

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université 8 mai 1945 Guelma

Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière



Département de : Sciences de la matière

Thèse de Doctorat

Spécialité : Chimie

Présentée par : **ZEKRI Kamel Eddine**

**Etude par modélisation moléculaire des interactions dans le
complexe d'inclusion β -cyclodextrine/acide tolfénamique**

Président :	M ^r M. TEGUICHE	Pr	Université 8 Mai 1945, Guelma
Directeur de thèse :	M ^r R. MERDES	Pr	Université 8 Mai 1945, Guelma
Codirectrice de thèse :	M ^{me} F. MADI	MCA	Université 8 Mai 1945, Guelma
Examineurs :	M ^r A. GHEID	Pr	Université M ^{ed} Cherif Messaadia, Souk Ahras
	M ^r A. DJEROUROU	Pr	Université Badji Mokhtar Annaba

2015-2016

Résumé:

Des calculs de chimie quantique ont été réalisés pour étudier la géométrie et les forces motrices intervenant dans le complexe d'inclusion entre une molécule invitée un médicament anti inflammatoire l'acide tolfénamique (TA) et la β -cyclodextrine (β -CD) suivant une stoechiométrie hôte-invité 1:1 dans le vide et dans l'eau. Deux orientations possibles A et B d'encapsulation de TA dans la cavité de β -CD ont été considérés. Les deux méthodes d'optimisation PM3MM et ONIOM2 ont montré que TA est bien encapsulé dans la cavité β -CD suivant l'orientation A et B et que les complexes formés sont stable avec ou en absence de solvant. Ceci est confirmé par l'analyse NBO qui a montré que le transfert de charge entre les orbitales donneurs et accepteurs de chaque molécule de TA et β -CD jouent un rôle important dans la stabilisation du complexe d'inclusion.

Mots clés : cyclodextrine, acide tolfénamique, complexe d'inclusion, PM3MM, ONIOM2

Abstract:

Quantum chemical calculations were performed to study the geometry and driving forces involved in the inclusion complex between a guest molecule anti inflammatory drug tolfenamic acid (TA) and β -cyclodextrin (β -CD) in a host-guest stoichiometry 1: 1 in a vacuum and in water. Two possible orientations A and B encapsulation of TA in the β -CD cavity were considered. Both methods PM3MM ONIOM2 and optimization showed that TA is well encapsulated in the β -CD cavity following the direction A and B and that the complexes formed are stable, with or without solvent. This is confirmed by the NBO analysis which showed that the charge transfer between the donor and acceptor orbitals of each molecule of β -CD TA play an important role in the stabilization of the inclusion complex.

Keywords: cyclodextrine, tolfenamic acid, inclusion complex, PM3MM, ONIOM2

ملخص

لقد أجريت حسابات كيمياء الكم لدراسة الهندسة والقوى الدافعة التي تشارك في المعقد الإدخال بين بيتا حلقي ديكسترين β -CD و حمض طولفيناميك TA جزيء ضيف مضاد للالتهابات حسب التركيبة المضيف الضيف 1: 1. وهذا في الفراغ ثم في الماء. واعتبرت اثنين من التوجهات المحتملة A و B لتغليف TA في تجويف β -CD. وأظهرت كلتا الطريقتين الأمثل PM3MM و ONIOM2 أن TA يتم تغليفه جيدا في تجويف β -CD حسب الاتجاه A و B وأن المعقدات التي شكلت هي مستقرة، مع أو بدون المذيبات. هذا ما يؤكد تحليل NBO الذي أظهر أن نقل الشحنة بين المدارات المانحة والمتقبلة لكل جزيء من β -CD و TA وتلعب دورا هاما في تحقيق الاستقرار في معقد الإدخال.

الكلمات المفتاحية: PM3MM - ONIOM2 - حلقي ديكسترين - حمض طولفيناميك - معقد الإدخال.

REMERCIEMENT

*Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse Monsieur le Professeur **MERDES Rachid** qui a accepté de m'encadrer durant toutes les années de cette thèse. Je le remercie plus particulièrement pour la patience dont il a su faire preuve.*

*Je voudrais aussi exprimer ma profonde reconnaissance à Madame **MADI Fatiha**, maître de conférences à la faculté MISM, pour m'avoir expliqué avec autant de patience et de gentillesse les outils nécessaires aux calculs et pour avoir suivi avec intérêt mon travail et de m'avoir fait découvrir les possibilités de la modélisation moléculaire et de m'avoir accompagnée dans cette étude.*

*Monsieur **DJEROUROU Abdelhafid** Professeur à l'université Badji Mokhtar, Annaba et Monsieur **GHEID Abdelhak** Professeur à Université M^{ed} Cherif Messaadia, Souk Ahras ont accepté de rapporter ce travail. Je les remercie pour le temps qu'ils ont consacré à la lecture de cette thèse et suis très honoré de les compter parmi les membres du jury. Ainsi un vif remerciement au Professeur **TEGUICHE Mabrouk** d'avoir accepté de présider ce jury.*

Enfin, je remercie toutes les personnes qui m'ont soutenue au cours de mes études.

Enfin je remercie Allah et lui exprime ma profonde reconnaissance de m'avoir donné toute la volonté et la bonne santé pour aboutir à mon but final.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

α -CD : Alpha-Cyclodextrine

β -CD : Beta-Cyclodextrine

γ -CD : Gamma- Cyclodextrine

AM1: Austin Model 1

AMBER : Assisted Method Building and Energy Refinement

AINS : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien

B3LYP : Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr

LYP : Lee, Yang et Parr

CHARMM : Chemistry at HARvard using Molecular Mechanics

CD : Cyclodextrine

CNDO : Complete Neglect of Differential Overlap

CIS : Complexation-Induced Shifts

DFT: Density functional Theory (Théorie de la Fonctionnelle de la densité)

DL₅₀ : Dose Létale

DSC : Differential Scanning Calorimetry

GGA : Generalized Gradient Approximation

GTO : Gaussian Type Orbital

HF : Hartree Fock

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital

HN : Haut Niveau

BN : Bas Niveau

INDO : Intermediate Neglect of Differential Overlap

LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital

ITC : Isothermal Titration Calorimétrie

LCAO : Linear Combination of Atomic Orbital

LDA : Local Density Approximation

LSDA : Local Spin Density Approximation

LYP : Lee, Yang et Parr

MM : Molecular Mechanics

MMFF : Merck Molecular Force Field
NAO : Natural Atomic Orbitals
NBO : Natural bond orbitals
NHO : Natural Hybrid Orbitals
NDDO : Neglect of Diatomic Differential Overlap
MNDO : Modified Neglect of Diatomic Overlap
ONIOM : Our own N-layer Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics
OPLS : Optimized Potential for Liquid Simulation
PCB : polychlorobiphényle
PGE1 : prostaglandin E1
P86 : Perdew 1986
PW91 : Perdew et Wang (1991)
PM3 : Parameterized Model number 3
PM6 : Parameterized Model number 6
PVP : polyvinylpyrrolidone
QM : Quantum Mechanics
QCP : Quantum Capping Potential
RMN : Nuclear Magnetic Resonance
SAM1 : Semi Austin Model 1
SCF : Self Consistent Field
STO : Slater Type Orbital
BO : Born-Oppenheimer
SCRf : Self-Consistent Reaction Field
PCM : Polarizable Continuum Model
TA : Tolfenamic Acid
ZDO : Zero Differential Overlap

TABLES DES FIGURES

Chapitre I		
Figure I.1	<i>Représentations de la structure chimique des cyclodextrines naturelles</i>	4
Figure I.2	<i>Structure simplifiée de la cyclodextrine montrant la forme tronconique</i>	5
Figure I.3	<i>Description schématique des trois complexes d'inclusions</i>	16
Figure I.4	<i>Description schématique de trois sortes d'interactions d'encapsulation</i>	17
Figure I.5	<i>L'unité de glucopyranose de α-CD (6), β-CD (7) et γ-CD (8) avec le système de numérotation utilisé protons.</i>	23
Figure I.6	<i>Acide tolfénamique</i>	29
Figure I.7	<i>Structure de l'acide tolfénamique et du groupe des fénamates</i>	29
Figure I.8	<i>Synthèse de l'acide tolfénamique</i>	30
Figure I.9	<i>Structure chimique de l'acide tolfénamique</i>	32
Figure I.10	<i>Conformations Twisted et planes trouvés dans les formes I et II de TA</i>	34
Figure I.11	<i>Les caractéristiques des structures cristallines expérimentales de TA</i>	35
Figure I.12	<i>Liaisons hydrogène (à gauche) et empilées (à droite) dimères de TA</i>	35
Chapitre II		
Figure II.1	<i>Résolution d'un système par la méthode HF</i>	52
Figure II.2	<i>Méthodes semi-empiriques avec un aspect généalogique</i>	62
Figure II.3	<i>Définition des paramètres pris en compte pour la correction PM6-DH2</i>	68
Figure II.4	<i>Définition des paramètres pris en compte pour la correction PM6-DH⁺ les angles ψ sont des angles de torsion</i>	69
Figure II.5	<i>Les interactions intermoléculaire liantes et intramoléculaires et non liantes</i>	73
Figure II.6	<i>Potentiel de Lennard-Jones</i>	78
Figure II.7	<i>Représentation schématique de la méthode ONIOM à deux et trois couches</i>	89
Figure II.8	<i>Méthode de la minimisation numérique de la fonction d'énergie totale</i>	91
Chapitre III		
Figure III.1	<i>Structure en forme conique de la cyclodextrine montrant les Hydroxyles</i>	102
Figure III.2	<i>Structures et numérotation de l'acide tolfénamique dans deux conformations (A et B)</i>	104
Figure III.3	<i>Position relative du xanthone vers la β-CD</i>	107
Figure III.4	<i>Quercétine</i>	108
Figure III.5	<i>La position relative entre CENS et β-CD. Orientation tête. (b) l'orientation de la queue</i>	109
Figure III.6	<i>Structures proposées du complexe sulconazole/β-CD pour les orientations A et B</i>	109
Figure III.7	<i>Complexe d'inclusion avec deux orientations possible de PNBA dans β-CD</i>	110
Figure III.8	<i>Les structures de complexe p-hydroxybenzoate d'éthyle / β-CD proposées pour les modèles A et B</i>	111
Figure III.9	<i>(a) le modèle 1 et (b) le modèle 2: systèmes utilisés pour définir le processus de la complexation de β-CD avec le paeonol (PAE)</i>	111
Figure III.10	<i>Systèmes de coordination pour décrire les processus d'inclusion de O-AN avec β-CD</i>	112
Figure III.11	<i>Systèmes de coordination pour décrire les processus d'inclusion de l'acide α-lipoïque (α-LA) avec β-CD</i>	113

Figure III.12	<i>Structures géométriques de TA et de β-CD optimisés au MPW1PW91 / 6-31G (d) et les méthodes de PM3MM</i>	114
Figure III.13	<i>Les structures de TA complexe / β-CD proposées pour A et B orientation</i>	115
Figure III.14	<i>Énergies de complexation de la complexation d'inclusion de TA en β-CD à différentes positions, de calculs de PM3MM: 3 . .</i>	116
Figure III.15	<i>Structures géométriques du complexe de TA / β-CD optimisés par la méthode de PM3MM</i>	117
Figure III.16	<i>Structures géométriques des complexes de TA / β-CD optimisés par la méthode ONIOM2</i>	125
Figure III.17	<i>Structures géométriques des complexes de TA / β-CD optimisés par la méthode ONIOM2 dans l'eau .</i>	126

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	1
----------------------------	---

CHAPITRE I

LA CYCLODEXTRINE, L'ACIDE TOLFENAMIQUE : MOLECULES HOTE ET INVITEE

I.1 Généralité sur la cyclodextrine.....	4
I.1.1 Nomenclature.....	5
I.1.2 Structure de la β -cyclodextrine	5
I.1.3 Propriétés physico-chimiques des CD	6
I.1.4 Aspects énergétiques de l'hydratation et de la dissolution	8
I.1.5 Stabilité des cyclodextrines en solution.....	8
I.1.6 Toxicité de la cyclodextrine.....	8
I.1.7 Interet des cyclodextrines	10
I.1.8 Application des cyclodextrines.....	10
I.1.8.1 En médecine et pharmacologie.....	11
I.1.8.2 L'augmentation de la stabilité	11
I.1.8.3 L'augmentation de la solubilité et de la biodisponibilité.....	11
I.1.8.4 Le masquage du goût et de l'odeur.....	12
I.1.8.5 La diminution des effets indésirables	12
I.1.8.6 En agroalimentaire.....	12
I.1.8.7 En chimie analytique.....	12
I.1.8.8 En dépollution des sols.....	13
I.1.8.9 En métallurgie.....	14
I.1.8.10 Application diverses	14
I.1.9 Cyclodextrines modifiées.....	14
I.1.10 Propriétés complexantes des cyclodextrines et applications.....	15
I.1.10.1 Complexes d'inclusion	15
I.1.10.2 Energies mises en cause	17
I.1.10.3 Méthodes de caractérisation des complexes d'inclusions.....	20
a- Méthodes de diffraction des rayons X.....	20
b- Méthodes d'analyse thermique.....	20
c- La cinétique de la réaction à l'état solide	21
d- Spectroscopie RMN 1H et constantes de liaison.....	22
e- Calorimétrie de titration isotherme.....	24
Références bibliographiques sur la cyclodextrine	25
II 2 Acide tolfénamique.....	29
II.2.1 Mécanisme d'action	29

II.2.2 Propriété physicochimique	30
II.2.3 Synthèse de l'acide tolfénamique.....	30
II.2.4 Etude de la solubilité et de la biodisponibilité de l'acide tolfénamique.....	31
II.2.5 Etude des propriétés structurales de l'acide tolfénamique	32
Références bibliographiques sur l'acide tolfénamique	36

CHAPITRE II

LES METHODES QUANTIQUES

II. Les méthodes de calcul	39
II.1. Introduction	39
II.2 La mécanique quantique.....	40
II.2.1 les méthodes <i>ab initio</i>	40
II.2.1.1 Equation de Schrödinger	41
II.2.1.2 L'approximation de Born-Oppenheimer	42
II. 2.1.3 Méthode de Hartree-Fock	44
II. 2.1.3.1 Principes.....	44
II. 2.1.4 Approximation LCAO	46
II. 2.1.5 Les fonctions de base utilisées dans l'approximation LCAO-MO	49
II. 2.1.6 La méthode de champ auto cohérent (SCF)	51
II. 2.1.7 Méthodes post Hartree-Fock	53
II. 2.1.7.1 Les méthodes perturbatives.....	53
II. 2.1.7.2 Le calcul Møller-Plesset (MPn)	54
II. 2.1.8 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	54
II. 2.1.8.1 Différents types de fonctionnelles.....	55
II.2.1.9 Orbitales frontières HOMO-LUMO.....	58
II.2.2 Les méthodes semi empiriques.....	59
II.2.2.1 L'approximation ZDO ; (Zero Differential Overlap):	62
II.2.2.2 Méthode CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap).....	62
II.2.2.3 Méthode INDO (Intermediate Neglect of Differential Orbital).....	63
II.2.2.4 Modèle de type NDDO (Neglect of Diatomic Differential Orbital)	63
II.2.2.5 La méthode MNDO (Modified neglect of differential overlap).....	64
II.2.2.6 La méthode AM1	64
II.2.2.7 La méthode PM3 et PM3MM	65
II.2.2.7.1 La méthode PM3-PIF	65
II.2.2.8 La méthode SAM1	65
II.2.2.9 La méthode PM6.....	66
II.2.2.9.1 PM6-DH.....	67
II.2.2.9.2 PM6-DH2.....	68

II.3	La Mécanique Moléculaire	70
II.3.1	Les champs de force	72
II.3.1.1	Les énergies intramoléculaires – énergie liantes	73
II.3.1.2	Les énergies intermoléculaires – énergie non-liantes à longue portée	75
II.3.1.2.1	Interaction électrostatique	76
II.3.1.3	Les énergies intermoléculaires – énergie non-liantes à courte portée	76
II.3.1.3.1	Interaction de Van der Waals	76
II.3.1.3.2	La liaison d'hydrogène	80
II.3.1.4	Les différents champs de forces et leurs domaines d'application	80
II.3.1.4.1	Les champs de forces MM1, MM2, MM3, MM4 et MM⁺	80
II.3.1.4.2	Le champ de force AMBER^{59,60}	81
II.3.1.4.3	Le champ de forces CHARMM^{61,62}	81
II.3.1.4.4	Le champ de forces OPLS^{63,64}	82
II.3.1.4.5	Le champ de forces MMFF94 :	82
II.3.1.5	Analyse NBO (Natural Bond Orbitals)	82
II.4	Les méthodes hybrides QM/MM	84
II.4.1	Energie QM/MM	84
II.4.2	Approches à interaction directe	85
II.4.3	La méthode ONIOM	87
II.5	Minimisation de l'énergie	90
II.5.1	La méthode de la plus grande pente "steepest descent" :	92
II.5.2	La méthode du gradient conjugué de Fletcher-Reeves	93
II.5.3	La méthode de Newton Raphson	93
II.5.4	La méthode du recuit simulé	93
II.5.5	La Méthode de simplexe	94
II.6	Les méthodes de solvatation	94
II.6.1	La méthode du « continuum solvation »	94
	Références bibliographiques chapitre II	98

CHAPITRE III

CALCUL, RESULTATS ET DISCUSSION

III.1	Introduction	102
III.2	Complexe d'inclusion avec l'acide tolfenamique	103
III.3	Structure du complexe d'inclusion acide tolfenamique- CD	104
III.3.1	Etude structurale par la RMN 1H mono-dimensionnelle 1D	104
III.3.2	Etude structurale par la RMN 1H bidimensionnelle 2D	105
III.4	Etude computationnelle des complexes d'inclusions avec la CD	106
III.5	Procédure de calcul	114

III.6 Résultats et discussion.....	115
III.6.1 Analyse NBO.....	123
III.6.1.1 Dans le vide :	123
III.6.1.2 <i>Dans l'eau</i>	125
III.7 Conclusion.....	127
Références bibliographiques du chapitre III	129
CONCLUSION GENERALE	132

INTRODUCTION GENERALE

Il y a plus de cent ans, les chimistes ont commencé à exploiter des modèles pour visualiser les molécules qu'ils manipulaient dans leurs tubes à essais. Les modèles physiques permettent de mieux comprendre la forme et la flexibilité des molécules, mais ils sont longs à construire, souvent chers, et ils ne donnent qu'une vue très approximative des molécules. De surcroît, ils sont peu adaptés à la représentation des grandes molécules qui caractérisent la vie et qui contiennent des milliers, voire des centaines de milliers, d'atomes. Depuis environ quarante ans, les ordinateurs offrent une alternative aux modèles physiques. Ils permettent de décrire les molécules (et les macromolécules) d'une façon beaucoup plus réaliste en tenant compte de l'ensemble des interactions qui peuvent avoir lieu entre ces espèces. Ils permettent non seulement de visualiser les molécules, mais aussi d'étudier leur dynamique et leurs interactions. La modélisation ne remplace pas l'expérimentation, mais elle aide à analyser des résultats et surtout à formuler de nouvelles hypothèses.

Une représentation 3D correcte (conformation) des structures chimiques est fondamentale pour une compréhension des propriétés physico- chimiques et biologiques associées à ces structures. Plusieurs modèles mathématiques sont disponibles pour définir les conformations associées à chaque structure, des méthodes de mécanique quantique aux méthodes de mécanique moléculaire en considérant notamment la complexité de la molécule et les propriétés que l'on souhaite modéliser. Ces méthodes nous permettent rapidement d'obtenir une première conformation probable en considérant une flexibilité restreinte de ces structures. Cependant, la flexibilité conformationnelle des molécules devient rapidement un problème majeur à intégrer, même pour des molécules simples, à travers la notion d'espace conformationnel.

De nombreuses classes de macromolécules peuvent ainsi interagir pour former des complexes d'inclusion, comme par exemple, les xéolithes, les clathrates, les éthers couronnes, les calixarènes, les cyclodextrines, ... Ces molécules cages, qui sont capables d'encapsuler d'autres molécules et qui ont des applications aussi bien en pharmacie, en agroalimentaire qu'en agriculture, intéressent de nombreux secteurs industriels. Parmi tous les hôtes potentiels, les cyclodextrines semblent être très intéressantes pour plusieurs raisons : Ce sont des produits "semi naturels" issus d'une simple conversion enzymatique de l'amidon. Elles sont fabriquées en grande quantité utilisant des technologies non polluantes. Leur prix initial élevé est devenu abordable grâce à une augmentation de la production (1.5 euros environ le

kilogramme de β -cyclodextrine). A partir des complexes d'inclusion formés, les propriétés des substances complexées peuvent être modifiées. Les effets secondaires toxiques peuvent être éliminés grâce à une sélection appropriée des dérivés des cyclodextrines utilisées rendant ainsi possible leur utilisation par l'Homme sous forme de médicaments, de nourriture ou de cosmétique. Le mode d'administration d'un médicament joue très souvent un rôle déterminant dans l'expression de l'activité pharmacologique. L'encapsulation du principe actif dans une molécule hôte constitue une des approches les plus récentes et la plus prometteuses du transport des médicaments. Leur caractère biodégradable les prédispose à des applications importantes dans les domaines agro-alimentaires et pharmaceutiques. L'encapsulation dans les cyclodextrines permet en effet de protéger des molécules fragiles ou d'assurer leur libération lente et contrôlée. De plus, la solubilisation de médicaments insolubles dans l'eau sous forme de complexes d'inclusion dans les cyclodextrines permet de disposer de préparations injectables. Ce processus s'applique à de très nombreux médicaments insolubles dans l'eau et dans les fluides physiologiques (anti-inflammatoires, stéroïdes, anti-tumoraux, ...). L'inclusion de ces composés dans les cyclodextrines en milieu aqueux est mise en évidence par RMN. En association avec l'informatique moléculaire, cette technique permet d'accéder à la structure tridimensionnelle du complexe d'inclusion en solution. Ultérieurement, on peut modifier chimiquement cette cyclodextrine pour optimiser les interactions entre la molécule incluse et la cyclodextrine, pour augmenter la solubilité dans l'eau du complexe d'inclusion ou pour diriger ce complexe vers l'organe à traiter. Les cyclodextrines apparaissent donc comme d'excellents candidats pour optimiser l'action des médicaments, en particulier pour ceux très peu solubles dans l'eau. La synthèse des dérivés de ces cyclodextrines est également un élément incontournable de l'amélioration de leurs propriétés.

Depuis 1995, beaucoup de recherches ont porté sur l'étude du complexe d'inclusion des CD par des méthodes semi empirique AM1 et PM3 pour obtenir les propriétés électroniques et de générer plus d'informations sur la géométrie et les énergies du complexe. Les forces motrices les plus importantes pour les complexes d'inclusion sont de natures électrostatiques, hydrophobes et les liaisons hydrogène,

La première partie de cette thèse (chapitre I) traite certaines notions sur les molécules formant notre complexe d'inclusion la cyclodextrine la molécule hôte et l'acide tolfénaïque la molécule invitée. Ces notions se basent sur les propriétés physico-chimiques, obtention, application et formation de complexe d'inclusion. La deuxième partie décrite dans le chapitre II rappelle un certain nombre d'éléments de base autour de la modélisation moléculaire

décrivant les différentes méthodes de calculs théoriques telles que la mécanique quantique (QM) (*ab initio* et semi-empirique), la mécanique moléculaire (MM) et l'association QM/MM qui paraît très prometteuse.

Dans notre travail nous nous sommes intéressés à étudier par la modélisation moléculaire le processus d'inclusion pour former le complexe d'inclusion entre l'acide tolfénamique un médicament connu par ses propriétés anti inflammatoire et la β -cyclodextrine.

Deux orientations possibles suivant lesquelles la molécule invitée pénètre dans le complexe ont été considérées. Pour plus de simplicité, l'orientation dans laquelle le groupe COOH de TA pointe vers la face large de β -CD a été appelé l'orientation A, et l'autre orientation, dans laquelle le groupement carboxylique de la molécule invitée pointe vers la face étroite de β -CD a été appelé l'orientation de B.

Les structures obtenues à chaque étape de pénétration ont été optimisés avec les méthodes de PM3MM sans aucune restriction. Les complexes les plus stables trouvés par les calculs PM3MM ont été optimisés par la méthode ONIOM2 sans imposer de restrictions symétriques. Les effets de solvant sur les géométries de l'équilibre conformationnel ont été étudiés en utilisant le modèle de PCM pour l'eau ($\epsilon = 78.39$) comme solvant avec la méthode ONIOM2. Finalement les analyses des orbitales des liaisons naturelles (Natural Bond Orbital 'NBO') ont été appliqués comme une approche puissante pour l'évaluation des interactions intermoléculaires entre la β -CD et les molécules de TA.

La première partie de cette étude se concentre sur la localisation de minimum global le long de l'axe z pour l'orientation A et B par le calcul de la méthode semi empirique PM3MM. Les minimums générés ont été utilisés dans les parties suivantes pour l'optimisation ONIOM2 dans le vide ensuite en tenant compte de l'effet de solvant de l'eau.

CHAPITRE I
LA CYCLODEXTRINE, L'ACIDE TOLFENAMIQUE :
MOLECULES HOTE ET INVITEE

I-1 Généralité sur la cyclodextrine

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides de structure cyclique obtenus à partir du maïs par la dégradation enzymatique de l'amidon (amylase de *Bacillus Macerans*). Elles ont été découvertes à la fin du XIX^{ème} siècle par Villiers (1891). Caractérisées et étudiées par Schardinger^{1,2,3} dans les années 1900-1910, elles sont souvent nommées « dextrines de Schardinger ». Elles font partie de la famille des molécules cages au même titre que les calyxarènes, les éthers-couronnes, le cucurbituril, etc.

De formule brute $(C_6H_{10}O_5)_n$ Elles sont constituées de plusieurs unités de D-glucose (glucopyranose), en conformation chaise, liées par des liaisons α -1,4. Les structures tridimensionnelles des CD ont pu être obtenues à partir de l'étude de leurs monocristaux par diffraction des rayons X, ce qui a permis de mettre en évidence la structure tronconique des CD ainsi que de déterminer les dimensions des cavités de chacune d'elles⁴. Les trois cyclodextrines naturelles les plus courantes se composent de 6, 7 ou 8 unités α -D-glucopyranose et sont dénommées respectivement α -, β - ou γ -cyclodextrine (figure I.1).

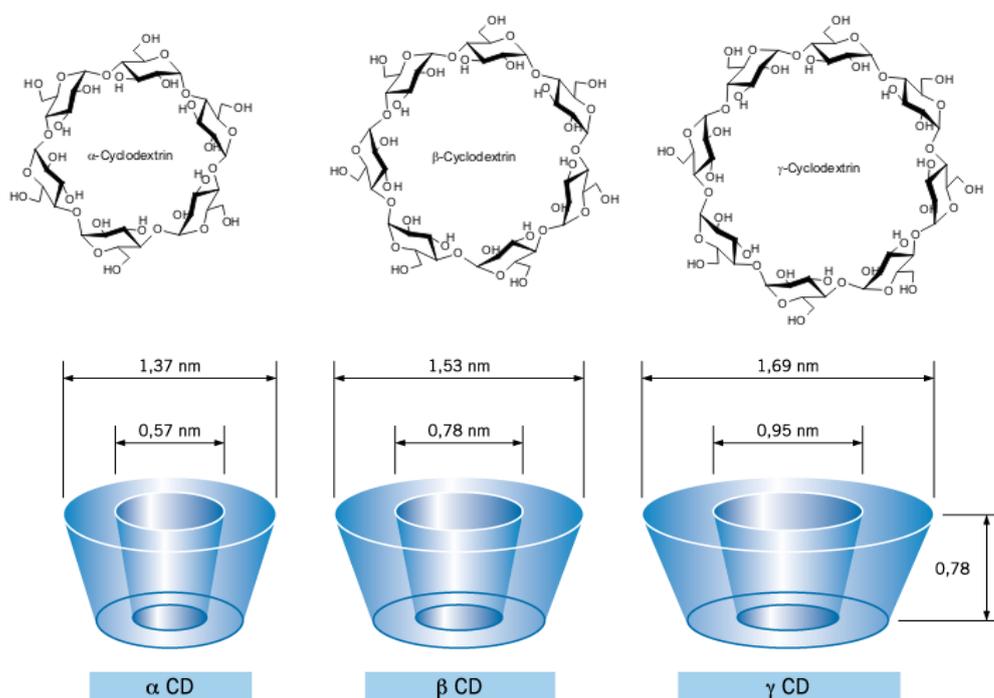


Figure I.1. Représentations de la structure chimique des cyclodextrines naturelles (Uekama et al., 1998; Armspach et al., 1999)

I.1.1 Nomenclature

L'appellation IUPAC de la β -cyclodextrine, est : 5,10,15,20,25,30,35 -heptakis (hydroxyméthyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29,32,34-tétradécaoxaocétacyclo [31.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}.2^{28,31}] nonatétracontane-36,37,38,39, 40,41,42,43,44,45,46, 47,48,49-tétradécole.

Dans un souci de clarté, on retrouve diverses appellations dans la littérature : β -dextrine de Schardinger, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucone, cycloheptaamylose, β -CD, ou bien encore C7A pour la β -cyclodextrine. Dans cette étude le terme β -CD ou β -cyclodextrine sera utilisé.

I.1.2 Structure de la β -cyclodextrine

L'arrangement spatial des unités de glucose donne à la molécule une forme d'un cône tronqué à l'extérieur duquel se trouvent les groupements hydroxyles. La partie extérieure est donc hautement **hydrophile**. Les hydroxyles secondaires portés par les carbones C2 et C3 se situent sur le côté le plus large du cône appelé face secondaire tandis que les hydroxyles primaires en C6 se trouvent du côté le plus étroit (face primaire) (Figure I.2). La libre rotation des groupes hydroxyles primaires diminue le diamètre effectif de la cavité du côté où ils se trouvent alors que les groupes hydroxyles secondaires sont en position plus figée. L'intérieur de la cavité est constituée par des atomes d'hydrogène portés par les carbones C3 et C5 ainsi que par les atomes d'oxygène participant à la liaison glycosidique ce qui lui confère un caractère apolaire, **hydrophobe**. Les doublets non-liants des atomes d'oxygènes formant les liaisons glycosidiques sont dirigés vers l'intérieur de la cavité. De ce fait, la cavité possède une densité électronique élevée et un caractère de base de Lewis^{1,5,6}.

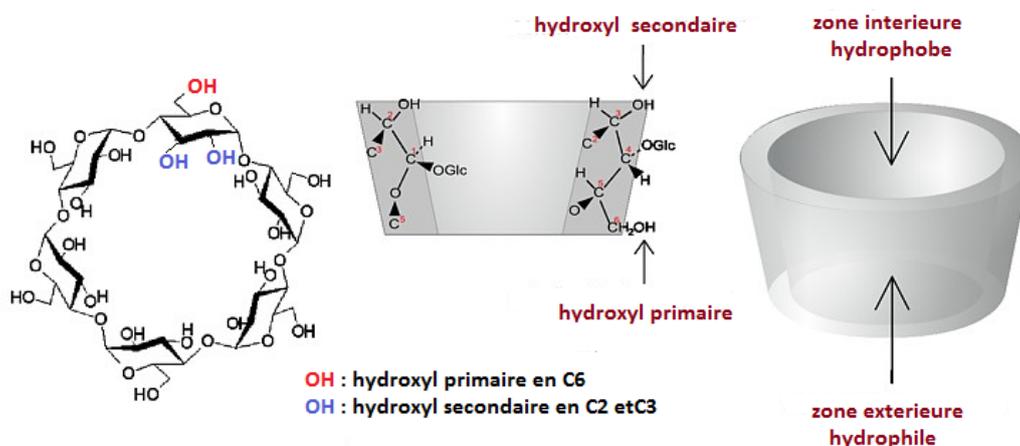


Figure I.2 structure simplifiée de la cyclodextrine montrant la forme tronconique

I.1.3 Propriétés physico-chimiques des CD

Les principales caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines α , β et γ sont rassemblées dans le tableau I.1 suivant^{7,8}.

