, peuvent également servir comme des vraies représentants d'orbitales naturelles dans la description de la fonction d'onde. Comme il a été prouvé par G. N. Lewis [67], les orbitales doublements occupés se trouvent dans les régions à 1 et 2 centres (diagramme de Lewis).

Ce type d'orbitales liantes naturelles NBO (Natural Bond Orbitals) fournit une image plus précise de la structure de Lewis, car tous les détails des orbitales (coefficient de polarisation, hybridation, ...etc) sont mathématiquement choisis d'une manière à inclure le pourcentage de la densité électronique le plus élevé possible. Ce pourcentage noté  $\% \rho_L$ , donne une mesure intrinsèque plus précise concernant la structure de Lewis, il est généralement supérieur à 99% pour les molécules organiques.

## V-1-Les orbitales naturelles NBO

Les orbitales NBO sont l'une d'une séquence d'ensembles d'orbitales naturelles localisées qui comprend l'orbitale atomique naturelle NAO (Natural Atomic Orbitals), l'orbitale hybride naturelle NHO (Natural Hybride Orbitals) et l'orbitale moléculaire semi-localisée NLMO (Natural Localized Molecular Orbitals).



Tous ces ensembles d'orbitales naturelles sont complètes et orthonormées, et sont capables de décrire n'importe quelle propriété de  $\Psi$  avec une précision adéquate.

L'orthogonalité mutuelle des orbitales naturelles localisées semble être un passif conceptuel, dans la mesure où la notion de recouvrement des orbitales semble être perdue. Cependant chaque orbitale orthogonale NAOs (NHOs, NBOs, ...etc.) est associée à une orbitale pré-orthogonale (PNAOs (PNHOs, PNBOs, ...etc.) correspondante. celle-ci reste orthogonale à NAOs sur le même atome, mais possède un intégrale de recouvrement non nul avec les autres orbitales localisées sur les autres atomes.

En accord avec l'imagination simple d'une orbitale liante [68], chaque liaison  $\Omega_{AB}$  est écrite sous forme de deux orbitales hybrides NHOs,  $h_A$  et  $h_B$  centrées sur les atomes A et B.

$$\Omega_{AB} = a_A h_A + b_B h_B \dots \dots \dots (35)$$

Avec  $a_A$  et  $b_B$  correspondent aux coefficients de polarisation qui vérifient la règle :

$$a_A + b_B = 1 \dots \dots \dots (36)$$

Cette liaison varie légèrement de la forme covalente ( $a_A = b_B$ ) vers la forme ionique ( $a_A \gg b_B$ ).

Pour compléter l'espace de valence, chaque orbitale liante  $\Omega_{AB}$  doit être couplée avec une orbitale antiliante orthogonale  $\Omega_{AB}^*$  de la forme :

$$\Omega_{AB}^* = b_B h_A - a_A h_B \dots \dots \dots (37)$$

De cette manière, l'orbitale NBOs de type donneur de Lewis est complétée par une NBOs de type accepteur non-Lewis qui est formellement vide selon la structure idéale de Lewis.

Alors que l'orbitale  $n_A$ , qui désigne le doublet libre (LP) monocentrique est composée d'une seule orbitale NHOs normalisée :

$$n_A = h_A \dots \dots \dots (38)$$

Pour ne pas confondre l'orbitale polaire  $\Omega_{AB}$  où ( $a_A \gg b_B$ ) avec l'orbitale  $n_A$  où ( $a_A = 1, b_B = 0$ ), l'analyse NBO identifie la liaison  $\Omega_{AB}$  comme un doublet libre  $n_A$  lorsque plus de 95% de la densité électronique sont localisées sur l'atome A ( $a_A^2 \geq 0.95$ ).

Les orbitales antiliantes  $\Omega_{AB}^*$  sont jugées les plus importantes du fait qu'elles contribuent à la stabilisation de résonnance, les liaisons hydrogènes intermoléculaires et



plusieurs autres formes d'interactions de type donneur-accepteur dans les systèmes supramoléculaires. C'est grâce aux valeurs d'énergies associées à ces types d'orbitales qu'il est devenu possible de comprendre et d'expliquer des phénomènes importants tels que la non-covalence et la délocalisation.

L'orbitale antiliante de Rydberg «  $r_A$  » est monocentrique et présente une population nettement négligeable par rapport aux autres orbitales de type non-Lewis.

Le tableau 1 récapitule les caractéristiques communes entre les différents types d'orbitales NBO.

**Tableau 1** : Les caractéristiques principales des orbitales NBO.

Type NBO	Centres	couche	L/NL	symbole
cœur $c_A$	1-c	cœur	L	CR
Non-lié (doublet libre) $n_A$	1-c	valence	L	LP
liant $\Omega_{AB}$	2-c	valence	L	BD
Anti-liant $\Omega^*_{AB}$	2-c	valence	NL	BD*
Rydberg $r_A$	1-c	Rydberg	NL	RY*

Les orbitales bi-centriques  $\Omega_{AB}$  sont souvent classées selon une symétrie diatomiques locale telles que la liaison Sigma ( $\sigma_{AB}$ ) ou Pi ( $\pi_{AB}$ ).

## V-2-Evaluation de l'énergie des orbitales NBOs

L'énergie de stabilisation associée à l'interaction  $\sigma_{AB} \rightarrow \sigma^*_{AB}$  (donneur- accepteur) est estimée par la théorie de perturbation du second ordre suivante [69] :

$$\Delta E_{\sigma\sigma^*}^2 = -2 \frac{\langle \sigma | F | \sigma^* \rangle^2}{\epsilon_{\sigma^*} - \epsilon_{\sigma}} \dots \dots \dots (39)$$

Où  $\hat{F}$  est l'opérateur de Fock et  $(\epsilon_{\sigma}, \epsilon_{\sigma^*})$  sont les énergies des orbitales NBOs.

Comparé à l'orbitale liante « NBOs » la contribution à l'énergie de stabilisation de l'orbitale antiliante est généralement inférieure à 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 ».

## **CHAPITRE III**

### *Les Complexes d'inclusion*

## **Présentation des éléments essentiels du sujet**

Les complexes d'inclusion sont constitués de deux molécules, une molécule hôte et une molécule invitée. Nous nous sommes intéressés dans cette étude au système  $\beta$ -cyclodextrine / Venlafaxine. Dans ce chapitre nous allons donner quelques éléments sur les constituants de ce système.

### **I- Les cyclodextrines**

Bien qu'il existe une variété importante de molécules présentant les propriétés « pièges moléculaires » telles que les molécules minérales (zéolithes, kaolinites, ...) et organiques (éthers-couronnes, cyclophanes, ...), les cyclodextrines ont connu ces dernières années des applications importantes dans les domaines agro-alimentaires, cosmétiques, chimiques et pharmaceutiques.

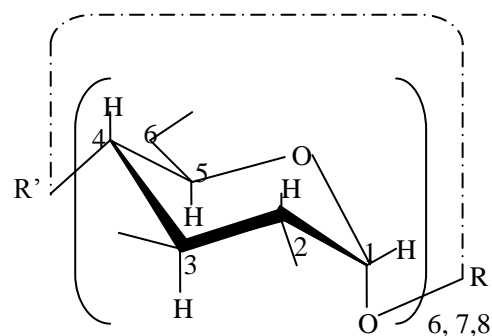
Leur récente production à coûts modérés ainsi que leur caractère biodégradable confèrent à ces molécules cages de grandes potentialités économiques.

Les propriétés d'auto-association des cyclodextrines ont été mises à profit pour solubiliser, stabiliser et augmenter la biodisponibilité de plusieurs molécules à visée thérapeutiques [70].

#### **I-1-Structure et propriétés des cyclodextrines**

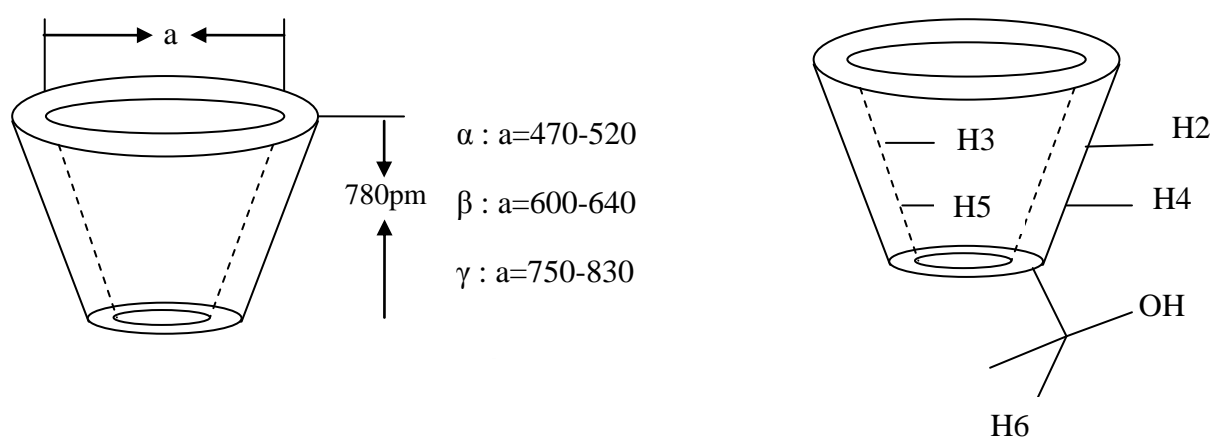
Les cyclodextrines sont une famille d'oligosaccharides cycliques, ces produits naturels résultant de la dégradation de l'amidon par la bactérie *Bacillus macerans*, ont été découverts pour la première fois en 1891 par VILLIERS [71].

Les cyclodextrines les plus abondantes sont les hexamères ( $\alpha$ -Cyclodextrine), héptamères ( $\beta$ -Cyclodextrine) et octamères ( $\gamma$ -Cyclodextrine) formées respectivement de 6, 7 et 8 sous-unités D-glucopyranosidiques ( $C_6H_{10}O_5$ ) liées en  $\alpha$ -(1, 4) (fig.5). Il existe aussi des cyclodextrines plus grandes (appelées géantes) qui peuvent contenir jusqu'à 14 unités glucopyranosiques [72, 73].



**Figure 5:** Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation  $\alpha$ -1,4

Ces molécules se présentent sous forme tronconique [74] délimitant une cavité en leurs centres. Les dimensions de la cavité sont de l'ordre de 470-520 pm pour  $\alpha$ -cyclodextrine, 600-640 pm pour  $\beta$ -cyclodextrine et 750-830 pm pour la  $\gamma$ -cyclodextrine.



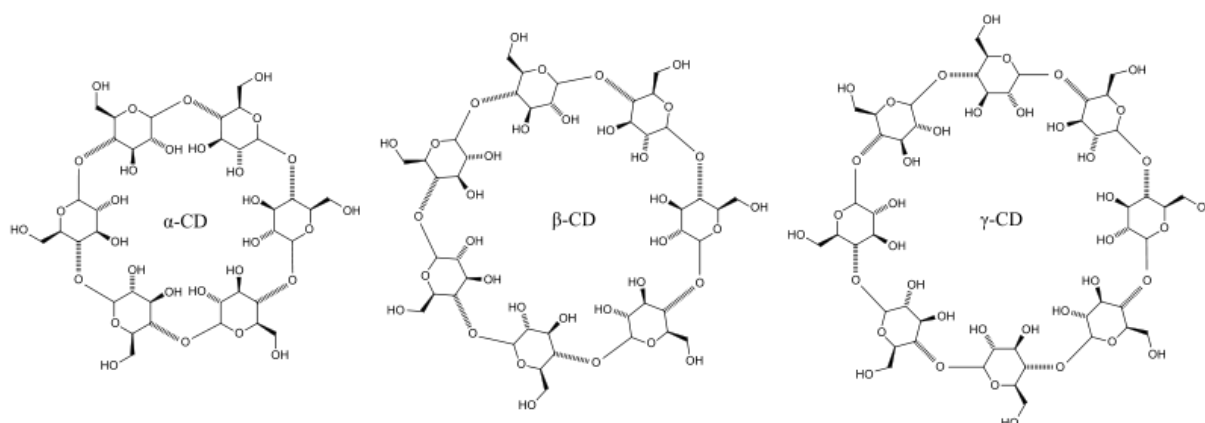
**Figure 6 :** Structure tridimensionnelle des  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -cyclodextrines.

Les hydrogènes H1, H2 et H4 sont dirigés vers l'extérieur de la cavité, ceux orientés vers l'intérieur sont désignés H3 et H5, ils sont les seuls pouvant interagir avec un substrat inclus dans la cavité (fig.6).

De plus, les paires d'électrons non liantes des ponts glucosidiques de l'oxygène sont dirigées vers l'intérieur de la cavité, produisant ainsi une densité électronique élevée et conférant à la cavité un caractère de *Base de Lewis*, alors que les différents groupements hydroxyles réagissent comme étant un *acide de Lewis*.

Par conséquent, ces cavités présentent un environnement hydrophobe capable d'accueillir des molécules peu hydrosolubles, tandis que les extrémités et l'extérieur du tore tapissés avec de nombreux groupement hydroxyles, favorisent la solubilisation des cyclodextrines en milieu aqueux [75]. Ainsi, comparé à la  $\beta$ -cyclodextrine qui est relativement peu soluble dans l'eau, les  $\alpha$  et  $\gamma$ -cyclodextrines sont respectivement huit et douze fois plus soluble (tableau 2).

Ces molécules sont stabilisées par la formation de quelques liaisons hydrogène établis entre deux hydroxyles voisins de deux unités  $\alpha$ -D-glycopyranose adjacentes.