Tableau I.1: Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines

	α- cyclodextrine	β -cyclodextrine	γ -cyclodextrine
Nombre d'unités glucoses	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⁻¹)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	145	18,5	232
Ø cavité (Å) (petite face-grande face)	4,3-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Hauteur du cône (Å)	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1
Volume approx. de la cavité (Å³)	174	262	427
Nombre moyen de molécules d'eau	6 – 8	12	13
pKa ,25°C	12.332	12.202	12.081
ΔH° (ionisation), Kcal.mol⁻¹	8.36	9.98	11.22
ΔS° (ionisation), cal.mol⁻¹	-28.3	-22.4	-17.6
ΔH° (solution), Kcal.mol⁻¹	7.67	8.31	7.73
ΔS° (solution), cal.mol⁻¹	13.8 ^a	11.7 ^a	14.7 ^a
[α]D 25°C	150 ± 0,5	162,5 ± 0,5	177,4 ± 0,5

^a : Etat standard de fraction molaire

Toutes Les valeurs du tableau I.1 montrent une évolution régulière pour les séries α -CD, β -CD et γ -CD. Le pKa, les enthalpies et les entropies d'ionisation et les valeurs structurales concordent dans cette progression. Néanmoins, le comportement de la solubilité est très différent. Les CD s'avèrent être moins solubles que sous forme d'oligosaccharides acycliques et la β -CD est une anomalie parmi les trois CD. Les paramètres thermodynamiques en solutions montrent que la solubilité relativement faible de la β -CD est associée à un ΔH° ou un ΔS° moins favorable. Coleman et al.⁹ attribuent la faible solubilité de la β -CD ayant une symétrie d'axe 7, à l'agrégation de β -CD entre elles due aux interactions défavorables de liaisons hydrogènes avec l'eau. Ceci ne peut pas expliquer la haute solubilité de la β -CD contenant 9 unités de glucose¹⁰. Szejtli¹¹ propose que les liaisons hydrogènes intramoléculaires des hydroxydes de la β -CD (plus rigide) soient responsables de sa faible solubilité. Cette perte de solubilité, dont les causes n'ont pas été totalement éclaircies semble due au réseau de liaisons hydrogène particulièrement fort dans le cas de CD à 7 unités. Ceci s'explique par la rigidité de la structure dûe à la présence d'une ceinture complète de sept liaisons hydrogènes au niveau de la couronne secondaire. Ces liaisons hydrogènes mettent en jeu un groupe hydroxyle d'une unité glucose (OH-2) avec un autre groupe hydroxyle (OH-3) de l'unité adjacente. Dans le cas de l' α -CD cette ceinture de liaison hydrogène est incomplète car une unité glucose se trouve en position distordue par rapport aux autres unités glucoses, il n'y a donc que 4 liaisons formées (au lieu des 6 prévues). Moins rigide que la β -CD, l' α -CD possède ainsi une plus grande solubilité dans l'eau. De la même façon, la très grande solubilité de la γ -CD est dûe à sa très grande flexibilité¹².

Une étude systématique sur l'influence d'un environnement ionique a montré que la solubilité augmente dans des solutions de cations métalliques avec la concentration. Plus récemment, Fenyvesi et al. (1999)¹³ ont étudié la solubilité de la β -CD dans des solutions aqueuses de différents acides organiques. Ils ont montré que les acides hydroxyliques, tel que les acides citrique et tartrique augmentent la solubilité de la β -CD dans l'eau, tandis que les acides carboxyliques la diminuent.

L'alkylation des hydroxydes de la β -CD augmente considérablement la solubilité, et ce phénomène, à priori étonnant, fait l'objet d'une recherche fondamentale importante¹⁴.

C'est le caractère amphiphile lié à leur structure tridimensionnelle qui donne aux cyclodextrines leur propriété la plus intéressante, celle de former des complexes supramoléculaires en solution aqueuse avec une (des) molécule(s) invitée(s).

I.1.4 Aspects énergétiques de l'hydratation et de la dissolution

Les études concernant les interactions entre les cyclodextrines natives (α , β , γ) et l'eau ont permis de mieux comprendre les différences de solubilité constatées. Les cyclodextrines cristallisent sous forme d'hydrates non définis (CD, nH_2O) et leur taux d'hydratation est largement dépendant de la pression de vapeur d'eau du milieu environnant¹⁵. Concernant la β -CD qui a été la plus étudiée, l'hydratation moyenne est de 10 à 12 molécules d'eau. Les nombres moyens de molécules d'eau d'hydratation des CD sont regroupés dans le tableau I.1. D'un point de vue énergétique, les mesures des enthalpies de dissolution des cyclodextrines anhydres et hydratées ont permis de calculer les enthalpies de déshydratation¹⁶. Les résultats montrent que les énergies de liaison H_2O/CD sont de l'ordre d'une dizaine de kJ par molécule d'eau, c'est-à-dire cohérentes avec les énergies mises en jeu dans les liaisons hydrogène.

Certaines études s'accordent pour montrer qu'il existe un échange permanent des molécules d'eau intra- et intermoléculaire dans la β -CD¹⁷. Les différences de comportement des CD par rapport à l'eau, en particulier, en terme de solubilité, ont été reliées à la possibilité (ou non) d'établir des liaisons hydrogène interglucose et intramoléculaires qui dans le cas de la α -CD stabilise le macrocycle. Cette possibilité dépend de la distance moyenne entre les atomes d'hydrogène et d'oxygène (OH en C2 et C3), qui est fonction du nombre d'unité glucose de la CD¹⁸.

I.1.5 Stabilité des cyclodextrines en solution

La stabilité des CD en solution est relativement peu influencée par les conditions de pH et de température. Selon Stella et Rajewski (1997), l'hydrolyse des cyclodextrines peut avoir lieu dans certaines conditions de pH très acide (< 1) et à 80 °C¹⁹. En milieu très basique ($pH > pK_a$), il y a possibilité de former des ions alcoolates plus solubles que les CD neutres. Les valeurs des constantes pK_a sont données dans le tableau I.1 pour les 3 cyclodextrines natives.

I.1.6 Toxicité de la cyclodextrine

En général les cyclodextrines sont considérées comme relativement peu toxiques par administration par voie orale. Ces molécules ne diffusent quasiment pas au travers des membranes biologiques et ne sont pas absorbées lors du transit intestinal (DL_{50} oral du rat = 18800 mg/kg pour la β -cyclodextrine). Les lettres DL désignent la « dose létale ». La DL_{50} est

CHAPITRE I : LA CYCLODEXTRINE, L'ACIDE TOLFENAMIQUE : MOLECULES HOTE ET INVITEE

la quantité d'une matière, administrée en une seule fois, qui cause la mort à 50 % (la moitié) d'un groupe d'animaux d'essai. La DL_{50} est une façon de mesurer le potentiel toxique à court terme (toxicité aiguë) d'une matière. Plusieurs études ont montré que les CD ne présentent aucun effet toxique ou inhibitif sur la population bactérienne du sol^{20,21}.

Certaines CD sont utilisées dans des formulations médicamenteuses et sont ingérées par voie orale²². Nous pouvons alors les considérer comme des agents de formulation plutôt que comme des réactifs chimiques ordinaires (contrairement aux agents de complexation ou de solubilisation tels que les solvants organiques ou les détergents).

Le profil toxicologique des 3 cyclodextrines naturelles les plus communes et de certains dérivés chimiquement modifiés a récemment été passé en revue^{23,24}. En général, les cyclodextrines naturelles et leurs dérivés plus hydrophiles sont seulement capables de passer à travers les membranes biologiques lipophiles, telles la cornée, les muqueuses ou la peau, avec de grandes difficultés. Même la β CD méthylée qui est plus ou moins lipophile ne passe pas facilement les membranes biologiques lipophiles, bien qu'elle interagisse de manière plus efficace avec les membranes que les dérivés hydrophiles. Gerloczy et coll.²⁵ ont ainsi montré que seule une très faible quantité de diméthyl- β -cyclodextrine radiomarkée est absorbée transdermiquement. On peut supposer que le haut poids moléculaire des CD est une des causes limitant ce passage.

Toutes les études de toxicité ont démontré que l'administration orale de cyclodextrines est non-toxique, ceci étant dû à leur très faible absorption gastro-intestinale (0.1 à 3%). Le caractère hémolytique des cyclodextrines est bien connu mais n'apparaît en fait qu'à forte concentration : en effet à faible concentration (5 mmol pour l' α CD et 10 mmol pour la β CD) les cyclodextrines protègent les globules rouges contre l'hémolyse osmotique et l'hémolyse induite par la chaleur alors qu'à forte concentration elles provoquent l'hémolyse en complexant et relarguant le cholestérol des membranes cellulaires. Cette action hémolytique est faible avec la γ CD mais plus forte avec l' α CD et la β CD et cette propriété conditionne les effets des CD par voie intraveineuse ou intramusculaire. Un certain nombre d'études toxicologiques ont montré que la γ CD, la 2-hydroxypropyl- β CD, la sulfobutyléther- β CD et la maltosyl- β CD sont sans danger même pour l'administration parentérale. Par contre, l' α CD, la β CD et les β CD méthylées ne sont pas acceptables pour l'administration parentérale (irritation à l'injection pour les trois et très forte néphrotoxicité pour α et β).

Les cyclodextrines ont longtemps été accusées de provoquer des irritations lors de leur application cutanée²⁶ ceci étant lié directement à leur pouvoir hémolytique et donc à leur

CHAPITRE I : LA CYCLODEXTRINE, L'ACIDE TOLFENAMIQUE : MOLECULES HOTE ET INVITEE

capacité à inclure les différents constituants des membranes biologiques. Mais une étude, consistant en l'application de quantités équivalentes à 2mg de CD sur 1cm² de peau (volontaires sains avertis) et utilisant un vélocimètre laser Doppler afin de mesurer la vasodilatation éventuelle de la peau, a démontré clairement l'absence d'effet irritant (après 24h d'occlusion) des cyclodextrines naturelles, de la diméthyl- β -cyclodextrine et des dérivés hydroxypropyl de la β CD et la γ CD²⁷. Il a aussi été montré par cette même technique que l'utilisation du complexe d'inclusion β CD/acide rétinoïque permettait de réduire significativement l'irritation cutanée produite par le principe actif seul²⁸. De plus il faut souligner le fait que cet effet irritant "supposé" est lié aux cyclodextrines vides et que dans leur utilisation habituelle celles-ci sont, pour un temps donné sous forme complexée.

Ainsi la per(2,6-*O*-diméthyle) β CD randomisée ou Rameb, semble ne présenter aucune irritation lorsqu'elle est administrée par voie nasale, cutanée ou oculaire²³. Aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été relevé au cours des différentes études effectuées dans ce but chez le rat.

I.1.7 Interet des cyclodextrines

Les principaux avantages des cyclodextrines naturelles en tant que transporteurs de médicaments sont les suivants : une structure avec plusieurs sites de modifications chimiques, plusieurs tailles de cavité disponibles, une faible toxicité par voie orale et une faible activité biologique qui dépend de la modification, une certaine solubilité et la protection de l'hôte contre la biodégradation. Pour toutes ces raisons les cyclodextrines sont utilisées couramment dans l'industrie pharmaceutique pour augmenter la solubilité, la stabilité et la biodisponibilité des molécules actives par relargage différé^{29,30}. Mais les cyclodextrines naturelles, dont la solubilité est relativement faible, induisent la rupture de la membrane des globules rouges³¹ et de membranes artificielles composées de lécithine et de cholestérol³², ce qui limite leur application potentielle (surtout pour la β -CD). Ces inconvénients peuvent être évités par la synthèse de nouveaux dérivés de cyclodextrines^{33,34}.

I.1.8 Application des cyclodextrines

Les propriétés complexantes des cyclodextrines avec une large gamme de molécules et leur caractère biodégradable les prédisposent à de nombreuses et diverses applications dans

des domaines tels que la cosmétique, l'agroalimentaire, l'industrie pharmaceutique, l'environnement...

I.1.8.1 En médecine et pharmacologie

Les cyclodextrines sont couramment utilisées comme excipient de formulation dans les médicaments. Elles permettent notamment de transformer des composés liquides en solides (poudres, comprimés) par précipitation des complexes d'inclusion. Les médicaments sont souvent des molécules hydrophobes, ce qui peut poser des problèmes d'assimilation par voie orale lors de la digestion. La complexation des principes actifs permet de mieux contrôler leur passage dans le circuit sanguin ou la progressivité de leur diffusion.

I.1.8.2 L'augmentation de la stabilité

Certaines molécules ont une faible stabilité. Par exemple, la vitamine E est connue pour être très sensible à la lumière et à l'air. L'inclusion de cette molécule dans une cyclodextrine permet de la protéger des agressions du milieu extérieur³⁵. D'autres publications montrent que l'encapsulation d'un composé dans les cyclodextrines permet d'augmenter sa stabilité vis-à-vis de la lumière, la température, l'hydrolyse, l'oxydation, les réarrangements stériques, la racémisation et autres formes d'isomérisation, la polymérisation et même la décomposition enzymatique de nombreuses molécules³⁶.

I.1.8.3 L'augmentation de la solubilité et de la biodisponibilité

C'est dans ce domaine que les cyclodextrines sont les plus employées en pharmacie. La biodisponibilité se définit par la quantité de principe actif qui parvient à son site d'action et la vitesse avec laquelle il y accède. La mesure au niveau du site d'action étant difficile à obtenir, on considère plus généralement la biodisponibilité comme la fraction du médicament qui atteint la circulation générale. Elle dépend de plusieurs facteurs comme sa vitesse de dissolution, sa solubilité ou sa vitesse d'absorption intestinale. L'encapsulation d'un principe actif par une cyclodextrine permet d'augmenter sa solubilité aqueuse, sa vitesse de dissolution et par conséquent d'accroître sa biodisponibilité. Les exemples dans la bibliographie de molécules encapsulées dans une cyclodextrine pour améliorer sa solubilité sont très nombreux. Pour n'en citer que quelques-uns, les cyclodextrines sont utilisées pour augmenter la solubilité des anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'ibuprofène, le nimésulide³⁷, le

naproxène³⁸ des antihistaminiques tels que le terféndine et la cinnarizine³⁹ ou des antimycosiques tels que le miconazole⁴⁰ et le kétoconazole⁴¹.

I.1.8.4 Le masquage du goût et de l'odeur

Certaines molécules ont un goût ou une odeur désagréable. C'est le cas par exemple de l'eszopiclone. Ce principe actif utilisé pour traiter les insomnies possède un mauvais goût amer qui reste en bouche. L'inclusion de la molécule dans la cavité de la cyclodextrine permet de la masquer aux papilles gustatives et ainsi d'atténuer son amertume⁴². Le même procédé est également utilisé pour masquer les mauvaises odeurs de certaines formulations⁴³.

I.1.8.5 La diminution des effets indésirables

Le principal effet secondaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens est l'irritation des muqueuses gastro-intestinales. L'encapsulation de ces anti-inflammatoires par des cyclodextrines permet de diminuer les effets secondaires pour plusieurs raisons. L'augmentation de la solubilité et par conséquent de la biodisponibilité de la molécule permet de réduire les doses et ainsi les effets secondaires. De plus, la dissolution rapide de la molécule évite le contact direct des cristaux de principe actif avec la muqueuse gastrique et donc diminue son irritation⁴⁴.

I.1.8.6 En agroalimentaire

L'industrie agroalimentaire se sert communément (et depuis plus de 20 ans au Japon) des cyclodextrines comme exhausteur de goût en permettant un ajout facile de composés gustatifs ou pour fixer des molécules trop volatiles et prolonger par exemple la durée gustative des chewing-gums. Elles sont aussi utilisées pour au contraire enlever certaines molécules indésirables, notamment pour réduire les taux de cholestérols ou de composés amers des plats cuisinés. Les cyclodextrines sont aussi employées pour stabiliser des émulsions comme la mayonnaise ou même les margarines.

I.1.8.7 En chimie analytique

Les cyclodextrines sont de plus en plus utilisées en chimie analytique, notamment en HPLC (Chromatographie en phase Liquide Haute Performance), comme greffe sur la phase stationnaire (silice en général). L'emploi de cyclodextrine permet de changer l'affinité des

composés à analyser pour la phase stationnaire, et donc de modifier leur temps de rétention. Les cyclodextrines permettent aussi la séparation d'énantiomères grâce à leurs propriétés de sélecteur chiral.

Une propriété remarquable des cyclodextrines est qu'en complexant certaines olécules photosensibles, elles exaltent leur capacité de réponse à l'excitation (fluorimétrie notamment).

I.1.8.8 En dépollution des sols

Les cyclodextrines présentent de bonnes caractéristiques pour être utilisées en dépollution des sols ; elles sont considérées comme non-toxiques et biodégradables il n'y a pas de concentration minimale ou critique d'activité, comme c'est le cas pour les surfactants leur structure rigide et leurs groupements fonctionnels hydroxyyles non ionisables leurs procurent une bonne stabilité physico-chimique en solution elles peuvent être chimiquement modifiées pour améliorer leur solubilité aqueuse leur coût est comparable aux surfactants usuels (bien que variable selon le type de cyclodextrine utilisée).

Cette utilisation est actuellement en voie de recherche. Deux voies principales sont explorées : la bioremédiation et l'extraction. La première approche est étudiée depuis les années 1980, tandis que la seconde a émergé dans les années 1990. La bioremédiation consiste à profiter de la dégradation naturelle des polluants par les microorganismes du sol. Cette biodégradation peut être lente et faible, dépendant fortement de la toxicité des contaminants et de la capacité des microorganismes à les atteindre : c'est la biodisponibilité. En effet les microorganismes vivent dans un milieu aqueux et se nourrissent donc de composés dissous dans l'eau ou présent à l'interface de ce milieu. Les polluants hydrophobes, et donc très faiblement solubles dans l'eau sont ainsi très peu dégradés. Les cyclodextrines peuvent agir comme des surfactants éco-compatibles (pas d'altération de l'équilibre naturel de la flore bactérienne) pour améliorer fortement la biodisponibilité et donc la dégradation de molécules très peu solubles. Leur faible coût, leur biocompatibilité et leur effet accélérateur significatif en font un choix pertinent pour des expériences de bioremédiation.

Une autre approche de décontamination est l'extraction des polluants. Cette méthode est traditionnellement réalisée à l'aide de surfactants ou dans certains cas de solvants organiques, qui servent à évacuer dans une solution de lavage les polluants. Ces produits étant plus ou moins toxiques pour l'écosystème du sol, leur remplacement par des cyclodextrines apparaît comme une amélioration majeure de ce procédé. Les recherches actuelles montrent leur réelle efficacité sur les molécules comme les HAP, les PCB, les pesticides, les molécules d'explosifs et probablement de manière générale sur les polluants hydrophobes.

I.1.8.9 En métallurgie

Extraction de l'or du minerai brut ou sa récupération dans les éléments électroniques mis au rebut, sans risque de pollution de l'environnement. Ce procédé a été découvert par Zhichang Liu de l'équipe de James Fraser Stoddart et auteur principal de l'étude publiée le 14 mai 2013 dans la revue Nature Communications⁴⁵. Il a mélangé le contenu de deux tubes à essai : L'un contenait de l' α -cyclodextrine, l'autre une solution contenant de l'or, et obtenu ainsi des minuscules aiguilles dans le mélange, constituées par un assemblage de quelque 4.000 nano-fils d'ions d'or, maintenus par des atomes, de l'eau et de la cyclodextrine, triant cet or des autres métaux précieux présents dans le minerai, tels que le palladium ou le platine.

I.1.8.10 Application diverses

Désodorisation : les cyclodextrines sont utilisées comme agent masquant contre les mauvaises odeurs (la complexation rend les molécules odorantes moins volatiles).

Cosmétique : elles permettent de stabiliser des émulsions et les molécules odorantes ou actives textiles spéciaux : elles sont utilisées pour fixer au tissu des composés actifs (parfums, antibactériens) catalyseur de réactions chimiques : en chimie organique, elles permettent de contrôler la régiosélectivité de certaines réactions tout en améliorant le rendement. Elles jouent le rôle de transporteurs de substrats hydrophobes en phase aqueuse. Elles sont aussi souvent utilisées pour l'élaboration d'enzymes artificielles.

I.1.9 Cyclodextrines modifiées

Les cyclodextrines sont modifiées pour plusieurs raisons⁴⁶. Par exemple, la solubilité dans différents solvants peut être adaptée par une modification judicieuse afin de permettre l'étude des mécanismes de réactions catalysées par des enzymes. La stratégie de modification des CD dépend du but visé. A titre d'illustration, l'obtention d'une CD présentant une excellente solubilité dans l'eau est nécessaire pour la formulation de certains médicaments. La conversion des hydroxyles en sulfates permet d'atteindre cet objectif. Autre exemple, la solubilité dans les solvants organiques est obtenue par silylation des groupes OH.

Actuellement les cyclodextrines produites industriellement sont les cyclodextrines méthylées, hydroxyalkylées, acétylées, sulfatées, sulfobutylées et ramifiées⁴⁷ ; plus précisément seuls la β - et la γ -CD, leurs dérivés hydroxypropyl, l'acétyl γ -CD (et parfois α -

CHAPITRE I : LA CYCLODEXTRINE, L'ACIDE TOLFENAMIQUE : MOLECULES HOTE ET INVITEE

CD) et la sulfobutyl- β -CD sont adaptés au transport de médicaments. Mais très peu de dérivés permettent une utilisation par voie parentérale, parmi lesquels l'hydroxypropyl- β -CD (HP- β -CD), la sulfobutyl- β -CD et la γ -CD ont démontré une absence de toxicité ; de ce fait les cyclodextrines et leurs dérivés sont essentiellement utilisés par voie orale comme l'indique le tableau I.2 ci-dessous.

Tableau I.2: sélection de médicaments commercialisés formulés avec des cyclodextrines (source : société Cyclolab).

Droque/cyclodextrine	Nom commercial	Indications	Formulation	Compagnie
PGE ₁ / α -CD	Prostandin 500	tension	infusion	Ono, Japon
Piroxicam/ β -CD	Cicladol, Brexin	anti-inflammatoire, analgésique	tablette, sachet et suppositoire	Masterpharma, Chiesi, Italie
Chloramphenicol/méthyle β -CD	Clorocil	antibiotique (yeux)	Liquide	Oftalder, Portugal
Diclofenac Na/HP- γ -CD	Voltaren ophtha	anti-inflammatoire non stéroïdien	goutte pour les yeux	Novartis, Suisse
Mitomycin/HP β -CD	MitoExtra ; Mitozytrex	anti-inflammatoire	infusion	SuperGen, USA
Tc-99 Teboroxime/HP- β -CD	Cardiotec	agent de contraste	intra-veineuse	Bracco, USA
Ziprasidone mesylate/sulphobutyl β -CD	Zeldox, Geodon	anti-schizophrène	intra-musculaire	Pfizer, USA
Voriconazole/sulfobutyl β -CD	VFEND (R)	anti-moisissure	intra-veineuse	Pfizer, USA

Il est important de comprendre les facteurs chimiques impliqués dans les différentes méthodes de modification. Toutes les modifications des CD se font à travers les hydroxyles⁴⁸. Ceux-ci étant nucléophiles par nature, la réaction initiale qui dirige la régiosélectivité et l'étendue de la modification (mono-, di-, tri-, ...) est une attaque électrophile de ces positions.

I.1.10 Propriétés complexantes des cyclodextrines et applications

I.1.10.1 Complexes d'inclusion

Un complexe d'inclusion est une association d'au moins de deux molécules dont l'une, le substrat (ou « invité ») est encapsulée de façon totale ou partielle par l'autre, le

récepteur (ou « hôte ») sous l'effet d'interactions faibles.⁴⁹ Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé. Dans le cas des CD, le caractère hydrophobe de la cavité permet d'inclure des molécules dont l'hydrophobicité et la taille correspondent à celles de la cavité tandis que les fonctions hydroxyles assurent une bonne solubilisation des complexes dans l'eau. Les cyclodextrines, ainsi que d'autres types de molécules comme les éthers couronnes,⁵⁰ les calixarènes,⁵¹ les cryptands,⁵² etc... peuvent jouer le rôle de molécule hôte.

La cavité apolaire des cyclodextrines est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorable (association polaire-apolaire). Ces molécules sont donc facilement substituées par une molécule invitée appropriée, moins polaire que l'eau⁵³. Selon la taille de la molécule, les cyclodextrines peuvent inclure partiellement ou en totalité le composé invité (Figure I.3-A). Cette propriété peut aussi conduire à des complexes comportant plusieurs molécules cyclodextrines ou inversement plusieurs invités (Figure I.3-B et I.3-C).

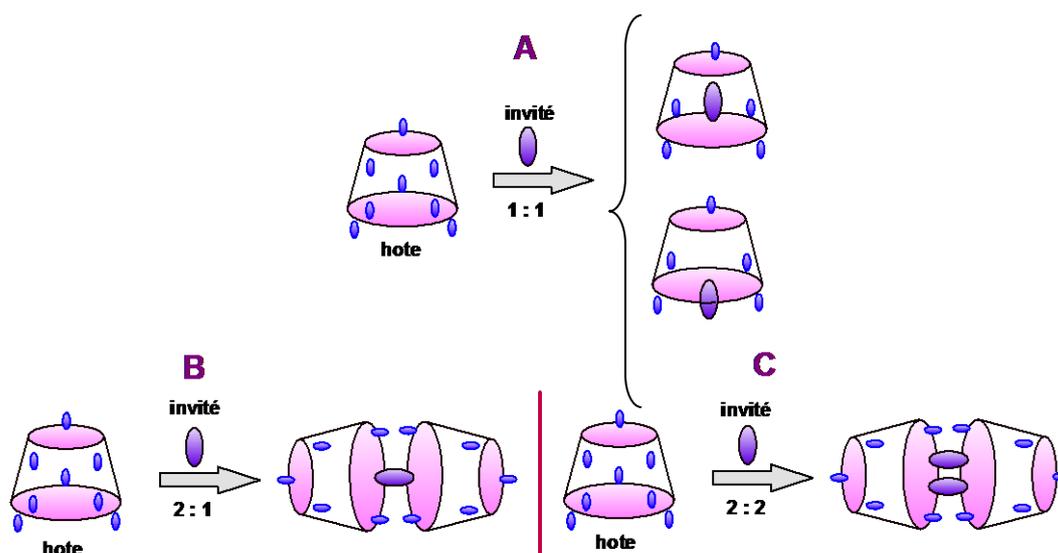


Figure I.3. Description schématique des trois complexes d'inclusions

Les plus couramment rencontrés entre une (des) cyclodextrine(s) et un substrat.

Le plus souvent il s'agit de complexe d'inclusion 1:1 (Figure I.3-A), toutefois il existe aussi les complexes 2:1 (Figure I.3-B), 1:2, ou 2:2, et plus rarement des complexes d'ordre supérieur⁵⁴.

Dans certains cas la formation de complexes d'inclusion coexiste avec un autre type d'association supramoléculaire. Des molécules de substrat autres que celles incluses, peuvent

en effet être incorporées dans l'espace interstitiel formé par des liaisons hydrogène intermoléculaires entre deux cyclodextrines (Figure I.4-B et I.4-C), ou même rester à proximité de la cyclodextrine (Figure I.4-A). Il s'agit alors d'interactions d'encapsulation.

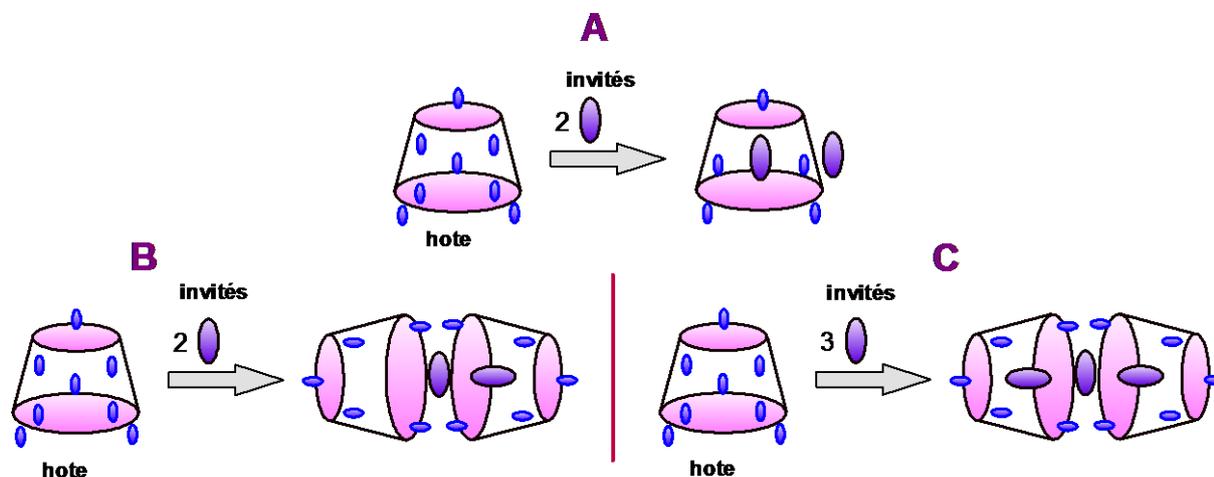


Figure I.4. Description schématique de trois sortes d'interactions d'encapsulation

accompagnant la formation de complexe d'inclusion

Il existe dans la littérature de nombreux exemples de complexes d'inclusions avec différents arrangement structuraux tels que des stœchiométries « *host : guest* » : 1:1^{55,56}, 2 :1^{57,58,59} , 1:2⁶⁰ , 2:2⁶¹.

I.1.10.2 Energies mises en cause

La nature exacte des interactions mises en jeu dans la formation d'un composé d'inclusion n'est pas encore parfaitement établie. Il semble qu'elle dépende du substrat considéré. Un des facteurs déterminants est d'ordre géométrique ; la partie incluse doit évidemment avoir une taille plus petite que celle de la cavité de la cyclodextrine considérée.

Les tailles respectives de la cyclodextrine et du substrat conditionnent généralement la stœchiométrie du complexe^{62,63}.

En solution aqueuse la cavité des CD est occupée par des molécules d'eau énergiquement non-favorables (interaction polaire-apolaire), ce qui permet une substitution aisée par des molécules invitées de moindre polarité que l'eau.

Plusieurs contributions énergétiques ont été mises en évidence pour expliquer les interactions en jeu lors de la formation de complexes par des cyclodextrines.

CHAPITRE I : LA CYCLODEXTRINE, L'ACIDE TOLFENAMIQUE : MOLECULES HOTE ET INVITEE

- Adaptation stérique : par des changements conformationnels de la molécule invitée et/ou de la cyclodextrine (conformation induite) lors du processus d'inclusion.
- Formation de liaisons hydrogène.
- Interactions de Van der Waals : forces de dispersion de London et interactions dipôle dipôle induit.
- Interactions hydrophobes, dipôle-dipôle, de transfert de charges et électrostatiques.
- Relargage de molécules d'eau à «haute-enthalpie» de la cavité de la cyclodextrine.
- Relargage de molécules de solvant de la cavité de la cyclodextrine avec un gain d'entropie.
- Relâchement des tensions du macrocycle.

C'est l'action simultanée de plusieurs de ces interactions qui rend effective l'inclusion spécifique, les phénomènes de reconnaissances moléculaires étant dus à la coopération de multiples interactions faibles. Ce phénomène d'inclusion-complexation ne fait intervenir aucune liaison covalente mais uniquement des forces telles que les liaisons hydrogène ou des interactions de Van der Waals, ce qui permet ainsi le relargage de la molécule invitée, ouvrant la voie à de multiples applications.

Ces molécules incluses ne sont pas fixées de façon statique mais sont en équilibre dynamique entre leur état libre et complexé. La stabilité du complexe dépend aussi du contexte chimique du milieu. La température a un double effet sur le complexe formé : d'une part elle augmente généralement sa solubilité, mais en même temps elle modifie sa stabilité. La plus part des complexes commencent à se décomposer vers 50-60°C, bien que certains soient stables à de plus hautes températures, particulièrement si la molécule est fortement hydrophobe. L'effet de la température dépend alors de la nature du substrat et aussi de celle de la CD. L'influence d'un cosolvant sur la complexation d'une molécule organique par une CD dépend de la nature et de la concentration du solvant organique présent.

La destruction du complexe peut se faire par méthode thermique, par hydrolyse enzymatique, en modifiant le pH ou en utilisant des solvants organiques. Une molécule hydrophobe pourra avoir plus d'affinité pour un solvant apolaire que pour la cavité de la CD. La décomplexation a alors lieu par transfert de la molécule « invitée » dans la phase organique, ce qui régénère, de fait, la cyclodextrine. Une précipitation du complexe ou de la CD peut également dépendre de la nature et de la concentration du solvant organique ajouté⁶⁴. Cela peut permettre de séparer physiquement les constituants du mélange ou de recycler la CD pour des usages ultérieurs.