**Figure 7:** Présentation schématique des  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ -Cyclodextrines.

Les principales caractéristiques structurales et physico-chimiques de l' $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ -CD sont regroupées dans le tableau ci-dessous [76] :

**Tableau 2 :** Propriétés physico-chimiques des trois principales cyclodextrines.

Propriété	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Nombre d'unités glucose	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
Solubilité dans l'eau (g/100mL)	14,5	1,85	23,2
$[\alpha]_D$ 25 °C (H <sub>2</sub> O, c 1)	+ 150° $\pm$ 0,5	+ 162,5° $\pm$ 0,5	+ 177,4° $\pm$ 0,5
Diamètre de la cavité (Å)	4,3 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Hauteur du tore (Å)	7,9 $\pm$ 0,1	7,9 $\pm$ 0,1	7,9 $\pm$ 0,1

Volume approximatif de la cavité (Å <sup>3</sup> )	174	262	427
Nombre de molécules d'eau retenues dans la cavité	6 - 8	12	13
pKa, 25°C	12.332	12.202	12.081

## I-2-Domains d'applications des cyclodextrines

Le développement rapide des concepts de la chimie supramoléculaire vient de focaliser à nouveau l'attention sur les cyclodextrines comme en témoigne le grand nombre de revues et des publications décrites dans la littérature. Leur champ d'utilisation a fortement augmenté ainsi que leurs domaines d'applications, parmi celles-ci on note:

- Stabilisateurs de substances sensibles à la lumière et à l'oxygène.
- Stabilisateurs de substances volatiles.
- Catalyseurs chimiques.
- Inducteurs chiraux en synthèse organique asymétrique.
- Séparateurs énantiomériques en électrophorèse capillaire, en chromatographie en phase gazeuse, en chromatographie liquide haute performance.
- Modèles d'enzymes artificielles.
- Vecteurs en industrie pharmaceutique (solubilisation, stabilisation, masquage d'effets secondaires, augmentation de la biodisponibilité de principes actifs).
- Stabilisateurs d'arômes dans les industries agro-alimentaires.

## II-Venlafaxine

Le chlorhydrate de Venlafaxine commercialement connue sous le nom « *Exeffor* » est un représentant d'une nouvelle classe d'antidépresseurs.

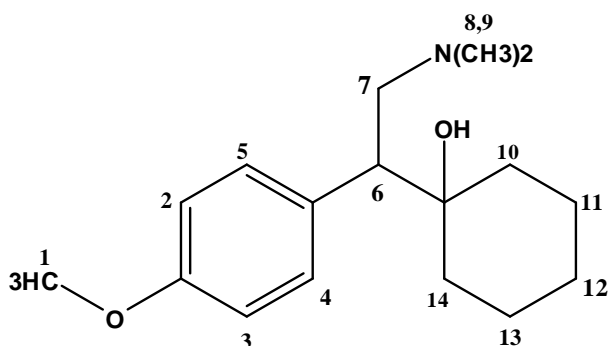
Il est prescrit pour traiter la dépression, l'anxiété générale et le désordre affectif saisonnier. Ce médicament agit en inhibant sélectivement la recapture (l'absorption) de la noradrénaline et la sérotonine par les neurones du cerveau [77]. Malheureusement cette molécule ne montre pas

d'affinité pour les récepteurs des neurotransmetteurs à cause de sa faible solubilité dans l'eau; milieu adéquat pour la majorité des réactions qui ont lieu dans le corps humain. Sa solubilité dans l'eau est de 572 mg/ml.

Le caractère lipophile de ce site actif ainsi que sa sensibilité envers la lumière et l'oxygène ont limité son utilisation dans des applications thérapeutiques.

Cependant une association entre cette substance et la  $\beta$ -Cyclodextrine permet l'optimisation des propriétés physico-chimiques et pharmaceutiques (thérapeutiques) du Venlafaxine et d'arriver finalement à une préparation pharmaceutique administrable plus stable. C'est dans ce sens que MAMORA et al [13] ont envisagé la synthèse du complexe d'inclusion Venl/ $\beta$ -CD.

La structure chimique de la venlafaxine est désignée comme (R/S)-1-[2-diméthylamino)-1-(4-methoxyphénol)ethyl]cyclohexanol avec une formule brute  $C_{17}H_{27}NO_2$  (figure 8).



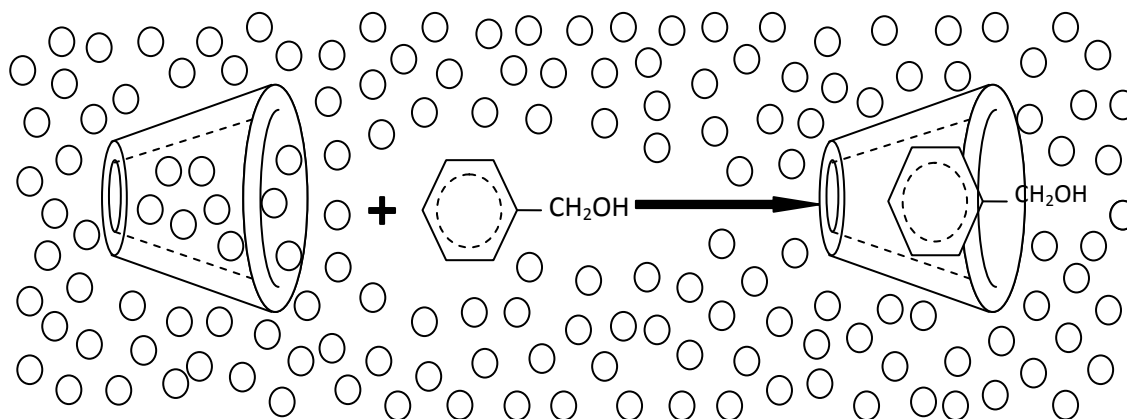
**Figure 8 :** Structure de la Venlafaxine.

### III-Les complexes d'inclusion

La propriété complexante des cyclodextrines avec des molécules de dimensions inférieures à celles de leurs cavités, est attribuée au caractère amphiphile que présentent ces dernières. Le terme « complexe d'inclusion » a été présenté en 1950 [78].



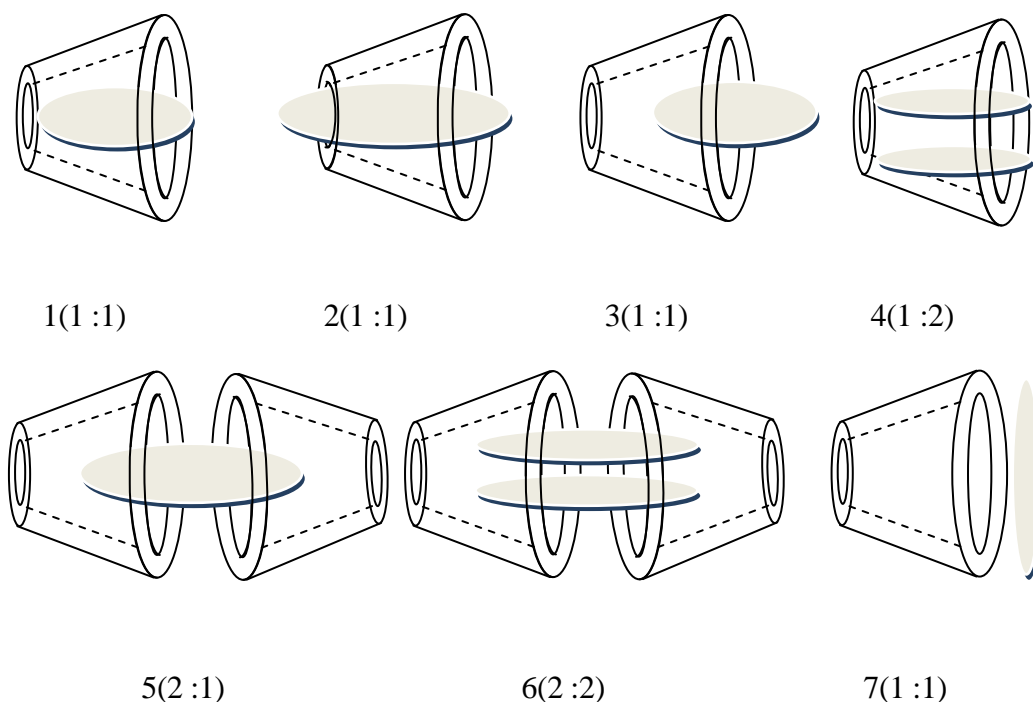
En solution aqueuse, la cavité apolaire de la CD est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorables (interactions polaire / apolaire). Ces molécules d'eau pourront donc être facilement substituées par une "molécule invitée" appropriée, moins polaire que l'eau (figure 9).



**Figure 9** : Mécanisme de l'inclusion

Généralement, la formation du complexe suppose une bonne convenance entre la taille de la molécule invitée et celle de la cyclodextrine (la molécule hôte).

Il existe dans la littérature de nombreux exemples de complexes d'inclusion avec divers arrangements structuraux. Souvent les complexes d'inclusion ont une stœchiométrie hôte/invitée 1:1, mais suivant la taille du substrat, deux cyclodextrines sont parfois nécessaires pour l'encapsuler complètement (Fig. 10). Cependant on distingue les complexes d'inclusion (1-6) (hôte/ invitée) et les complexes d'association (7) [79-84].



**Figure 10** : Représentation schématique de quelques types de stœchiométries.

Le phénomène d'inclusion ne nécessite pas l'intervention des catalyseurs biologiques (enzymes), il est dû essentiellement aux propriétés chimiques, électriques et géométriques des molécules concernées par la complexation.

L'inclusion est effectuée grâce à plusieurs types de liaisons chimiques faibles, dont les forces électrostatiques, les interactions de Van der Waals, la liaison hydrogène et les interactions hydrophobes que nous proposons de les décrire dans ce chapitre.

### III-1-Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines

Comprendre les interactions non covalentes est d'une grande importance en chimie supramoléculaire et biochimie. A la différence des systèmes naturels, les systèmes « hôte-invité » synthétiques peuvent être décrits et analysés, expérimentalement et théoriquement, d'une manière précise. Les cyclodextrines sont parmi les molécules hôtes les plus utilisées en chimie supramoléculaire.

Comme elles ont une cavité hydrophobique aux dimensions appropriées, elles peuvent former avec un certain nombre de molécules invitées des complexes, nommés « complexes

d'inclusion ». Cette propriété a été largement utilisée en science pharmaceutique, catalyse, la séparation technologique et d'autres applications intéressantes. En plus, les complexes d'inclusion sont considérés comme le modèle idéal d'imitation des interactions « enzyme-substrat ».

Il est important de noter que la quantification des forces agissantes produites dans la reconnaissance moléculaire des CD's est fondamentalement importante pas uniquement en chimie des CD mais aussi dans toute la chimie supramoléculaire. Cela s'est traduit par la réalisation de beaucoup de travaux sur le sujet. Malheureusement et malgré le nombre considérable d'études, les forces agissantes produites durant la complexation n'ont pas encore été bien identifiées et souvent les résultats publiés sont controversés.

Les principales forces agissantes :

### **III-1-1-L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques)**

L'énergie électrostatique correspond à l'interaction mutuelle entre des distributions de charge de deux molécules. Elle inclue toutes les forces électrostatiques produites par les charges permanentes, les dipôles et les grands multi pôles présents dans le système. Les interactions électrostatiques peuvent être divisées en trois types:

-interaction ion-ion

- interaction ion-dipôle

- interaction dipôle-dipôle.

Les CD's sont des molécules neutres, alors que l'interaction **ion-ion** ne peut pas avoir lieu dans le phénomène de complexation, sauf dans le cas où la CD soit substituée d'une manière appropriée [85]. En revanche, l'interaction **ion-dipôle** est souvent présente pour la raison apparente liée à la polarité de la CD. Malheureusement l'existence de cette interaction est très difficile à montrer.

Ainsi et à titre d'exemple, l'interaction ion-dipôle devrait augmenter quand la charge de l'ion augmente, ce qui permet de prédire que les anions bivalents tels que  $\text{SO}_4^{2-}$  et  $\text{NO}_3^{2-}$  sont liés plus fermement à la CD que les anions  $\text{ClO}_4^-$  et  $\text{NO}_3^-$ . Cependant, les complexes avec  $\text{ClO}_4^-$

et  $\text{NO}_3^-$  sont observés expérimentalement au contraire des complexes avec  $\text{SO}_4^{2-}$  et  $\text{NO}_3^{2-}$  qui n'ont pas été détectés [86].

En effet, une forte interaction ion-dipôle en solution aqueuse n'est pas nécessairement favorable lors d'une complexation parce que dans ces conditions, l'interaction entre les substrats et l'eau est aussi forte. Néanmoins, des complexes issus de la complexation des CD's avec des ions moléculaires de quelques espèces, ont été observés en phase gazeuse, à l'aide de la spectroscopie de masse. Apparemment, dans ces systèmes l'interaction ion-dipôle joue le rôle primordial.

### III-1-1-a-L'influence du moment dipolaire des CD's

Un calcul semi-empirique CNDO/2 réalisé par Chujo et al [87, 88], a fourni des valeurs élevées des moments dipolaires des CD's allant de 10 à 20 D.

Quelques années plus tard, on reitérant les calculs, plusieurs autres auteurs ont trouvé que les moments dipolaires des CD's sont très susceptibles à l'environnement chimique, et même, de petites valeurs ont été obtenus.

Habituellement, le calcul des moments dipolaires, avec les méthodes ab initio, des cyclodextrines optimisées donnent de faibles valeurs allant de 2 à 4 D [89].

Notant que le moment dipolaire des CD's passe du côté le plus large (face secondaire) vers le côté le plus étroit (face primaire) du cône. Ce moment dipolaire devrait jouer un grand rôle dans le phénomène d'inclusion.

La contribution de cette propriété a été élucidée dans divers travaux, nous citons à titre d'exemple, l'étude réalisée par Hamai et al, dont laquelle l'augmentation d'acidité de quelques dérivés phénoliques tels que le 4-nitrophénol, 4-cyanophénol et le 4-bromophénol, après complexation avec l' $\alpha$ -CD, a été attribuée aux moments dipolaires des phénols qui sont toujours dirigés du groupement hydroxyle vers le substituant para [90].

Dans un autre travail développé par Chujo, la complexation d' $\alpha$ -CD avec plusieurs benzènes di substitués comme l'acide benzoïque, l'acide para hydroxy benzoïque et le para nitro phénol, traités avec la méthode CNDO/2, a montré que la disposition des moments dipolaires dans les complexes, des molécules hôtes et invitées est anti parallèle.

L'amplitude du moment dipolaire de la molécule invitée augmente au fur et à mesure que celle de la molécule hôte (CD), mais dans la direction opposée [91]. Ainsi, les auteurs ont pu montrer que l'interaction « dipôle-dipôle » joue, à la fois, un rôle essentiel dans la stabilisation du complexe, et dans la détermination de l'orientation.

Sur la base des analyses par corrélation, Daviers et al [92] ont pu montrer l'importance de l'interaction dipôle-dipôle. Dans leurs études, les valeurs de la constante de Hammett  $\sigma$  ont été choisies pour déterminer les effets électroniques des substituants des composés du benzène substitués en positions 1 et 4. Ils ont trouvé que dans la forme neutre du benzène di-substitué en 1, 4, le groupement avec une grande valeur  $\sigma$ , se positionne sur le petit diamètre de la CD du fait d'une interaction favorable dipôle-dipôle.

Ce résultat a été obtenu dans d'autres systèmes similaires, mais aussi plusieurs exceptions à cette règle ont été observées, telles que la complexation de l' $\alpha$  CD avec les composés aromatiques substitués, les sulfides, les sulfoxydes, les sulfones et les cétones, cela est dû probablement à des empêchements stériques.

Cependant l'acide 4-nitrobenzoïque ou le 4-nitro benzaldehyde ont été trouvés qu'ils avaient des petites valeurs de constantes de binding avec la  $\beta$ -CD par rapport à l'acide benzoïque ou le benzaldehyde. En revanche la constante de binding de la  $\beta$ -CD avec le 4-nitrophénol ou le 4-nitroaniline est plus forte que celle avec l'aniline ou le phénol [93]. Evidemment, ces comportements ont été attribués à la direction du dipôle de la molécule invitée et à l'interaction **dipôle-dipôle** entre la molécule hôte et invité.

### **III-1-2-Interaction de Van der Waals**

Dans le domaine de complexation avec les CD's, l'interaction de Van der Waals représente soit les forces combinées d'induction et de dispersion ou seulement la force de dispersion.

La force d'induction ou l'interaction « dipôle induit – dipôle », représente l'interaction induite par un moment dipolaire d'une molécule avec un moment dipolaire permanent d'une autre molécule. Alors que la force de dispersion ou la force de London-Eisenhitz, est obtenue par la synchronisation du mouvement électronique des deux molécules. Ce fait produit un moment dipolaire induit orienté de telle manière qu'il provoque une attraction entre les deux molécules. La présence de ces deux forces dans le processus de complexation est raisonnable.

Comme le moment dipolaire des CD's est considéré relativement élevé, il n'est pas étonnant de trouver que la force d'induction est plus importante dans la complexation.

Ceci a été confirmé grâce aux études de Cassu et Rava [94], les auteurs mentionnent que la force d'induction peut être considérée comme la force motrice la plus importante lors d'une complexation avec les CD's, du fait qu'elle est toujours présente même dans les meilleurs exemples illustratifs de la force de dispersion comme dans les cas des complexes CD obtenus avec les substrats Xénon ou Krypton [95-98]. Ainsi, pour éviter les complications nous utiliserons les termes d'interaction de Van der Waals au lieu des forces d'induction ou de dispersions dans ce qui suit.

Plusieurs auteurs ont rapporté la présence de l'interaction de Van der Waals dans les complexes des CD, mais avec des arguments peu convaincants et pas toujours corrects. A titre d'exemple, une interaction hydrophobique entre deux molécules non polaires ait lieu, généralement, avec une enthalpie positive ; l'observation d'une valeur négative de l'enthalpie d'échange a été considérée comme synonyme de l'existence d'interactions de Van der Waals au lieu des interactions hydrophobiques [99, 100].

Toutefois, il existe une méthode raisonnable pour démontrer la présence de ce type d'interaction. Il s'agit de l'analyse par corrélation entre la force de binding et les caractéristiques structurales des substrats. Par exemple, chaque induction ou dispersion dépend de la polarisabilité, qui est reliée à la forme moléculaire et la densité électronique et ainsi aux corrélations variables, telles que, la réfraction molaire, le volume moléculaire, la surface et le poids moléculaire. Cette corrélation entre la force de binding et les propriétés précédentes est, au minimum, indicative de l'importance des interactions de Van der Waals dans la complexation [101, 102].

En effet, beaucoup d'études ont révélé la présence de ces interactions dans les cavités des CD's. Plus intéressant, quelques fois les interactions de Van der Waals ont été jugées plus forte que les interactions hydrophobiques dans le cas où une grande partie de la molécule invitée se retrouve à l'intérieure de la cavité. En plus, le fait que les CD's peuvent former des complexes stables avec les molécules invitées dans les solvants organiques purs comme le DMF, DMSO, et même le heptane, cela démontre évidemment que les interactions de van der Waals sont essentiellement importantes [103, 104].

Les méthodes de simulation moléculaire telles que la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire se sont avérées très efficaces pour montrer l'existence des interactions de Van der Waals dans le phénomène d'inclusion de plusieurs substances.

Il est important de savoir que dans les calculs, l'amplitude de l'interaction de Van der Waals est souvent estimée à la base du potentiel de Lennard-Jones 6-12. Cependant l'amplitude des interactions électrostatiques est évaluée à partir des charges atomiques.

Intéressamment, plusieurs calculs révèlent que les interactions électrostatiques possèdent une contribution négligeable dans la stabilité des complexes. Cette conclusion a été élaborée, à la fois, sur la base de la faiblesse de l'amplitude de l'interaction électrostatique calculée et sur le fait que les énergies de binding calculées à des valeurs de constantes diélectriques différentes, ont été trouvées presque les mêmes [105]. Ce résultat n'est pas difficile à comprendre car l'interaction « dipôle-dipôle » est le terme le plus important dans les interactions électrostatiques entre la CD et les substrats.

Les résultats précédents sont toujours valables, malgré que les plupart des calculs aient été effectués en phase gazeuse, et l'effet de solvation n'a pas été pris en considération.

On peut mentionner également que les interactions de Van der Waals existent aussi entre les molécules de solvant et les substrats de la CD. En effet, ce type d'échange est la raison pour laquelle l'interaction « ion-dipôle » est non significative lors d'une complexation, ce qui a été déjà mentionné. Cependant, comme la polarisabilité de l'eau est plus faible que celle des composés organiques se trouvant dans la cavité de la CD, il est sûr que les interactions de Van der Waals peuvent être plus fortes entre la CD et les substrats que celle entre l'eau et le substrat. En conséquence, les interactions de Van der Waals donneraient une contribution positive dans la stabilité des complexes. Le même effet a été démontré par la complexation des CD's avec les ions inorganiques tels que  $\text{ClO}_4^-$  et  $\text{NO}_3^-$ . Apparemment, l'interaction hydrophobique ne peut donner de contribution dans ces systèmes. Comme l'interaction « ion-dipôle » peut être forte entre l'eau et les ions que celle entre la CD et les ions, l'unique force motrice possible dans la formation du complexe est l'interaction de Van der Waals [106].

### **III-1-3-L'interaction hydrophobique**

Le rôle de l'interaction hydrophobique dans le domaine de complexation est un problème controversé. Cela n'est pas étrange, car le sujet de l'interaction hydrophobique est aussi controversé [107-108].

Traditionnellement, l'hydrophobicité est considéré comme le résultat de l'augmentation du nombre de molécules d'eau à proximité du soluté non polaire, ce qui provoquerait souvent une perte importante d'entropie durant l'hydratation.

Dans les études expérimentales, l'association de molécules non polaires dans l'eau est souvent trouvée avec un échange d'enthalpie positive et échange d'entropie positive. Ceci a été longtemps pris comme une signature expérimentale de l'interaction hydrophobique. En conséquence des échanges d'enthalpie et d'entropie négatives, dans les complexes de CD, semble indiqué que l'interaction hydrophobique n'est pas une force motrice importante dans la reconnaissance moléculaire.

La conclusion précédente est gênante dans une certaine mesure. Comme l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine est fortement non polaire, il est dur de comprendre pourquoi l'interaction hydrophobique ne contribue pas d'une manière significative dans la complexation. L'observation expérimentale est parfois, suspectée de ne pas être suffisamment représentative, probablement à cause des propriétés hydrophobiques faibles des molécules invitées. Ainsi, l'étude du complexe  $\alpha$ -CD/adamantanecarboxylate a donné une valeur d'entropie positive, ce résultat est censée réglée le problème [109]. Malheureusement, la reinvestigation du système a montré que l'échange d'entropie est encore négatif [110].

En effet, ce problème peut être réglé, si on note qu'ils existent plusieurs interactions autres que l'interaction hydrophobique, sont impliquées dans le processus de complexation. Comme l'interaction est de nature attractive et elle tend à limiter la liberté conformationnelle du complexe, il est, donc, possible que les enthalpies et entropies totales de la complexation soit tous deux négatives malgré la présence de l'interaction hydrophobique. Cependant, les valeurs négatives des enthalpies et entropies ne sont pas synonyme d'une forte interaction de Van der Waals par rapport à l'interaction hydrophobique, parce que les interactions telles que les fortes énergies d'exclusion de molécules d'eau de la cavité contribuent aussi d'une manière négative dans les enthalpies et entropies de la complexation. Néanmoins, la seule source possible de l'entropie positive est l'interaction hydrophobique [111-113].

En conséquence, il semble valable de prétendre l'importance de l'interaction hydrophobique si l'entropie d'échange total de la complexation est effectivement positive.

La présence des interactions hydrophobiques n'est pas uniquement basée sur le critère thermodynamique, il existe plusieurs autres méthodes servant à montrer l'implication de ces



types d'interactions. L'évidence la plus contraignante en faveur de la présence de l'interaction hydrophobique, est l'observation répétée que la partie non polaire des molécules invitées est souvent enfoncée à l'intérieure de la cavité. Cette caractéristique structurale conforme avec le fait que les complexes CD peuvent nettement affecter l'équilibre tautomérique de la molécule invitée avec une complexation préférentielle avec le tautomère le moins polaire [114].

L'implication des interactions hydrophobiques peut être montrée par des analyses de corrélation. En générale l'augmentation de l'hydrophobicité des substituants de la molécule invitée augmente la complexation avec les CD's [115]. Quelques fois, la corrélation entre la force de « binding » et le nombre des atomes de carbone d'une série homologues de substrats sont aussi pris comme évidence d'une interaction hydrophobique. Ainsi, un incrément d'environ 3.0 kJ/mol dans l'énergie libre standard lors d'une complexation est observé pour chaque groupe méthylène [116].

### **III-1-4-La liaison d'hydrogène**

La liaison hydrogène résulte de l'interaction électrostatique entre un atome d'hydrogène (H), lié par covalence à un autre atome électronégatif (O, N, S) (donneur) et un deuxième atome électronégatif possédant une paire d'électrons non partagés (accepteur) (**-O-H ... O = C**). L'énergie de la liaison hydrogène est environ dix fois supérieure à celle de la force de Van der Waals. La liaison hydrogène joue un rôle considérable dans la stabilisation des édifices protéiques et des acides nucléiques, dans les échanges de protons et elle est à l'origine des particularités de la molécule d'eau. Les liaisons hydrogène sont souvent intermoléculaires. Elles peuvent être intramoléculaires si la nature des atomes et la géométrie de la molécule le permettent.

Dans la chimie de la CD, l'importance de la liaison hydrogène a été bien établie dans la complexation en phase solide. Un nombre de structures cristallines des complexes CD ont montré clairement la présence des liaisons hydrogène entre les substrats et les hydroxyles de la CD. Les études computationnelles ont montré aussi l'avantage énergétique dans l'adoption d'une conformation à liaison hydrogène dans le complexe. Souvent, la liaison hydrogène hôte-invité concerne uniquement les hydroxyles primaires O(6)-H de la CD parce qu'ils sont flexibles et peuvent tourner autour de la liaison C(5)-C(6) au contraire des atomes secondaires O(2) et O(3) qui sont rigides à cause de la géométrie des unités glycosidiques. Cependant, il a été mentionné que quelques fois il y a aussi des interactions C-H...O [117], C-

H $\cdots$ N [118] et C-H $\cdots$  $\pi$  [119] entre le mur de la cavité de la CD et les molécules invitées, cette énergie a été estimée avec des calculs ab initio (de 0.7 à 1.1 kcal/mol). Bien que la valeur soit très inférieure de la valeur de la liaison hydrogène conventionnelle, elle est sensiblement au dessus des énergies de contact de Van der Waals [120].

En revanche, le rôle de la liaison hydrogène dans la complexation en solution est encore controversé. Apparemment, la raison primaire de ce problème est que l'eau concourt avec les CD pour former des liaisons hydrogène avec les molécules invitées. Les calculs de dynamique moléculaire réalisés sur les complexes  $\alpha$ -CD/acide parahydroxybenzoïque et l' $\alpha$ -CD/parachlorophenol en milieu aqueux, indiquent clairement que les liaisons hydrogène sont rarement formées entre le substrat et la CD [11]. Ainsi, ils ont conclu que la liaison hydrogène joue un rôle mineur dans la complexation. En outre, dans l'étude du complexe solide  $\alpha$ -CD/4-fluorophenol, le groupement hydroxyle du substrat est totalement enfoncé à l'intérieur de la cavité du CD, alors qu'en solution aqueuse, il est localisé à l'extérieur, ce qui indique la formation de liaisons hydrogène avec les molécules d'eau. Ce comportement est reproduit dans des études semi empiriques [121, 122].

Néanmoins, des exemples de la présence de liaisons d'hydrogène dans la complexation avec les CD's en solution aqueuse, sont montrés par quelques auteurs. A titre d'exemple, le complexe  $\gamma$ -CD/ acide pamoïque présente des valeurs élevées de la constante de « binding », provenant de l'établissement d'une liaison d'hydrogène entre le carboxylate du substrat et un groupement OH secondaire de la CD [123]. De même, en 1992 Hamai étudiait la complexation du heptakis (2, 3, 6-tri-O-méthyl)- $\beta$ -CD (TM- $\beta$ -CD) avec le para et meta-chlorophenol dans les solvants organiques tel que le cyclohexane avec une variété de méthodes spectroscopiques, et il a conclu que le OH phénolique est lié aux autres oxygènes de la molécule hôte.