En solution, le complexe étant régi par ces interactions faibles, un équilibre s'établit entre les formes dissociées et associées. Cet équilibre thermodynamique s'exprime par une

CHAPITRE I : LA CYCLODEXTRINE, L'ACIDE TOLFENAMIQUE : MOLECULES HOTE ET INVITEE

constante d'association K_a (ou constante de stabilité K_s). Dans le cas d'une cyclodextrine notée CD et d'un substrat (principe actif) PA.

on peut écrire l'équilibre suivant :

- Pour le cas d'un complexe de stoechiométrie 1 : 1



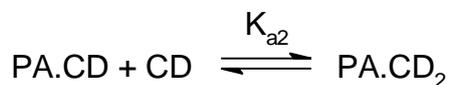
$$K_a = \frac{[\text{PA} \cdot \text{CD}]}{[\text{PA}][\text{CD}]} \quad \text{I. 1}$$

$[\text{PA} \cdot \text{CD}]$: Concentration du complexe (PA.CD)

$[\text{PA}]$: Concentration en principe actif (PA)

$[\text{CD}]$: Concentration en cyclodextrine (CD)

- Pour le cas d'un complexe de stoechiométrie 1 : 2



$$K_{a1} = \frac{[\text{PA} \cdot \text{CD}]}{[\text{PA}][\text{CD}]} \quad \text{I. 2}$$

$$K_{a2} = \frac{[\text{PA} \cdot \text{CD}_2]}{[\text{PA} \cdot \text{CD}][\text{CD}]} \quad \text{I. 3}$$

La formation d'un complexe d'inclusion entre une cyclodextrine et une molécule invitée confère à ce complexe des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la cyclodextrine et de la molécule incluse prise séparément. Parmi les principales modifications, on peut citer :

- La modification de la solubilité du soluté
- La modification des propriétés spectrales de l'hôte et de l'invité : déplacement chimique en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en spectrophotométrie UV, intensité de fluorescence, etc...

- La modification de la réactivité chimique : protection à l'oxydation ou à la réduction, à l'hydrolyse, à la dégradation thermique ou photochimique, etc...
- La diminution de la diffusion et de la volatilité.

I.1.10.3 Méthodes de caractérisation des complexes d'inclusions

Les études aux rayons X donnent des informations précises sur la structure complexe de la CD à l'état solide. Il est, cependant, important de comprendre la dynamique de ces complexes en solution puisque la plupart des applications de la CD ont lieu dans cet état. Les études de résonance magnétique nucléaire peuvent faire la preuve de la formation du complexe sous la forme de petits changements induits chimiquement, se produisant lors des interactions hôte-invité. Les mesures colorimétriques effectuées au moyen d'instruments tels que le titrage du calorimètre isotherme peut fournir certains paramètres thermodynamiques et donner une plus grande perspicacité dans les forces motrices associées à la complexation hôte-invité en solution, tandis que les techniques spectroscopiques telles que le dichroïsme circulaire donne des informations sur les positions relatives des molécules hôtes dans les cavités de la CD.

a- Méthodes de diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X des monocristaux est une technique d'une valeur exceptionnelle à partir de laquelle on peut obtenir des informations sur la structure tridimensionnelle des molécules d'accueil de la CD et leurs complexes. Plus spécifiquement, on peut obtenir des détails sur le mode de l'inclusion de l'hôte dans la cavité de la CD, la conformation de la molécule d'invités comprenait, la nature des interactions hôte-invité (par exemple, la liaison hydrogène / contacts hydrophobes) et le rôle de structure de l'eau. La technique de la diffraction des rayons X est la technique qui a contribué le plus dans le domaine des complexes d'inclusion de CD que tout autre méthode⁶⁵

b- Méthodes d'analyse thermique

Les méthodes thermiques tels que la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) et la thermogravimétrie (TG) représentent une approche analytique très populaire et très répandue pour la caractérisation des systèmes à plusieurs composants tels que les complexes d'inclusion de CD à l'état solide⁶⁶. Une technique d'analyse thermique comme la DSC peut être utilisée pour les études qualitatives préliminaires de complexes d'inclusion de CD, elle repose sur

l'étude comparative du comportement thermique de leurs composants individuels des mélanges physiques et le composé d'inclusion. La disparition d'un pic de fusion pour une molécule hôte cristalline ou un changement significatif dans le profil thermique d'un complexe d'inclusion (par exemple apparition températures) peut suggérer la formation du complexe. D'autre part, la TG peut être utilisée pour évaluer la teneur en eau, la stoechiométrie hôte-invité, le début de la décomposition ainsi que pour déterminer l'énergie associée à divers procédés à l'état solide.

c- La cinétique de la réaction à l'état solide

L'objectif de la plupart des études cinétiques à l'état solide est d'élucider les détails moléculaires d'une réaction à l'état solide⁶⁷. Le champ de la cinétique à l'état solide est un controversé de l'équation de vitesse (équation I.4) et l'équation d'Arrhenius (équation I.5), qui sont normalement applicables aux systèmes homogènes, sont appliquées à des systèmes hétérogènes. La fonction de distribution d'énergie de Maxwell-Boltzmann fournit le point de départ pour une explication théorique du comportement Arrhenius dans les réactions homogènes. Galwey et al⁶⁸ ont examiné la demande de l'équation d'Arrhenius à des systèmes à l'état solide et a constaté que les fonctions de distribution de l'énergie à la fois pour l'énergie électronique et l'énergie des phonons approximatives à la même forme que dans la distribution de Maxwell-Boltzmann et donc ces fonctions sont capables d'expliquer l'ajustement de k et des données T à une équation de type Arrhenius.

$$\frac{d\alpha}{dt} = f(\alpha)k(T) \quad \text{I. 4}$$

$$k(T) = Ae^{-E_a/RT} \quad \text{I. 5}$$

Certains modèles ont été dérivés pour les réactions à l'état solide et ont été classés d'une façon mécaniste comme nucléation, contraction géométrique, diffusion et modèle de commande de réactions⁶⁷. Les réactions de base de la nucléation ont une étape de limitation de vitesse qui implique la formation et la croissance de noyaux normalement sur les sites qui sont imparfaites dans le cristal de réactif. Les modèles géométriques de contraction supposent que la nucléation se produit rapidement sur la surface du cristal et que l'interface de la réaction se déplace alors vers le centre du cristal. Les réactions qui nécessitent le transport des corps réactionnels ou des produits à l'extérieur de l'emplacement d'une modification chimique

peut être contrôlée par un processus de diffusion et donc les modèles de diffusion ont été établis pour décrire ces procédés. Enfin, les modèles de commande de réaction sont les modèles les plus simples car ils sont semblables à celles utilisées en cinétique homogène mais au lieu de la vitesse de réaction étant proportionnel à la concentration elle dépend principalement de la quantité ou de fraction du réactif restant. Cependant les procédés à l'état solide, montrent le plus souvent, un comportement de taux complexe qui ne peut pas toujours être attribuée à un seul modèle cinétique.

Les réactions typiques à l'état solide étudiées comprennent les transformations de phase, désolvatation d'hydrates et autres solvates et décompositions thermiques. Ces réactions peuvent être étudiées avec les méthodes d'analyse thermique par mesure d'une propriété de l'échantillon tel qu'il est chauffé ou maintenu à une température constante. Si une réaction implique la perte de poids, alors la cinétique de la réaction peut être étudiée en utilisant la TG, tandis que si la chaleur est dégagée ou consommée pendant une réaction, une évaluation cinétique peut être effectuée en utilisant la DSC ou l'analyse thermique différentielle (DTA).

d- Spectroscopie RMN 1H et constantes de liaison

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) est une méthode indirecte qui est fréquemment utilisée pour déterminer les constantes de liaison entre une molécule de la CD et diverses molécules hôtes. Demarco et Thakkar a publié le premier article en 1970 dans lequel ils discutent des preuves de complexation entre α -CD et des molécules hôtes aromatiques en utilisant la spectroscopie RMN⁶⁹. Depuis lors, la procédure de mesure d'un changement dans les valeurs de déplacement chimique des protons de la CD et de la molécule invitée comme fonction de la concentration a été décrite comme importante dans la détermination de la stoechiométrie, les conformations possibles hôte-invité et les constantes d'association pour un système hôte-invité

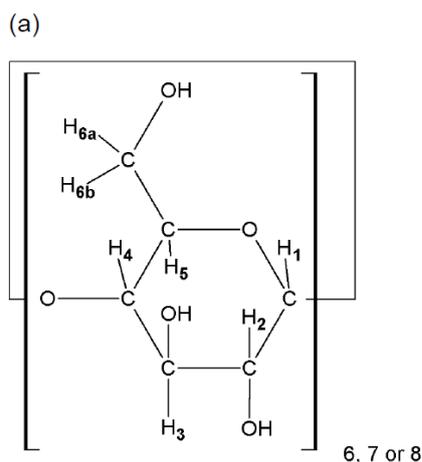


Figure I.5. L'unité de glucopyranose de α -CD (6), β -CD (7) et γ -CD (8) avec le système de numérotation utilisé des protons.

Chaque unité de glucopyranose d'une molécule de la CD contient deux protons méthine (H3 et H5) qui sont dirigés vers l'intérieur de la cavité de la CD (figure 7) et trois qui sont situés à l'extérieur de la cavité de la CD (H1, H2 et H4). Les protons de méthylène (H6a et H6b) d'une molécule de CD sont situés sur le bord étroit de la première cavité de la CD. Si l'inclusion d'une molécule d'hôte dans une CD se produit on peut s'attendre que les protons H3 et H5 subissent des changements de déplacement chimique mesurables de la RMN du proton, alors que les protons H1, H2 et H4 devraient rester relativement inchangés. Selon l'invité et la taille de la cavité de CD les protons méthylène du CD peuvent également montrer des changements mesurables dans le déplacement chimique. Un traitement similaire peut être appliqué sur les protons d'une molécule hôte inclus.

Les déplacements induits par complexation-(CIS) 'complexation-induced shifts' observés dans les spectres RMN ^1H pour des complexes hôte-invité sont dépendant de la vitesse de la forme associée et dissociée du complexe par rapport à l'échelle de temps de l'échange de l'expérience de RMN. Si l'équilibre de la complexation hôte-invité est plus lent que celui de l'échelle de temps RMN ; deux ensembles de signaux seraient observés, l'un pour l'hôte et l'invité complexés et l'autre pour l'hôte et l'invité non complexés. Si le taux d'échange est similaire à l'échelle de temps de l'expérience de RMN, les pics de résonance magnétique élargit disparaissent ce qui rend impossible de mesurer les valeurs CIS⁷⁰.

La méthode de variation continue est utilisée pour déterminer la stoechiométrie. Avec la stoechiométrie du complexe confirmé et en utilisant les valeurs de la CIS, il est possible de déterminer la constante d'association pour la formation d'un complexe entre un CD et une molécule d'hôtes.

e- Calorimétrie de titration isotherme

La compréhension des interactions hôte-invité entre cyclodextrines et molécules hôtes exige une caractérisation complète des énergies de liaison et les paramètres thermodynamiques impliqués entre deux molécules en interaction. La calorimétrie de titration isotherme (ITC) est la seule méthode directe permettant de mesurer le changement de la chaleur pendant la formation du complexe à une mesure précise de température⁷¹. La mesure précise de ce flux de chaleur permet de déterminer les constantes de liaison, la stœchiométrie de la réaction, les variations d'enthalpie et d'entropie pour un système hôte-invité particulier étudié. Les développements récents dans l'instrumentation pour la calorimétrie permettent la détection de très faibles interactions impliquant de faibles chaleurs de liaison rendant ainsi apte à évaluer les interactions faibles tels que la complexation de la cyclodextrine^{72,73}.

Le changement de l'énergie libre de Gibbs pour un processus particulier est donné par l'équation I.6. L'association spontanée de deux molécules est caractérisée par une valeur de ΔG négative ce qui signifie que les valeurs de ΔH négatifs et $T\Delta S$ positive (et donc ΔS positif) favorisent la formation du complexe. Ceci étant dit, en fonction des valeurs relatives des ΔH et ΔS il est possible de déterminer si une réaction est enthalpiquement ou entropiquement entraînée. Un effet commun connu comme compensation enthalpie-entropie se produit où un gain enthalpique de modifier la structure d'un composé à augmenter le nombre d'interactions de liaison est compensé par une variation de l'entropie négative en raison de plus d'ordre en cours de création au sein du système, réduisant ainsi l'ampleur du changement dans ΔG ^{71,74,75}.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad \text{I. 6}$$

Les interactions non-covalentes telles que électrostatiques, de Van der Waals, liaison hydrogène, le transfert de charge hydrophobe, l'interaction π - π et les effets stériques sont toutes des interactions faibles qui peuvent être responsables du processus de complexation de la cyclodextrine. On peut faire certaines hypothèses et des explications logiques sur la base des valeurs d'entropie et enthalpie obtenues à partir d'une seule expérience ITC, mais en combinant ces données avec des informations structurales on peut avoir une meilleure idée des interactions intermoléculaires et les forces motrices impliquées.

Références bibliographiques sur la cyclodextrine

- 1- Szejtli J. , *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht **1988**, 3, 211-215.
- 2- Szejtli, J, "Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry". *Chem . Rev.* **1998**, 98, 1743-1753.
- 3- Eastburn et Tao, *Applications of modified cyclodextrins*. *Biotechnol Adv.* **1994**; 12(2), 325-39
- 4- Saenger, W. Atwood, J. L., Davies, J. E. D. & MacNichol, D. In *Inclusion compounds* , **1984**, 2, 231-259. Academic. Press, London.
- 5- Frömming KH, Szejtli J. , : *Cyclodextrins in pharmacy*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht **1994**
- 6- Armspach, D., *Bioorganic Chemistry: Carbohydrates* (Hecht, S.M., ed.), Oxford University Press, New York **1999**, pp. 458.
- 7- J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1825
- 8- J. Szejtli, *Comprehensive Supramolecular Chemistry* **1996**, 3, 367-400.
- 9- Coleman, a. W. ; Nicolis, I. ; Keller, N. ; Dalbiez, J. P. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **1992**, 13, 139
- 10- Thoma, J. a., Stewart, L. in *Starch : Chemistry and Technology* ; Whistler, R. L., Paschall, E. F. Eds. Academic : New York, **1965**, 1, 209
- 11- Szejtli, J. *Cyclodextrin Technology* ; Kluwer : Dordrecht, **1988**
- 12- Lipkowitz, K. B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6357
- 13- Fenyvesi E., Vikmon M., Szeman J., Rendeti E., Delcanale M., Ventura P., Szejtli J. *Pure Appl. Chem.*, **1999**, 33, 339-344
- 14- Uekama, K. *Pharm. Int.* **1995**, 6, 61
- 15- Bilal M., De Brauer C.H., Claudy P., Cermain P., Létoffé J.M. , *Thermochimica Acta*, **1995**, 249, 63-73.
- 16- Merlin M.P., Energétique des interactions moléculaires eau/cyclodextrines. Thèse LAEPSI. Lyon : INSA de Lyon, **1998**, pp. 250.
- 17- Claudy P., Germain P., Létoffé J.M., Bayol A., Gonzales B., Etude thermodynamique de la réaction d'hydratation de la β -cycodextrine. *Thermochimica Acta*, **1990**, 161, 75-84.

- 18- De Brauer C., Merlin M.P., Germain P., Guerandel T., *J. of Incl. Phenom.*, **2000**,*1*, 75-82.
- 19- Stella V. Rawjeski R.A. Cyclodextrins: their future in drug formulation and delivery. *Pharm. Res.* **1997**, *14*, 556–567.
- 20- Fava. F., Diana Di G., Léonardo M., *Biotechnology and Bioengineering* ,**1998**, *58*, 345-355.
- 21- Reid B. J., Stokes J.D., Jones K.C., Semple K.T. *Environ. Sci. Technol.* **2000**, *34*, 3174-3179.
- 22- Stella V., Rajewski R.A. Cyclodextrins: their future in drug formulation and delivery. *Pharm. Res.* **1997**, *14*, 556–567.
- 23- Loftsson, T. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations. *Nordic Industrial fund. Report.* **1998b**.
- 24- Frömring, K. H. & Szejtli, J. Cyclodextrins in pharmacy. Topics in inclusion science (Davies, J. E. D., Ed.), 5, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht **1994**.
- 25- Gerlocsy, A., Antal, S. & Szejtli, J. *Int. Symp. on cyclodextrins, Munich* **1988**.
- 26- Uekama, K., Irie, T., Sunada, M., Otagiri, M., Arimatsu, Y. & Nomura, S. *Chem.Pharm.* **1982**, *Bull 30*, 3860-3862
- 27- Montassier, P. Inclusion de la tretinoine dans les cyclodextrines, Paris XI **1996**.
- 28- Amdidouche, D., Montassier, P., Poelman, M.-C. & Duchêne, D. *Int. J. Pharm.* **1994**. *III*, 111-116.
- 29- Duchêne D., *Cyclodextrins and their industrial uses*. Editions de Santé, Paris, **1987**
- 30- Szejtli J., Dimethyl- β -cyclodextrin as parenteral drug carrier. *J. Incl. Phenom.*, **1983**, *1*, 135-150.
- 31- Ohtani Y., Irie T., Uekama K., Fukunada K., Pitha J. *Eur. J. Biochem.*, **1989**, *186*, 17-22.
- 32- Uekama K., Hirayama F., Irie T., *Cyclodextrin drug carrier system*. Chem. Rev., **1998**, *98*, 2045-2076.
- 33- Brewster M. E., Este K., Loftsson T., Perchalski R., Derendorf H., Mullersman G., Bodor N. *J. Pharm. Sci.*, **1988**, *77*, 981-985.
- 34- Szejtli J., The properties and potential uses of cyclodextrin derivatives. *J. Incl. Phenom. Mol.*, **1992**, *14*, 25-36.
- 35- Regiert M. Light-stable vitamin E by inclusion in γ -cyclodextrin. NutraCos. **2006**, *5*. VD2-VD6.

- 36- Fauvelle F. et Debouzy J.C. What can we do with cyclodextrins? *Annales pharmaceutiques francaises*. **2001**, 59, 363-5.
- 37- Piel G, Pirotte B, Delneuveille I. *J Control. Release* **1987**, 5, 37-42.
- 38- Mura P., Maestrelli F., Cirri M. *International Journal of Pharmaceutics*. **2003**, 260, 293-302.
- 39- Redenti E., Szente L., Szejtli J. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2000**, 89, 1-8.
- 40- Barillaro V., Dive G., Bertholet P. *International Journal of Pharmaceutics*. **2007**, 342, 152-160.
- 41- Selva A., Redenti E., Ventura P., Zanol M., Casseta B. *Journal of Mass Spectrometry*. **1996**, 31, 1364-1370.
- 42- Linde G.A., Junior A.L., Vaz de Faria E., Colauto N.B., Faria de Moraes F., Zani G.M. *Food research international*. **2009**, 42, 814-818.
- 43- Duchene D., Bochot A. et Loftsson T. Cyclodextrins and their use in pharmacy and cosmetology. *STP Pharma Pratiques*. **2009**, 19, 15-27.
- 44- Warrington S. Effects of piroxicam-beta-cyclodextrin on the gastrointestinal tract. *European Journal of Rheumatology & Inflammation*. **1993**, 12, 29-37.
- 45- Zhichang Liu, Frasconi M., Juying Lei, Zachary J.B., Zhixue Zhu. *Nature Communications*, **2013**, 4, Article number:1855.
- 46- Khan A.R., Forgo P., K.J., Stine V.T., *Chem. rev.*, **1996**, 98, 1977.
- 47- Szejtli J., Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1743-1753.
- 48- Cramer F., Mackensen G., Kensee K., *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 494
- 49- Song L. X., Bai L., Xu X. M., Pan S. Z., *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1276
- 50- Steed J. W., *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 215, 171
- 51- Wieser C., Dieleman C. B., Matt D., *Coord. Chem. Rev.* **1997**, 165, 93
- 52- Zhang X. X., Izatt R. M., Bradshaw J. S., Krakowiak K. E., *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 174, 179
- 53- Szejtli J., *Cyclodextrin and their Inclusion Complexes*, Akadémiai Kiadó, Budapest **1982**, 275.
- 54- Connors K., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1325-1358
- 55- Van Etten, R. L. ; Sebastian, J. F. ; Glowes, G. A. ; Bender , M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3242

- 56- Tabushi, I. ; Yamamura, K. ; Fujita, K. ; Kawakubo, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1019
- 57- Cramer, F. ; Saenger, W. ; Spatz, H. Ch. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 14
- 58- Kondo, H. ; Nakatani, H. ; Hiromi, K. *J. Biochem.* **1976**, *79*, 393
- 59- Ueno, A. ; Yoshimura, H. ; saka, R. ; Osa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2729
- 60- Atwood, J. L. ; Barbour, L. J. ; Raston, C. L. ; Sudria, I. B. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 981
- 61- Hamai, S. Recent Res Devel. *Photochem. Photobiol.* **1999**, *3*, 1
- 62- Saenger W. Cyclodextrins inclusion compounds in research and industry. *Angew. Chem. Int.*, **1980**, *19*, 344-362.
- 63- Giordano F., Novac C., Moyano J.R. Therma analysis of cyclodextrins and their inclusion compounds. *Thermochica acta*, **2001**, *380*, 123-151.
- 64- Matsunga K., Imanaka M., Ishida T. *Anal. Chem.* **1984**, *56*, 1982-1986.
- 65- Harata K., in *Comprehensive Supramolecular Chemistry, Cyclodextrins*, eds. Atwood J. L., Davies J. E. D., MacNicol D. D. and F.Vögtle, Pergamon, UK, **1996**, ch.3, 9.
- 66- F. Giordano, C. Novak and J. R. Moyano, *Thermochim. Acta*, **2001**, *380*, 123-151.
- 67- Galwey A. K., Brown M. E., *Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry*, ed. M. E. Brown, Elsevier Science B. V., The Netherlands, **1998**, *1*, ch.3.
- 68- Galwey A. K., Brown M. E., *Thermochimica Acta*, **2002**, *386*, 91-98.
- 69- Demarco P. V., Thakkar A. L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1970**, 2-4.
- 70- Hirose K., *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2001**, *39*, 193-209.
- 71- Holdgate G. A., *Biotechniques*, **2001**, *31*, 164-184.
- 72- Illapakurthy A. C., Wyandt C. M., Stodghill S. P., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2005**, *59*, 325-332.
- 73- Freire E., Mayorga O. L., Straume M., *Anal. Chem.*, **1990**, *62*, 950-959.
- 74- Ward W. H. J., *Drug Discov. Today*, **2005**, *10*, 1543-1550.
- 75- Fisher H., Singh N., *Methods Enzymol.*, **1995**, *259*, 194-221.

I.2 Acide tolfénamique

I.2.1 Mécanisme d'action

L'acide tolfénamique (TA) est un médicament anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS), qui conjointement avec les autres dérivés de l'acide anthranilique faisant partie de la famille des fénamates (acide méfénamique, l'acide méclofénamique, l'acide flufénamique.), il est utilisé pour traiter des maladies inflammatoires provoquant la douleur d'origine rhumatismale et non-rhumatismale. L'acide tolfénamique a également été largement utilisé dans la médecine humaine et vétérinaire pour leurs propriétés analgésiques et antipyrétiques.

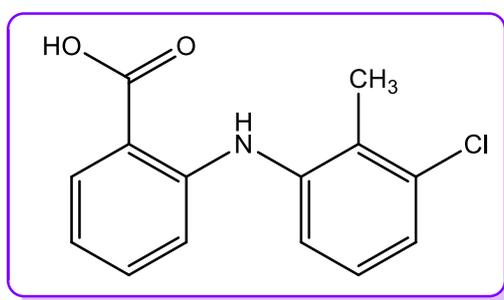


Figure I.6 Acide tolfénamique

Acide 2-[(3-chloro-2-méthylphényl) amino] benzoïque

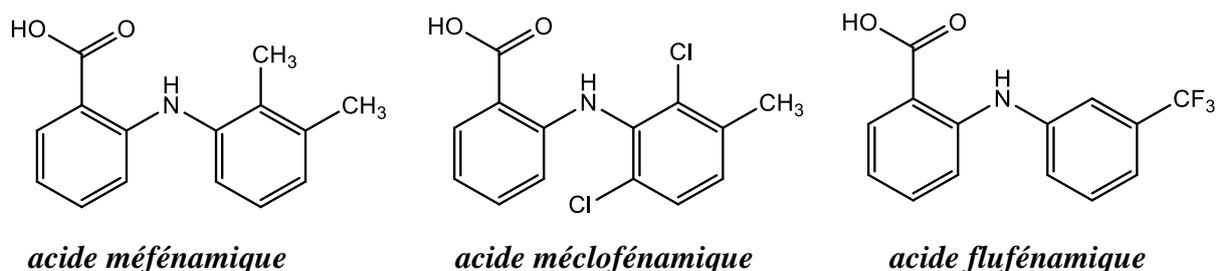


Figure I.7 structure de l'acide tolfénamique et du groupe des fénamates

Il est évident que TA, comme le reste des AINS, peut provoquer des irritations gastro-intestinales chroniques (gi) ou des lésions locales de la muqueuse gastro-intestinale. Lors de l'administration orale, TA est absorbée par voies gastro-intestinale (gi), bien que le taux d'absorption soit relativement lent. Sur les animaux, son administration a démontré qu'il inhibait les œdèmes et érythèmes et réduisait la douleur et l'hyperthermie. Les résultats des

CHAPITRE I : LA CYCLODEXTRINE, L'ACIDE TOLFÉNAMIQUE : MOLECULES HOTE ET INVITEE

études cliniques et expérimentales ont soutenu le rôle des prostaglandines et probablement aussi des leucotriènes dans la pathogenèse de la migraine. Les prostaglandines sont capables

de sensibiliser les nocicepteurs et de produire de l'hyperalgésie. La vasodilatation, l'œdème et l'hyperalgésie qui caractérisent la migraine a beaucoup de points communs avec le processus inflammatoire. L'acide tolfénamique, qui inhibe la biosynthèse de prostaglandines et qui a un effet antiagrégant, a démontré être plus efficace que l'aspirine et aussi efficace que l'ergotamine dans le traitement des migraines.

Plus intéressant encore, de nouveaux aspects de l'action pharmacologique de l'acide tolfénamique font leur apparition, comme le démontre une nouvelle étude sur son application potentielle dans la prévention et le traitement de cancer de la prostate¹. Encore une autre étude a mis en évidence son utilisation possible comme un AINS contre le cancer de pancréas, l'agent étant capable d'activer la dégradation des facteurs de transcription qui régulent la prolifération cellulaire, facteur de croissance vasculaire endothéliale et de diminuer la croissance tumorale et les métastases².

I.2.2 Propriété physicochimique

Point de fusion : 207 °C

Point d'ébullition : 405.44 °C

Point d'éclair : 199.00 °C

Pression de vapeur : 0

Densité : 1.33 g/cm³

Coefficient de partage : 5.17

Solubilité dans l'eau : 1mg / L

I.2.3 Synthèse de l'acide tolfénamique

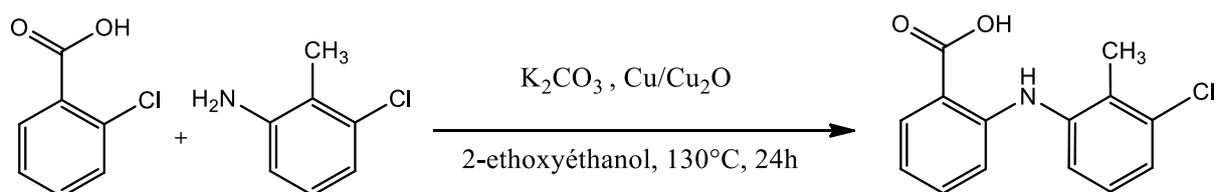


Figure I.8 synthèse de l'acide tolfénamique

I.2.4 Etude de la solubilité et de la biodisponibilité de l'acide tolfénamique

L'obtention d'une formulation stable à haute biodisponibilité d'un médicament soluble dans l'eau présente souvent un défi pour le scientifique. La transformation d'un médicament sous sa forme amorphe plus soluble est une méthode utilisée pour améliorer le taux de dissolution de ses composés. Dans ces dernières années, de grands intérêts ont été portés dans la modification de la libération du médicament à l'aide de diverses méthodes telles que la dispersion solide, la réduction de la taille des particules, la micronisation, la méthode de compactage directe, les techniques de fusion granulométrique, les méthodes de solvatisation par les complexes d'inclusion ont été adoptées dans la formulation³. Le but de base à côté de toutes ces innovations comprend l'élaboration d'une formulation appropriée avec une libération rapide de médicaments solubles dans l'eau.

L'acide tolfénamique est pratiquement insoluble dans l'eau, ce qui rend problématique sa formulation, quelle que soit la voie d'administration utilisée. Dans une tentative pour améliorer sa biodisponibilité, plusieurs techniques ont été mises au point parmi lesquelles :

Il y a Pia Thybo et al.⁴ (2007) qui ont développé une formulation de biodisponibilité élevée et stable de l'acide tolfénamique, le taux de libération d'acide tolfénamique peu soluble a été améliorée par l'utilisation des dispersions solides (SDs) de l'acide tolfénamique (TA) et de polyvinylpyrrolidone K-30 (PVP). Il a appliqué la technique de séchage par pulvérisation pour la mise au point de dispersion solide de l'acide tolfénamique. Les études de dissolution de la formulation ont prouvé une augmentation dans le profil de libération de l'acide tolfénamique dans toutes les préparations de dispersions solides. La dispersion solide avec une concentration plus élevée de PVP a retenu l'acide tolfénamique à l'état amorphe tout au long de l'étude de stabilité.

Raunio et al.⁵ (1982) ont étudié l'amélioration de la solubilité de l'acide tolfénamique en utilisant différents tensioactifs. La solubilité de l'acide tolfénamique était augmentée linéairement avec l'augmentation de la concentration d'une solution aqueuse de Brij et de polysorbate 80 qui porte le nom ((x)-sorbitan mono-9-octadecenoate poly(oxy-1,2-ethanediyl)). L'augmentation de la solubilité a été corrélée avec l'augmentation de la proportion de la partie hydrophobe de molécules tensioactives. Le meilleur profil de libération de la formulation a été obtenu en utilisant comme agents tensio-actifs les Brij 58 (ether Polyethylene glycol hexadecyle).

Gebhard et al.⁶ (2000) ont inventé la formulation à libération rapide de l'acide tolfénamique en utilisant les techniques de réduction de la taille des particules ou la

micronisation. Il a trouvé qu'un meilleur profil de la libération et de biodisponibilité de l'acide tolfénamique peut être obtenu par micronisation de l'acide tolfénamique. Selon sa recherche ceci est obtenu en utilisant l'acide tolfénamique avec une taille moyenne de particules de 8 μm en présence d'un sel pharmaceutiquement acceptable tel que l'acide alginique, et l'utilisation de super-désintégrant tel que le glycolate d'amidon sodique.

Rozou et al.⁷ (1999) ont étudié l'interaction de l'acide tolfénamique avec différents cyclodextrines, ils ont constaté que la solubilité du médicament a augmenté de 30 fois lorsque le médicament a été complexé avec la cyclodextrine d'hydroxypropyle.

Chiappetta et Sosnik⁸ (2007) pour augmenter la solubilité dans l'eau des médicaments peu solubles, ils ont utilisé des agents tensioactifs, notamment des copolymères à bloc. Parmi ceux-ci, le Poloxamer 407 (P407), également connu sous le nom de Lutrol F127 ou Pluronic, est d'un intérêt particulier. P407 appartient à la catégorie des copolymères à bloc, polyoxyéthylène-polyoxypropylène-polyoxyéthylène (Pluronic) tensio-actifs non-ioniques, qui ont fait l'objet d'un intérêt croissant pour l'utilisation dans la formulation de formes posologiques en raison de leur faible toxicité et la capacité de former une solution claire ou gel en milieu aqueux Alexandridis et Hatton⁹ (1995) P407 a montré ne provoquer aucune irritation et sensibilité de la peau, confirmant ainsi sa bonne tolérance, et a jusqu'à présent été trouvé pour être utiles dans des formulations topiques, rectales et oculaires^{10,11,12,8}.

I.2.5 Etude des propriétés structurales de l'acide tolfénamique

Le structure chimique de TA est présentée dans la figure I.9. La molécule de TA contient deux sites potentiels accepteurs d'électrons (l'atome d'hydrogène lié à l'atome N et le proton plus acide dans le groupe COOH), et de deux centres donneurs d'électrons (un atome d'oxygène dans le groupe COOH et l'atome d'azote).

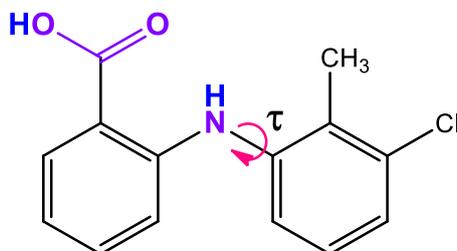


Figure I.9 structure chimique de l'acide tolfénamique

L'acide tolfenamique polymorphe

Les molécules organiques, y compris la plupart des substances médicamenteuses, sont inclinées à la formation polymorphe à l'état solide¹³. Le dépistage du Polymorphe est de plus en plus assistée par des techniques de calcul pour identifier toutes les formes physiques possibles et en outre pour sélectionner le polymorphe le plus approprié pour le développement de médicaments¹⁴. Il est bien connu que la formation de structures cristallines distinctes de la même molécule est fortement influencée par des facteurs thermodynamiques et cinétiques, y compris le type de solvants^{15,16,17} et l'utilisation d'additifs^{18,19,20,21}. On ne sait pas, cependant, en ce qui concerne le mécanisme fondamental du processus d'auto-assemblage de cristallisation dans différentes conditions de croissance. Pourtant, le calcul haute performance a et jouera un rôle important dans l'avancement du domaine de cristaux organiques pour permettre l'examen des événements et des interactions de l'emballage de cristaux moléculaires.