Récemment, Chen et al étudiant la dépendance du pH de la complexation du 3-hydroxynaphtalène-2-acide carboxylique avec la  $\beta$ -CD. Ils ont trouvé qu'avec l'augmentation du pH (pH <11), la constante de binding qui décroît probablement à cause de la déprotonation du substrat est plus hydrophilique. Cependant, à pH >11 la constante de binding augmente avec l'augmentation du pH. Ce comportement est dû à la formation d'une liaison d'hydrogène entre le groupement OH secondaire déprotonée de la CD et l'hydroxyle du substrat dans le domaine du pH. Intéressamment, après la perméthylisation de la  $\beta$ -CD en TM $\beta$ -CD, la constante de « binding » à pH >11, change légèrement avec l'augmentation des valeurs de

pH, semblablement à cause du complexe TM $\beta$ -CD qui ne peut pas être déprotonée dans les mêmes conditions [124]. Ainsi, il a été conclu que la liaison d'hydrogène joue un rôle important dans la complexation.

### **III-1-5-Relaxation de la contrainte conformationnelle**

Les calculs ont montré que la géométrie de la molécule de la CD dans son état solide ne correspond pas à son niveau d'énergie minimum de l'état gazeux et vraisemblablement en solution aussi [88]. Ce résultat est conforme avec le fait que la conformation des CD's dans l'état solide sont souvent moins symétrique que celles en solution [125]. Probablement, l'emballage cristallin et la présence de molécules d'eau dans l'état solide mène à cette disposition.

En 1970, on a supposé que la déformation de la conformation symétrique de la molécule de CD dans l'état solide constitue un stock d'énergie, d'où la relaxation durant la complexation ce qui permet de la considérer comme force motrice dans le processus [126, 127]. Malheureusement, ce point de vue a été critiqué plus tard.

En effet, le postulat précédent n'est pas approprié dans le cas d'une complexation en solution. Bien qu'il soit probablement vrai que la CD dans l'état solide possède une énergie conformationnelle élevée que celle en solution, la thermodynamique de la complexation en solution n'implique pas l'énergie de l'état solide de la CD. Ainsi, la relaxation de la contrainte conformationnelle n'est pas une force motrice de la complexation en solution.

Cependant, l'idée d'un ajustement induit durant le processus de complexation dérivé du postulat précédent, est en principe correcte [128, 129]. Comme il a été montré par des auteurs, les molécules de CD subissent un changement conformationnelle significative durant la formation du complexe dont le rôle primaire dans la complexation est apparemment d'optimiser des possibilités pour d'autres modes d'interactions. Néanmoins, il a été montré que le mécanisme de l'ajustement-induit est un comportement expérimental, et n'est pas une force motrice dans la CD complexation.

### **III-1-6-L'exclusion des molécules d'eau de la cavité des cyclodextrines**

Comme les cavités des CD sont non polaires, les molécules d'eau à l'intérieure des cavités devraient manquer du complément énergétique dû aux liaisons d'hydrogène stabilisantes disponibles à l'extérieure, dans le volume de la solution aqueuse [130]. De ce fait, les molécules d'eau dans les cavités de la CD ont un niveau d'énergie élevé que ceux de la solution aqueuse. Durant la formation des complexes d'inclusions, les molécules d'eau sont renvoyées de la cavité vers l'extérieure. Cela a permis de la postuler comme une force motrice menant à la formation des complexes.

Cependant, quelques auteurs ont été en désaccord avec le postulat précédent. S'appuyant sur le fait que les molécules d'eau à l'intérieure de la cavité possèdent une énergie élevée, c'est-à-dire, elles sont riches en enthalpies, elles devraient, donc, avoir plus de liberté conformationnelle que les molécules d'eau en solution en raison du manque de liaisons d'hydrogène [131, 132].

Ainsi, malgré l'exclusion de molécules d'eau de la cavité, celle-ci est accompagnée d'une enthalpie d'échange négative, en revanche, l'énergie libre d'échange du processus n'est pas nécessairement négative. Comme il a été montré précédemment, la réorganisation des molécules de solvants est un processus de compensation enthalpie-entropie sans contribution d'énergie libre. En conclusion, l'exclusion de molécules d'eau de la cavité n'est pas une force motrice de la complexation.

### **III-1-7-L'interaction par transfert de charge**

L'interaction par transfert de charge est au fait un type d'interaction de Van der Waals [133, 134]. Comme dans le champ de la chimie de la CD l'interaction de Van der Waals est expliquée comme la combinaison des forces d'inductions et de dispersions, il apparaît nécessaire de discuter le rôle de l'interaction de transfert de charge séparément. Comme il est connu, différemment la force d'induction dans la quelle la distribution électronique de la molécule impliquée dans l'interaction est tordue dans la molécule elle-même. Dans l'interaction par transfert de charge, les électrons se retrouvant sur l'orbitale occupée de plus haute énergie d'une molécule sont transférés sur l'orbitale inoccupée de plus basse énergie de l'autre molécule.

Dans la chimie de CD, l'interaction par transfert de charge a été observée entre le groupe substitué de la CD et les molécules invitées, ou directement entre le squelette de la CD et le substrat. Cependant, l'implication de l'interaction par transfert de charge comme une force motrice dans la complexation n'a été mentionné que récemment dans l'étude de Liu et al. Ainsi, le complexe  $\alpha$ -CD/4-nitrophenolate est beaucoup plus stable que le  $\alpha$ -CD/4-nitrophenol. Cette stabilité ne peut être expliquée sur la base de considérations hydrophobiques ou les interactions électrostatiques. Bien que Connors ait expliqué le comportement précédent d'une façon phénoménologique telle que la densité électronique de l'accepteur (substrat) est plus grande dans le complexe  $\alpha$ -CD/4-nitrophenolate [135]. Les calculs de Liu montrent que la forte interaction dans  $\alpha$ -CD/4-nitrophenolate est due probablement dans le fait que  $\alpha$ -CD/4-nitrophenolate est un meilleur groupe donneur que le  $\alpha$ -CD/4-nitrophenol. Ainsi, l'interaction par transfert de charge est influente dans la complexation.

## *PARTIE II*

# CHAPITRE I

## *Résultats et analyses*

Dans une étude expérimentale, MAMURA et al ont proposé un modèle d'inclusion du complexe Venlafaxine/ $\beta$ -cyclodextrine. Selon cette étude basée sur des observations RMN, ils confirment la formation du complexe d'inclusion en solution avec une stœchiométrie 1 :1 et suggèrent un mode d'inclusion à travers la phase primaire.

La forme géométrique ainsi proposée semble très imprécise, on distingue uniquement une incorporation totale du groupement phényle de la Venlafaxine à l'intérieur de la cavité hydrophobique, alors que le reste de la molécule invitée est localisé à l'extérieur du cône.

La structure du modèle a été mise en évidence et caractérisée en se basant sur diverses techniques d'analyses physico-chimiques comme la spectroscopie de fluorescence et la RMN du proton.

Les résultats obtenus ne peuvent pas élucider d'une manière parfaite la géométrie exacte du complexe et expliquer la nature des liaisons intermoléculaires impliquées dans la formation de ce dernier.

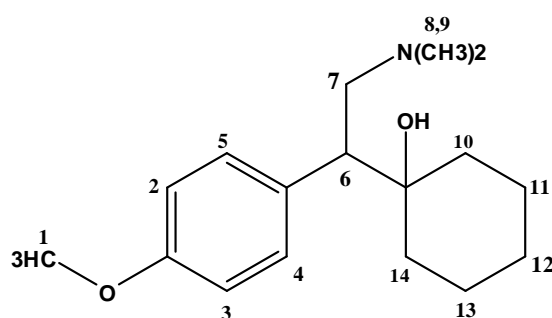
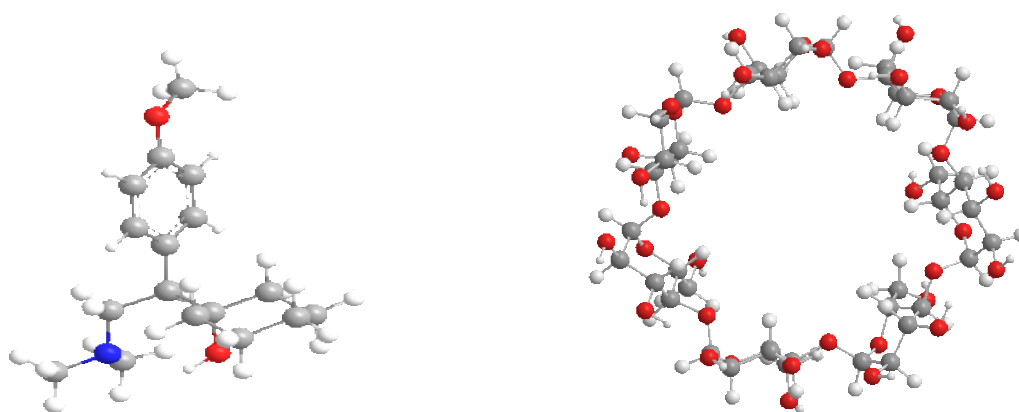
Nous nous sommes proposé donc, d'envisager une étude théorique du complexe Venl/ $\beta$ -CD en utilisant un ensemble de méthodes de calculs computationnels.

### **I-Construction du modèle**

La structure initiale du Venlafaxine a été obtenue en utilisant l'interface graphique du logiciel ChemOffice 3D Ultra (version 6, Cambridge Software), la minimisation d'énergie est développée avec la fonctionnelle hybride B3LYP/6-31G\*.

Quant à la structure de la  $\beta$ -Cyclodextrine, elle a été extraite du même logiciel, en se basant sur les différentes données cristallographiques fournis par les auteurs. Ce conformère de départ présente 3 liaisons hydrogène intraglycosidiques localisées sur la face secondaire, il servira dans la construction du complexe sans traitement conformationnel préalable.





**Figure 1** : Structures des Venlafaxine et  $\beta$ -cyclodextrine

Le processus d'inclusion adapté dans ce travail a été décrit par Liu et collaborateurs [136] dont lequel les oxygènes glycosidiques de la molécule hôte ( $\beta$ -CD) sont placés dans le plan XY, leur centre est défini comme le centre d'origine des coordonnées du système totale. Les groupements hydroxyles 2-OH et 3-OH des unités glycosidiques sont placés dans l'espace Z.

Le procédé d'inclusion est exécuté en maintenant fixe les coordonnées du  $\beta$ -CD et en déplaçant la molécule invitée, placée sur l'axe OZ, par translation. Les différentes positions relatives entre la Venlafaxine et la  $\beta$ -CD sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de référence (C6) dans la molécule invitée et l'origine des coordonnées (du plan équatorial du  $\beta$ -CD).

Il existe diverses orientations pour s'introduire dans la cavité du  $\beta$ -CD, nous envisageons les deux modes d'inclusion suivants :

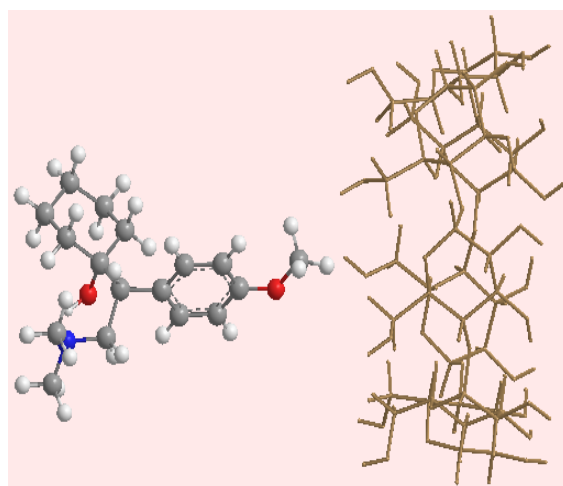
\* Le cycle aromatique est orienté vers le centre de masse du  $\beta$ -CD, nommée orientation-1.

\* Le cycle aliphatique est orienté vers le centre de masse du  $\beta$ -CD, nommée orientation-2.

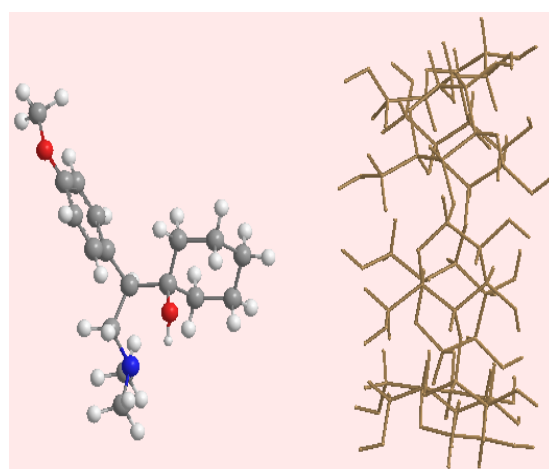
La Venlafaxine située à une distance de 7 Å de l'origine des coordonnées cartésiennes, est rapprochée « manuellement » de la cavité de la  $\beta$ -CD tout au long de l'axe (à travers) OZ, par pas de 0,5 Å jusqu' au point -7 Å.

Pour couvrir tout l'espace conformationnel et obtenir une première idée de l'orientation la plus stable dans chaque cas, on fait tourner la Venlafaxine autour du même axe (OZ) de 20° jusqu'à 360°.

Chaque structure générée subi une optimisation géométrique en maintenant fixe les coordonnées spatiales de la  $\beta$ -CD et celles de l'atome de référence. Le minimum énergétique issu pour chaque point du segment [-7 Å, +7 Å] est ré-optimisé une deuxième fois, mais cette fois-ci libre de toute restriction.



Orientation-1



Orientation-2

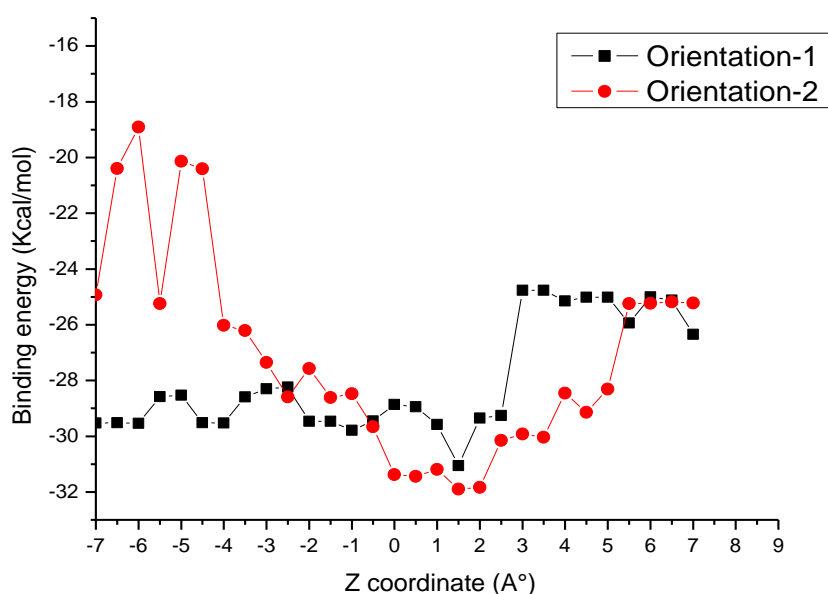
**Figure 2** : Structures du complexe Venl/ $\beta$ -CD pour les deux orientations.

## II-Analyse des résultats

### II-1-Résultats de la mécanique moléculaire

Les deux modes d'inclusion décrits précédemment ont été étudiés grâce à la méthode de mécanique moléculaire MM2, la minimisation d'énergie est effectuée jusqu'à un critère de convergence de 0.01 kcal/mole.Å.

Les calculs théoriques génèrent des structures avec des énergies minimales différentes qui sont représentées graphiquement dans la figure 3.



**Figure 3:** Energies binding du complexe d'inclusion Venl/ $\beta$ -CD à différentes positions (Z) pour les deux orientations.

Selon l'orientation-1, la figure 3 présente un seul minimum énergétique localisé autour de 1.5 Å, alors que pour l'orientation-2, il existe une gamme de positions minimums entre 1.5 et 2 Å.

Les valeurs négatives des énergies obtenues ( $E_{\text{compl.}}$ ,  $E_{\text{binding}}$ ) démontrent clairement que la molécule Venlafaxine peut former des complexes stables avec la  $\beta$ -CD.

**Tableau 1** :  $E_{\text{binding}}$  et  $E_{\text{compl}}$  du minimum énergétique dans les deux orientations.

Energies (kcal/mole)	<i>Orientation-1</i>	<i>Orientation-2</i>
$E_{\text{compl}}$	-26.14	-25.49
Partie électrostatique	-0.11	-1.9
Partie V.der.Waals	-29.68	-29.52
$E_{\text{binding}}$	-31.05	-31.90
Partie électrostatique	-0.02	-0.31
Partie V.der.Waals	-31.03	-31.59

Les résultats récapitulés dans le tableau 1, montre que l'énergie d'interaction « binding » est en faveur de l'orientation-2 de 0.85 kcal/mole, au contraire de l'énergie de complexation qui est en faveur de l'orientation-1 de 0.65 kcal/mole. Ce comportement contraire est dû essentiellement à l'estimation des termes énergétiques de Van der Waals et électrostatique comme l'indique les valeurs mentionnées dans le même tableau.

L'estimation, de ces interactions au moyen de la mécanique moléculaire, est toujours discutable car les électrons ne sont pas traités explicitement avec l'approche MM.

La stabilité du complexe est jugée à partir des énergies tirées des relations suivantes [6, 140] :

$$E_{\text{binding}} = E_{\text{Venl}|\beta\text{CD}} - (E_{\text{isolated Venl}} + E_{\text{isolated } \beta\text{-CD}}) \dots \dots \dots (40)$$

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{Opt } \beta\text{-CD}} + E_{\text{Opt Venl}}) \dots \dots \dots (41)$$

Où,  $E_{\text{Venl}|\beta\text{CD}}$  désigne l'énergie potentielle du complexe après optimisation géométrique et les termes ( $E_{\text{isolated Venl}}$ ,  $E_{\text{isolated } \beta\text{-CD}}$ ) correspondent respectivement aux énergies potentielles des composés Venlafaxine et  $\beta\text{-CD}$  dans le système.

D'après la relation (41), l'énergie de complexation est définie comme la différence d'énergie entre le complexe optimisé et les énergies de l'hôte et l'invitée isolées, sur leurs conformations optimisées du complexe.

Considérant l'écart énergétique faible entre les deux orientations, il n'est pas évident de déterminer la contribution relative et la nature des forces motrices conduisant à l'orientation favorable.

Généralement la mécanique moléculaire ne permet pas d'estimer, d'une manière précise, les différentes interactions intermoléculaires mises en jeu dans la stabilité du système, car les électrons ne sont pas traités explicitement avec l'approche MM.

Afin d'avoir une compréhension approfondie sur la structure 3D du complexe la plus probable, on doit procéder à un traitement (plus précis) de mécanique quantique.

Cependant, le système moléculaire étudié se compose de 194 atomes, et l'utilisation de méthodes de calculs telles qu'ab initio ou DFT nécessite un temps de calcul très important, donc pour franchir cet obstacle, on adapte un calcul moins coûteux, telle que la méthode semi empirique PM3.

En raison du fait qu'un certain nombre d'études théoriques sur les complexes d'inclusion avec la  $\beta$ -CD sont réalisées à l'aide de la méthode PM3, et que les résultats obtenus ainsi n'ont pas montré de défauts majeurs, nous avons choisi d'utiliser cette méthode, qui s'est aussi avérée adéquate pour la modélisation des systèmes moléculaires de grandes tailles.

La précision de la méthode PM3 est comparable à celle d'un calcul ab initio utilisant une fonction de base moyenne comme il a été indiqué dans de nombreuses études décrites dans la littérature [137-139].

## **II-2-Résultats du traitement semi-empirique PM3**

L'analyse conformationnelle réalisée au moyen de la méthode de mécanique quantique MM2, fournit deux structures géométriques, identifiées comme les conformères les plus stables énergétiquement. Ces deux complexes constituent les structures de départ pour un calcul semi empirique.

**Tableau 2** : Chaleur de formation, énergie binding et énergie de complexation du système avec les énergies de déformation du hôte et invitée pour les deux orientations.

Energies (kcal/mole)	<i>Orientation-1</i>	<i>Orientation-2</i>
$\Delta H_f$	-1566.07	-1561.58
$E_{binding}$	-28.23	-23.07
$E_{compl}$	<b>-24.16</b>	<b>-19.18</b>
$DEF_{guest}$	1.97	0.86
$DEF_{host}$	2.08	3.02

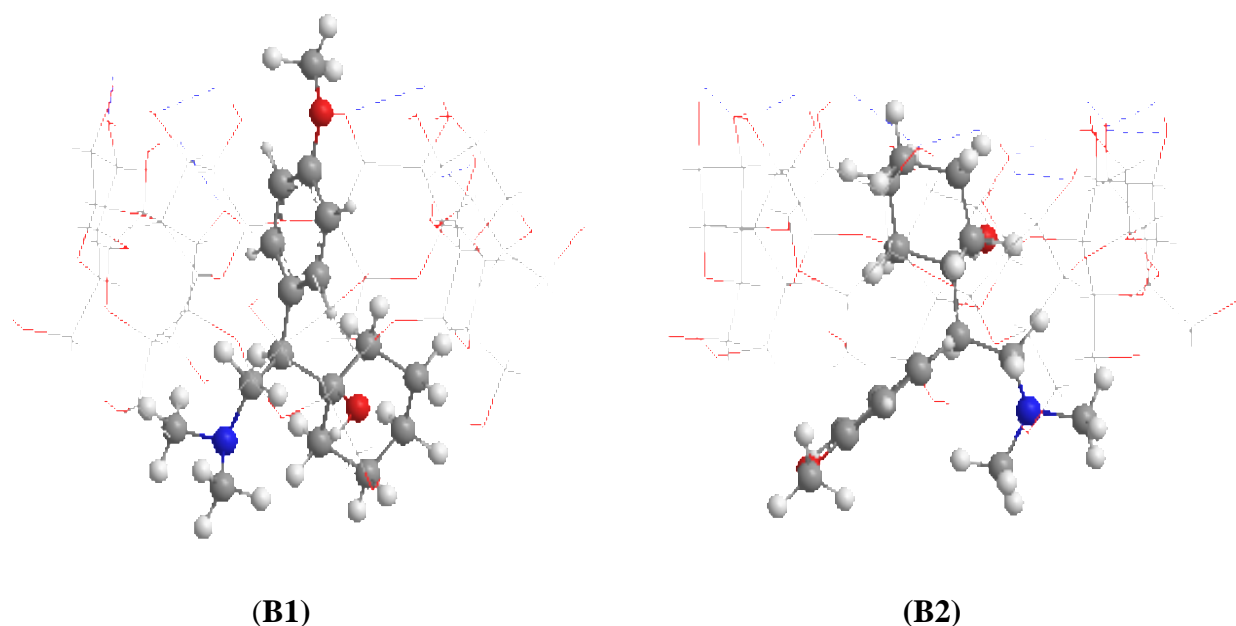
En accord avec MM2, l'examen des résultats du tableau 2 montre que la stabilité du complexe Ven/ $\beta$ -CD est à nouveau en faveur de l'orientation-1 avec une différence d'énergie de 5 kcal/mole. Ce résultat est confirmé également par le calcul de l'énergie d'interaction « binding » où l'écart énergétique est au delà de 5 kcal/mole.

L'énergie de déformation pour chaque composant, hôte et invité lors de formation du complexe a été définie comme la différence entre l'énergie de la composante totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe (eq.42) [141].

$$DEF (Component) = E(component)_{sp}^{opt} - E(component)^{opt} \dots \dots \dots (42)$$

La  $\beta$ -CD présente des valeurs d'énergie de déformation assez importantes, ce qui explique sa disponibilité d'adapter une conformation plus flexible pour inclure la molécule invitée en exerçant des interactions mutuelles.

Les structures optimisées des deux complexes (B1, B2) obtenues au moyen de la méthode PM3 sont représentées dans la figure 4.



**Figure 4:** Structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM3 pour l'orientation-1: (B1) et 2: (B2).

La structure géométrique la plus probable (B1), montre bien l'inclusion totale du groupement phényle à l'intérieur de la cavité de la molécule hôte. La stabilité du complexe (B1) est probablement attribuée à la formation d'une liaison hydrogène  $\text{O-H}\cdots\text{O}$  entre l'atome d'oxygène du groupement méthoxy ( $\text{O-CH}_3$ ) et un hydroxyle secondaire de la  $\beta$ -CD. La distance étant 2.54 Å avec un angle de 158.75°.

Ce résultat semble inattendu, car l'établissement des liaisons hydrogènes intermoléculaires est généralement reproduit avec les groupements hydroxyles primaires dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines. Leurs libres rotations autour de la liaison C5-C6 confèrent à ces hydroxyles une grande flexibilité, ils peuvent par conséquent contribuer dans la stabilité du système moléculaire.

Les liaisons hydrogènes intermoléculaires jouent un rôle important dans la stabilisation des complexes. Ce qui nous a conduits à nous interroger sur l'opportunité d'utiliser des méthodes hybrides afin de décrire cette interaction électrostatique. Notre choix s'est porté sur la nouvelle approche ONIOM développée par MOROKUMA.

### II-3-Analyse des résultats *ONIOM*

Le modèle structurale proposé dans cette étude est réalisé selon deux approches, *ONIOM2* et *ONIOM3*, qui permettent l'analyse des différentes propriétés électroniques des

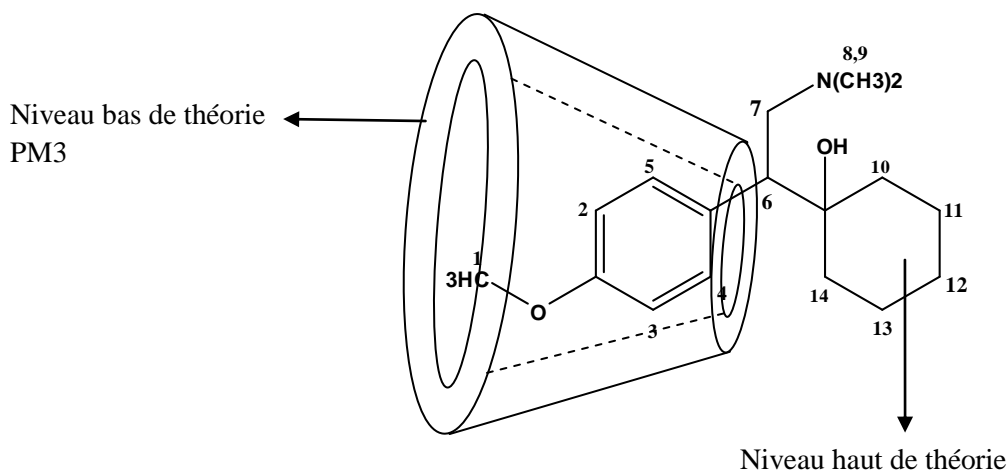
complexes étudiés, en se basant sur les méthodes hybrides QM/QM' implémentées dans le logiciel Gaussian.

Le but de cette méthode est de mimer le niveau théorique le plus élevé sur l'ensemble moléculaire étudié.

### II-3-1-La méthodologie *ONIOM2*

Dans cette approche notre complexe d'inclusion est réparti en deux régions distinctes. Comparée à la molécule invitée, la  $\beta$ -Cyclodextrine comprend un nombre important d'atomes, elle joue le rôle d'environnement dans le complexe d'inclusion, elle peut donc être traitée avec un calcul quantique QM de bas niveau telle que la méthode semi empirique PM3. En revanche la partie de taille moins importante (Venlafaxine) sera l'objet d'un calcul de haut niveau de type Hartree-Fock (HF) ou avec la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant des bases différentes auxquelles des orbitales de polarisation leurs en étaient associées.

La figure 5 illustre la répartition adaptée selon la méthodologie *ONIOM2*.