Dans les polymorphes conformationnels des molécules organiques, la conformation moléculaire et les interactions intermoléculaires sont énergiquement liés. Une structure cristalline spécifique reflète un équilibre délicat de l'énergie entre les forces intermoléculaires qui sont responsables des dispositions structurales et les conformations moléculaires qui sont adoptées par les molécules dans le cristal²². Il est connu que la différence d'énergie entre les polymorphes possibles d'une molécule organique peut être aussi faible que 2 kJ / mol, ou même plus bas^{23,24,25}. Ainsi, une faible variation de l'énergie de conformation peut se traduire par un motif d'empilement cristallin totalement différent²⁶. Inversement, un arrangement d'interaction intermoléculaire particulier, par exemple, imposé par un certain environnement de solvant spécifique, peut demander une conformation unique dans le cristal résultant. La liaison hydrogène est sans doute la force la plus vitale qui tient les molécules organiques à l'état solide, non seulement en raison de sa force, mais aussi de sa nature hautement directionnel^{27,28}. La compréhension de la relation entre l'énergie de la conformation de la molécule et de ses interactions intermoléculaires est impérative dans le domaine de la croissance cristalline et le plus grand but de rationaliser la formation polymorphe et la prédiction des structures cristallines.

Ces polymorphes contiennent deux différentes conformères en phase gazeuse une forme torsadée (représentée dans la forme I ci-après dénommé torsadée ou T) et une seconde qui possède une forme plus plane (représentée dans la forme II ci-après dénommé plane ou P). Ces conformations moléculaires différentes, comme on le voit sur la Fig.II.5, dans l'angle dièdre entre les deux cycles phényle, ayant un angle de $\pm 73^\circ$ dans le forme I et $\pm 46^\circ$ dans

la forme II. Bien que le TA ne contienne pas de centre chiral, les conformères sont chiraux. En raison de la présence d'un centre d'inversion dans les deux polymorphes chaque structure cristalline comprend les deux énantiomères (d'où le signe \pm de τ). Les énantiomères peuvent en princip interconvertir par rotation autour de τ , mais il est peu probable que cela se produit spontanément en raison de la barrière de haute énergie. À la suite de cela, il est également apparu que le transfert du proton acide entre les atomes d'oxygène donne la possibilité de l'existence de deux formes tautomères.

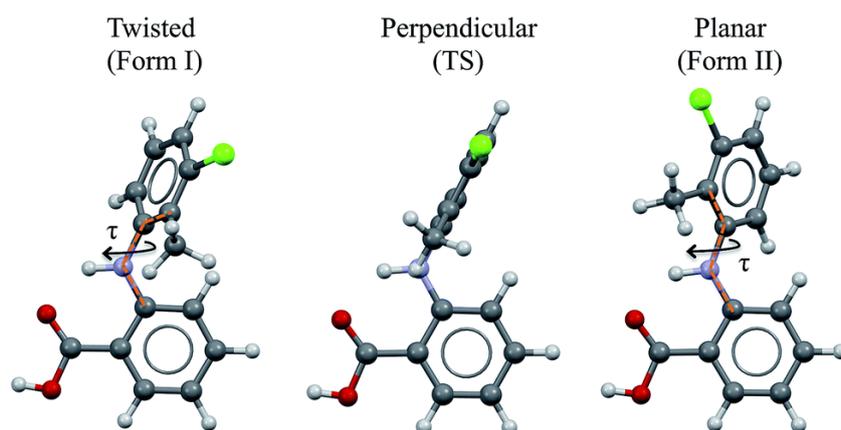


Figure I.10 : conformations *Twisted* et *planes* trouvés dans les formes I et II de TA. L'état de transition (TS) entre les conformations observées. Les traits en pointillé orange définissent l'angle τ de torsion qui est représentatif du changement de conformation

Il semble plausible que, pendant le processus de cristallisation, des molécules de soluté ont une conformation similaire à celle trouvée dans la structure cristalline qui en résulte. Lorsque le monomère est l'espèce prédominante de soluté, la molécule prend sa conformation la plus stable, qui ressemble à celle trouvée dans la forme II. Comme la concentration augmente, Les dimères obtenus après formation des liaisons hydrogènes deviennent les principales espèces et les molécules n'ont qu'à s'ajuster à une conformation favorable de moins d'énergie similaire à celle sous forme I, mais former des liaisons d'hydrogène intermoléculaires plus fortes. En conséquence, la nucléation du polymorphe le plus stable (par exemple, la forme I) est justifiée.

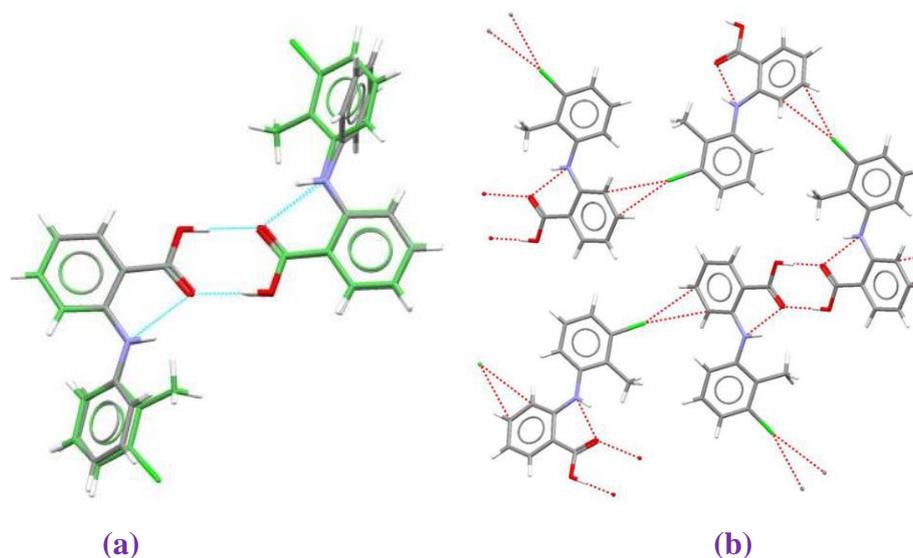


Figure I.11 Les caractéristiques des structures cristallines expérimentales de TA

(a) Le motif de dimère à liaison hydrogène trouvés dans toutes les structures avec des variations dans les orientations noyau phényle (de τ).

(b) l'emballage unique de TA sous sa forme II avec des contacts courts entre le chlore et le cycle aromatique.

La forme II avait l'emballage le plus distinctif (Figure I.11) et était la seule structure avec un contact de courte durée impliquant l'atome de chlore et le cycle aromatique.

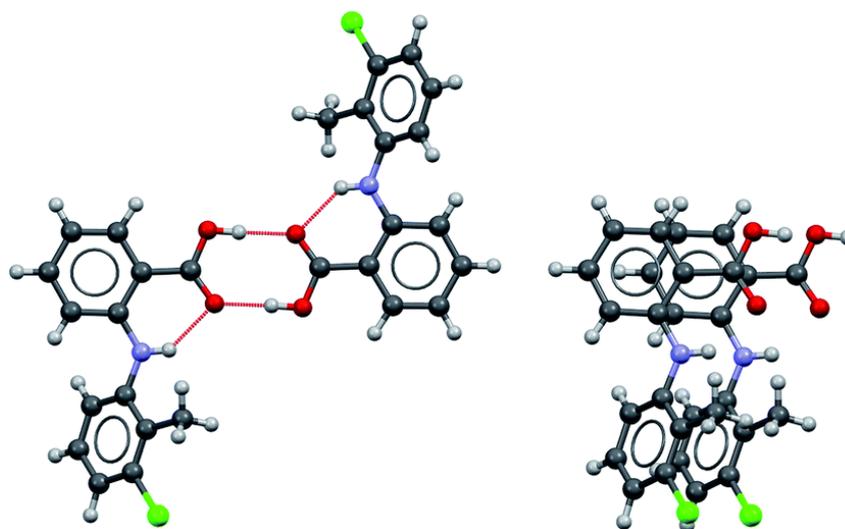


Figure I.12 liaisons hydrogène (à gauche) et empilées (à droite) dimères de TA.

Références bibliographiques sur l'acide tolfenamique

- 1- Jankun, J., Selman, S.H., Aniola, J., Skrzypczak-Jankun, E., Nutraceutical inhibitors of urokinase: potential applications in prostate cancer prevention and treatment. *Oncol. Rep.* **2006**, *16*, 341–346
- 2- Abdelrahim M, Baker CH, Abbruzzese JL and Safe S. Tolfenamic acid and pancreatic cancer growth, angiogenesis, and Sp protein degradation. *J Natl Cancer Inst* **2006**, *98*, 855-68
- 3- Vikas A Saharan, Vipin Kukkar, Mahesh Kataria, Manoj Gera, Pratim K Choudhury, “Dissolution Enhancement of Drugs Part II: Effect of Carriers,” *International Journal of Health Research*, **2009**, *2*(2), 207-223
- 4- Thybo P., Kristensen J., Hovgaard L., Characterization and Physical Stability of Tolfenamic Acid-PVP K30 Solid Dispersions, *Pharmaceutical Development and Technology*, **2007**, *12*, 43–53
- 5- Raunio O, Turakka, L, “The solubility of Tolfenamic acid in surfactant solutions.” *Pharm. Ind.*, **1982**, *44*, 750-752
- 6- Gebhard KE-Hansen, Karen B, Lars H, Soren Boles P, “Rapid Release Tablets comprising Tolfenamic Acid or A Pharmaceutically Acceptable Salt Thereof,” *US Patent* 6036975, **2000**.
- 7- Rozou, S., Michaelas, S., Antoniadou-Vyza, E., Supramolecular interactions between tolfenamic acid and various cyclodextrins: effects of complexation on physicochemical and spectroscopic data. *Pharm. Pharmacol. Commun.* **1999**, *5*, 79–84.
- 8- Chiappetta, D.A., Sosnik, A., Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide) block copolymer micelles as drug delivery agents: improved hydrosolubility, stability and bioavailability of drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2007**, *66*, 303–317.
- 9- Alexandridis, P., Hatton, T.A., Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) block-copolymer surfactants in aqueous-solutions and at interfaces – thermodynamics, structure, dynamics, and modeling. *Colloid. Surf. A – Physicochem. Eng. Aspects* **1995**, *96*, 1–46.
- 10- Zhang, L., Parsons, D.L., Navarre, C., Kompella, U.B., Development and in-vitro evaluation of sustained release Poloxamer 407 (P407) gel formulations of ceftiofur. *J. Contr. Rel.* **2002**, *85*, 73–81.

- 11- Ricci, E.J., Lunardi, L.O., Nanclares, D.M.A., Marchetti, J.M., Sustained release of lidocaine from Poloxamer 407 gels. *Int. J. Pharm.* **2005**, 288, 235–244.
- 12- Dumortier, G., Grossiord, J.L., Agnely, F., Chaumeil, J.C., A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm. Res.* **2006**, 23, 2709–2728.
- 13- Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R., Stowell, J.G.,. Solid State Chemistry of Drugs, second ed. SSCI, Inc., West Lafayette, IN. **1999**.
- 14- Brittain, H.G., Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Informa Healthcare USA, Inc., New York, NY. **2009**.
- 15- Threlfall, T., Crystallisation of polymorphs: thermodynamic insight into the role of solvent. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, 4, 384–390.
- 16- Parmar, M.M., Khan, O., Seton, L., Ford, J.L., Polymorph selection with morphology control using solvents. *Cryst. Growth Des.* **2007**, 7, 1635–1642.
- 17- Long, S., Parkin, S., Siegler, M.A., Cammers, A., Li, T., Polymorphism and phase behaviors of 2-(phenylamino)nicotinic acid. *Cryst. Growth Des.* **2008**, 8, 4006–4013.
- 18- Addadi, L., Berkovitch-Yellin, Z., Weissbuch, I., van Mill, J., Shimon, L.J.W., Lahav, M., Leiserowitz, L., Growth and dissolution of organic crystals with “tailor made inhibitors implications in stereochemistry and materials science. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 466–485.
- 19- Davey, R.J., Blagden, N., Potts, G.D., Docherty, R., Polymorphism in molecular crystals: stabilization of a metastable form by conformational mimicry. *J. Am Chem. Soc.* **1997**, 119, 1767–1772.
- 20- Weissbuch, I., Lahav, M., Leiserowitz, L., Toward stereochemical control, monitoring, and understanding of crystal nucleation. *Cryst. Growth Des.* **2003**, 3, 125–150.
- 21- Lee, E.H., Boerrigter, S.X.M., Rumondor, A.C.F., Chamorthy, S.P., Byrn, S.R., Formation and solid-state characterization of a salt-induced metastable polymorph of flufenamic acid. *Cryst. Growth Des.* **2008**, 8, 91–97.
- 22- Etter MC. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. *Accounts of Chemical Research* **1990**, 23(4), 120-126.
- 23- Hollingsworth MD. Crystal engineering: From structure to function. *Science* **2002**, 295(5564), 2410-2413.

- 24- Nangia A. Conformational polymorphism in organic crystals. *Accounts of Chemical Research* **2008**, 41(5), 595-604.
- 25- Yu L. Polymorphism in molecular solids: An extraordinary system of red, orange, and yellow crystals. *Accounts of Chemical Research* **2010**, 43(9), 1257-1266.
- 26- Long S, Li T. Controlled formation of the acid-pyridine heterosynthon over the acid-acid homosynthon in 2-anilonicotinic acids. *Crystal Growth & Design* **2009**, 9(12), 4993-4997
- 27- Steiner T. The hydrogen bond in the solid state. *Angewandte Chemie-International Edition* **2002**, 41(1), 48-76.
- 28- Desiraju GR. Crystal engineering: A holistic view. *Angewandte Chemie-International Edition* **2007**, 46(44), 8342-8356

**CHAPITRE II
LES METHODES QUANTIQUES**

II. Les méthodes de calcul

II.1. Introduction

La modélisation moléculaire est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules. La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique. Elle peut permettre aussi de prévoir de telles transformations. La compréhension comme la prévision sont considérablement facilitées lorsque l'on peut visualiser les structures.

Une molécule est correctement décrite par sa géométrie et ses propriétés thermodynamiques. La visualisation doit rendre compte de l'ensemble de ces caractéristiques. La question essentielle est de représenter une molécule sur l'écran de la façon la plus proche possible de la "réalité". La modélisation moléculaire permet l'élaboration et l'application d'un modèle mathématique qui permet de représenter les molécules à l'échelle microscopique. Modéliser une molécule consiste à préciser, à partir de calculs, la position des atomes qui la constituent, dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée. Une représentation "la plus proche possible de la réalité" correspondra à une structure de plus basse énergie. Les utilisateurs de la modélisation moléculaire se divisent en deux groupes :

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

Les méthodes de calculs utilisées répondant plus ou moins bien à ces deux types de préoccupation :

- **la Mécanique Quantique (MQ)** basée sur la résolution d'une équation différentielle fonction des seules coordonnées électroniques du système (équation de Schrödinger). Le principe de ces calculs est d'exprimer les orbitales moléculaires comme combinaisons d'orbitales atomiques ou "bases". La méthode de Hückel et la méthode de Hartree-Fock (calculs semi-empiriques et *ab initio*) mettent en jeu différentes approximations correspondant à différentes "méthodes". La méthode de la fonctionnelle de densité (DFT) calcule l'énergie du système à partir de la densité et non plus des orbitales moléculaires. Cette dernière méthode demande moins de calculs pour des résultats similaires.

- **la Mécanique Moléculaire (MM)** basée sur les calculs de mécanique classique qui permet de calculer l'énergie stérique du système. Elle utilise comme outil le "champ de force".

Le choix du type de calcul dépendra donc du problème étudié (degré de liberté du système et précision souhaitée du calcul) et évidemment des ressources de calculs (puissance de l'ordinateur) :

- Limitation du nombre d'atomes par le potentiel de calcul de la machine.
- Coût en temps (et donc en argent) : pour n orbitales, il y a n^4 calculs *ab initio* et n^2 ou n^3 calculs semi-empiriques suivant les approximations admises; le nombre de calcul varie *linéairement* avec le nombre d'atomes en mécanique moléculaire.

L'objectif de ce chapitre est de faire un rappel sur les règles fondamentales de la chimie quantique en présentant de façon succincte les différentes méthodes servant de bases théoriques nécessaires à la compréhension de certains outils que nous avons utilisés au cours de ce travail de thèse et que nous avons été amenés à adapter à nos besoins.

II.2 La mécanique quantique

En mécanique quantique on se préoccupe de la distribution des électrons (orbitales) dans l'espace. Les meilleurs programmes comportent des processus d'optimisation de la géométrie. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique. Ainsi les énergies moléculaires sont calculées en utilisant l'équation de Schrödinger avec le formalisme des orbitales moléculaire (MO). L'équation de Schrödinger d'un système moléculaire peut être résolue sans approximation (méthode *ab initio*), ou en introduisant des approximations (méthode *semi empirique*).

II.2.1 les méthodes *ab initio*

Les méthodes *ab-initio* ne font aucune approximation sur l'hamiltonien et considèrent la totalité des électrons de la molécule. La seule approximation, réside dans la construction de la fonction d'onde à partir de déterminants de Slater et dans la taille de la base d'orbitales atomiques utilisées dans le cadre de l'approximation LCAO. La corrélation peut être prise en compte par interaction de configurations. Les orbitales atomiques sont généralement représentées analytiquement par des fonctions de Slater. Si les termes $H_{\mu\nu}$ se calculent aisément, les intégrales du type $(\mu\nu|\lambda\sigma)$ posent un certain nombre de problèmes du fait de leur nombre. Le nombre d'intégrales à calculer croît comme la puissance 4 du nombre d'orbitales atomiques. De plus, les fonctions de Slater ne permettent pas un calcul simple lorsque l'on a des orbitales atomiques différentes centrées sur des atomes différents (intégrales

multicentriques, ...). Le calcul analytique étant trop complexe, on préfère remplacer les orbitales de Slater par des combinaisons de gaussiennes (le produit de deux gaussiennes est une gaussienne, ce qui n'est pas le cas des fonctions de Slater).

Les méthodes *ab-initio* fournissent des résultats d'excellente qualité pour les problèmes de structure ou de réactivité. Cependant, les temps de calcul croissent très rapidement d'une part avec la base considérée, d'autre part avec la taille des molécules. Les calculs *ab-initio* sont limités à l'étude de petits systèmes (jusqu'à 20 - 30 atomes avec des bases relativement peu étendues).

II.2.1.1 Equation de Schrödinger

En chimie quantique, il existe trois postulats de base. Le premier est lié au principe d'incertitude de Heisenberg qui stipule qu'il est impossible de déterminer simultanément la position et la vitesse d'une particule. La notion de trajectoire, chère à la dynamique moléculaire, n'a donc plus de signification et est remplacée par la notion de fonction d'onde $\Psi(\vec{r}, t)$. La fonction d'onde n'a pas de signification physique ; par contre son carré représente la probabilité de densité de particules. Selon le second postulat, la fonction d'onde est définie au temps t par l'équation de **Schrödinger**¹ dépendante du temps :

$$\hat{H}|\psi(\vec{r}, t)\rangle = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} |\psi(\vec{r}, t)\rangle = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 |\psi(\vec{r}, t)\rangle + V(\vec{r}, t) |\psi(\vec{r}, t)\rangle \quad (\text{II. 1})$$

où \hat{H} est l'hamiltonien dépendant du temps, $\Psi(\vec{r}, t)$ est la fonction d'onde du système dépendante du temps t et de la position \vec{r} de la particule et $\hat{V}(\vec{r}, t)$ le potentiel auquel elle est soumise. Dans un grand nombre de cas, l'opérateur d'énergie \hat{H} ne dépend pas du temps.

L'Equation II.1 se réduit donc à :

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + \hat{V}(\vec{r}) \right] \psi(\vec{r}) = E\psi(\vec{r}) \quad (\text{II.2})$$

où E est l'énergie totale du système.

En posant $-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 = \hat{T}$ l'opérateur énergie cinétique, il vient $\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}$ et on obtient ainsi l'équation de Schrödinger sous sa forme réduite :

$$\hat{H}\psi(\vec{r}) = E\psi(\vec{r}) \quad (\text{II.3})$$

Dans le cas d'un système composé de n électrons en interaction avec N noyaux et décrits par la fonction d'onde poly-électronique $\psi = \psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n)$ d'énergie E , l'hamiltonien total du système est défini en unités atomiques par :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\left(\sum_i \nabla_i^2 + \sum_A \frac{\nabla_A^2}{M_A}\right) - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{R_{Ai}} + \sum_{i<j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A<B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (\text{II.4})$$

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{T}_N + \hat{V}_{Ne} + V_{ee} + \hat{V}_{NN}$$

i et j indiquent les électrons, A et B indiquent les noyaux, M_A et Z_A sont respectivement la masse et la charge du noyau considéré, R_{Ai} , r_{ij} et R_{AB} sont respectivement les distances noyau / électron, électron / électron et noyau / noyau.

$$\hat{T}_e = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 \quad \text{est l'opérateur d'énergie cinétique des électrons}$$

$$\hat{T}_N = -\frac{1}{2} \sum_A \frac{\nabla_A^2}{M_A} \quad \text{est l'opérateur d'énergie cinétique des noyaux}$$

$$\hat{V}_{Ne} = - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{R_{Ai}} \quad \text{est l'opérateur d'énergie d'attraction noyaux / électrons}$$

$$\hat{V}_{ee} = \sum_{i<j} \frac{1}{r_{ij}} \quad \text{est l'opérateur d'énergie de répulsion électrons / électrons}$$

$$\hat{V}_{NN} = \sum_{A<B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad \text{est l'opérateur d'énergie de répulsion noyau / noyau}$$

L'équation (II.4) peut ensuite être simplifiée grâce à l'approximation de Born-Oppenheimer (BO) qui découple le mouvement des électrons et des noyaux²

II.2.1.2 L'approximation de Born-Oppenheimer

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (II.4) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde ψ . Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux³.

En d'autres termes, pour une conformation R donnée des noyaux, seule la contribution électronique $\varepsilon(R)$ à l'énergie totale E est nécessaire pour connaître les propriétés du système. Cela revient donc à résoudre deux équations du type Schrödinger, l'une pour la partie nucléaire et l'autre pour la partie électronique. La fonction d'onde du système, solution de l'équation de Schrödinger dans l'approximation de Born et Oppenheimer, peut donc s'écrire sous la forme d'un produit de deux fonctions :

$$\psi(r, R) = \psi_R(r) \cdot \Phi(R) \quad (\text{II.5})$$

où $\phi(R)$ est la fonction d'onde nucléaire, $\psi_R(r)$ est la fonction d'onde électronique correspondant à un jeu de positions R des noyaux figés, r et R étant respectivement les positions des électrons et des noyaux.

Born et Oppenheimer ont aussi montré que le mouvement des atomes est régi par une équation de type Schrödinger où le potentiel dépend de l'énergie électronique évaluée par l'équation (II.6) :

$$\left[-\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{M_A} \nabla_{R_A}^2 + U(R) \right] \Phi(R) = E_N \Phi(R) \quad (\text{II.6})$$

$U(R)$ joue donc le rôle d'une énergie potentielle pour le mouvement des noyaux. L'ensemble des conformations R des atomes permet alors de construire une surface d'énergie potentielle appelée « surface de Born-Oppenheimer (BO) ». Il s'agira d'une fonction à $3N-6$ variables ($3N-5$ pour les molécules linaires) dont les minima correspondent aux géométries stables de la molécule. Au minimum de plus basse énergie correspond la géométrie à l'équilibre de la molécule. La détermination de $U(R)$ et de ses dérivées première et seconde permet de localiser des points stationnaires sur la surface de BO et, par conséquent, d'élaborer des chemins réactionnels. Elle donne aussi accès aux constantes de force des molécules et donc aux fréquences de vibrations, de même que peuvent être calculées des propriétés telles que le moment dipolaire, la polarisabilité, etc.

Pour la résolution de la partie électronique, en considérant que le comportement des électrons n'est pratiquement pas modifié par les faibles déplacements des noyaux que l'on suppose comme étant figés dans leur position instantanée, l'hamiltonien dans l'approximation de Born-Oppenheimer se limite aux composantes électroniques seules :

$$H_e = \sum_{k=1}^{2n} \frac{1}{2} \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{kA}} + \sum_{k=1}^{2n} \sum_{\ell > k}^{2n} \frac{1}{r_{k\ell}} \quad (\text{II. 7})$$

on remarque cependant que le terme $\sum_{k=1}^{2n} \sum_{\ell > k}^{2n} \frac{1}{r_{k\ell}}$ est un opérateur biélectronique alors que les deux premiers sont monoélectroniques, ce qui pose une difficulté ultérieure pour le traitement de la fonction ψ_e . Malgré ces simplifications, la résolution de cette équation reste extrêmement ardue car pour un système à n électrons elle dépend de $3n$ coordonnées d'espace et de n coordonnées de spin.

II. 2.1.3 Méthode de Hartree-Fock

II. 2.1.3.1 Principes

En 1927, Hartree propose une méthode permettant de calculer des fonctions d'ondes polyélectroniques approchées en les écrivant sous la forme de produits de fonctions d'ondes monoélectroniques⁴. En 1930, Fock démontre que la méthode de Hartree ne respecte pas le principe d'anti-symétrie de la fonction d'onde⁵. En effet, d'après le principe d'exclusion de Pauli, deux électrons ne peuvent pas être simultanément dans le même état quantique.

La méthode de Hartree-Fock⁶ permet une résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à n électrons et N noyaux dans laquelle la fonction d'onde poly-électronique ψ_{HF} est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater composé de spinorbitales mono-électroniques qui respecte l'antisymétrie de la fonction d'onde :

$$\psi_{HF} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \cdots & \phi_n(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \cdots & \phi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(n) & \phi_2(n) & \cdots & \phi_n(n) \end{vmatrix} \quad (\text{II.8})$$

Les spinorbitales $\phi_i(i)$ sont les solutions de l'équation de Hartree-Fock :

$$\hat{F} \phi_i(i) = \varepsilon_i \phi_i(i) \quad (\text{II.9})$$

Où \hat{F} est l'opérateur de Hartree-Fock défini pour un électron par :

$$\hat{F}(1) = \hat{T}_e(1) + \hat{V}_{Ne}(1) + \sum_i \left(\hat{J}_i(1) - \hat{K}_i(1) \right) \quad (\text{II.10})$$

$$\hat{J}_i(1) = \int \phi_i^*(2) \frac{1}{|\vec{r}_2 - \vec{r}_1|} \phi_i(2) d\vec{r}_2 \quad (\text{II.11})$$

L'expression (II.11) désigne l'opérateur coulombien et représente le potentiel moyen créé par les autres électrons.

$$\hat{K}_i(1)\phi_j(1) = \phi_i(1) \int \phi_i^*(2) \frac{1}{|\vec{r}_2 - \vec{r}_1|} \phi_j(2) d\vec{r}_2 \quad (\text{II.12})$$

L'expression (II.12) désigne l'opérateur d'échange défini par son action sur une spinorbitale ϕ_j . La méthode de Hartree-Fock présente l'avantage de ne faire intervenir que des opérateurs monoélectroniques. Cependant, les opérateurs $\hat{J}_i(1)$ et $\hat{K}_i(1)$ requièrent la connaissance préalable des spinorbitales que cette méthode est sensée fournir. La résolution d'un tel système d'équations doit donc passer par une méthode itérative dite du champ auto-cohérent désignée par l'acronyme anglais SCF (Self Consistent Field). L'équation (II.10) suggère que l'opérateur de Fock dépend explicitement de ses solutions, la résolution se fait donc de manière itérative. L'opérateur de Fock est mis à jour à chaque itération en fonction des spinorbitales calculées à l'itération précédente. Le calcul est considéré comme terminé lorsqu'une convergence jugée suffisante (sur l'énergie, la fonction d'onde, ...) est atteinte. Toutefois, la méthode de Hartree-Fock souffre d'un inconvénient majeur : dès lors que la répulsion électronique est moyennée, une partie de la corrélation électronique est négligée.

Ces équations peuvent s'interpréter comme étant des équations de Schrödinger pour des électrons évoluant dans le champ des noyaux et des autres électrons du système, et dont les valeurs propres sont les énergies monoélectroniques ε_i associées aux fonctions propres, les spin-orbitales.

II. 2.1.4 Approximation LCAO

Les orbitales moléculaires optimales s'obtiennent en résolvant un ensemble d'équations différentielles non linéaires (ne pouvant être résolues rigoureusement que pour des atomes dans l'hypothèse d'une distribution électronique globale sphérique). Cette technique conduit à une tabulation des orbitales, ce qui les rend inadéquates pour un bon nombre d'applications. Si l'on désire obtenir des spin-orbitales moléculaires sous une forme analytique, on doit se résigner à résoudre de manière approchée les équations de Hartree-Fock en choisissant pour orbitales moléculaires des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques.

L'approximation LCAO proposée par Mulliken en 1941⁷ consiste à construire un jeu limité d'orbitales atomiques (OA) χ_μ qui constituera une base sur laquelle seront développées les orbitales moléculaires φ_i (seule la partie spatiale des spin-orbitales est considérée ici). En essayant de résoudre les équations de Hartree-Fock pour des molécules, Hall, et indépendamment Roothaan, ont démontré qu'en introduisant un jeu de fonctions spatiales connues, les équations intégral-différentielles peuvent alors être transformées en un système d'équations algébriques et ainsi être résolues en utilisant la méthode habituelle des matrices⁸. Les nouvelles équations que l'on obtient dans cette approximation sont les équations de Hartree-Fock-Roothaan.

Si l'on considère un ensemble de m orbitales atomiques ($\chi_\lambda, \chi_\mu, \chi_\nu, \chi_\rho, \dots$) servant de base au développement des m orbitales moléculaires $\varphi_i(\mathbf{r})$ d'un système à couches fermées comportant $2n$ électrons, les orbitales moléculaires seront exprimées comme une combinaison linéaire de ces m fonctions spatiales mono-électroniques atomiques :

$$\varphi_i(\mathbf{r}) = \sum_{\mu=1}^m C_{\mu i} \chi_\mu \quad (\text{II. 13})$$

Les $C_{\mu i}$ sont les coefficients des orbitales moléculaires développées sur les fonctions de base. En toute rigueur le développement devrait être infini. Dans la pratique, il est clairement impossible de construire une base infinie d'orbitales. Par convention les OA sont centrées sur les atomes (d'où leur nom) et le symbole μ correspond à l'atome sur lequel se trouve l'orbitale. Il faut encore remarquer que malgré le terme « d'orbitales atomiques », celles-ci ne sont pas toujours les orbitales auto-cohérentes de l'atome isolé. Par cette méthode, les orbitales φ_i sont délocalisées sur l'ensemble de la molécule et pour cette raison elles

s'appelleront « orbitales moléculaires ». La terminologie généralement admise pour désigner des orbitales moléculaires (OM) obtenues par l'optimisation des coefficients des fonctions de base atomiques qui sont des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (LCAO) est LCAO-MO. Les orbitales moléculaires doivent, en outre, respecter les conditions de normalisation et d'orthogonalité mutuelle que l'on écrit :

$$N_{ij} = \langle \varphi_i | \varphi_j \rangle = \sum_{\mu=1}^m \sum_{\nu=1}^m c_{\mu i} c_{\nu j} S_{\mu\nu} = \delta_{ij} \quad (\text{II. 14})$$

où δ_{ij} est le symbole de Kronecker et $S_{\mu\nu}$ est communément appelée intégrale de recouvrement des orbitales χ_{μ} et χ_{ν} , et s'écrit :

$$S_{\mu\nu} = \int \chi_{\mu}(1) \cdot \chi_{\nu}(1) \cdot dv_1 \quad (\text{II. 15})$$

Ce développement, appliqué aux équations de Hartree-Fock, conduit aux équations de Hartree-Fock-Roothan auxquelles on applique une fois encore le principe variationnel : on minimise l'énergie totale ε par rapport aux coefficients du développement et l'on obtient alors les équations :

$$\sum_{\nu} [F_{\mu\nu} - \varepsilon_i \cdot S_{\mu\nu}] \cdot C_{\mu i} = 0 \quad (\text{II. 16})$$

$i = 1, 2, \dots, m$ étant les coefficients des orbitales moléculaires, et $\mu = 1, 2, \dots, m$ étant les coefficients des orbitales atomiques. On aura les termes suivants :

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} + G_{\mu\nu}$$

$$\text{où } H_{\mu\nu} = \int \chi_{\mu}(1) \cdot H(1) \cdot \chi_{\nu}(1) \cdot dv_1$$

$$G_{\mu\nu} = \sum_{\lambda\rho} P_{\lambda\rho} \cdot \left[\iint \chi_{\mu}(1) \chi_{\nu}(1) \frac{1}{r_{12}} \chi_{\lambda}(2) \chi_{\rho}(2) \cdot dv_1 dv_2 - \frac{1}{2} \cdot \iint \chi_{\mu}(1) \chi_{\lambda}(1) \frac{1}{r_{12}} \chi_{\nu}(2) \chi_{\rho}(2) \right] \cdot dv_1 dv_2$$

et $P_{\lambda\rho} = 2 \cdot \sum_{i=1}^{\text{occ}} C_{\lambda i} \cdot C_{\rho i}$ est la matrice de la population pour ce système à couches fermées.