**Figure 5 :** La partition *ONIOM2* du complexe Venl/ $\beta$ -CD.

Ainsi, dans le but d'examiner la réalisabilité de la méthode hybride *ONIOM2*, les complexes d'inclusion (B1, B2) issus du calcul théorique PM3, ont subi une optimisation géométrique avec trois niveaux théoriques différents, (RHF/3-21G\* ; RPM3), ( RHF/6-31G\* ; RPM3) et (DFT/6-31G\* ; RPM3).

Les résultats computationnels obtenus sont exposés dans le tableau 3.



**Tableau 3:**  $E^{\text{oniom}}$  ;  $E_{\text{binding}}$  et  $E_{\text{comp}}$  du complexe Venl/ $\beta$ -CD et DEF du Venlafaxine calculés pour les deux orientations 1 et 2.

	<i>Energies</i> (kcal/mole)	<i>Méthodes</i>		
		<i>RHF/3-21G*; RPM3</i>	<i>RHF/6-31G*; RPM3</i>	<i>RB3LYP/6-31G*; RPM3</i>
<b>Orientation-1</b>	$E^{\text{ONIOM}}$	-540420.49	-543412.63	-546942.41
	$E_{\text{Binding}}$	-27.91	-27.78	-28.75
	$E_{\text{comp}}$	<b>-23.41</b>	<b>-23.47</b>	<b>-24.48</b>
	DEF $_{\text{guest}}$	1.90	1.74	1.77
<b>Orientation-2</b>	$E^{\text{ONIOM}}$	-540410.13	-543404.71	-546934.37
	$E_{\text{Binding}}$	-21.93	-22.01	-22.84
	$E_{\text{comp}}$	<b>-15.57</b>	<b>-16.16</b>	<b>-17.18</b>
	DEF $_{\text{guest}}$	1.29	0.98	0.86

Plusieurs commentaires peuvent être formulés à partir des résultats regroupés dans le tableau 3.

La première remarque concerne les niveaux de théorie appliqués pour le traitement de la couche modèle. Quelles que soient les méthodes de calcul (HF, DFT) et les fonctions de base (3-21G\*, 6-31G\*) utilisées, l'écart énergétique entre ces trois niveaux ne dépasse pas le 1 kcal/mole. La même grandeur énergétique est constatée pour les deux orientations.

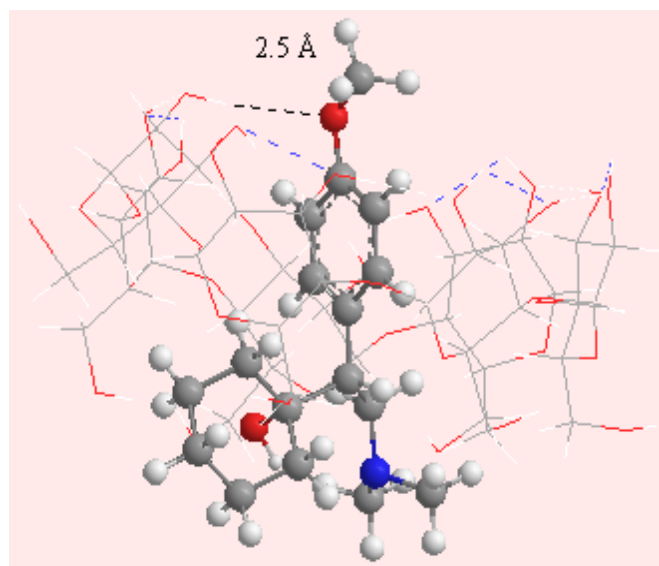
La seconde remarque concerne les valeurs des énergies de complexation et d'interaction obtenues avec les différents niveaux et qui favorisent l'orientation-1 par rapport à l'orientation-2 avec un écart énergétique de 7 kcal/mole.

Ces résultats révèlent l'importance de bien découper le système et justifie la nécessité d'augmenter le niveau de théorie du système réel et non seulement celui de la couche modèle. Il faut prendre en compte les effets électroniques des groupements hydroxyles par une méthode appropriée (ab initio Hartree-Fock ou DFT). Par contre un simple calcul PM3 suffit pour représenter les effets stériques et électroniques de la partie non active.

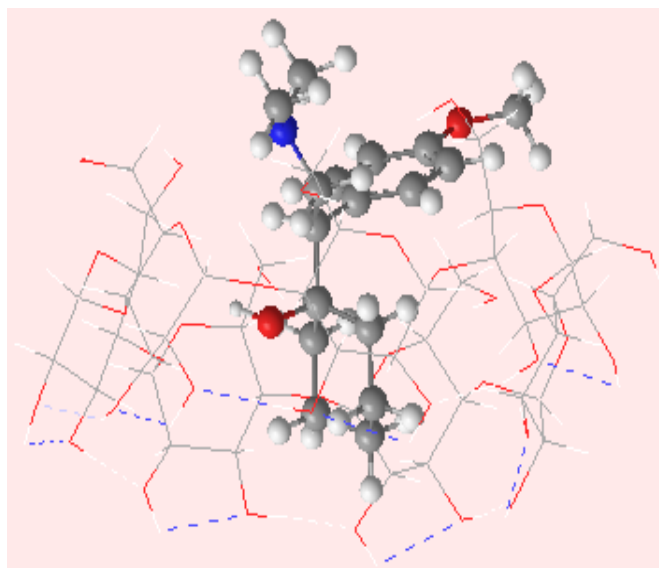
L'analyse de l'ensemble des résultats fournis dans cette étude, laissent présager que le niveau de calcul RHF/6-31G\* avec lequel la molécule invitée a été traitée, est largement suffisant.

Les structures du complexe le plus stable énergétiquement dans les deux orientations (C1) et (C2) sont obtenues avec le niveau de théorie (DFT/6-31G\* ; RPM3) pour lequel la fonctionnelle utilisée est la fonctionnelle hybride *B3LYP*.

Les deux géométries optimisées avec la méthode *ONIOM2* sont représentées dans la figure 6.



(C1)



(C2)

**Figure 6:** Les structures géométriques des complexes C1 (orientation-1) and C2 (orientation-2) optimisées avec *ONIOM2* (RB3LYP/6-31G\* ; RPM3).

Le calcul *ONIOM2* implique une légère diminution de l'énergie de complexation du système moléculaire, mais aucun signe d'interactions mutuelles n'est observé entre les deux composants du complexe.

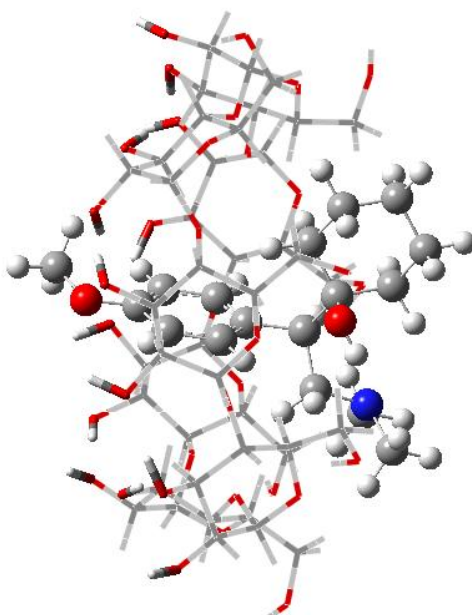
En résumé, si nous estimons avoir plus de précision concernant le modèle étudié, Il faut donc veiller à décrire les propriétés électroniques énoncées précédemment avec des niveaux de calcul appropriés. Il semble que le niveau minimum requis soit RHF/3-21G\*.

### II-3-2-La méthodologie *ONIOM3*

Les complexes Venl/ $\beta$ -CD (C1, C2) sont divisés en trois couches selon la méthode *ONIOM3*. Le système réel englobant le complexe total est traité avec la méthode semi empirique PM3 (niveau inférieur). Un calcul de haut niveau théorique (RHF/6-31G\*) est appliqué à la couche modèle présentée par la Venlafaxine.

La couche intermédiaire est composé de la molécule invitée et les 14 OH secondaires qui tapissent le côté le plus large de la  $\beta$ -CD, cet ensemble est décrit avec le niveau de théorie moyen (RHF/3-21G\*).

La figure ci-dessous illustre la partition du système adapté, construite avec l'interface magique du logiciel Gaussien.



**Figure 7.** Partition *ONIOM3* du complexe : boules et bâtons représente RHF/6-31G\*, tube RHF/3-21G\* et fils de fer la méthode PM3.

Cette partition est contrainte par la nécessité de couper un nombre important de liaisons simples (C-O), ainsi les atomes frontières présents dans le système intermédiaire sont remplacés par des atomes d'hydrogènes (par défaut). Des orbitales de polarisations sont rajoutées sur ces atomes afin d'avoir une description plus raffinée du transfert de charge probablement induit.

Nous avons jugé que l'emplacement des hydroxyles secondaires dans la couche intermédiaire pourrait expliquer la stabilité du complexe (C1) par rapport au complexe (C2), car ils sont directement impliqués dans la formation de la liaison hydrogène intermoléculaire. Néanmoins, le traitement des groupements hydroxyles avec un niveau de calcul plus élevé alourdit considérablement le calcul computationnel et rend plus difficile l'exploration des surfaces de potentiel.

La version *ONIOM3* implique une augmentation des temps de calculs parallèlement à une amélioration de la qualité des résultats.

Comparé aux méthodes de calculs énoncées précédemment, la version *ONIOM3* donne le meilleur écart énergétique entre les deux orientations (tableau 4).

**Tableau 4 :**  $E^{oniom-3}$  ;  $E_{binding}$  et  $E_{comp}$  du complexe (Ven/ $\beta$ -CD) et DEF des hôte et invitée calculés pour les deux orientations 1 et 2.

<b>Energies (kcal/mole)</b>	<b>Complexe (D1)</b>	<b>Complexe(D2)</b>
$E^{ONIOM-3}$ (RHF/6-31G*;RHF/3-21G*;RPM3)	-1206793.15	-1206785.10
$E_{binding}$	<b>-37.21</b>	<b>-25.90</b>
$E_{compl}$	<b>-26.46</b>	<b>-20.10</b>
d (O190...H132-O54) (Å)	<b>1.90</b>	/
DEF ( <i>guest</i> )	2.97	1.07
DEF ( <i>host</i> )	<b>7.75</b>	4.71

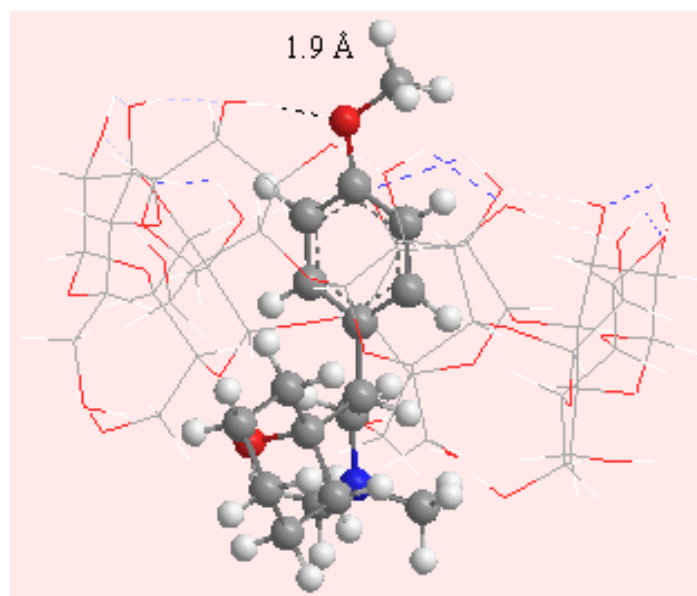
La différence d'énergie de complexation entre les deux orientations est de 6.38 kcal/mole. Alors qu'en considérant l'énergie « binding », l'écart énergétique devient plus important, il dépasse la valeur 11.31 kcal/mole.

Ceci confirme que la flexibilité du  $\beta$ -CD joue un rôle essentiel dans l'augmentation de la stabilité du système totale lors de la complexation.

La remarque la plus importante se rapporte encore une fois sur la formation de la liaison hydrogène intermoléculaire. Le complexe (D1) présente une liaison hydrogène O190 $\cdots$ H132-O54 entre la Venlafaxine et la  $\beta$ -CD localisée sur le côté le plus large de la molécule hôte, avec une distance de 1.90 Å et un angle de 161.9° (figure 9).

Cette interaction électrostatique provoque une déformation ou plutôt un rapprochement du groupement hydroxyle O190-H132 vers le groupement acétyle O-CH3 de la Venlafaxine. Ceci peut faire perdre de l'énergie au complexe formé et augmenter sa stabilité. C'est ainsi que le terme énergétique DEF de la  $\beta$ -CD dans le complexe (D1) est nettement supérieur (7.75 kcal/mole).

On peut donc corréler la formation de cette liaison hydrogène avec la déformation géométrique de la molécule hôte, plus la distance est petite (1.90 Å) plus l'énergie DEF est importante.

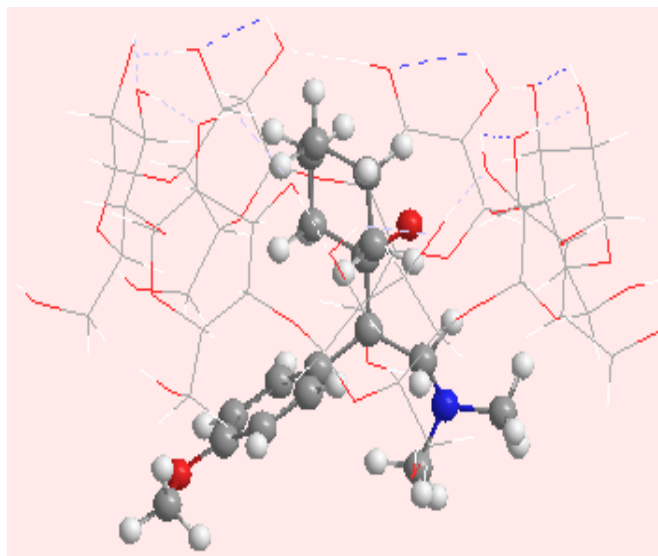


(D1)

**Figure 8** : Structure géométrique du complexe D1 optimisé avec *ONIOM3* (RHF/6-31G\*; RHF/3-21G\*; RPM3).

En revanche dans l'orientation-2, le complexe Venl/ $\beta$ -CD (D2) ainsi optimisé, subi une légère diminution de l'énergie de complexation d'environ 3 kcal/mole. Ceci est traduit par

l'apparition de nouvelles liaisons hydrogènes interglucosidiques stabilisantes établis dans la face secondaire de la  $\beta$ -CD.



(D2)

**Figure 9 :** Structure géométrique du complexe D2 optimisé avec *ONIOM3* (RHF/6-31G\*; RHF/3-21G\*; RPM3).

Au regard de ces résultats, nous avons remarqué l'importance de la prise en compte des effets électroniques des groupements hydroxyles.

En résumé toutes les méthodes de calculs développées durant cette étude théorique, démontre clairement que le complexe d'inclusion issu de l'orientation-1 est le plus favorable du point de vue énergétique.

Nous allons donc focaliser notre intérêt dans ce qui suit uniquement sur l'orientation-1.

### III-Analyse NBO (*Natural Bond Orbital*)

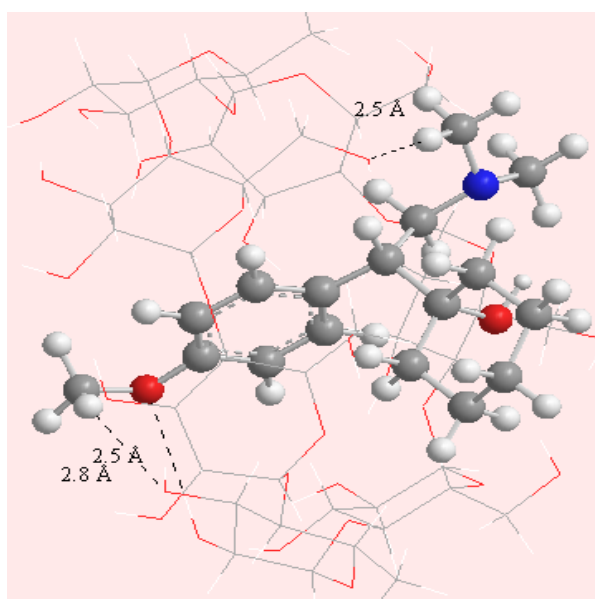
L'inspection attentive de la structure géométrique du complexe (C1) obtenue avec la méthode *ONIOM2*, montre que le substituant aromatique de la molécule invitée est totalement incluse à l'intérieur de la cavité hydrophobique de la  $\beta$ -cyclodextrine. Cet arrangement structural permet à l'atome O190 de former une liaison hydrogène avec le proton de la liaison H132-O54 situé à 2.5 Å avec un angle égale à 161.9°.

Aussi, cette géométrie permet à la  $\beta$ -CD de jouer le rôle du proton accepteur par l'intermédiaire des atomes oxygènes O47 et O55 qui peuvent établir des liaisons hydrogène de faibles énergies, respectivement avec les orbitales anti-liantes (H171-C168) et (H191-C192).

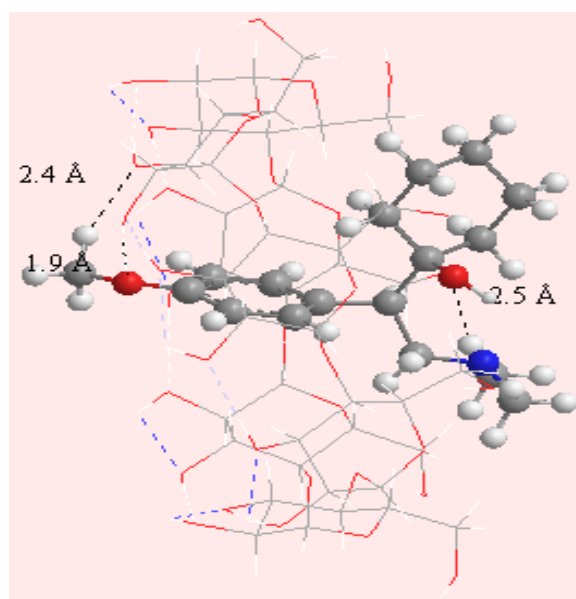
La première liaison hydrogène faible détectée entre l'atome O47 du  $\beta$ -CD et l'hydrogène de la liaison H171-C168, est localisée à 2.8 Å avec un angle de 140.7°. En revanche la deuxième liaison hydrogène de faible énergie peut être formée entre l'atome H191 de la liaison H191-C192 et l'oxygène O55 est localisée à 2.5 Å, l'angle de valence est de 173.0°.

Du fait de l'importance de ce type de liaisons hydrogène en chimie supramoléculaire, la partie suivante va leur être consacrée.

Ces trois liaisons hydrogène intermoléculaires contribuent à l'augmentation de la stabilité du complexe d'inclusion (D1) (figure 10).



(C1)



(D1)

**Figure 10:** Structures géométriques des complexes C1 :( *ONIOM2*) et D1 :( *ONIOM3*), les liaisons hydrogène possibles sont représentées comme une ligne pointillée.

L'analyse des populations NBO réalisées dans cette étude devrait confirmer la contribution de ces trois liaisons hydrogènes et expliquer l'efficacité de la méthode *ONIOM* en particulier sur l'orientation-1.

La quantification de l'énergie d'interaction intermoléculaire ( $Y \cdots H-X$ ) produite entre le doublet libre LP (Y) et l'orbitale anti-liante  $\sigma^*$  (X-H), par analyse NBO est déterminée via l'énergie de stabilisation  $E^{(2)}$  (chapitre II).

Les résultats des énergies  $E^{(2)}$  obtenues au moyen des méthodes *ONIOM2* et *ONIOM3*, ainsi que les paramètres géométriques des liaisons hydrogène évoquées précédemment sont regroupés dans le tableau 5.



**Tableau 5 :** l'orbitale proton-accepteur, orbitale proton-donneur, énergies correspondantes  $E^{(2)}$ , distances et angles obtenus avec le calcul ONIOM pour l'orientation-1.

		<i>Interaction (Y...H-X)</i>		
		LP O190... BD*O54-H132	LP O47... BD*C168-H171	LP O55... BD*C191-H192
<b>Complexe (C1)</b>	d (Å)	2.5	2.5	2.8
	Angle (°)	161.9	173.0	140.7
	$E^{(2)}$ (kcal/mole)	0.93	0.76	0.70
<b>Complexe (D1)</b>	d (Å)	<b>1.90</b>	2.50	2.40
	Angle (°)	163.9	166.1	128.4
	$E^{(2)}$ (kcal/mole)	<b>7.58</b>	0.89	1.88

Selon l'approche *ONIOM2*, la liaison d'hydrogène conventionnelle O190...H132-O54 est sous-estimée avec une énergie de stabilisation de 0.93 kcal/mole. Alors que la version *ONIOM3* fournit une valeur énergétique  $E^{(2)}$  nettement supérieure (7.58 kcal/mole). Ce résultat majeur reflète la structure géométrique admise (D1).

Quant aux liaisons hydrogène faibles (O47...H171-C168, O55...H192-C191), elles présentent des énergies de stabilisation légèrement supérieures à celles obtenues avec la méthode *ONIOM* à deux couches.

La population NBO a également consolidée les résultats obtenus dans cette étude. Ainsi, le doublet libre de l'atome O190 qui réagit comme un orbital proton accepteur, présente une charge électronique égale à 1.845 (au lieu de 2.000 électrons), ce qui vérifie la tendance générale vers la formation d'une liaison hydrogène plus forte. En revanche, le transfert de charge dans les liaisons hydrogène faibles est moins significatif, ceci est dû probablement aux distances interatomiques (Y...H) assez longues.

Il se dégage de cette analyse que le traitement partiel de la molécule environnante ( $\beta$ -CD) avec un niveau de calcul approprié, permet l'estimation des principales forces motrices impliquées dans la formation du complexe d'inclusion le plus stable.

En résumé, nous avons pu, via cette analyse NBO, expliciter le principal facteur qui impacte sur la stabilité relative du complexe issu de l'orientation-1.

La stratégie *ONIOM3* apporte donc une description correcte et une quantification des interactions mises en jeu dans cette étude.

*Conclusion générale*  
*et*  
*perspectives*

Dans ce travail nous avons envisagé une étude théorique sur le processus d'inclusion d'une substance thérapeutique, la Venlafaxine dans la  $\beta$ -cyclodextrine.

La structure du complexe a été établit expérimentalement au moyen de la méthode spectroscopique usuelle RMN du proton. L'étude confirme la formation du complexe Venl/ $\beta$ -CD de stœchiométrie 1 :1 avec uniquement la pénétration du cycle aromatique dans la cavité hydrophobique du  $\beta$ -CD à travers le côté le plus étroit du cône.

Notre objectif était de reproduire ces résultats expérimentaux et prédire les différentes forces motrices impliquées lors de la formation de ce complexe d'inclusion.

Dans ce contexte, un ensemble de méthodes de calculs théoriques a été mis à profit.

Tout d'abord, nous avons réalisé une recherche conformationnelle avec la méthode de la mécanique moléculaire MM2 qui ont généré deux minima présentant des valeurs énergétiques presque adjacentes.

Ensuite nous avons poursuivie l'étude en utilisant un niveau théorique supérieur issu des méthodes de la mécanique quantique, la méthode semi empirique PM3, afin de mieux expliquer la nature des interactions mutuelles établit dans le complexe.

La structure du complexe la plus favorable thermodynamiquement obtenue avec la méthode PM3, a montré la formation d'une liaison hydrogène intermoléculaire localisée sur le côté le plus large du cône. Toutefois, la contribution des hydroxyles secondaires dans la formation de ce type de liaison est inattendue.

Pour tenter d'expliquer ce comportement et compte tenu de la taille importante du système étudié (194 atomes), nous avons choisi d'adapter la méthode hybride QM/QM' qui présente un excellent compromis précision/temps de calcul.

Divers niveaux de théorie ab initio HF ou DFT ont été combinés avec la méthode PM3 pour l'étude du complexe selon l'approche ONIOM.

Tout d'abord l'étude avec la version *ONIOM2* nous a permis de conclure que la molécule hôte doit être traitée avec un niveau théorique supérieur.

Par ailleurs la version *ONIOM3* dans laquelle la partie sensible de la  $\beta$ -CD qui renferme les hydroxyles secondaires est traité avec un niveau supérieur, a permis d'améliorer la qualité des résultats.

Enfin, nous avons terminé cette étude avec une analyse NBO qui nous a permis de calculer les valeurs des énergies de stabilisation qui confirme que la stratégie *ONIOM3* est

bien adaptée à ce type de structure en donnant une description correcte des principales interactions mises en jeu.

### **Perspectives**

Les complexes obtenus sont simplement modélisés en phase gaz, sans effet spécifique de solvant ni inclusion d'une méthode de type « continuum » diélectrique.

En effet, il est possible de combiner la méthode ONIOM avec la méthode du modèle du « continuum » polarisable (PCM) pour inclure l'influence du solvant.

# *Références bibliographiques*

- [1] Jiang P., Sun H-W., Shen R-X., Shi J., Lai C-M., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2000**, 528, 211.
- [2] Tabushi I., Kiyosuke Y-O., Sugimoto U., Yamamura K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 916-919.
- [3] Armstrong D.W., Ward T.J., Armstrong R.D., Beesley T.E., *Science*, **1986**, 232, 1132.
- [4] Thiem H.-J., Brandl M., Breslow R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8612.
- [5] De Namor A.F.D., Traboulssi R., Lewis D.F.V., *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1990**, 10, 751.
- [6] Ohashi M., Kasatani K., Shinohara H., Sato H. J., *Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5824.
- [7] Khaldoun A. Al-Sou'od, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2006**, 54, 123-127.
- [8] Koehler J.E.H., Saenger W., Van Gunsteren W.F., *Eur. Biophys. J.*, **1988**, 16, 153.
- [9] Prabhakaran M., Harvey S.C., *Biopolymers* **1987**, 26, 1087-1096.
- [10] Koehler J.E.H., Saenger W., Van Gunsteren W.F., *J. Mol. Biol.* **1988**, 203, 241.
- [11] Van Helden S.P., Van Eijck B.P., Janssen L.H.M., *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1992**, 9, 1269-1283.
- [12] Koehler J.E.H., Saenger W., Van Gunsteren W.F., *Eur. Biophys. J.* **1987**, 15, 197-211.
- [13] Syed Mashhood A., Fahmeena A., Mamoru K., *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, 27, 9, 1397-1400.
- [14] Schrödinger E., *Annalen der Physik*, **1926**, 79, 361-376.
- [15] Born M., Oppenheimer R., *Annalen der Physik*, **1927**, 84, 457-484.
- [16] Slater J.C., *Phys. Rev.*, **1929**, 34, 1293.
- [17] (a) Hartee D.R., *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, **1928**, 24, 89.  
(b) Fock V., *Zeitschrift für Physik*, **1930**, 61, 126-148.
- [18] Mulliken R.S., *J. Chem. Phys.*, **1955**, 23, 1833-1846.
- [19] Rivail J.L., « *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes* », 2<sup>ème</sup> édition **1998**.
- [20] Møller C., Plesset M.S., *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618-622.
- [21] Hehre W.J., Radom L., Schleyer P.V.R., Pople J.A., "*Ab Initio Molecular Orbital Theory*", **1986**, New York.
- [22] Cizek J., *Journal of Chemical Physics*, **1966**, 45, 4256-4268.
- [23] Hohenberg P., Kohn W., *Phys. Rev. B*, **1964**, 136, 864-871.
- [24] Kohn W., Sham L.J., *Phys. Rev.*, **1965**, 140, A1133-A1138.
- [25] Pople J., Gill P., Johnson B., *Chemical Physics Letters*, **1992**, 557-560.
- [26] Becke A.D., *Physical Reviews A*, **1988**, 38, 3098-3100.
- [27] Lee C., Yang W., Parr R.G., *Phys. Rev. B Condens. Matter.*, **1988**, 37, 785-789.