Le choix de la base constituée par les orbitales atomiques χ_μ est fondamental, car il joue un rôle important, tant sur la précision des résultats, que sur les temps de calculs nécessaires pour les obtenir.

On remarque aussi que contrairement aux équations intégral-différentielles de Hartree-Fock, le système d'équations (II.16) est un système d'équations algébriques. Elles peuvent donc se ramener à l'équation séculaire, écrite dans sa forme générale déterminantale :

$$|F_{\mu\nu} - \varepsilon_i \cdot S_{\mu\nu}| = 0$$

qui peut aussi s'écrire sous la forme matricielle suivante :

$$FC = SCE \quad (II.17)$$

Les programmes de calculs travaillent généralement sous forme matricielle, ce qui évite de devoir résoudre des équations du nième degré (où n est le nombre de fonctions de base); ces équations, après transformation orthogonale, deviennent alors :

$$F^t C^t = C^t E^t$$

ce qui n'est rien d'autre qu'une équation aux valeurs propres et vecteurs propres, facilement résoluble par les ordinateurs. C'est une matrice carrée des coefficients du développement et E est le vecteur des énergies.

Pour terminer, il faut encore remarquer que comme l'opérateur F est construit à partir de fonctions d'onde qui sont des approximations de celles de Hartree-Fock, il ne peut constituer qu'une forme approchée de l'hamiltonien de Hartree-Fock ; le système d'équations de Hartree-Fock-Roothaan ne constitue donc qu'une approximation des « vraies » équations de Hartree-Fock. La terminologie, « énergie Hartree-Fock » pour désigner le résultat de ces équations est donc abusive. En effet, si la base des OA était infinie, l'énergie E serait l'énergie de Hartree-Fock exacte, mais il n'en est rien. Les orbitales moléculaires obtenues dans l'approximation LCAO-MO ne sont donc que des approximations de celles de Hartree-Fock. Par convention, cependant, et sauf indication explicite, l'énergie issue du traitement Roothaan est appelée « énergie Hartree-Fock ».

II. 2.1.5 Les fonctions de base utilisées dans l'approximation LCAO-MO

Afin de mettre en œuvre le modèle LCAO, il est nécessaire d'approcher les orbitales atomiques réelles par des fonctions mathématiques, ce sont les fonctions de base. Deux types de fonctions sont principalement employés : les orbitales de Slater⁹ (STO) et les orbitales gaussiennes (GTO).

Les orbitales de Slater, inspirées des solutions exactes de l'équation de Schrödinger pour les atomes hydrogénoïdes, sont définies par :

$$S_{n,l,m}(\vec{r}) = Nr^{n-1}e^{-\zeta r}Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (\text{II. 18})$$

n, l, m sont respectivement les nombres quantiques principal, orbitalaire et magnétique. N est une constante de normalisation et ζ est le coefficient de l'orbitale (il dépend de l'atome et est déterminé de façon empirique ou peut-être optimisé). r, θ, ϕ sont les coordonnées sphériques de l'électron par rapport au noyau. Y_{lm} sont les harmoniques sphériques. Elles sont caractérisées par une dérivée discontinue à l'origine comme les orbitales atomiques réelles. Toutefois, la résolution des équations avec ce type d'orbitale ne peut se faire que de façon numérique ce qui entraîne des imprécisions et un coût du calcul important. Pour simplifier les calculs, les orbitales gaussiennes sont utilisées. Les fonctions de Slater décrivent mieux le comportement des orbitales moléculaires que les fonctions gaussiennes. Mais les fonctions gaussiennes ont une meilleure capacité numérique car le produit de deux fonctions gaussiennes centrées en deux points différents est une nouvelle fonction gaussienne centrée en un nouveau point.

Les orbitales gaussiennes sont définies par :

$$g_{n,l,m}(\vec{r}, a) = Nx^n y^m z^l e^{-\alpha r^2} \quad (\text{II. 19})$$

avec α une constante qui spécifie la taille ou extension spatiale de la fonction. Les fonctions gaussiennes sont moins précises que les fonctions de Slater. En effet, au voisinage du noyau, la dérivée est nulle et elles décroissent plus vite que les orbitales réelles ou de Slater. Ainsi, la région de valence est mal représentée. Pour pallier ce défaut, nous utilisons des gaussiennes contractées φ^{GC} qui sont des combinaisons linéaires de P primitives gaussiennes. φ^{GC} s'exprime :

$$\phi_{n,l,m}^{GC}(\vec{r}) = \sum_{p=1}^P d_p g_{n,l,m}(\vec{r}, \alpha_p) \quad (\text{II. 20})$$

Les coefficients d_p et α_p sont optimisés de façon à se rapprocher au mieux d'une orbitale de Slater. Une orbitale peut être décrite par une seule fonction de base, dans ce cas elle est dite minimale. ($P=1$). Une orbitale peut-être mieux décrite par deux fonctions de base (double- ζ), voire trois (triple- ζ). Plus la base est grande et complète, plus la description est bonne. A ces fonctions de base, nous pouvons ajouter des fonctions de polarisation pour accroître la flexibilité de la base en autorisant les charges électroniques à se délocaliser. Elles correspondent à un nombre quantique de moment angulaire supérieur. Par exemple pour le carbone, cela correspondrait à l'ajout d'une fonction de type d . Enfin, il est possible d'ajouter des orbitales présentant des exposants α_p faibles qui diminuent progressivement avec le rayon, donc très étendues spatialement. Ce sont les orbitales dites diffuses.

En 1950 *S.F Boys* a proposé d'employer des fonctions gaussiennes ayant la forme $\exp(-\alpha r^2)$, et notée par GTO (Gaussian Type Orbital) présentant une propriété très avantageuse¹⁰. Il existe un grand nombre de bases de gaussiennes possibles, et les plus communément utilisées sont celles développées par *Pople & al*¹¹ 1970. Elle est composée par les orbitales atomiques qui sont occupées par les électrons dans les atomes non liés (ou libres). Les **bases minimales** sont nommées STO-NG, où N est le nombre de gaussiennes par orbitale atomique. La plus simple est la base STO-3G. Le sigle « 3G » signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes.

Base double-zêta ou N-X1G

Les bases double-zêta ou N-X1G, par exemple 3-21G, 4-21G ou 6-31G, donnent de bons résultats pour les calculs de géométrie et pour les propriétés des électrons de valence, tout en prenant en compte les électrons de cœur. Elles permettent donc de bien décrire la liaison chimique. Dans ces bases, chaque orbitale atomique de valence de la base minimale est remplacée par une paire d'orbitale atomique d'exposants différents. Celle de plus grand exposant est dite « contractée » et elle est représentée par une fonction qui est une combinaison linéaire de X gaussiennes. Celle de plus faible exposant est dite « diffuse » et elle est représentée par une seule fonction gaussienne. Les orbitales atomiques de cœur sont traitées par une fonction simple zêta, qui est une combinaison linéaire de N gaussiennes.

Base polarisée

Pour une plus grande flexibilité on peut encore rajouter des fonctions de polarisation. Les bases polarisées contiennent des OA de polarisation qui permettent une description fine des systèmes plus ou moins polarisés, par exemple des systèmes ioniques. En pratique, des orbitales virtuelles sont ajoutées afin de prendre en compte la déformation des orbitales lorsqu'elles participent à une liaison. La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (par exemple 6-31G*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : 6-31G(d). La base 6-31G* ou 6-31G(d) signifie ainsi qu'un jeu de fonctions **d** a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule. Par exemple, des orbitales p sont ajoutées pour l'atome d'hydrogène et des orbitales d sont ajoutées pour les atomes de la deuxième période de la classification périodique. Par contre, dans la base 6-31G** des fonctions polarisées sont ajoutées sur les atomes lourds (première étoile) et sur les hydrogènes (deuxième étoile). La base 6-31G** peut être notée également 6-31G(d,p).

Base diffuse

Les bases diffuses sont utilisées pour décrire des régions éloignées des noyaux, par exemple pour traiter des interactions intermoléculaires faibles (exemple : liaisons hydrogène). Ces bases profitent aussi à la description des liaisons chimiques classiques, affinant la description de ces interactions. Ces bases sont désignées par un signe + (atomes lourds) ou ++ si la molécule possède des atomes d'hydrogène.

D'une façon générale un jeu de bases très utilisé est symbolisé par :

$$N - ML... (++) G (**)$$

N : désigne le nombre de gaussiennes de la couche interne.

ML...: indiquent le nombre de gaussiennes utilisée dans chaque couche de valence.

++ : (Facultatif) désigne un (+) ou deux (++) ensembles de diffuses

** : (facultatif) désigne pour la première * des fonctions *d* sur les atomes de la deuxième période et des fonctions *p* sur H. Une notation équivalente est (...)G(*d,p*).

II. 2.1.6 La méthode de champ auto cohérent (SCF)

La résolution de l'équation de Schrödinger par la méthode de calcul HF se fait par la SCF. La SCF est décrite dans la Figure II.1. La résolution de l'équation de Schrödinger se fait par étapes subséquentes. L'utilisateur construit la structure moléculaire dans un système de

coordonnées cartésiennes ou en matrice Z . La matrice Z positionne les atomes de la molécule selon les liens, angles et torsion en utilisant un atome comme origine du système. Une fois la géométrie initiale du système établie l'utilisateur choisit un groupe de base pour représenter les fonctions d'onde des électrons. Après ce choix l'utilisateur ne possède plus d'impact sur le déroulement du procédé d'optimisation du système car la résolution de l'équation de Schrödinger suit la routine illustrée à la Figure II.1

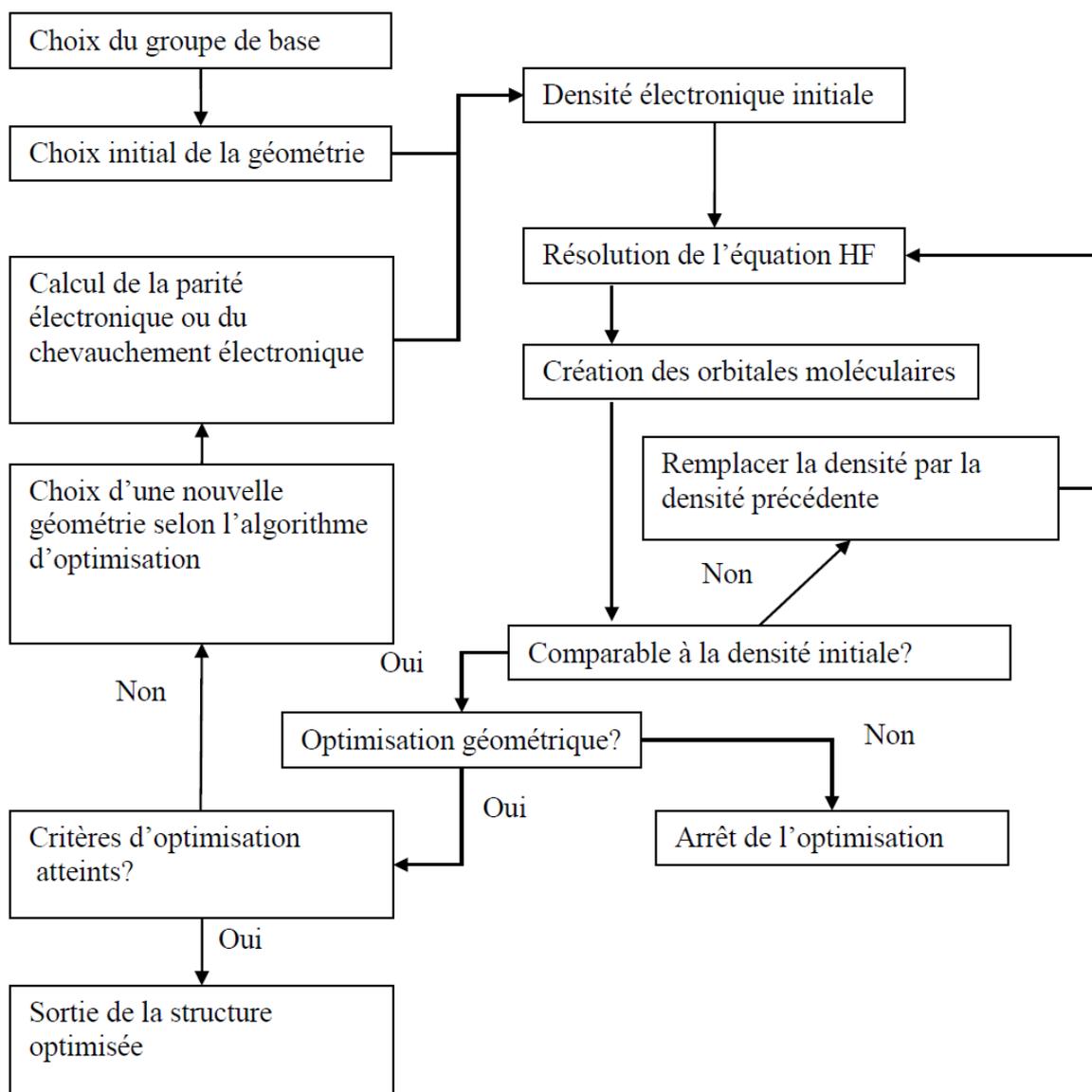


Figure II.1 Résolution d'un système par la méthode HF

Le programme calcule la densité électronique initiale du système puis résout l'équation HF pour le système. La création des orbitales moléculaires à partir des valeurs issues de l'équation de HF donne une nouvelle densité électronique au système. La nouvelle densité électronique est comparée à la densité électronique initiale selon certains critères de comparaison. Si la nouvelle

densité ne remplit pas les critères de comparaison, le programme recommence la résolution de HF dans le but d'obtenir d'autres coefficients $C_{\mu i}$, équation (II.13). Si la nouvelle densité électronique respecte les critères de comparaison, le programme évalue si la nouvelle géométrie du système est optimisée en comparant l'énergie obtenue de cette géométrie à la structure précédente. Si aucune amélioration géométrique n'est possible, l'optimisation est arrêtée et le programme signale un échec de l'optimisation. Si la géométrie du système nécessite une optimisation, le programme vérifie si les critères de convergence énergétique sont atteints. Ces critères sont déterminés par l'utilisateur ou par la méthode de calcul et sont reliés à la variance de l'énergie entre deux cycles d'optimisation. Si ces critères de convergences sont atteints, le programme donne la structure optimisée à l'utilisateur. Sinon, le programme choisit une nouvelle structure géométrique dictée selon un algorithme et la boucle de calcul recommence.

II. 2.1.7 Méthodes post Hartree-Fock

Comme dit précédemment, ces méthodes ont pour but de calculer une partie de la corrélation électronique qu'une approche Hartree-Fock ne donne pas. Nous choisissons ici de détailler deux approches pour leurs caractéristiques distinctes : d'abord une méthode de type perturbative qui s'appuie sur une approche monodeterminantale et l'interaction de configurations qui prend en compte plusieurs déterminants de Slater. C'est cette dernière qui sera développée en premier.

II. 2.1.7.1 Les méthodes perturbatives

Plusieurs approches de type perturbatif existent pour déterminer l'énergie de corrélation à partir de la fonction d'onde calculée par la méthode Hartree-Fock. Dans l'approche de Møller et Plesset¹², l'Hamiltonien H considéré est écrit comme la somme de l'Hamiltonien d'ordre zéro H_0 plus un opérateur de perturbation V . H_0 étant ici l'Hamiltonien de Fock :

$$\hat{H} = \sum_i^n \hat{F}_i + \hat{V} \quad (\text{II.21})$$

La méthode MP2, pour laquelle le développement perturbatif est fait jusqu'à l'ordre deux et qui ne fait intervenir que les diexcitations est la plus couramment utilisée. On peut d'ailleurs considérer que la plus grande partie de l'énergie de corrélation est déjà contenue dans ce terme correctif. L'énergie totale s'écrit alors :

$$E_{tot} = E_0 + E_{corr}^{(2)} \quad (\text{II.22})$$

$$E_{corr}^{(2)} = \sum_{a < b, r < s} \frac{|\langle \psi_0 | \sum_{i < j} r_{ij}^{-1} | \psi_{ab}^{rs} \rangle|^2}{\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_r - \varepsilon_s} \quad (\text{II.23})$$

Où la notation correspondant aux diéxcitations est la même que précédemment, i et j étant les indices des électrons et ε_n correspondant à l'énergie de la spinorbitale n , valeur propre de l'opérateur de Fock.

II. 2.1.7.2 Le calcul Møller-Plesset (MPn)

La méthode de calcul MPn, où n est un entier, est une méthode perturbative qui apporte une correction à la méthode de calcul HF pour tenir compte de la corrélation électron-électron dans le système. La méthode de calcul MP1 est identique à la méthode HF, car elle ne comporte pas de terme de correction. La méthode MP2 ajoute un terme de perturbation à l'Hamiltonien dépendant des états doublets excités possibles du système. La méthode de calcul MP3 ajoute à la méthode MP2 une correction par l'addition d'états triplets excités à l'énergie électronique. La méthode de calcul MP4 est la correction maximale acceptable en comparant la validité de l'énergie électronique du système obtenue au temps de calcul associé à l'ajout des termes de correction. La méthode de calcul MP2 est la méthode la plus utilisée parmi les MPn car elle donne une amélioration notable aux résultats extraits de la méthode de calcul HF en gardant une demande en ressources acceptable. Un désavantage notable de la méthode MPn est l'irrégularité de la réponse énergétique selon le type de système simulé.

II. 2.1.8 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé en 1927 par Thomas¹³ et Fermi¹⁴, selon lequel toute propriété électronique d'un système peut être calculée à partir de sa densité électronique. Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle trop simpliste lorsqu'il a été proposé. C'est en 1964 que Pierre Hohenberg et Walter Kohn¹⁵ ont démontré que toute propriété de l'état fondamental d'un système est complètement déterminé par la densité électronique $\rho(r)$. L'énergie apparaît alors comme une fonctionnelle de cette densité.

D'une façon analogue au principe variationnel, on peut en outre montrer que la densité est stationnaire pour l'état fondamental. L'introduction d'une approche de type orbitaire

telle que $\rho(r) = \sum_i \varphi_i(r)^* \varphi_i(r)$, conduit aux équations de Kohn-Sham dont la résolution peut se faire de façon analogue à celle de Hartree-Fock. Dans l'approche mise au point par Kohn et Sham¹⁶, la fonctionnelle d'énergie $E[\rho(r)]$ s'écrit comme la somme de trois termes :

$$E[\rho(r)] = V[\rho(r)] + T[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \quad (\text{II.24})$$

où

$V[\rho(r)]$: regroupe les interactions entre les électrons et les noyaux et des électrons entre eux.

$T[\rho(r)]$: est un terme d'énergie cinétique d'un système d'électrons sans interaction.

$E_{xc}[\rho(r)]$: regroupe enfin l'énergie d'échange-corrélation ainsi qu'un terme lié à l'énergie cinétique : $T[\rho(r)] - T_s[\rho(r)]$ correspondant à la différence entre l'énergie cinétique du système réel en interaction et celle du système référence sans interaction. Cette quantité est centrale en théorie de la fonctionnelle de la densité.

La principale difficulté de la DFT est d'estimer l'énergie d'échange-corrélation $E_{xc}[\rho]$ qui n'est pas connu dans sa forme exacte, ce qui nécessite une approximation de façon raisonnable la fonctionnelle $E_{xc}[\rho]$. Pour cela, trois classes de fonctionnelles sont disponibles.

II. 2.1.8.1 *Differents types de fonctionnelles*

Il existe une grande variété de méthodes DFT qui diffèrent par leur approximation du potentiel d'échange-corrélation. En général, la fonctionnelle est séparée en un terme d'échange et un terme de corrélation. Cependant, on ne peut pas coupler n'importe quelle fonctionnelle d'échange avec n'importe quelle fonctionnelle de corrélation. La somme doit vérifier les propriétés de la fonctionnelle d'échange corrélation. Les fonctionnelles d'échange-corrélation sont classées selon la complexité des termes de la densité électronique qui interviennent :

A- Approximation de la densité locale LDA

L'approximation la plus simple est l'approximation de la densité locale (LDA en anglais) où la fonctionnelle d'échange corrélation est exprimée en fonction de la valeur locale de $\rho(r)$. C'est la première mise en œuvre de la méthode Kohn-Sham utilisant des approximations locales de l'énergie d'échange-corrélation. Ces fonctionnelles sont issues de l'analyse du gaz homogène d'électrons :

$$E_{xc} = \int \rho(r) V_{xc}[\rho(r)] dr \quad (\text{II.25})$$

Il existe deux approches de cette méthode : la version Local Density Approximation (LDA) et la version polarisée de Spin Local Spin Density Approximation (LSDA) où les densités électroniques $\rho_\alpha(r)$ et $\rho_\beta(r)$ remplacent la densité totale $\rho(r)$. Les fonctionnelles locales dérivées du gaz d'électrons donnent des résultats corrects car elles sous-estiment l'énergie d'échange et surestiment l'énergie de corrélation. Les fonctionnelles LDA et LSDA sont connues pour donner des longueurs de liaison trop courtes, pour surestimer les énergies de liaison et pour produire des liaisons hydrogène trop faibles. Cependant, si l'hypothèse du gaz homogène d'électrons peut se justifier dans certains cas, ce n'est pas la méthode de choix pour traiter les systèmes moléculaires.

B- Approximation du gradient généralise GGA

Les approximations LDA et LSDA sont appropriées pour des systèmes dont la densité varie lentement en fonction du vecteur position. Un moyen d'améliorer la fonctionnelle de corrélation est de la rendre dépendante à la fois de la densité locale ρ et des variations locales de cette densité, c'est-à-dire du gradient de la densité (cf. équation II.26).

$$E_{xc} = \int \rho(r) V_{xc}[\rho(r), \nabla\rho(r)] dr \quad \text{II.26}$$

La plupart des fonctionnelles corrigées de gradient est construite comme l'addition d'une correction à une fonctionnelle LDA. La plus populaire des fonctionnelles d'échange a été développée par Becke en 1988¹⁷. Usuellement abrégée "B", elle contient un paramètre empirique ajuste sur les énergies d'échange connues des six atomes de gaz rares. Les corrections à l'énergie de corrélation les plus usitées sont P86 de Perdew (1986)¹⁸, PW91 de Perdew et Wang (1991)¹⁹ ou LYP de Lee, Yang et Parr (1988)²⁰. Les fonctionnelles de types GGA ont prouvé leur efficacité pour les calculs moléculaires de structures par rapport à LDA. Cependant des problèmes persistent sur des données énergétiques très utiles en chimie quantique, telles que les énergies d'atomisation, les énergies de liaison, les hauteurs de barrière des états de transition. De nombreuses fonctionnelles d'échange et de corrélation ont été mises au point. Récemment Truhlar et al. ont introduit de nouvelles fonctionnelles ne séparant pas les termes d'échange et de corrélation dans l'expression de la fonctionnelle d'échange-corrélation comme la fonctionnelle N12²¹. On parle alors de fonctionnelle NGA. Toujours pour tenir compte des propriétés non locales de la densité, la fonctionnelle d'échange-corrélation peut être également exprimée en fonction de la densité d'énergie

cinétique, en plus du gradient généralisé et de la densité locale. On parle alors de fonctionnelle méta-GGA. Citons par exemple les fonctionnelles TPSS²² ou M06-L²³.

C- Fonctionnelles hybrides

A grande distance, les fonctionnelles de type LDA et GGA décroissent de façon exponentielle au lieu d'être en $-1/r$. Ce mauvais comportement est corrigé pour les fonctionnelles hybrides. Cette approche permet de mieux rendre compte de l'énergie d'échange. En effet, on calcule ici un terme d'échange exact comparable à l'échange Hartree-Fock mais calculé à partir des orbitales Kohn-Sham. Les fonctionnelles hybrides contiennent un terme d'échange LDA et le terme d'échange exact. Becke²⁴ en 1993 a été le premier à introduire un développement en 3 paramètres a ; b ; c ajustés sur des énergies d'atomisation que contient leur forme générale :

$$E_{xc} = aE_x^{HF} + (1 - a)E_x^{LSDA} + bE_x^{GGA} + cE_c^{LSDA} + cE_c^{GGA} \quad (\text{II.27})$$

$$E_{xc}^{B3PW91} = (1 - a)E_x^{LSDA} + aE_x^{HF} + bE_x^B + E_c^{LSDA} + cE_c^{PW91}$$

Les plus utilisées sont celles dites B3²⁵. Prenons comme exemple la fonctionnelle B3LYP : ses performances sont bonnes, ce qui fait d'elle une des plus populaires. Le bon comportement de la fonctionnelle B3LYP est attribué aux compensation d'erreurs entre les composantes HF et BLYP de la fonctionnelle²⁶. Le modèle B3LYP est défini par :

$$E_{xc}^{B3LYP} = 0,2E_x^{HF} + 0,8E_x^{LSDA} + 0,72E_x^B + 0,19E_c^{VWN} + 0,81E_c^{LYP} \quad \text{II.28}$$

Ce développement a donné naissance à la fonctionnelle la plus utilisée à l'heure actuelle dans les calculs théoriques utilisant la DFT, B3LYP où PW91 a été remplacée par la fonctionnelle de corrélation LYP.

Bien entendu, des fonctionnelles hybrides peuvent être construites à partir de fonctionnelles GGA et méta-GGA. On parle alors de fonctionnelle hybride GGA comme B3LYP, de fonctionnelle hybride méta-GGA comme M06-2X²⁷.

La DFT traite en général bien la description des électrons d'un point de vue local mais moins bien à longue portée. Dans les fonctionnelles hybrides à séparation de portée, le terme d'échange est découpé en deux termes : un à courte portée et un à longue portée. Chacun de ses deux termes présente un pourcentage d'échange Hartree-Fock différent. Par exemple, on

passé de 19 à 65 % d'échange exacte pour CAM-B3LYP²⁸. Pour les solides, Hartree-Fock décrit très mal les interactions à longue portée, la proportion d'échange exact doit donc diminuer cette fois-ci. Il passe par exemple de 25 à 0 % pour MN12-SX²⁹.

Pour tenir compte cette fois des orbitales vacantes, on introduit dans les fonctionnelles double-hybrides, une partie de l'énergie pondérée MP2. Citons par exemple les fonctionnelles B2PLYP³⁰, mPW2PLYP³¹ et la fonctionnelle **MPW1PW91** qui utilise un seul paramètre d'échange « Perdew-Wang » modifié par Adamo et Barone, combiné avec la corrélation non-locale fournie par Perdew / Wang 91.

II.2.1.9 Orbitales frontières HOMO-LUMO

Deux orbitales moléculaires, appelées orbitales frontières, jouent un rôle particulier :

- **HOMO** (Highest Occupied Molecular Orbital) Traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons. .
- **LUMO** (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) Traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons.

On considère 2 molécules, A et B, qui se rapprochent pour réagir et donner un composé C. Plusieurs types d'interactions peuvent avoir lieu entre les différentes Orbitales Moléculaires de A et de B. en supposant que chaque Orbitale Moléculaire occupée l'est par une paire d'électrons, 3 types d'interactions peuvent être envisagés :

- Interaction entre deux orbitales occupées (donc interaction à **4 électrons**. Ces interactions sont de natures **déstabilisantes**.
- Interaction entre une orbitale occupée et une orbitale vacante (donc interaction à **2 électrons**). Ces interactions sont de natures **stabilisantes**.
- Interaction entre deux orbitales vacantes (donc interaction à 0 électron).

II.2.1.9.1 Approximation des orbitales frontières : théorème de Fukui

Cette approximation consiste à ne prendre en compte que les interactions stabilisantes (donc entre une orbitale occupée et une orbitale vacante) des orbitales frontières, c'est-à-dire les interactions entre LUMO et HOMO.

Théorème des orbitales frontières de Fukui

Soient 2 molécules, A et B, dont les orbitales moléculaires peuvent être en interaction. Les interactions les plus importantes à considérer en priorité sont celles qui se développent entre l'orbitale la plus haute occupée (HOMO) de A, et l'orbitale la plus basse vacante (LUMO) de B, et réciproquement entre la HOMO de B et la LUMO de A, c'est-à-dire entre les orbitales frontières de A et B.

II.2.1.9.2 Utilisation des orbitales frontières HOMO et LUMO

Les énergies des orbitales frontières E_{HOMO} (comme l'énergie d'ionisation) et E_{LUMO} (comme l'affinité électronique) sont utilisées pour calculer ce qu'on appelle les descripteurs globaux : qui sont ; l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η) et l'indice de l'électrophilie (ω). Ces descripteurs sont indépendants de l'espace, donc ils prennent la même valeur en tout point du système auquel ils se rapportent. Ils permettent donc de décrire la stabilité ou la réactivité globale d'une molécule.

La dureté globale (η), exprime la résistance de la molécule au transfert de charge qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte, elle mesure donc **la stabilité** de la molécule. La stabilisation dépend de l'écart énergétique HOMO-LUMO et du recouvrement entre les orbitales en interaction.

$$\eta = \frac{1}{2} [E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}]$$

II.2.2 Les méthodes semi empiriques

L'un des problèmes majeurs des calculs *ab initio* est le nombre très élevé d'intégrales biélectroniques à évaluer, limitant ainsi les études à des systèmes comportant un nombre réduit d'atomes (actuellement quelques dizaines tout au plus). En réponse à ce problème ont été développées des *méthodes semi-empiriques* ³² qui réduisent de manière importante le nombre des intégrales à calculer, tout en utilisant, en compensation, des données tirées de l'expérience.

Les méthodes semi-empiriques sont aussi voire plus anciennes (par exemple la méthode de Huckel ³³) que les méthodes *ab initio*, dans la mesure où l'on s'est vite rendu compte de l'intérêt qu'il pouvait y avoir à disposer d'approximations du problème électronique suffisamment légères pour pouvoir faire les calculs, et de la possibilité de capturer dans une simplification des théories complètes l'essentiel des processus nécessaires à une description satisfaisante de phénomènes parfois complexes.

La résolution de l'équation de Schrödinger est simplifiée si on ne considère qu'une partie des intégrales. Par exemple, la méthode de Huckel ne considère que les électrons du système et ne tient pas compte explicitement de la répulsion entre électrons. Seules deux intégrales sont considérées (une intégrale coulombienne et une intégrale de résonance). De plus ces deux intégrales sont choisies nulles si les atomes considérés ne sont pas premiers voisins. Si les atomes sont liés, elles ont alors une valeur indépendante de la position des atomes dans la molécule. Ces approximations font que la méthode de Huckel n'est adaptée qu'à la description de systèmes plans comme les hydrocarbures aromatiques.

Une amélioration de cette méthode est de considérer la répulsion entre électrons. C'est le cas de la méthode Pariser-Parr-Pople dont dérivent les méthodes semi-empiriques utilisées dans cette étude. Cette méthode, à l'instar de la méthode de Huckel ne considère que le système et n'est donc adaptée qu'à la description d'hydrocarbures conjugués. Pour palier cet inconvénient de nombreuses méthodes ont alors été développées et sont toutes fondées sur les approximations suivantes :

- 1- La base d'orbitales atomiques utilisée est constituée par les orbitales de la couche de valence (1s pour l'hydrogène et 2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z pour le carbone, l'azote et l'oxygène).
- 2- les intégrales de recouvrement sont négligées dans la résolution des équations de Roothaan. C'est l'approximation ZDO (Zero Differential Overlap).
- 3- les termes non diagonaux de l'hamiltonien de coeur $H_{\mu\nu}$ sont estimés au moyen de relations empiriques qui reposent sur l'hypothèse que ces intégrales sont proportionnelles à l'intégrale de recouvrement des orbitales atomiques concernées.
- 4- Toutes les intégrales biélectroniques à trois ou quatre centres sont supposées nulles. Certaines intégrales biélectroniques à un ou deux centres sont également négligées. Leur nombre ou leur nature différencie les méthodes semi-empiriques (CNDO, INDO, MNDO, MINDO,....).

integrales	ab initio	MNDO	INDO	CNDO
	Base minimale			
1 centre	368	173	26	11
2 centres	6652	568	55	55
3, 4 centres	31206	0	0	0

Nombre d'intégrales calculées pour le propane (ref. Rivail page 235)

De nombreuses méthodes semi-empiriques ont été développées basées sur ces approximations notamment les méthodes MNDO^{34,35}, AM1³⁶, PM3³⁷, PM6³⁸. L'avantage majeure de ces méthodes est la rapidité de calcul (méthode d'ordre b_3) au sacrifice de la qualité de la description énergétique. Elles utilisent un jeu réduit de fonctions de base (typiquement STO3G). L'incorporation des effets de dispersion et de liaison hydrogène passe par l'ajout de fonctions empiriques de type « champ de force ». En revanche, l'usage de paramètres calés sur des propriétés expérimentales permet de prendre en compte, bien que partiellement, des effets de corrélation électronique (absente du traitement Hartree-Fock).

Les paramètres ou relations empiriques sont déterminés en cherchant sur un ensemble de composés de référence à reproduire avec un écart-type minimal, certaines grandeurs expérimentales (chaleur de formation, longueurs et angles de liaison, moments dipolaires,...). Nous pouvons citer les principales méthodes semi-empiriques schématisées avec un aspect généalogique dans la figure II.2

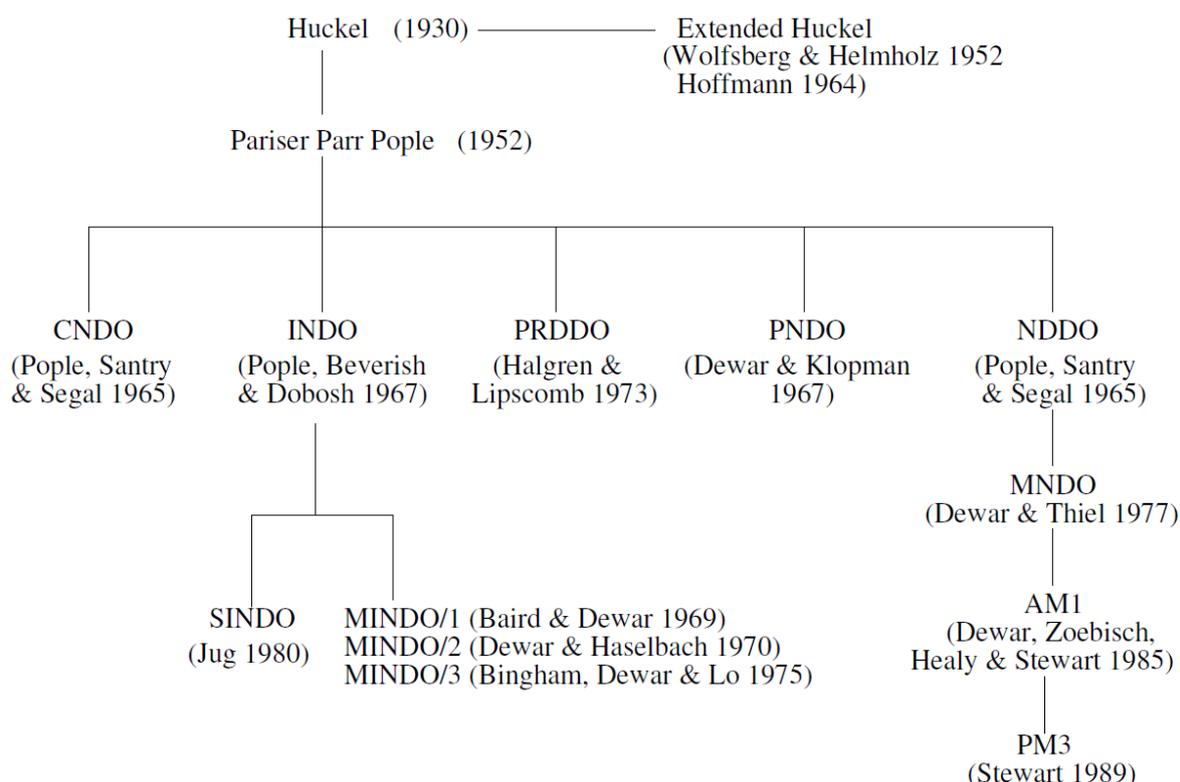


Figure II.2 : méthodes semi-empiriques avec un aspect généalogique

- CNDO : Complete Neglect of Differential Orbital
- INDO : Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap
- NDDO : Neglect of Diatomic Differential Orbital

- MNDO : Modified Neglect of Differential Overlap
- AM1: Austin Model 1
- PM3 : Parametric Method 3

Il faut pourtant toujours garder à l'esprit que les méthodes ab-initio sont les méthodes les plus sûres en mécanique quantique. Avec des bases suffisamment étendues, les résultats sont proches des résultats expérimentaux. L'énorme inconvénient de ces méthodes reste cependant le temps de calcul. Ainsi, les méthodes semi-empiriques présentent un gain important en temps de calcul et permettent l'étude de gros systèmes construits sur plusieurs dizaines d'atomes. Les erreurs introduites en utilisant des modèles semi empiriques sont compensées par l'introduction de paramètres tirés de l'expérience. Ces méthodes ne constituent qu'un ensemble de compromis et ne prétendent pas donner des résultats quantitatifs, en particulier lorsque les composés étudiés sont très différents des composés de référence. Dans le cadre d'une étude comparative à l'intérieur d'une même famille de composés, les résultats restent significatifs.

II.2.2.1 L'approximation ZDO ; (Zero Differential Overlap):

On néglige tous les produits de fonctions de base dépendant de la même coordonnée électronique si ces fonctions sont localisées sur des atomes différents A et B. Du fait de cette approximation, certaines intégrales mono et bi électroniques, en particulier les intégrales biélectroniques à 3 et 4 centres sont nulles

$$\chi_A(i)\chi_B(i) = 0 \quad (\text{II.29})$$

Ce qui nécessite d'introduire des paramètres pour «compenser» ces approximations et obtenir des résultats «raisonnables».

II.2.2.2 Méthode CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap)

C'est la plus simple des méthodes de SCF, et qui a rencontré le plus grand succès pour étudier la structure électronique des molécules . Elle est le premier prototype des méthodes basées sur l'approximation ZDO qui consiste à négliger toutes les intégrales biélectroniques où interviennent des distributions de recouvrement. Ainsi que les intégrales de recouvrement S sont également négligées dans la normalisation des OM. Cependant, un grave défaut

conceptuel a été introduit : les énergies des OM et l'énergie électronique totale de la molécule, ne sont pas conservées si on fait agir une transformation unitaire sur la base des OA. La paramétrisation de la méthode CNDO, nommée CNDO/2 (1966) donne les meilleurs résultats, lorsqu'on applique à l'étude de la distribution électronique dans les molécules, et au calcul du moment dipolaire ; elle est spécialement adaptée à l'étude des molécules complexes. Notons que la précision du calcul des moments dipolaires dépend dans une grande mesure du bon choix de la géométrie moléculaire.

Pour pouvoir obtenir les valeurs numériques des caractéristiques géométriques des molécules (longueurs de liaisons, angles de torsion,...), il est nécessaire de déterminer au préalable le minimum de l'énergie totale ; la technique CNDO/2 rend possible l'étude du comportement de cette dernière, et de la configuration électronique des molécules lors de divers transitions conformationnelles, telles que la rotation interne autour de différentes liaisons.

II.2.2.3 Méthode INDO (Intermediate Neglect of Differential Orbital)

La méthode **INDO** elle ne néglige que les intégrales de répulsion pluri-centriques. Le modèle INDO inclus le recouvrement monoatomique différentiel pour les intégrales à un centre (Les intégrales impliquant les fonctions de base sur un même atome). Ceci permettrait d'avoir une interaction faible entre deux électrons avec des spins parallèles par rapport à l'interaction entre deux électrons avec des spins anti parallèles.

II.2.2.4 Modèle de type NDDO (Neglect of Diatomic Differential Orbital)

Ces modèles décrivent explicitement les interactions à 2 électrons, quoique sous une forme simplifiée et paramétrée. On se limite ici à la présentation des méthodes couramment utilisées, basées sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap).

Cette approximation consiste à négliger toutes les intégrales biélectroniques (pq/rs) contenant un produit du type $\chi_p^A(\mu) \cdot \chi_q^B(\mu)$ dans lequel les OA χ_p^A et χ_q^B sont entrées sur deux atomes différents A et B. On considère donc uniquement des intégrales de Coulomb et d'échange centrées sur seul un atome (intégrales monocentriques) ou sur deux atomes (intégrales bicentriques). Toutes les autres interactions à 3 et 4 atomes sont négligées.

Les intégrales biélectroniques non nulles sont également paramétrées. En outre, l'énergie de répulsion entre les cœurs atomiques est aussi paramétrée. On peut alors obtenir une énergie potentielle moléculaire ; somme de l'énergie électronique de valence et de la

répulsion des cœurs qui traite explicitement et de façon équilibrée les interactions coulombiennes (électron/électron, électron/cœur, cœur/cœur). Pour cette raison, les méthodes basées sur l'approximation NDDO sont beaucoup plus efficaces pour la prédiction des géométries moléculaires et des chemins réactionnels.

Il existe différents types de paramétrisation NDDO (MNDO, AM1, PM3...) qui diffèrent par la valeur des paramètres utilisés et le traitement de certaines interactions, et donnent des résultats plus ou moins proches de l'expérience selon l'observable étudiée. Ces paramétrisations sont obtenues par ajustement de propriétés calculées sur les propriétés expérimentales d'un ensemble de molécules de référence.

II.2.2.5 La méthode MNDO (Modified neglect of differential overlap)

La méthode MNDO (Modified neglect of differential overlap) est une méthode reportée par Dewar et Thiel en 1977^{34,35}. À l'origine, MNDO ne considérait que les atomes de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote. Puis, par la suite, la paramétrisation s'est étendue à un plus grand nombre d'atomes.

Un des désavantages de cette méthodologie est qu'elle décrit mal les liaisons hydrogène qui sont pourtant essentielles dans de nombreux complexes protéines-ligands.

Il n'est plus guère utilisé que dans sa version comportant des orbitales d (MNDOd), permettant de traiter de certains composés organométalliques. Il est utilisé au niveau Hartree-Fock (méthodes SCF/MNDO ou SCF/MNDOd), parfois au niveau Interaction de Configuration.

II.2.2.6 La méthode AM1

Afin de corriger le problème de la représentation des liaisons hydrogènes, Dewar *et al.* ont développé, en 1985, la méthode AM1 (Austin Model 1)³⁶. Pour cela, des fonctions Gaussiennes ont été ajoutées à la méthodologie MNDO pour représenter les interactions noyau-noyau. Elle est adaptée à la détermination des géométries, des répartitions de charges, des chaleurs de formation. Sa paramétrisation rend compte des liaisons hydrogène. Il est utilisé au niveau Hartree-Fock et Interaction de Configurations (méthodes SCF/AM1 et CI/AM1), plus rarement en Liaisons de Valence.

Par suite, la reparamétrisation de la méthode **AM1** a donné naissance à la méthode **PM3**.

II.2.2.7 La méthode PM3 et PM3MM

Malgré les efforts effectués dans le développement de la méthodologie AM1, certains problèmes de paramétrisation persistent. Stewart *et al.* ont donc proposé en 1989 une nouvelle méthodologie nommée Parametrized Model 3 (PM3)³⁷. Dans cette méthodologie, la paramétrisation atomique a été effectuée par groupe d'élément. Deux fonctions Gaussiennes par atome sont utilisées pour le calcul de la répulsion cœur-cœur. De plus, des paramètres pour les éléments du groupe *d* font partie de cette méthode. La méthode MP3MM est la méthode MP3 auquel on a introduit des paramètres de la mécanique quantique MM pour faire une correction et améliorer la description de certaines liaisons.

II.2.2.7.1 La méthode PM3-PIF

En dépit de la correction effectuée au niveau de la répulsion cœur-cœur pour la liaison hydrogène, les méthodologies MNDO et PM3 sont malgré tout déficientes dans la représentation de ce type d'interaction. La méthodologie PM3 a tendance à surestimer l'interaction liaison hydrogène. C'est pourquoi Bernal-Uruchurtu et Ruiz-Lopez ont mis en place en 2000 une correction à la méthode PM3 nommée PIF (Parametrized Interaction Functions)³⁸. Cette correction permet de mieux décrire la surface d'énergie potentielle des liaisons hydrogènes impliquant les atomes d'oxygène. La fonction pour le calcul d'interaction cœur-cœur, de la méthode PM3, est remplacée par la fonction suivante :

$$V_{AB}^{PIF} = \alpha_{AB} e^{-\beta_{AB} R_{AB}} + \frac{\chi_{AB}}{R_{AB}^6} + \frac{\delta_{AB}}{R_{AB}^8} + \frac{\varepsilon_{AB}}{R_{AB}^{10}} \quad (\text{II. 30})$$

où R_{AB} est la distance entre deux noyaux, et les termes α , β , χ , δ et ε sont des paramètres.

Cette fonction a été paramétrée pour un nombre restreint d'interaction (principalement les interactions oxygène-oxygène, oxygène-hydrogène et hydrogène-hydrogène).

II.2.2.8 La méthode SAM1

Elle constitue la dernière méthode du groupe Dewar (1981). Le nom donné à la méthode reflète que Dewar a supposé que AM1 offrait les meilleures possibilités de développement (modèle 1 semi ab initio).

En SAM1, un ensemble de bases gaussiennes standards sont utilisées pour évaluer les intégrales de répulsion électronique ; une inspection minutieuse des résultats à partir de AM1, MNDO suggèrent que les effets stériques sont surestimés à cause du chemin dans lequel

l'intégrale de répulsion électronique a été calculée. L'intégrale résultant est donc mesurée, permettant en partie d'inclure les effets de corrélation électronique et de compenser l'utilisation de base minimale. Les termes gaussiens sont conservés dans la répulsion cœur-cœur pour affiner le modèle. Le nombre de paramètre en SAM1 n'est pas supérieur à celui d'AM1 mais il est inférieur à celui de PM3. Le temps de calcul est plus important mais il reste dans le domaine du raisonnable notamment avec l'amélioration de l'outil informatique.

II.2.2.9 La méthode PM6

Stewart *et al.* ont développé, en 2007³⁹, une nouvelle méthode s'appuyant sur PM3 nommée PM6 dans laquelle a été incorporé un nouveau paramétrage cœur-cœur avec un accent sur les composés d'intérêt biologique. Pour cela, ils ont modifié l'interaction cœur-cœur par une fonction de Voityuk⁴⁰ qui permet de prendre en compte la répulsion de deux atomes non chargés grâce à l'incorporation d'un terme diatomique.

De plus, les paramètres pour le traitement des orbitales *d* ont été ajoutés ce qui permet d'avoir, désormais, 80 atomes paramétrés pour cette méthode et de pouvoir ainsi traiter les métalloprotéines.

Malgré les améliorations apportées, la méthode PM6 échoue pour la description des interactions non-covalentes notamment en ce qui concerne la dispersion et la représentation des liaisons hydrogènes⁷⁵ en sous estimant la force de ces interactions. Plusieurs méthodologies ont été présentées à partir des années 2009 afin de pallier ces problèmes dont PM6-DH⁴¹, PM6-DH⁴², PM6-DH⁺⁴³ et PM7⁴⁴.

II.2.2.9.1 PM6-DH

La première méthodologie s'appuyant sur PM6, introduite par Pavel Hobza *et al.* en 2009, PM6-DH, propose une correction de dispersion et une nouvelle correction pour la liaison hydrogène⁴². Pour décrire la dispersion, un terme décrivant les forces de London a été ajouté avec une fonction d'amortissement pour corriger les interactions de courte portée :

$$\sum E_{dis} = -\sum F_{amortissement}(R_{AB}R_{AB}^0)C_{6AB}R_{AB}^{-6} \quad (\text{II.31})$$

où R_{AB}^0 est le rayon de Van der Waals, R_{AB} la distance entre les deux particules considérées et C_{6AB} le coefficient de dispersion. Cette correction a été ajustée sur un jeu de 22 dimères liés entre eux par différentes interactions de dispersion ou de liaison hydrogène dont la

géométrie a été optimisée à un haut niveau de calcul CCSD(T) (Coupled Cluster) ou MP2 (Møller-Plesset).

En plus de ce terme, un terme pour décrire les liaisons hydrogènes a été ajouté. Ce terme considère la liaison A••H-D où A est un atome accepteur de liaison hydrogène et D un donneur d'hydrogène. Le terme incorporé pour cette correction est de la forme suivante :

$$E_{\text{liaison-H}} = a \left[\frac{q_A q_H}{R_{AH}^2} \cdot \cos\theta + bc^{R_{AH}} \right] \quad (\text{II.32})$$

Le cosinus θ représente l'angle entre A••H-D, les termes a, b et c sont des termes paramétrés afin de reproduire correctement les géométries des liaisons hydrogènes de différents complexes. Ce terme permet de maximiser l'interaction lorsque les atomes, formant la liaison hydrogène, effectuent un angle optimal de 180°. Un rayon de coupure (cutoff) a été appliqué pour les distances inférieures à 1,8 Å afin d'éviter de surestimer l'interaction à une distance trop courte et ainsi prendre en compte la répulsion lorsque les atomes impliqués dans la liaison hydrogène sont trop proches l'un de l'autre. De même que pour la dispersion, cette correction a été paramétrée sur le même jeu de dimère dont l'énergie de stabilisation a été déterminée à un niveau de calcul élevé (MP2 ou CCSD(T)).

II.2.2.9.2 PM6-DH2

La première correction sur la liaison hydrogène (PM6-DH) ne prend pas en compte toutes les caractéristiques d'une liaison hydrogène. En effet, elle ne tient pas compte de l'orientation de la paire libre de l'atome accepteur⁴². De plus, le terme de répulsion de l'équation (II.32) ($bc^{R_{AH}}$) dépend seulement de la distance entre l'atome accepteur de liaison hydrogène et de l'atome d'hydrogène sans prendre en compte la distance entre l'atome d'hydrogène et l'atome donneur d'hydrogène. C'est pour ces raisons qu'une seconde génération de corrections a été mise en place, en 2010, nommée PM6-DH2⁴². Cette correction prend plus de paramètres en compte dans la définition de la liaison hydrogène notamment les angles entre l'atome d'hydrogène, l'atome accepteur de liaison hydrogène ainsi que les atomes liés à l'accepteur (Figure II-4).

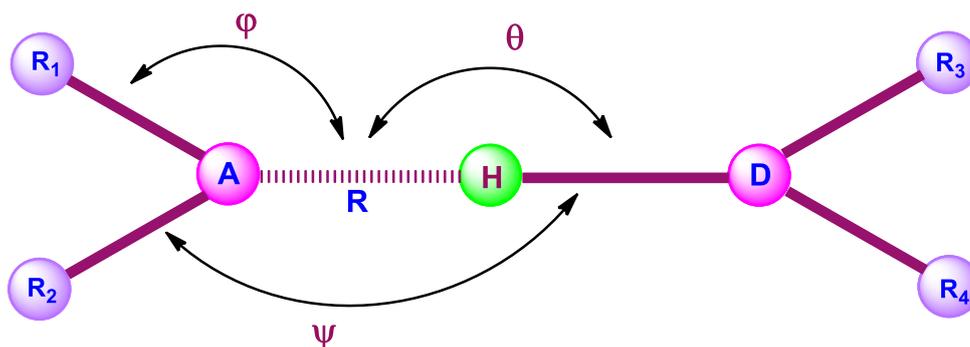


Figure II.3 Définition des paramètres pris en compte pour la correction PM6-DH2⁴²

Deux angles sont désormais pris en compte pour la définition de la liaison hydrogène (θ et φ) ainsi qu'un angle dièdre (ψ). Cette correction suit la forme de la correction PM6-DH mais en y ajoutant ces nouveaux paramètres. Voici la forme générale de cette correction :

$$E_{\text{liaison-H}} = a \left[\frac{q_A q_H}{R_{AH}^b} + c d^{R_{AH}} \right] \cos\theta \cos\varphi \cos\psi \quad (\text{II. 33})$$

Les termes a, b, c et d sont des termes paramétrés. La valeur idéale pour l'angle φ est $109,48^\circ$ et pour l'angle de torsion ψ l'interaction sera maximale lorsqu'il vaudra $109,48/2^\circ$ (ou $109,48^\circ$ pour un atome d'azote comme accepteur). Les paramètres a, b, c et d sont paramétrés sur le jeu S26 contenant les 22 dimères du jeu S22 ainsi que quatre complexes supplémentaires liés par liaison hydrogène.

III.2.2.9.3 PM6-DH⁺

La deuxième correction concernant les liaisons hydrogènes (PM6-DH2) ne prend pas en compte le transfert possible de l'hydrogène du donneur vers l'accepteur. À cause de cette contrainte, lors d'un transfert d'hydrogène la fonction n'est donc pas capable de décrire correctement le système. Korth a donc mis en place en 2010, une troisième correction de la liaison hydrogène nommée PM6-DH⁺⁴³. Cette troisième génération de correction (PM6-DH⁺) s'affranchit de cette contrainte : les atomes (A et B) de part et d'autre de l'atome d'hydrogène peuvent être donneur ou accepteur de l'atome d'hydrogène. On définit, de la même manière que pour la correction PM6-DH2, les paramètres d'angle et d'angle de torsion de chaque atome A et B de part et d'autre de l'atome d'hydrogène :

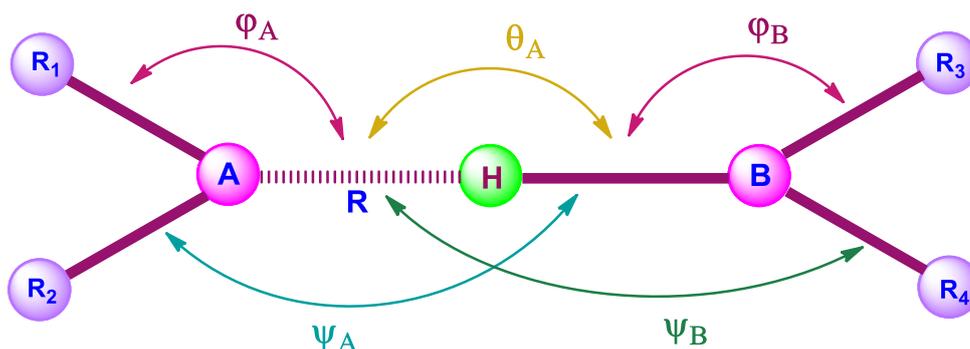


Figure II-4 Définition des paramètres pris en compte pour la correction PM6-DH+^{42,43}
les angles ψ sont des angles de torsion

La correction effectuée est de la forme suivante :

$$E_{\text{liaison-H}} = \frac{C_{AB}}{R_{AB}^2} \cdot f_{\text{geom}} \cdot f_{\text{amortissement}} \quad (\text{II. 34})$$

avec :

$$f_{\text{amortissement}} = \left(\frac{1}{1 + \exp[-100(R_{AB}/2,4-1)]} \right) \times \left(1 - \frac{1}{1 + \exp[-10(R_{AB}/7,0-1)]} \right) \quad \text{II. 35}$$

La fonction permet de prendre en compte l'arrangement stérique de part et d'autre de la liaison hydrogène :

$$f_{\text{geom}} = \cos(\theta_A)^2 \cos(\varphi_A)^2 \cos(\psi_A)^2 \cos(\theta_B)^2 \cos(\varphi_B)^2 f_{\text{liaison}} \quad \text{II. 36}$$

$$\text{avec : } f_{\text{liaison}} = 1 - \frac{1}{1 + \exp[-60(R_{XH}/1,2-1)]}$$

où R_{XH} représente la plus petite distance entre R_{AH} ou R_{BH} . Cette fonction apporte une correction si l'hydrogène s'éloigne trop loin d'un des deux atomes A et B. La liaison covalente entre l'hydrogène et l'atome donneur d'hydrogène est maximale lorsque ces deux atomes sont à 1,15 Å l'un de l'autre.

Cette nouvelle correction a été paramétrée sur des complexes liés par liaison hydrogène du jeu S26 et du jeu S22×4 (jeu S22 augmenté des structures des complexes à d'autres distances que la distance d'équilibre). Cette dernière méthode se démarque des deux précédentes (PM6-DH et PM6-DH2) par le fait que les charges disparaissent de l'expression

de la correction, ce qui posait un problème dans les méthodes précédentes, puisque la correction de la liaison hydrogène modifiait l'énergie totale mais pas la distribution électronique⁴⁴.

Ces différentes méthodes permettent de traiter des systèmes de plusieurs centaines d'atomes. Cependant, le temps de calcul associé est de l'ordre b^3 , b étant le nombre d'orbitales atomiques décrivant le système. Des méthodes à croissance linéaire existent, elles permettent de ramener le temps de calcul linéairement par rapport au nombre d'orbitales atomiques utilisées pour décrire le système. L'utilisation de ces méthodes permet d'avoir un temps de calcul raisonnable pour des systèmes biologiques pouvant être composés de plus de 1000 atomes. En particulier, on peut citer ici deux méthodes à croissance linéaire : DivCon et MOZYME⁴⁵

III.3 La Mécanique Moléculaire

L'expression « Mécanique Moléculaire » désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, à priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La MM est apparue en 1930, mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants. La MM est basée sur l'approximation de Born-Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux et ces derniers sont donc implicitement traités.

Le but de la mécanique moléculaire est de décrire les interactions énergétiques au sein d'un système moléculaire. Elle se différencie ainsi de la mécanique quantique où l'énergie totale du système satisfait l'équation de Schrödinger qui comporte un hamiltonien rassemblant l'ensemble des interactions (noyau – noyau, noyau – électron, électron – électron) dans le système et une fonction d'onde permettant de décrire le système dans son ensemble. Une formulation alternative plus simple de cette différence d'approche est qu'en mécanique quantique on s'intéresse au mouvement des électrons, alors qu'en mécanique moléculaire les seuls mouvements pris en compte sont ceux des noyaux. Les électrons sont simplement supposés distribués de façon optimale autour des noyaux atomiques et peuvent alors être assimilés à des charges ponctuelles. Comme conséquence, l'énergie totale en mécanique quantique est l'énergie vraie, mesurable physiquement tandis que l'énergie en mécanique moléculaire est assimilable à l'énergie potentielle du système et est relative à un état de référence : l'état d'équilibre du système au repos.

Grâce à ces hypothèses, la mécanique moléculaire permet d'étudier des systèmes de plusieurs milliers d'atomes avec un temps de calcul proportionnel à M^2 , M étant le nombre de centres considérés (atomes ou groupes d'atomes, par exemple 1 carbone), sans commune mesure avec le temps calcul nécessaire en mécanique quantique qui dépend principalement du nombre d'électron $N^{2.5}$ à N^6 (par exemple 12 électrons sur un atome de carbone => $122,5 \approx 498$ à $126 \approx 2\ 985\ 984$!). De plus l'énergie potentielle du système permet d'accéder par les relations thermodynamiques à de nombreuses autres grandeurs⁴⁶.

Les utilisations de la mécanique moléculaire se sont accentuées avec l'avènement des ordinateurs et des simulations numériques. On peut distinguer :

- la détermination de la conformation stable du système qui nécessite des techniques de **minimisation de l'énergie**. Elle permet également de calculer la variation d'énergie induite par la perturbation de cette structure, lors d'un changement de conformation, d'un changement de configuration ou de l'introduction d'une nouvelle fonction....
- la détermination de **propriétés thermodynamiques** du système qui, en application des principes de thermodynamique statistique et de techniques d'échantillonnage telles que la Dynamique Moléculaire ou la méthode de Monte Carlo, nécessite de calculer les grandeurs moyennes sur un ensemble (statistique) de configurations du système placé dans les conditions fixées de l'ensemble statistique.

En mécanique moléculaire une structure moléculaire est donc décrite comme un assemblage de billes reliées par des ressorts qui représentent explicitement les liaisons. La nécessité de formaliser les liaisons est impérative alors qu'en mécanique quantique ce formalisme est inutile et la liaison entre deux atomes découle de la probabilité élevée de trouver des électrons entre les deux atomes en question.

Les interactions énergétiques sont décrites par des fonctions de potentiel mécanistiques (d'où le nom de *mécanique* moléculaire) et sont uniquement fonction de la géométrie de la structure. Alors, les variables mises en jeu dans l'expression mathématique du potentiel d'interaction énergétique sont les seules coordonnées internes de la structure ; ces coordonnées étant elles-mêmes définies par la seule position des noyaux entre eux :

- les longueurs de liaison entre deux atomes liés ;
- les distances entre deux atomes non liés ;
- les angles de valence entre trois atomes liés ;
- les angles dièdres entre quatre atomes successifs ;

II.3.1 Les champs de force

Le modèle mathématique représentant l'énergie d'une molécule en mécanique moléculaire est appelé **champ de force**. Sous ce terme sont en fait regroupés deux éléments : d'une part l'expression des différentes fonctions contribuant au calcul énergétique et d'autre part les valeurs des différentes constantes paramétrant ces fonctions. Ces paramètres sont identifiés à partir de données expérimentales ou évalués théoriquement. L'énergie totale du système est donc une énergie potentielle multidimensionnelle décrivant les interactions intermoléculaires ou interactions liantes (impliquant des atomes reliés par des liaisons explicites) et les interactions intramoléculaires ou interactions non-liantes (impliquant des atomes non liés directement par des liaisons explicites) :

$$E_{totale} = E_{intermoléculaire} + E_{intramoléculaire} \quad (\text{II.37})$$

La figure II-5 décrit les principaux potentiels des champs de force employés en mécanique moléculaire. Par conséquent, le champ de force est un modèle du système réel que l'on veut étudier. De sa qualité descriptive dépend la qualité du résultat des simulations numériques par comparaison avec les valeurs expérimentales. L'amélioration des champs de forces, modèles de système réel, représente un enjeu majeur pour le succès des techniques de la simulation moléculaire à prédire avec précision les propriétés et le comportement de systèmes toujours plus nombreux et plus complexes.

La 'portée' d'une interaction intermoléculaire qui concerne surtout les interactions non-liantes est déterminée par l'exposant de la distance entre les particules concernées : un potentiel en $1/r$ comme le potentiel de coulomb générera une force en $1/r^2$ qui sera ressentie beaucoup plus loin (portée jusqu'à 25Å) qu'un potentiel en $1/r^6$ comme le terme dispersif du potentiel de Lennard-Jones (portée de 1 à 5Å).

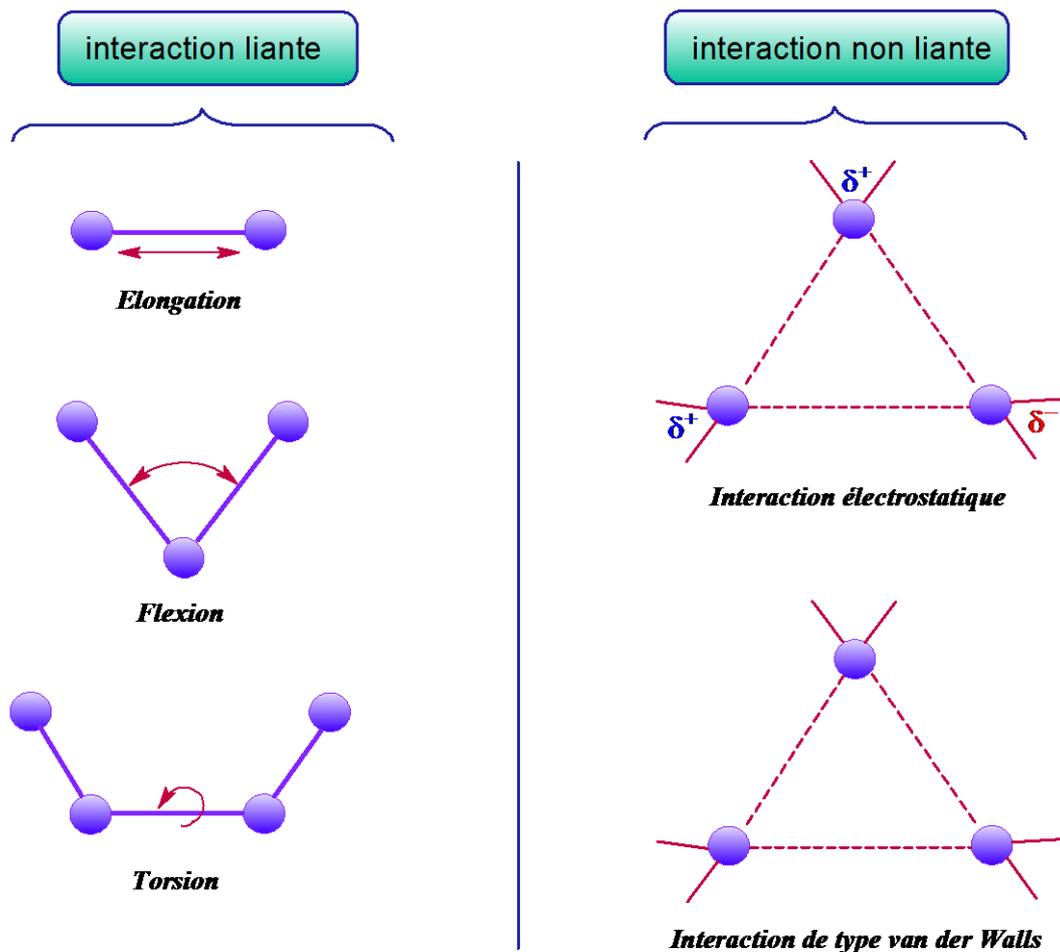


Figure II.5: les interactions intermoléculaires liantes et intramoléculaires et non liantes.