- [28] Jensen F., "Introduction to Computational Chemistry". **1999**.
- [29] Dewar M.J.S., Zoebisch E.G., Healy E.F., Stewart J.J.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 107, 3902-3909.
- [30] Stewart J.P.P., *J. Comput. Chem.*, **1989**, 10, 209-264.
- [31] Young D.C., "Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems", **2001**.
- [32] Hückel E., *Zeitschrift für Physik*, **1931**, 70, 204-310.
- [33] Leach A.R., "Molecular Modelling: Principles and Applications", **2001**.
- [34] Sapse A.-M., Oxford University Press, **1998**, 233.
- [35] Cornell W.D., Cieplak P., Bayly C.I., Gould I.R., Merz K.M., Ferguson D.M., Spellmeyer D.C., Fox T., Caldwell J.W., Kollman P.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5179.
- [36] MacKerell A.D.Jr., Bashford D., Bellott M., Dunbrack R.L., Evanseck J.D., Field M.J., Fischer S., Gao J., Guo H., Ha S., Kuchnir L., Kuczera K., Mattos C., Michnick S., Ngo T., Nguyen D.T., Prodhom B., Schlenkrich M, Smith J.C., Stote R., Straub J., Watanabe M., Wiorkiewicz-Kuczera J., Yin D., Karplus M., *J. Phys. Chem. B*, **1998**, 102, 3586.
- [37] (a) Kaminski G.A., Friesner R.A., Tirado-Rives J., Jorgensen W.L., *J. Phys. Chem. B*, **2001**, 105, 6474
- (b) Price M.L.P., Ostrovsky D., Jorgensen W.L., *J. Comput. Chem.*, **2001**.
- (c) Jorgensen W.L., McDonald N.A., *Theochem*, **1998**, 424, 145.
- (d) McDonald N.A., Jorgensen W.L., *J. Phys. Chem. B*, **1998**, 102, 8049.
- (e) Jorgensen W.L., Maxwell D.S., Tirado-Rives J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 11225.
- [38] Jorgensen W.L., Tirado-Rives J., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1657.
- [39] Bessac F., Alary F., Carissan Y., Heully J.L., Daudey J.P., *J. Mol. Stru. (Theochem)*, **2003**, 632, 43-59.
- [40] Liu H., Truhlar D.G., *Theor. Chem. Acc.*, **2007**, 117, 185-199.
- [41] Politzer P., Truhlar D.G., "Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials Reactivity, Structure, Scattering, and Energetics of Organic, Inorganic, and Biological Systems", New York, **1981**.
- [42] Maseras F., Morokuma K., *J. Comput. Chem.*, **1995**, 16, 1170.
- [43] Svensson M., Humbel S., Froese R.D.J., Matsubara T., Sieber S., Morokuma K., *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 19357.
- [44] Froese R.D.J., Musaev D.G., Morokuma K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 1581.



- [45] Field M.J., Bash P.A., Karplus M., *J. Comput. Chem.*, **1990**, 11, 700.
- [46] Svensson M., Humbel S., Froese R.D.J., Matsubara T., Sieber S., Morokuma K., *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 19357.
- [47] Vreven T., Mennucci B., da Silva C.O., Morokuma K., Tomasi J., *J. Chem. Phys.*, **2001**, 115, 62.
- [48] Kerdcharoen T., Morokuma K., *Chem. Phys. Lett.*, **2002**, 355, 257.
- [49] Morokuma K., *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, **2002**, 360, 1149.
- [50] Ferenczy G.G., Rivail J.L., Surjan P.R., Naray-Szabo G., *J. Comput. Chem.*, **1994**, 13, 830.
- [51] Thery V., Rinaldi D., Rivail J.L., Maigret B., Ferenczy G.G., *J. Comput. Chem.*, **1994**, 15, 269.
- [52] Assfeld X., Rivail J.L., *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, 263, 100.
- [53] Monard G., Loos M., Thery V., Baka K., Rivail J.L., *Int. J. Quantum Chem.*, **1996**, 58, 153.
- [54] Ferré N., Assfeld X., Rivail J.L., *J. Comput. Chem.*, **2002**, 23, 610.
- [55] Amara P., Field M.J., Alhambra C., Gao J., *Theor. Chem. Acc.*, **2000**, 104, 336.
- [56] Gao J., Truhlar D.G., *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **2002**, 53, 467.
- [57] Truhlar D.G., Gao J., Alhambra C., Garcia-Viloca M., Corchado J., Sanchez M.L., *J. Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 341.
- [58] Devi-Kesavan L.S., Garcia-Viloca M., Gao J., *Theor. Chem. Acc.*, **2003**, 109, 133.
- [59] Pu J., Gao J., Truhlar D.G., *J. Phys. Chem. A*, **2004**, 108, 5454.
- [60] Dapprich S., Komaromi I., Byun K.S., Morokuma K., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1999**, 461/462, 1-21.
- [61] Waszkowycz B., Hillier I.H., Gensmantel N., Payling D.W., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **1991**, 2, 2025.
- [62] Singh U.C., Kollmann P.A., *J. Comput. Chem.*, **1986**, 7, 718.
- [63] 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 B.03.*, 2003 Gaussian Inc, Pittsburgh P.A.

[64] Löwdin P.O., *Phys. Rev.*, **1955**, 97, 1474-1489.

[65] (a) Foster J.P., Weinhold F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7211.

(b) Reed A.E., Curtiss L.A., Weinhold F., *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 899.

[66] Pauli W., *Zeitschrift für Physik.*, **1925**, 31, 765.

[67] (a) Lewis G.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1916**, 38, 762.

(b) Lewis G.N., "Valence and the structure of atoms and molecules" (The Chemical Catalog Co.), New York, **1923**.

[68] Mulliken R.S., *J. Chem. Phys.*, **1935**, 3, 573.

[69] Miehlich B., Savin A., Stoll H., Preuss H., *Chem. Phys. Lett.*, **1989**, 157, 200.

[70] Bekers O., Ujtendaal E.V., Beijnen J.H., Bult A., Underberg W.J., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **1991**, 14(11), 1503.

[71] Villiers A.C.R., *Acad. Sci.*, **1891**, 112, 536.

[72] Jacob J., Gebler K., Hoffmann D., Sanbe H., Koizumi K., Smith S.M., Takaha T., Saenger W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 606.

[73] Saenger W., Jacob J., Gebler K., Steiner T., Hoffmann D., Sanbe H., Koizumi K., Smith S. M., Takaha T., Saenger W., *Angew. Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1787.

[74] Szejtli J., Cyclodextrin Technology, *Kluwer Academic Publishers*, Dordrecht, **1988**.

[75] Szejtli J., Cyclodextrins in Biotechnology, *Die Stärke*, **1986**, 38(11), 388-390.

[76] Szejtli J., *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, **1996**, 3.

[77] Whyte I., Dawson A., Buckley N., "Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants". *Q. J. M.*, **2003**, 96, 369-74.

[78] Cramer F., "Einflussverbindungen", *Springer*, Berlin, **1954**.

[79] Van Etten R.L., Sebastien J.F., Glowes G.A., Bender M.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3242.

[80] Tabushi I., Yamamura K., Fujita K., Kawakubo H., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1019.

[81] Cramer F., Saenger W., Spatz H.Ch., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 14.

[82] Kondo H., Nakatani H., Hironi K., *J. Biochem.* **1976**, 79, 393.

[83] Ueno A., Yoshimura H., Saka R., Osa T., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2779.

- [84] Atwood J.L., Barbour L.J., Raston C.L., Sudria I.B.N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 981.
- [85] (a) Y. Matsui Y., Okimoto A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, 51, 3030  
(b) Yatsimirskii A.K., Eliseev A.V., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1991**, 2, 1769.  
(c) Xie H.Z., Sun Z.Y., Zhang X.-K., Wu S.K., *Acta Chim. Sin.*, **2001**, 59, 793.  
(d) Liu Y., You C.C., *Chin. J. Chem.*, **2001**, 19, 533.
- [86] Suzuki M., Ito K., Fushimi C., Kondo T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, 41, 942.
- [87] Kitagawa M., Hoshi H., Sakurai M., Inoue Y., Chujo R., *Carbohydr. Res. C1*, **1987**, 163.
- [88] Sakurai M., Kitagawa M., Hoshi H., Inoue Y., Chujo R., *Chem. Lett.*, **1988**, 895.
- [89] Li X.S., Liu L., Mu T.W., Guo Q.X., *Monatsh. Chem.*, **2000**, 131, 849.
- [90] Hamai S., Satoh N., *Carbohydr. Res.*, **1997**, 304, 229.
- [91] (a) Kitagawa M., Hoshi H., Sakurai M., Inoue Y., Chujo R., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 61, 4225.  
(b) Kitagawa M., Hoshi H., Sakurai M., Inoue Y., Chujo R., *Carbohydr. Res.*, **1990**, 198, 181.
- [92] Davies, Savage J.R., *J. Chem. Res.*, **1993**, 94.
- [93] Yang C., Liu L., Mu T.W., Guo Q.X., *J. Incl. Phenom.*, **2001**, 39, 97.
- [94] Casu B., Rava L., *Ric. Sci.*, **1966**, 36, 733.
- [95] Saenger W., Noltemeyer M., *Angew. Chem.*, **1974**, 86.
- [96] Saenger W., Noltemeyer M., *Chem. Ber.*, **1976**, 109, 503.
- [97] Ripmeester J.A., Ratcliffe C.I., Tse J.S., *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*, **1988**, 84, 3731.
- [98] Bartik K., Luhmer M., Heyes S.J., *J. Magn. Reson. B*, **1995**, 109, 164.
- [99] Barone G., Castronuovo G., Vecchio P.D., Elia V., Muscetta M., *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*, **1986**, 82, 2089.
- [100] Junquera E., Aicart E., *J. Pharm. Sci.*, **1999**, 88, 626.
- [101] Lopata A., Darvas F., Stadler-Szoke A., Szejtli J., *J. Pharm. Sci.*, **1985**, 74, 211.
- [102] Liao Z.X., Zhang Y.L., Ma X.Y., Chen Y.Z., Shi Z.X., *Chem. J. Chin. Univ.*, **2001**, 22, 776.
- [103] Menka J.S., Lawrence D.S., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7341.
- [104] Gafni A., Cohen Y., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 120.
- [105] Jursic B.S., Zdravkovski Z., French A.D., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1996**, 366, 133.
- [106] (a) - Buvári A., Barcza L., *J. Incl. Phenom.*, **1989**, 7, 379.  
(b)- Matsui Y., Fujie M., Hanaoka K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, 62, 1451.

- [107] Blokzijl W., Engberts J.B.F.N., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1545.
- [108] Finney J.L., *Faraday Discuss.*, **1996**, 103, 1.
- [109] Komiyama M., Bender M.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 2259.
- [110] Gelb R.I., Schwartz L.M., Laufer D.A., *Bioorg. Chem.*, **1980**, 9, 450.
- [111] Park J.W., Song H.J., *J. Phys. Chem.*, **1989**, 93, 6454.
- [112] Junquera E., Laynez J., Manendez M., Sharma S., Penades S., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 6790.
- [113] Gastronuovo G., Elia V., Iannone A., Niccoli M., Velleca F., *Carbohydr. Res.*, **2000**, 325, 278.
- [114] (a) Jiang Y.-B., Ye N., *Acta Chim. Sin.*, **1992**, 50, 924.  
(b) Ramusino M.C., Pichini S., *Carbohydr. Res.*, **1994**, 259, 13.  
(c) Iglesias E., Ojea-Cao V., Garcia-Rio L., Leis J.R., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 3954.
- [115] Matsuura N., Takenaka S., Tokura N., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1977**, 2, 1419.
- [116] Rymden R., Carlfors J., Stilbs P., *J. Incl. Phenom.*, **1983**, 1, 159.
- [117] Nakagawa T., Immel S., Lichtenthaler F.W., Linder H.J., *Carbohydr. Res.*, **2000**, 324, 141.
- [118] Aree T., Jacob J., Saenger W., Hoier H., *Carbohydr. Res.*, **1998**, 307, 191.
- [119] Steiner T., Saenger W., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 2087.
- [120] Starikov E.B., Saenger W., Steiner T., *Carbohydr. Res.*, **1998**, 307, 343.
- [121] Shibakami M., Sekiya S., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 1742.
- [122] Alderfer J.L., Eliseev A.V., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8225.
- [123] Kano K., Tatsumi M., Hashimoto S., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6579.
- [124] Yi Z.P., Chen H.L., Huang Z.Z., Huang Q., Yu J.S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2000**, 2, 121.
- [125] Gidley M.J., Bociek S., *Carbohydr. Res.*, **1988**, 183, 126.
- [126] Manor P.C., Saenger W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 3630.
- [127] Hingerty B., Saenger W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 3357.
- [128] Black D.R., Parker C.G., Zimmerman S.S., Lee M.L., *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, 931.
- [129] Liu Y., You C.C., Han B.H., Li Y.M., Li B., Chen R.T., *Chem. J. Chin. Univ.*, **1997**, 18, 1316.
- [130] Chacko K.K., Saenger W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1708.
- [131] Bergeron R.J., Channing M.A., Gibeily G.J., Pillor D.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3746.

- [132] Connors K.A., *J. Pharm. Sci.*, **1996**, 85, 796.
- [133] Bender C.J., *Chem. Soc. Rev.*, **1986**, 15, 475.
- [134] Schwartz M.H., *J. Incl. Phenom.*, **1990**, 9, 1.
- [135] Connors K.A., *J. Pharm. Sci.*, **1995**, 84, 843.
- [136] Liu L., Li X.S., Mu T.W., Guo Q.X., Liu Y.C., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2000**, 38, 199-206.
- [137] Cao Y., Xiao X., Lu R., Guo Q., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2003**, 46, 195-200.
- [138] Yang E.C., Zhao X.J., Hua J.K., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2004**, 712, 75-79.
- [139] Morpurgo S., Bossa M., Morpurgo G.O., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1998**, 71, 429.
- [140] Barbiric D.J., Castro E.A., De Rossi R.H., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2000**, 532, 171.
- [141] Matei I., Nicolae A., Hillebrand M., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2007**, 57, 597-601.

# *ANNEXE*