II.3.1.1 Les énergies intramoléculaires – énergie liantes

Les interactions entre atomes liés correspondent à des énergies de déformation des liaisons, des angles de valence et aux énergies de torsion :

$$E_{\text{Intramoléculaire}} = E_{\text{élongation}} + E_{\text{flexion}} + E_{\text{torsion}} + E_{1-4} \quad (\text{II.38})$$

Le terme d'élongation $E_{\text{élongation}}$ représente l'énergie de déformation des longueurs de liaison ;

Le terme de flexion E_{flexion} représente l'énergie de déformation des angles de valence ;

Le terme de torsion E_{torsion} représente l'énergie de déformation des angles dièdres ;

Le terme E_{1-4} permet de tenir compte des interactions entre atomes séparés par plus de trois liaisons consécutives.

Les termes énergétiques représentant la déformation des liaisons et des angles de valence sont représentés par des fonctions harmoniques de Hooke.

Ainsi, l'énergie d'élongation est calculée en considérant l'ensemble des liaisons de la structure moléculaire selon la formule :

$$E_{\text{élongation}} = \frac{1}{2} \sum_{\text{liaisons}} k_{\text{élong}} (l - l_0)^2 \quad (\text{II.39})$$

Avec : $k_{\text{élong}}$ la constante d'élongation pour la liaison considérée ; l la longueur réelle de la liaison considérée et l_0 la longueur de référence pour la liaison considérée.

De même, l'énergie de flexion est calculée en considérant l'ensemble des angles de valences de la structure moléculaire selon la formule :

$$E_{\text{flexion}} = \frac{1}{2} \sum_{\text{angle}} k_{\text{flexion}} (\theta - \theta_0)^2 \quad (\text{II.40})$$

Avec : k_{flexion} la constante de flexion pour la liaison considérée ; θ la valeur réelle de l'angle de valence considéré et θ_0 la valeur de référence pour l'angle de valence considéré.

Ce potentiel est souvent aussi exprimé sous une autre forme harmonique équivalente :

$$E_{\text{flexion}} = \frac{1}{2} \sum_{\text{angle}} k'_{\text{flexion}} (\cos(\theta) - \cos(\theta_0))^2 \quad (\text{II.41})$$

En effet, un développement limité à l'ordre 2 au voisinage de θ_0 montre que ces deux dernières équations sont équivalentes⁴⁷ si :

$$k'_{\text{flexion}} = k_{\text{flexion}} (\sin(\theta_0))^2 \quad \text{II.42}$$

Enfin, le potentiel de torsion permet de rendre compte de la déformation due aux variations de l'angle dièdre entre deux liaisons séparées par une troisième. Il est généralement exprimé par un développement en série de la fonction cosinus selon les deux formes suivantes :

$$E_{\text{Torsion}} = \sum_{n=0}^N \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma)) \quad (\text{II.43})$$

$$E_{Torsion} = \sum_{n=0}^N C_n \cos(\omega)^n \quad (\text{II. 44})$$

Dans ces expressions, V_n et C_n sont des constantes paramétriques, ω représente l'angle de torsion, γ est le facteur de phase qui représente l'angle où l'énergie de torsion passe par un minimum et n la multiplicité qui représente le nombre de points inimum de la fonction lorsque la liaison est tournée de 360° .

La détermination des valeurs de référence, longueur et angle est réalisée soit expérimentalement soit par des calculs en mécanique quantique en calculant la variation de l'énergie en fonction des différentes longueurs et angles de façon à déterminer les valeurs minimales qui deviennent les valeurs de référence et aussi les constantes harmoniques permettant de lisser la forme quadratique du diagramme d'énergie alors obtenu.

La modélisation des interactions entre les atomes séparés par plus de trois liaisons, E_{1-4} , est effectuée par un potentiel de Lennard-Jones, du même type que celui utilisé pour modéliser les interactions intermoléculaires de répulsion-dispersion (présentées juste après). Ce dernier terme permet d'éviter que les atomes situés en bout de chaîne viennent se superposer avec ceux de l'autre bout.

II.3.1.2 Les énergies intermoléculaires – énergie non-liantes à longue portée

II.3.1.2.1 Interaction électrostatique

L'interaction électrostatique entre différents centres de force d'une même molécule ou de deux molécules, peut être calculée par la loi de Coulomb comme une somme d'interactions entre des paires de charges ponctuelles q_i habituellement localisées sur les atomes :

$$E^{Coulomb} = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (\text{II. 45})$$

où ϵ_0 représente la permittivité du vide, et N_A , N_B le nombre de charges ponctuelles dans les deux molécules. Ces charges peuvent être déterminées par lissage des surfaces de potentiel électrostatique obtenues par des calculs *ab-initio*, ou déterminées à partir de l'électronégativité des atomes, ou ajustées de façon à reproduire un certain nombre de propriétés thermodynamiques. Dans ce dernier cas, il n'est pas certain que les charges

obtenues aient une signification physique. Par exemple, si on n'impose pas aux charges de reproduire le moment dipolaire de la molécule isolée, les interactions électrostatiques ne pourront pas prendre en compte la partie induction (polarisation) de l'énergie d'interaction de manière effective. Des exemples connus utilisant ce type de potentiel sont le modèle TIP4P de Jorgensen⁴⁸ et le potentiel SPC de Berendsen pour la molécule d'eau⁴⁹ pour laquelle la valeur des charges partielles et leur position sont déterminées par optimisation de l'énergie et de la structure en phase liquide. Ceci donne un dipôle effectif permanent environ 20% supérieur à sa valeur mesurée expérimentalement en phase gaz. Cette procédure permet de donner des potentiels peu coûteux en temps de calcul mais qui risquent d'être peu transférables.

II. 3.1.2.2 *Interaction de polarisation*

Le phénomène de polarisation apparaît lorsque les molécules du système sont soumises à un champ électrique extérieur. Dans ce cas, les nuages électroniques des molécules se déforment. Cette déformation du nuage électronique se traduit par l'apparition de moments induits. L'énergie de polarisation peut se décomposer en deux contributions : la première, positive, représente l'énergie qu'il faut fournir au système pour qu'il se polarise (car le nuage électronique déformé ne correspond pas à une situation d'équilibre de la molécule isolée) ; la deuxième, négative, traduit la stabilisation due à l'interaction des moments induits avec les autres charges et moments multipolaires présents dans le milieu. Le système se polarise de telle sorte que la somme des deux (soit l'énergie de polarisation) est minimale. Cette énergie est représentée par une fonction de potentiel en $1/r^3$ semblable à la loi de Coulomb et a donc une portée moindre que l'interaction électrostatique en $1/r$. En pratique, ces interactions ne sont prises en compte que pour des cas particuliers. En effet, il est souvent remarqué que les forces de polarisation contribuent de manière peu importante à l'énergie totale d'interaction.

II.3.1.3 Les énergies intermoléculaires – énergie non-liantes à courte portée

II.3.1.3.1 *Interaction de Van der Waals*

Les interactions électrostatiques et les énergies de polarisation à elles seules ne peuvent pas tenir compte de toutes les interactions non liantes du système. Un exemple évident est celui des atomes d'un gaz rare où tous les moments multipolaires et les charges ponctuelles sont nuls. Il est cependant clair qu'il y a des interactions entre les atomes, sinon comment peut-il apparaître sous forme liquide, solide, et montrer un écart du comportement

du gaz idéal ? Ces déviations du comportement d'un gaz idéal ont été quantifiées par Van der Waals au 19ème siècle.

Les interactions de Van der Waals sont la combinaison de deux termes : **un terme répulsif** traduisant le recouvrement des nuages électroniques de même polarité à courtes distances et un **terme attractif** dû aux forces dispersives qui apparaissent instantanément durant les fluctuations des nuages électroniques.

En effet, les forces répulsives sont les plus locales et les plus intenses, leur portée est très courte et elles délimitent une sphère quasi impénétrable autour du noyau des atomes. L'énergie de répulsion est une fonction rapidement croissante lorsque la distance r , séparant les deux atomes, diminue. Elle est assez bien représentée par une fonction exponentielle :

$$E_{rep}^{VdW}(r) = \lambda \exp(-ar) \quad (\text{II. 46})$$

Ou par une loi en $1/r$ du type :

$$E_{rep}^{VdW}(r) = \left(\frac{\sigma}{r}\right)^n \quad (\text{II. 47})$$

Avec une valeur de n pouvant aller de 9 à 16.

Par contre, les forces de dispersion sont plus difficiles à décrire, elles proviennent des interactions entre les composantes non permanentes (c'est-à-dire fluctuantes) des charges électroniques et interviennent même si aucune des molécules ne présente de dipôle ou de quadripôle permanent. Les expressions mathématiques obtenues sont assez lourdes, mais nous pouvons retenir que l'énergie de dispersion varie en $1/r^6$ pour les termes d'origine dipolaire, en $1/r^8$ pour les termes d'origine dipôle/quadripôle, et $1/r^{10}$ pour les interactions quadripôle/quadripôle, et ainsi de suite pour les interactions entre multipôles d'ordre supérieur. Cependant, de nombreux auteurs ont limité le calcul de cette énergie non seulement aux interactions à 2 corps, mais en plus uniquement entre dipôles instantanés. Ce qui permet d'exprimer l'énergie de dispersion par relation de forme :

$$E_{disp}^{VdW}(r) = -Cte. \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \quad (\text{II. 48})$$

La plus connue des fonctions de potentiel de type Van der Waals est la fonction de Lennard-Jones 12-6, dans laquelle les énergies de dispersion et de répulsion sont définies par une seule et même expression qui s'écrit pour les deux molécules, neutres et non polaires, i et j sous la forme :

$$E_{ij}^{vdW-LJ12-6} = E_{rep} + E_{disp} = \sum_i \sum_j 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (\text{II. 49})$$

où l'indice i représente les atomes de la première molécules et l'indice j ceux de la deuxième molécule. Cette équation contient deux paramètres ajustables : le diamètre de collision (σ_{ij}) qui est la distance minimale d'approche entre les deux atomes i et j pour laquelle l'énergie entre deux atomes est nulle et la profondeur du puits (ε_{ij}) qui représente le minimum de l'énergie potentielle, ce qui correspond à l'interaction la plus stable. La Figure III.6 donne la forme de ce potentiel en fonction de r .

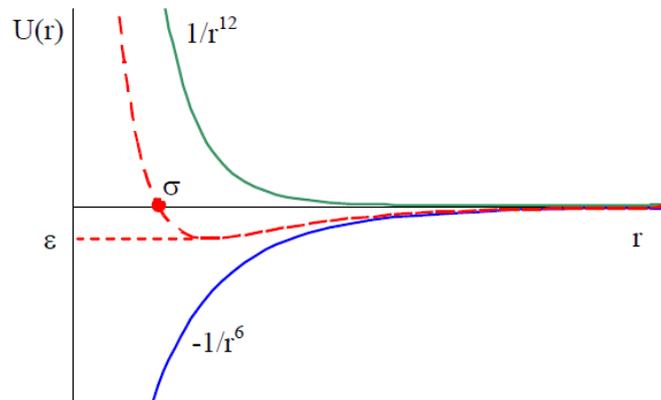


Figure II.6 : Potentiel de Lennard-Jones.

Le diamètre (σ_{ij}) et le paramètre énergétique (ε_{ij}) s'obtiennent à partir de ceux des corps purs par des règles de mélange classiques, dont celle de Lorentz-Berthelot, qui propose une loi de mélange quadratique pour le paramètre énergétique (règle de Berthelot) et une loi de mélange arithmétique pour le paramètre géométrique (loi de Lorentz), c'est à dire :

$$\sigma_{ij} = \frac{\sigma_{ii} + \sigma_{jj}}{2} \quad (\text{II. 50})$$

$$\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_{ii}\varepsilon_{jj}} \quad (\text{II.51})$$

Les paramètres (σ_{ii}) , (σ_{jj}) , (ε_{ii}) et (ε_{jj}) sont les paramètres énergétiques du potentiel Lennard-Jones d'interaction entre deux atomes de type identique. D'autres règles de mélanges plus complexes existent mais c'est la règle de Lorentz-Berthelot qui reste la plus utilisée, présentant l'avantage d'être simple et fournissant des résultats satisfaisants.

Ces règles de mélange simples mettent en évidence que l'étude d'un système multiconstituant comportant M centres de forces différents ne nécessite que la connaissance des $2M$ paramètres ε_n, σ_n correspondant et des éventuelles charges ponctuelles.

La différence est notable pour des systèmes multiconstituants avec l'approche thermodynamique de type équation d'état qui nécessite $M(M+1)/2$ paramètres d'interactions binaires pour simuler un système de M composés chimiques. Par ailleurs, contrairement aux paramètres d'interaction binaire, les paramètres ε_n, σ_n ne dépendent pas de la température et de la pression. Ceci se traduit effectivement par de remarquables capacités d'extrapolation de la simulation moléculaire dans une très large plage de conditions de température et de pression pour un système donné au delà de la zone pression - température pour laquelle on dispose des données expérimentales.

Enfin, notons ici que bien que le potentiel de Lennard-Jones soit le plus utiliser pour décrire les interaction de Van der Waals, vu sa simplicité et le peu de paramètres qu'il fait intervenir ; il existe plusieurs autres formulations dans lesquelles le terme en r^{-12} , traduisant la répulsion, est remplacé par un terme en exponentielle. Parmi les potentiels adoptant ce formalisme, on retrouve le potentiel de Buckingham, appelé aussi potentiel exp-6, où les énergies de dispersion-répulsion sont exprimées par l'équation suivante :

$$E_{exp-6}(r) = \begin{cases} \frac{\varepsilon}{1-6/\alpha} \left[\frac{6}{\alpha} \exp\left(\alpha \left[1 - \frac{r}{r_m}\right]\right) - \left(\frac{r_m}{r}\right)^6 \right] & \text{pour } r > r_{\max} \\ \infty & \text{pour } r < r_{\max} \end{cases} \quad (\text{II.52})$$

Le rayon de coupure r_{\max} représente la plus courte distance pour laquelle $dE_{exp-6}(r)/dr = 0$ obtenue par résolution itérative de l'équation (II.52).

Ce potentiel semble donner des résultats légèrement meilleurs à celui de Lennard-Jones ^{50,51} En effet, tout en étant utilisé avec un modèle *UA* (United atoms, voir plus loin), les déviations par rapport aux données expérimentales sont comparables à celle que présentent les

modèles AA (All Atoms, voir plus loin), tenant compte explicitement des atomes d'hydrogène ; mais il nécessite un nombre plus important de paramètres (les trois paramètres ϵ , α et r_m).

II.3.1.3.2 La liaison d'hydrogène

La liaison hydrogène est une interaction entre un hydrogène globalement déficient en électron et un atome de forte densité électronique portant un doublet d'électrons libres. Le modèle électrostatique, appliqué lorsque la distance intermoléculaire est grande, n'est pas suffisant pour décrire ces interactions particulières. A plus courte distance, les phénomènes de répulsion et de délocalisation électronique interviennent.

Plusieurs champs de force tiennent compte explicitement de la liaison d'hydrogène en ajoutant au terme de Lennard-Jones 12-6 un nouveau terme souvent décrit par une expression de la forme Lennard-Jones 12-10 entre l'atome d'hydrogène donneur et l'hétéro-atome accepteur.

$$E(r) = \frac{A}{r^{12}} - \frac{C}{r^{10}} \quad (\text{II. 53})$$

La majorité des champs de force considère que les liaisons hydrogènes sont implicitement décrites par le potentiel de Van der Waals Lennard-Jones 12-6 au travers des valeurs régressées des paramètres ϵ_{ii} , σ_{ii} .

III.3.1.4 Les différents champs de forces et leurs domaines d'application

Il est difficile de définir un champ de forces universel qui conviendrait aussi bien pour l'étude des petites molécules organiques que pour celle des grosses protéines en passant par les composés organométalliques. Plusieurs champs de forces ont donc été développés afin d'étudier ces différentes classes de molécules. Nous ne citerons ici que les plus connus :

III.3.1.4.1 Les champs de forces MM1, MM2, MM3, MM4 et MM⁺

Les champs de forces MM1⁵², MM2⁵³, MM3^{54,55,56}, MM4^{57,58} et MM⁺ de Allinger et collaborateurs. Ce sont des champs de forces beaucoup plus généraux qui utilisent une fonction énergie potentielle très différente des trois champs de forces ci-dessous. Par exemple, le champ de forces MM3 contient des termes d'interaction additionnels⁵⁴ (liaison-angle, liaison-torsion, angle-angle) comparé aux champs de forces usuels. Ces champs de forces sont

utilisés (typiques ou modifiés) par les logiciels : Macromodel, PC-Modèle, MacMimic, Chem-3D, Hyperchem.

Le champ de force MM2

Ce champ de force pour la mécanique moléculaire a été développé par Allinger dès 1976 et c'est le plus utilisé par la communauté des chimistes organiciens. Mais ses versions améliorées MM3 (1989)⁵⁴ et MM4 (1996)⁵⁸ lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes. Pour traiter des molécules aromatiques avec des électrons p, la variante MMP2 a été développée. Le programme présente la particularité de traiter séparément les systèmes à électrons p et les systèmes à électrons s. Deux calculs séparés sont effectués: l'un sur le système p par la méthode SCF ("Self-Consistent Field") faisant appel à la théorie quantique, l'autre sur le système s par la mécanique moléculaire. Avec le calcul SCF, on considère que l'aspect stérique des systèmes aromatiques en leur attribuant des paramètres qui leur imposent de garder leur planéité due à la délocalisation des électrons p. L'énergie minimisée est donc la somme de ces deux énergies.

II.3.1.4.2 Le champ de force AMBER^{59,60}

("Assisted Method Building and Energy Refinement") AMBER est un logiciel de mécanique moléculaire le plus connu, et l'un des plus utilisé. Mis au point par le groupe de Peter Kollmann, puis de David Case. Il utilise les coordonnées cartésiennes des atomes de la molécule et permet d'effectuer des calculs aussi bien sur des protéines que sur des acides nucléiques. Les paramètres (résultats de calculs *ab initio* sur des molécules modèles) sont regroupés dans une bibliothèque utilisable par le programme. Ce logiciel fonctionne par modules. Le champ de force AMBER possède deux modes:

- 1) **United Atoms:** Ne considère pas les hydrogènes non-polaires (CH, CH₂, CH₃) mais seulement les ponts hydrogène avec les hétéroatomes.
- 2) **All Atoms:** Paramétrisation détaillée pour les acides aminés et les acides nucléiques incluant les charges. Tous les atomes sont alors pris en compte.

II.3.1.4.3 Le champ de forces CHARMM^{61,62}

(Chemistry at HARvard using Molecular Mechanics), développés par Karplus et collaborateurs, est lui aussi principalement utilisé pour les systèmes biologiques. Sa fonction énergie potentielle est quasi identique à celle du champ de forces AMBER.

II.3.1.4.4 *Le champ de forces OPLS* ^{63,64}

(Optimized Potential for Liquid Simulation), est développé par le groupe de Jørgensen. Basé sur certains paramètres de AMBER, il est plutôt utilisé pour les protéines ainsi que pour certaines classes de molécules organiques. Ce champ de forces est de type « united-atom » c.-à-d. que les atomes d'hydrogènes sont inclus dans l'atome qui les portent, par exemple un type d'atome représentera un $-CH_3$.

II.3.1.4.5 *Le champ de forces MMFF94* :

(Merck Molecular Force Field). Champ de forces spécialisé dans le traitement des petites molécules organiques.

II.3.1.5 **Analyse NBO (Natural Bond Orbitals)**

Les propriétés physico-chimiques d'un système sont définies par les électrons des atomes, et plus généralement par la densité électronique du système. C'est pourquoi il existe plusieurs outils permettant de naviguer dans cette densité pour extraire les différentes interactions présentes entre les atomes. Du découpage de la densité, nous pouvons retrouver les charges électroniques des atomes et déterminer les caractéristiques d'une interaction entre deux atomes.

L'idée originale de la NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis⁶⁵. Ainsi la densité est décrite par un schéma de partition de l'espace fonctionnel associé à la fonction d'onde permettant de décrire la structure électronique de la molécules à l'aide du formalisme simple proposé par Lewis :

- doublets d'électrons de cœur (CR)
- doublets non liant dans la couche de valence (LP)
- doublets de liaison résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons situés dans des orbitales hybrides (BD).

L'information sur laquelle se fait la partition est contenue dans la fonction d'onde moléculaire et par conséquent des écarts à l'idéalité de la structure de Lewis sont attendus et devront pouvoir être décrits par la méthode NBO.

L'analyse NBO consiste à transformer les N orbitales atomiques en N Natural Atomic Orbitals, puis à combiner les NAO en NHO (Natural Hybrid Orbitals) de façon à décrire

l'implication des atomes dans la densité électronique de la molécule. Enfin, les NHO donnent les NBO en se recouvrant. Orbitales moléculaires ou NBO forment chacune un ensemble d'orbitales solution de l'équation de Schrödinger.

Une différence essentielle est que les orbitales moléculaires possède 0, 1 ou 2 électrons tandis que les NBO peuvent posséder un degré d'occupation fractionnel entre 0 et 2 inclus. Les NBO fractionnelles décrivent généralement des orbitales anti-liantes responsables des phénomènes de « donneur π », de conjugaison, ... Cette similarité avec les raisonnements chimiques (liaisons covalentes, π , conjugaison, donneur, accepteur) sont à l'origine de la popularité grandissante des orbitales NBO. Elles sont calculées notamment par le logiciel GAUSSIAN. Les charges NBO sont très peu sensibles à la base d'orbitale atomique utilisée, ce qui en fait une analyse alléchante pour comparer des travaux effectués avec des logiciels différents et des bases différentes. Enfin, les valeurs de charges ponctuelles varient énormément d'une méthode d'analyse à l'autre. Toutes sont des représentations approximatives de la densité électronique. Par conséquent, le choix d'une méthode est impossible *à priori*. D'autres critères doivent être utilisés ; reproduction d'une grandeur mesurable expérimentalement comme le moment dipolaire ou bonne prédiction de propriétés thermodynamiques par simulation moléculaire.

La construction des NBO permet de déterminer une énergie E_{Lewis} de la fonction d'onde. La différence entre E et E_{Lewis} permet d'évaluer la qualité du schéma de Lewis proposé. Une analyse perturbatrice des interactions « donneuses-acceptrices », appelée analyse perturbatrice au second-ordre est effectuée entre les NBO occupées (donneuses) type de Lewis et les NBO inoccupées (acceptrices), non-Lewis . Elle traduit l'interaction « donneuse-acceptrice ». Elle mesure le transfert d'énergie engendré par la combinaison d'une NBO (i) occupée (donneuse) et une NBO (j) vacante (acceptrice).

L'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j , est explicitement estimée par l'équation suivante :

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (\text{II. 53})$$

où q_i est l'occupation de l'orbitale donneuse, $F(i, j)$ est l'opérateur de Fock et ϵ_i, ϵ_j sont les énergies des orbitales NBO.

II.4 Les méthodes hybrides QM/MM

Les deux méthodologies MQ et MM ont leurs points forts et leurs points faibles. Les méthodes hybrides essaient de tirer avantage des deux méthodes: le pouvoir de la MQ à modéliser des réactions chimiques ou d'autres processus de transfert d'électrons, et l'applicabilité de la MM aux grands systèmes moléculaires, comprenant même des molécules de solvant. Le système modélisé (par exemple une enzyme) est alors divisé en deux parties: la partie MQ, où la réaction chimique se déroule, et la partie MM, contenant le reste de la protéine et le solvant environnant. Ces méthodes sont appelées méthodes « hybrides QM/MM »⁶⁶ (Quantum Mechanics/Molecular Mechanics) toutes les approches combinant mécanique quantique et moléculaire, combinaison qui pourra se faire de différentes manières.

Lorsque cette partition correspond à un système solvant-soluté le couplage entre la partie QM et MM, que nous noterons QM:MM, est relativement simple car les deux sous-systèmes sont bien définis et interagissent exclusivement par des interactions non-liées (électrostatique et VdW). Cependant, lorsque l'on veut étudier des systèmes macromoléculaires, une attention toute spéciale est exigée car la jonction entre les deux parties s'effectue par l'intermédiaire d'une liaison covalente, nous noterons ce couplage QM/MM. Plusieurs traitements de la frontière QM/MM ont été envisagés afin de décrire proprement cette situation.

Le principe de cette méthode tire parti du fait que les processus chimiques au sein d'une molécule ne concernent généralement qu'un petit nombre d'atomes. Cette assertion permet de mener l'étude de la réactivité d'un système en modélisant son centre actif par une molécule modèle mais le reste du système bien que peu ou pas touche a un effet sur le centre réactif non nul. L'idée de ces méthodes est donc de traiter le centre réactif par la mécanique quantique et le reste de la molécule par le biais de la mécanique classique.

Enfin, il est important de préciser qu'on peut utiliser ces méthodes hybrides dans le cas où la partie classique sert à décrire un solvant, dans lequel est placé un soluté quantique, approche qui ne nécessite pas de couper de liaison chimique.

II.4.1 Energie QM/MM

On définit l'énergie totale E d'un système QM/MM (ou QM:MM) comme la somme des énergies de la partie QM, E^{QM} , de la partie MM, E^{MM} , et de l'énergie d'interaction entre les deux parties $E^{QM/MM}$

$$\begin{aligned}
 E &= E^{QM} + E^{MM} + E^{QM/MM} \\
 &= E_{elec}^{QM} + E_{nuc}^{QM} + E^{MM} + E_{elec}^{QM/MM} + E_{nuc}^{QM/MM} + E_{wdw}^{QM/MM}
 \end{aligned} \tag{II.54}$$

$E^{QM/MM}$ est définie par la relation :

$$E^{QM/MM} = \langle \psi | - \sum_i^n \sum_{B \in MM} \frac{q_B}{|R_B - r_i|} | \psi \rangle + V_{nuc}^{QM/MM} + V_{vdw}^{QM/MM} \tag{II.55}$$

où le premier terme revient à calculer l'interaction électrostatique au niveau EE. L'énergie électronique de la partie quantique E_{elec}^{QM} est donnée par la relation (II.56). Cette expression diffère selon les méthodes utilisées pour traiter les problèmes de la coupure d'une liaison covalente dans le cas d'un couplage QM/MM.

$$E = \sum_{\mu\nu}^N P_{\mu\nu}^T H_{\mu\nu} + \frac{1}{2} \sum_{\mu\nu\lambda\sigma}^N P_{\mu\nu}^T P_{\mu\sigma}^T G_{\mu\nu\lambda\sigma} \tag{II.56}$$

Où on définit alors, en formalisme restreint, l'élément de la matrice densité totale du système $P_{\mu\nu}^T$ par :

$$P_{\mu\nu}^T = 2 \sum_i^n C_{\mu i} C_{\nu i} \tag{II.57}$$

Et :

$$G_{\mu\nu} = \sum_{\lambda\sigma}^N P_{\lambda\sigma}^T \left[(\mu\nu|\lambda\sigma) - \frac{1}{2}(\mu\sigma|\lambda\nu) \right] \tag{II.58}$$

$$G_{\mu\nu} = (\mu\nu|\lambda\sigma) - \frac{1}{2}(\mu\sigma|\lambda\nu) \tag{II.58}$$

II.4.2 Approches à interaction directe

Dans cette catégorie, on peut regrouper toutes les méthodes dans lesquelles l'interaction entre parties quantiques et classiques se fait directement, c'est à dire où les charges classiques sont ressenties par la partie quantique en étant intégrées dans l'Hamiltonien de cœur. La principale différence entre ces méthodes est la façon de traiter la

coupure de certaines liaisons lors de la partition QM/MM. En effet, la coupure d'une ou plusieurs liaisons pour créer le sous-système quantique en ferait une espèce radicalaire dont les propriétés ne sont pas celles de ce sous-système au sein de la molécule. Les solutions proposées pour résoudre ce problème de "liaison pendante" sont assez diverses, et on peut grossièrement former deux groupes : dans le premier, la liaison est simplement complétée en ajoutant un atome monovalent tandis que dans le second, les modifications portent sur la liaison elle-même.

Lorsqu'on choisit d'ajouter un atome, la première approche, assez simple dans son concept, consiste à saturer la liaison coupée par un atome d'hydrogène. Cette méthode, appelée "**link atom**"⁶⁷, pose cependant plusieurs problèmes conceptuels, le premier étant l'augmentation du nombre de degrés de libertés du système. En effet, au système total sont ajoutés autant d'atomes d'hydrogène que de liaisons coupées, ce qui change la dimension de l'hypersurface de potentiel. Le problème du positionnement des atomes de liaison se pose, à savoir s'il doit ou non rester dans l'alignement de la liaison coupée mais aussi si la liaison formée entre l'atome à la frontière et l'hydrogène doit être relaxée, fixe ou encore proportionnelle à la longueur de celle qu'elle remplace. Se pose ensuite la question des interactions de l'atome de liaison avec son environnement, en effet, si celles-ci sont comptées, elles n'ont pas de sens physique mais si elles ne le sont pas, il est possible de perdre certaines informations, comme la polarisation induite par l'environnement.

Enfin, l'inconvénient majeur est que du point de vue électronique puisque la liaison créée ne représente pas forcément bien celle qu'elle est sensée décrire. Le remplacement d'un atome lourd (carbone, oxygène....) par un hydrogène changera les caractéristiques de la liaison comme sa polarité par exemple.

Afin de faire face à ces défauts, on peut citer, entre autres, le remplacement de l'atome frontière par un pseudo-halogène⁶⁸ ou par un groupement atomique fantôme⁶⁹, qui permet, en particulier, d'ajuster la polarité de la liaison.

De même, Antes et Thiel proposent la méthode "Adjusted Connection atoms"⁷⁰ où l'atome de liaison est un atome standard pour le niveau classique et reçoit des paramètres spécifiques d'interaction avec les autres atomes de la partie quantique. Cette approche a été développée dans le cadre des méthodes semi-empiriques et a pour avantage, par rapport au link atom d'apporter une certaine flexibilité grâce aux paramètres mais aussi de ne pas ajouter de degrés de liberté supplémentaires puisque l'atome de connexion est l'atome frontière classique. Dans le concept de "pseudo-liaison" de Zhang et al.^{71,72}, pour une liaison frontière entre deux atomes X et Y (X appartenant au sous-système quantique et Y à la partie

classique), l'atome Y est remplacé par un atome Y_{ps} avec une couche de valence complète dont on a supprimé un électron. On ajoute alors à cet atome un pseudo-potentiel effectif de cœur pour que la liaison $X-Y_{ps}$ reproduise la liaison $X-Y$ initiale.

Dilabo, Hurley et Christiansen proposent quant à eux de remplacer l'atome de liaison par un pseudo-potentiel qu'ils appellent QCP (Quantum Capping Potential)⁷³, qui ne demande que très peu de modifications du programme et permet d'améliorer la représentation de la liaison coupée au niveau quantique.

Swart propose de son côté la méthode "AddRemove"⁷⁴, dans laquelle la position de l'atome de liaison dépend de celle de l'atome classique lié à la frontière coupée, permettant ainsi de supprimer les degrés de liberté supplémentaires introduits. De plus l'introduction de cet atome est corrigée en retirant l'interaction que celui-ci aurait avec le sous-système quantique s'il était classique.

On peut enfin citer l'approche de Das et al.⁷⁵ dite "double link atom" et pour laquelle un atome de liaison est aussi ajouté à la sous-partie classique, pour supprimer la polarité non physique induite par la coupure. L'approche QM/MM peut aussi se faire d'une façon différente que nous avons choisie de décrire séparément. Il s'agit de l'approche de type **ONIOM**.

II.4.3 La méthode ONIOM

La méthode ONIOM (OM:OM:MM Our-N-layered Integrated Molecular Orbital and Molecular Mechanics) est un peu à part, développée par Morokuma et collaborateurs [199, 200]], elle désigne une approche générale permettant d'effectuer des calculs utilisant plusieurs « couches » (trois au maximum dans le cas des implantations standards), correspondant aux diverses parties du système, à différents niveaux de théories, que ce soit *ab initio*, semi-empirique ou bien encore en mécanique moléculaire. C'est une méthode d'extrapolation qui réalise séparément des calculs quantiques (haut niveau de calcul, HN) et de mécanique moléculaire (bas niveau, BN). Le principe du LA est utilisé dans le cas d'une coupure selon une liaison covalente.

Le principe de base consiste à définir un système modèle nécessitant d'être traité à un haut niveau de théorie (HN) d'énergie $E_{\text{modèle}}^{HN}$ à l'intérieur du système global (dit **système réel**). Ce système réel est traité au bas niveau de théorie (BN), d'énergie $E_{\text{réel}}^{BN}$, tandis que le système modèle est traité à la fois au HN ($E_{\text{modèle}}^{HN}$) et au BN ($E_{\text{modèle}}^{BN}$) de théorie. La correction due au reste du système sur le système modèle est alors estimée par la différence

d'énergie entre le système réel au BN et le système modèle au BN ($E_{réel}^{BN} - E_{modèle}^{BN}$). L'énergie totale E^{ONIOM} du système réel est alors définie par :

$$E^{ONIOM} = E_{modèle}^{HN} + E_{réel}^{BN} - E_{modèle}^{BN} \quad (II.60)$$

Cette approche est très générale et permet d'utiliser n'importe quel type de niveau de théorie. Cependant, la correction est calculée au bas niveau de théorie.

Il est aussi intéressant de penser que l'on peut étendre l'approche ONIOM à un nombre plus important de couches : d'abord une région traitée au niveau MM pour décrire les effets stériques et électroniques de la partie externe du système, puis un niveau de calcul intermédiaire décrivant les effets électroniques des groupes fonctionnels ou des ligands proches du centre actif, et enfin une méthode précise pour rendre compte de la corrélation électronique sur le centre actif qui est la région la plus importante du système.

ONIOM étend ce concept à n couches, les calculs avec $n = 2; 3$ étant en pratique les plus répandus. Le principe des calculs ONIOM a donné naissance aux méthodes à deux couches IMOMO (QM/QM ou QM:QM) et IMOMM (QM/MM ou QM:MM)^{76,77} ou bien encore celles à trois couches combinant les deux approches (QM/QM/MM ou QM/QM:MM par exemple). (Fig. II.7). Les méthodes ONIOM3 (B3LYP:HF:MM3) et ONIOM3(CCSD(T):MP2:MM3) ont été employées par Svensson et al. pour décrire l'addition oxydante du dihydrogène sur Pt(P(tBu)₃)₂⁷⁸.

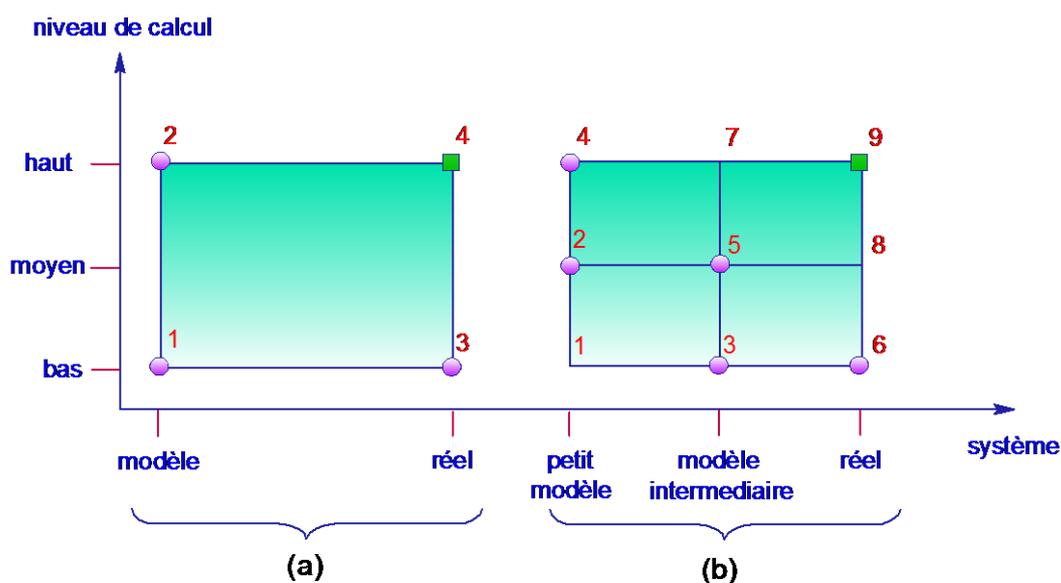


Figure II.7 Représentation schématique de la méthode ONIOM à deux et trois couches. (a) Deux couches : $E_{ONIOM2} = E_3 - E_1 + E_2$; (b) trois couches : $E_{ONIOM3} = E_6 - E_3 + E_5 - E_2 + E_4$.

Enfin, nous ferons noter qu'il existe une version EE des méthodes IMOMM versifiant la dentition suivante :

Optimisations de géométrie.

Une fois l'énergie ONIOM définie, les dérivées premières de l'énergie sont faciles à obtenir s'il n'existe aucune liaison entre les diverses couches. Les atomes du système modèle ont les mêmes coordonnées que les atomes correspondants du système réel, même au cours d'une optimisation de géométrie :

$$\frac{\partial E_{ONIOM_2}(S)}{\partial r} = \frac{\partial E_{BN}(S)}{\partial r} - \frac{\partial E_{BN}(I)}{\partial r} + \frac{\partial E_{HN}(I)}{\partial r} \quad (\text{II.61})$$

avec r le 3N-vecteur position des atomes du système.

Si l'on utilise des atomes de liaison qui n'existent pas dans le système réel pour saturer le système modèle le problème de leurs positions se pose. Dans la méthode ONIOM, un atome de liaison est connecté à la couche HN (couche traitée au haut niveau de calcul) avec les mêmes valeurs d'angles et d'angles dièdres que l'atome hôte de l'atome de liaison.

On note LAH ces atomes de la couche HN remplacées par les atomes de liaison dans le système modèle. Il reste à déterminer les distances de liaison entre les atomes de liaison et les atomes de la couche HN. On utilise la matrice jacobienne J qui correspond à la conversion du system de coordonnées du système modèle en celui du système riel. Les dérivées premières de l'énergie ONIOM sont alors.

$$\frac{\partial E_{ONIOM_2}(S)}{\partial r} = \frac{\partial E_{BN}(S)}{\partial r} - \frac{\partial E_{BN}(I)}{\partial r} J + \frac{\partial E_{HN}(I)}{\partial r} J \quad (\text{II.62})$$

Valeur de test, (S-value test)

Une des questions difficiles dans l'utilisation de ONIOM est le choix des différentes couches et des niveaux de calcul à appliquer. La première chose est de décider du haut niveau de calcul. En effet, le calcul du système réel à ce niveau est le but à atteindre. Il existe deux cas où les résultats ONIOM convergent vers les résultats cibles. Le premier cas est lorsque la méthode BN est proche de la méthode HN. Le deuxième cas est lorsque la taille du système modèle (I) approche celle du système réel (S). Il y a donc deux possibilités à envisager pour améliorer un calcul ONIOM. Une approche systématique pour trouver une combinaison ONIOM correcte est concevable grâce à la valeur de test. Prenons une énergie relative ΔE ,

telle qu'une énergie de dissociation ou d'interaction. La valeur de test pour un certain niveau de calcul est définie comme la différence de ΔE entre les systèmes réel et modèle :

$$\Delta S_{niveau} = \Delta E_{niveau}(S) - \Delta E_{niveau}(I) \quad (\text{II. 63})$$

En utilisant ΔS , on peut écrire l'erreur ΔD de l'extrapolation ONIOM, ΔE_{ONIOM2} , par rapport au calcul-cible $\Delta E_{HN}(S)$.

$$\begin{aligned} \Delta D &= \Delta E_{HN}(S) - \Delta E_{ONIOM2} \\ &= [\Delta E_{HN}(S) - \Delta E_{HN}(I)] - [\Delta E_{BN}(S) - \Delta E_{BN}(I)] \quad (\text{II.64}) \\ &= \Delta S_{HN} - \Delta S_{BN} \end{aligned}$$

En pratique, on cherche à reproduire les résultats des calculs cibles pour une série de composés. Obtenir $\Delta E_{HN}(S)$ exige le calcul au haut niveau de calcul sur le système réel, c'est-à-dire, le calcul couteux que l'on veut éviter grâce à ONIOM. L'idée est en fait de calculer les valeurs ΔS à différents niveaux y compris au haut niveau de calcul, mais seulement sur une série test de plus petits composés que le système envisagé. Les valeurs ΔS_{HN} pour ce jeu de composés sont comparées à des valeurs de ΔS correspondant à des potentiels bas niveaux de calcul. La méthode la plus proche de la valeur ΔS_{cible} donnera les résultats ONIOM les plus précis. On peut donc calibrer la méthode ONIOM sur un jeu de molécules plus petites que la molécule d'intérêt.

Tout l'intérêt de cette méthode réside dans le choix du découpage entre partie haute et partie basse et des niveaux de théories. Le but étant que le temps nécessaire pour effectuer les trois calculs ONIOM soit inférieur à celui qu'il faudrait pour calculer le système *réel* en *haut* niveau de théorie. L'utilisation de cette méthode permet de travailler sur des systèmes plus importants, limitant ainsi les effets de taille ou de bords, mais tout en contrôlant le temps de calcul.

II.5 Minimisation de l'énergie

La stabilité de la structure tridimensionnelle d'une molécule est déterminée par les interactions intramoléculaires et les interactions avec le milieu extérieur (solvant). La recherche des conformations stables d'une molécule consiste à déterminer les minimas de l'énergie globale d'interaction. Cette énergie peut être calculée par des méthodes quantiques

ou semi-empiriques généralement longues et onéreuses. Pour faciliter les calculs, on considère généralement que le terme variable de cette énergie dépend de la construction de la molécule et de l'arrangement de ses atomes: c'est le principe des méthodes empiriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire).

La fonction d'énergie totale présente de nombreux minimum et maximum. Il n'existe pas de méthode mathématique générale qui permette de trouver le minimum global (c'est-à-dire le plus bas) de cette fonction. On emploie donc des méthodes d'analyse numérique qui permettent de trouver des minima locaux (fig.II.8).

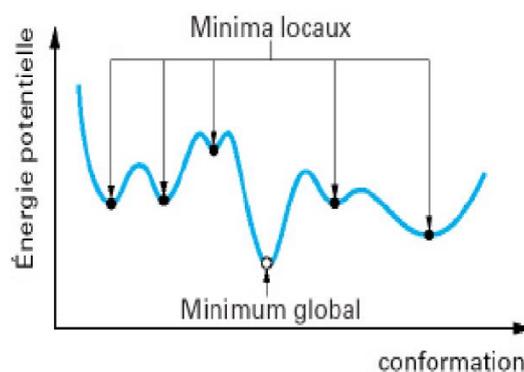


Figure II.8 : méthode de la minimisation numérique de la fonction d'énergie totale.

Dans la plupart de ces méthodes, il n'est pas tenu compte des interactions avec le solvant, mais uniquement des interactions entre les atomes constitutifs de la molécule⁷⁹.

Pour une molécule comprenant N atomes, la fonction à minimiser comprend donc $3N$ variables. Une telle fonction comprend en général un minimum global et des minimisants locaux. A partir de la géométrie initiale, on recherche le jeu de coordonnées cartésiennes qui réduit à son minimum la somme de toutes les contributions énergétiques.

La mécanique moléculaire a pour but de trouver le minimum de la fonction énergie $E(x)$ décrite au dessus (x : vecteur des coordonnées du système par rapport auxquelles est définie l'énergie). Pour avoir un minimum global de l'énergie, il serait nécessaire de parcourir tout l'espace des variables indépendantes, ce qui est impossible vu leur nombre. Toutes les méthodes de minimisation ne permettent de trouver que des minimums locaux et la surface d'énergie pour un tel nombre de variables sont très accidentés. Les structures trouvées par minimisation d'énergie sont donc toujours relativement proches de la structure de départ. Cette technique consiste, à partir d'un ensemble de coordonnées initiales (conformation), à déterminer quelles sont les coordonnées qui correspondent à l'état d'énergie minimale; en principe, il suffit de prendre la dérivée première de l'énergie stérique par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule et de trouver l'endroit sur l'hypersurface énergétique où, pour

chaque coordonnée r_i , $(dE/dr_i)=0$. Les procédures pour atteindre ce but sont de deux types : les unes utilisent uniquement la pente de la surface (dérivée première), les autres , utilisent à la fois cette pente et la courbure de la surface (les dérivées première et seconde). Presque toutes les méthodes de minimisation ont au moins un point en commun : on commence à un endroit donné de l'hypersurface et on descend vers le minimum le plus proche sans savoir si ce minimum est local ou absolu. On doit donc présenter à l'ordinateur plusieurs conformations de départ, sous forme de coordonnées internes, en s'inspirant de modèles moléculaires^{80,81}. Les minimaux locaux sont inévitables car les longueurs de liaisons et les angles de valence sont rapidement optimisés au stade initial de la minimisation ; mais quand ces derniers ont atteint leurs valeurs d'équilibre, d'autres mouvements torsionnels sont inhibés puisque pour réduire d'avantage l'énergie totale du système il faut pouvoir déplacer plusieurs atomes⁸². La fonction d'énergie totale présente de nombreux minimas et maximas. Il n'existe pas de méthode mathématique générale qui permette de trouver le minimum global (c'est-à-dire le plus bas) de cette fonction. On emploie donc des méthodes d'analyse numérique qui permettent de trouver des minimaux locaux. Les procédures pour atteindre ce but sont de deux types de méthodes ; celles qui utilisent uniquement la pente de la surface (dérivée première), et les autres qui utilisent à la fois cette pente et la courbure de la surface (les dérivées première et seconde). Parmi ces méthodes, on cite :

II.5.1 La méthode de la plus grande pente "steepest descent" :

Le premier programme de minimisation pouvant effectuer une optimisation de géométrie est due à Wiberg⁸³ et utilise la méthode de la plus grande pente (steepest descent). Après avoir calculé l'énergie correspondant à une géométrie initiale, on déplace chaque atome individuellement selon ses trois coordonnées cartésiennes et l'on recalcule l'énergie après chaque déplacement.

Ceci revient à calculer la dérivée première uniquement. Ensuite on déplace tous les atomes sur une distance qui dépend de (dE/dr_i) , et ainsi de suite. Cet algorithme suivra donc la direction imposée par les forces interatomiques dominantes.

Cette méthode marche bien lorsque le gradient est grand et possède une faible convergence car ce dernier devient vite faible à l'approche du minimum⁸⁴

II.5.2 La méthode du gradient conjugué de Fletcher-Reeves

Appelée aussi méthode de Fletcher-Reeves. Cette méthode, fondée sur le même principe que la précédente (direction opposée au gradient d'énergie), prend également en compte les étapes précédentes, afin de déterminer plus finement la direction et le pas. Pour une surface d'énergie quadratique, fonction de $3N$ variables, cette méthode converge en $3N$ pas⁸⁵. Elle conserve une bonne efficacité, mais est plus coûteuse en temps de calcul (un facteur 2 par rapport à "steepest-descent"). Le pas est ajusté à chaque cycle pour obtenir la meilleure diminution d'énergie. L'intérêt de cet algorithme est d'éviter un comportement oscillatoire autour du minimum et d'accélérer la convergence. Il se révèle cependant moins efficace ou même inutilisable (pas de convergence) pour des structures qui présentent beaucoup de mauvais contacts, telles que les structures moyennées sur la trajectoire d'une dynamique moléculaire.

II.5.3 La méthode de Newton Raphson

La méthode de Newton Raphson évalue les dérivées secondes de l'énergie moléculaire par rapport aux paramètres géométriques et converge donc plus rapidement. Cette méthode est basée sur le calcul de gradient de la fonction énergétique par rapport aux coordonnées géométriques afin de déterminer dans quelle direction modifier les coordonnées de chaque atome de la structure pour minimiser l'énergie. La distance au minimum énergétique le plus proche, dans cette direction, est alors déterminée à partir des dérivées secondes de la fonction énergétique. La programmation de cette procédure est nettement plus difficile que celle des méthodes des dérivées premières seules, mais le gain en temps de calcul et en précision est si important que presque tous les programmes de mécanique moléculaire l'ont adoptée. L'inconvénient majeur de cette méthode à matrice complète, à savoir le temps nécessaire à l'inversion de la matrice et la quantité d'informations qu'il faut mettre en mémoire. Son application est donc réservée aux petits systèmes (maximum quelques centaines d'atomes), et dans la phase finale de minimisation⁸².

II.5.4 La méthode du recuit simulé

Les méthodes que nous venons de décrire ont la particularité de faire décroître à chaque pas la fonction F ; ces méthodes ne peuvent donc pas échapper au minimum local proche de la structure de départ, et ont par conséquent, un rayon de convergence toujours restreint. La méthode de *recuit simulé* "**anneal**", développée par Kirkpatrick⁸⁶ (1983),

autorise la fonction F à augmenter momentanément afin de franchir des barrières d'énergie pour retomber dans un minimum plus profond.

Le franchissement de ces barrières permet d'aller au-delà des minima locaux au voisinage de la structure initiale pour explorer de façon plus extensive l'espace conformationnel accessible, afin de découvrir des minima plus profonds et plus éloignés de la structure initiale que les minima locaux.

II.5.5 La Méthode de simplexe

Elle se limite à un calcul direct de l'énergie, à observer si elle augmente ou diminue. Elle fonctionne bien si on a 20 variables ou moins. Elle consiste en essais successifs représentant une triangulation de l'hypersurface; c'est-à-dire qu'on examine le sens et l'amplitude des vibrations de la fonction dans différentes directions pour suivre celles qui mènent vers un minimum. Néanmoins, il devient nécessaire de disposer d'une procédure qui part d'une structure approchée et déplace les atomes vers leurs coordonnées optimales d'une façon moins aléatoire⁸⁷.

II.6 Les méthodes de solvation

II.6.1 La méthode du « continuum solvation »

La possibilité d'intégrer les effets dus au solvant pour le calcul des différentes propriétés des systèmes chimiques reste un challenge dans la chimie quantique, car cela implique l'intervention de la mécanique statistique et donc, l'ajout de difficultés d'ordre supérieur. La majorité des réactions chimiques et biologiques ont cependant eu lieu en solution, et le désir du chimiste théorique est donc celui de pouvoir posséder et utiliser des modèles permettant de tenir compte des effets dus au solvant.

Tomasi et Persico^{88,89,90} ont proposé de diviser les différentes approches possibles du traitement des effets de solvant en quatre catégories :

- Equation d'état virielle, fonctions de corrélation
- Simulation de type Monte Carlo ou de dynamique moléculaire
- Traitements de type continuum
- Traitements moléculaires

La partie de théorie présentée ci-après ne se veut être qu'une introduction des différentes méthodes de solvation ; pour plus de détails, l'excellent article de Tomasi et Persico⁹⁰ les passe en revue, tout en présentant les éléments mathématiques absents ici.

L'idée de modéliser les interactions électrostatiques dues au solvant en plaçant le soluté dans une cavité de taille définie date des travaux de Kirkwood⁹¹ et Onsager sur les effets de solvation sur les molécules polaires⁹². A partir de l'équation de Laplace (ou de Poisson), et sous certaines conditions limites, plusieurs modèles ont été par la suite proposés⁸⁸⁻⁹⁶. Dans cette approche, le soluté, traité de manière quantique, est placé dans une cavité entourée de molécules de solvant considérées comme un continuum. Ce modèle de continuum simple est le « modèle de la cavité d'Onsager », souvent dénommé « modèle SCRF », pour « Self-Consistent Reaction Field ».

Les modèles de type « continuum » impliquent toutes sortes de formes de cavité contenant le soluté, et le solvant se trouvant en-dehors est traité comme un milieu continu, caractérisé par quelques-unes seulement de ses propriétés comme sa constante diélectrique, par exemple. Le champ électrique produit par les particules chargées comprenant le soluté interagit alors avec ce milieu, produisant une polarisation, ce qui se reflète sur les fonctions d'onde du soluté.

La cavité représente la portion de l'espace où la densité de solvant est nulle et où le soluté prend place. Il est bien connu que la réponse d'un milieu diélectrique continu à toute distribution de charge consiste en une distribution de charge de surface à l'interface entre les deux. Le problème, non trivial, consiste dès lors à calculer cette charge de surface ; la partie la plus difficile étant de résoudre l'équation de Poisson avec une telle condition de manière analytique simple.

$$4\pi\sigma(r) = (\epsilon - 1) \cdot n(r) \cdot E^-(r) \quad \text{II.65}$$

$n(r)$ est le vecteur normal de la surface en un point r et $E^-(r)$ est le champ électrique total à l'intérieur de la surface en ce point. Les charges d'écran devant se calculer de manière itérative (elles viennent s'ajouter aux cycles SCF de la molécule isolée), les méthodes incluant les effets de solvation requièrent donc des temps de calculs plus longs.

L'approche la plus simple utilise des séries de Taylor pour représenter l'expansion classique multipolaire de la structure électronique. Cette expansion est tronquée au terme dipolaire et seules les interactions des charges atomiques et des dipôles avec le milieu sont donc prises en compte. L'approche SCRF utilise une cavité idéale (sphérique ou ellipsoïdale)

qui permet une solution analytique pour le calcul de l'énergie d'interaction entre le multipôle du soluté et celui du continuum. Ces simplifications conduisent à des problèmes de précision, et cette méthode est très sensible au choix du rayon de la cavité, mais pas tant à la constante diélectrique (pour les solvants particulièrement polaires).

Ce modèle est implémenté en standard dans les programmes comme « GAMESS » ou le « GAUSSIAN » de la manière la plus simple possible :

- utilisation d'une cavité sphérique
- le potentiel électrostatique du soluté est représenté par sa charge (dans le cas d'un ion) ou par le moment dipolaire

L'interaction électrostatique du soluté ne peut être résumée en ces deux termes uniquement. Au final, la restriction de la cavité sphérique n'est donc pas représentative de la véritable forme du solvant, et seul dans les cas spéciaux de molécules particulièrement sphériques, le modèle SCRF peut se montrer suffisant.

Récemment, une approche de type continuum utilisant une généralisation du formalisme de Born pour l'interaction entre les charges atomiques partielles et le milieu diélectrique a été proposée⁹⁷. Dans le principe, les monopoles centrés sur les atomes génèrent tous les multipôles requis pour représenter la distribution électronique.

Une méthode plus sophistiquée encore, dénommée « Polarizable Continuum Model » (PCM) a été développée par Tomasi et ses collaborateurs⁸⁸ ; celle-ci permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en une sorte de mosaïque constituée de petits polygones sphériques. L'interaction électrostatique entre le soluté et le solvant est dans ce cas décrit par un ensemble de charges ponctuelles polarisables, placées au centre de chaque petit "morceau" (tessera). Ce modèle est donc beaucoup plus versatile en termes de description réaliste de la cavité et plus précis en ce qui concerne l'énergie due à l'interaction électrique entre le soluté et le milieu environnant.

La méthode PCM place ainsi le soluté dans une cavité formée par l'union de sphères centrées sur chaque atome et le potentiel électrostatique du soluté est décrit par la production d'une charge apparente (de surface) sur la surface de la cavité, ce qui implique un plus grand réalisme pour l'interaction électrostatique. Le traitement par ordinateur divise la surface en de petits morceaux sur lesquels la charge (et sa contribution au gradient) est évaluée. Sur la base de différentes études, on a défini la taille de ces sphères comme ayant un volume équivalent à environ 1,2 fois le rayon de Van der Waals⁹⁰⁻⁹⁴.

Le modèle COSMO-PCM (CPCM) représente quant à lui une approche différente basée sur l'implémentation du « Conductor like Screening Model (COSMO) of solvation »^{95,96}.

Dans le modèle COSMO, le milieu environnant est décrit par un conducteur et non plus par un milieu diélectrique ($\epsilon = \infty$), permettant de fixer les conditions limites initiales. Les termes d'énergie calculés en premier lieu pour le conducteur, sont ensuite divisés par un facteur de scaling décrit par la fonction :

$$f(\epsilon) = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + x} \quad (\text{II. 66})$$

où x est un facteur de correction empirique (fixé par comparaison avec les valeurs obtenues pour des cas analytiques simples impliquant un milieu diélectrique) et ϵ est la constante diélectrique (ici de l'eau), ce qui permet de revenir au milieu diélectrique originel.

Cette technique simplifie les calculs d'interactions électrostatiques et les corrections sont effectuées à posteriori pour le comportement diélectrique. Les implémentations actuelles de ce modèle incluent le calcul de multipôles allant jusqu'aux hexadécapôles pour représenter la densité de charge de la molécule de soluté. Cette distribution induit à son tour une distribution de charge à la surface de la cavité et cela est pris en compte dans les cycles de calculs SCF, ce qui permet un traitement auto-cohérent pour les fonctions d'ondes moléculaires et les charges de la surface.

Il est généralement reconnu que les erreurs de cavité sont plus faibles dans la méthode COSMO-PCM (CPCM) que dans la méthode PCM seule, ceci étant dû à l'utilisation, dans COSMO, de conditions limites exprimées en termes de potentiel électrostatique plutôt qu'en termes de champ électrique.

Ces modèles ont cependant de nombreuses limitations ; l'une des plus importantes étant qu'ils ne permettent pas de tenir compte de l'aspect dynamique des effets entre le soluté et le solvant (liaisons hydrogène, par exemple). Malgré cela, ces méthodes de solvation peuvent être utilisées (approche du continuum ; méthodes SCRF et PCM) afin d'améliorer les énergies et les géométries des espèces chimiques intervenant dans mécanismes réactionnels, par exemple.

Références bibliographiques sur les méthodes quantiques

- 1- Schrödinger, E., *Ann. Physik*, **1926**, 79, 361-376.
- 2- Born, M., Oppenheimer J. R., *Ann. Physik*, **1927**, 84, 457-484.
- 3- Born, D; Oppenheimer, J.R. *Ann. Phys. Rev.*, **1927**, 84, 457
- 4- Hartree, D. R., *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **1928**, 24, 89 ; *ibid* **1928**, 24, 111.
- 5- Fock, V., *Zeitschrift für Physik*, **1930**, 61, 126-148.
- 6- Rivail J.-L., *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, 2ième éd., CNRS Edition **1999**.
- 7- (a) Mulliken, R.S., *Phys. Rev.*, **1928**, 32, 186. (b) Mulliken, R.S. *Phys. Rev.*, **1928**, 32, 761. (c) Mulliken, R.S. *Phys. Rev.*, **1929**, 33, 730
- 8- Roothaan, C.C. *J. Rev. Mod. Phys.*, **1951**, 23, 69
- 9- Slater, J. C. *Phys. Rev.*, **1930**, 36, 57-64.
- 10- Boys, S. F. *Proc. Roy. Soc.*, **1950**, A 200, 542-554.
- 11- J.A. Pople, D.A. Beveridge *Approximate Molecular Orbital Theory* McGraw-Hill, N.Y. (**1970**)
- 12- Møller, C., Plesset, M.S. *Phys. Rev.*, **1934**, 46, 618.
- 13- Thomas, L. H. *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, **1927**, 23, 713-716.
- 14- Fermi, E. *Zeitschrift für Physik, D At. Mol. Clust.*, **1928**, 48, 73-79.
- 15- Hohenberg, P., Kohn, W. *Phys. Rev. B*, **1964**, 136, 864.
- 16- Kohn, W., Sham, L.J. *Phys. Rev. A*, **1965**, 140, 1133.
- 17- Becke, A.D. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.
- 18- Perdew, J.D. ; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1986**, 33, 8800.
- 19- Perdew, J.D. ; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1992**, 45, 13244.
- 20- Lee, C. ; Yang, W. ; Parr, R.G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
- 21- Peverati, R., Truhlar, D. G. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2012**, 14(38), page 13171,
- 22- Tao, J., Perdew, J. P., Staroverov, V. N., Scuseria, G. E. *Phys. Rev. Lett.*, **2003**, 91, 146401
- 23- Zhao, Y., Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.*, **2006**, 125(19), 194101.
- 24- Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1993**, vol. 98, no. 7, pages 5648-5652.
- 25- Becke, A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- 26- Koch, W. ; Holthausen, M.C. in *A Chemist's guide to Density Functional Theory*, Oxford University Press, New-York, **1989**.
- 27 Zhao, Y., Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 120, 215.

- 28- Yanai, T., Tew, D. P. *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, 393(1-3), 51 - 57.
- 29- Peverati, R. et Truhlar, D. G. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2012**, 14, 16187-16191,
- 30- Grimme, S. *J. Comput. Chem.*, **2006**, 27, 1787-99,.
- 31- Schwabe, T., Grimme, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2006**, 8, 4398-4401.
- 32- Stewart, J.J.P., in *Reviews in Computational Chemistry*, **1990**, Vol. 1, Chap. 2, K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd eds., VCH, New York
- 33- Huckel, E., *Z. Phys.*, **1931**, 70, 204.
- 34- Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4899-4907.
- 35- Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4907-4917.
- 36- Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902-3909.
- 37- Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 209-220.
- 38- Bernal-Uruchurtu, M. I.; Ruiz-López, M. F. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 330, 118-124.
- 39- Stewart, J. J. P. *J. Mol. Model.* **2007**, 13, 1173-1213.
- 40- Voityuk, A. A.; Rösch, N. *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 4089-4094.
- 41- Rezac, J.; Fanfrl k, J.; Salahub, D.; Hobza, P. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, 5, 1749-1760.
- 42- Korth, M.; Pitö k, M.; ez, J.; Hobza, P. *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, 6, 344-352.
- 43- Korth, M. *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, 6, 3808-3816.
- 44- Stewart, J. P. *J. Mol. Model.* **2013**, 19, 1-32.
- 45- Dixon, S. L.; Merz, J. J. *Chem. Phys.* **1997**, 107, 879-893.
- 46- Leach, A. R. *Molecular Modelling Principles and Applications*. Pearson Education Limited, Harlow, England, deuxième édition, **2001**.
- 47- Ungerer P., Boutin A. and Fuchs A. H., *Mol. Phys.*, **1999**, 97(4), 523-539.
- 48- Jorgensen, W. L., Chandrasekhar, J., Madura, J. D., Impey, R. W. and Klein, M. L., *J. Chem. Phys.*, **1983**, 79, 926-935.
- 49- Berendsen H. J. C., Postma J. P. M., Van Gunsteren W. F. and Hermans H. J., In *intermolecular forces*, Pullman, B., Ed., Dordrecht, **1983**.
- 50- Errington, J.R., Panagiotopoulos, A.Z., *J. Phys. Chem. B*, **1999**, 103, 6314-6322.
- 51- Panagiotopoulos A.Z., Force Field. In *First International Conference on Foundations of Molecular Modeling and Simulation*, *AIChE Symp. Ser.*, **2001**, 97, 61-70.
- 52- Allinger, N. L., Miller, M. A., Wertz, D. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 1637.
- 53- Allinger, N. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3279.

- 54- Allinger, N. L., Yuh, Y. H., Lii, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8551.
- 55- Lii, J. H., Allinger, N. L., *J. Phys. Org. Chem.*, **1994**, *7*, 591.
- 56- Lii, J. H., Allinger, N. L., *J. Comput. Chem.*, **1998**, *19*, 1001.
- 57- Allinger, N. L., Chen, K., Lii J.-H., *J. Comput. Chem.*, **1996**, *14*, 642.
- 58- Allinger, N. L., Chen, K., Katzeellenbogen J. A., Wilson S. R., Anstead G. M., *J. Comput. Chem.*, **1996**, *14*, 747.
- 59- Kollman, P. A., Dixon, R., Cornell W., Fox, T., Chipot, C., Pohorille A., *Computer Simulation of Biomolecular Systems*, **1997**, *3*, 83.
- 60- Wang, J., Cieplak, P., Kollman, P. A., *J. Comput. Chem.*, **2000**, *21*, 1049.
- 61- MacKerel Jr., A. D., Brooks III, C. L., Nilsson, L., Roux, B., Won, Y., Karplus, M. ; John Wiley & Sons : Chichester, *The Encyclopedia of Computational Chemistry* ; **1998**, *1*, 271.
- 62- MacKerel Jr., A. D., Bashford, D., Bellott, M., Dunbrack Jr., R. L., Evanseck J. D., Field, M. J., Fischer, S., Gao, J., Guo, H., Ha, S., Joseph-McCarthy, D., Kuchnir, L., Kuczera, K., F. T. K. Lau, C. Mattos, S. Michnick, T. Ngo, D. T. Nguyen, B. Prodhom, III W. E. Reiher, B. Roux, M. Schlenkrich, J. C. Smith, R. Stote, J. Straub, M. Watanabe, J. Wi_orkiewicz-Kuczera, D. Yin, and M. Karplus, *J. Phys. Chem. B*, **1998**, *102*, 3586.
- 63- Jorgensen, W. L., Maxwell, D. S., Tirado-Rives, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *117*, 11225.
- 64- Kaminski, G. A., Friesner, R. A., Tirado-Rives, J., Jorgensen, W. L., *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105*, 6474.
- 65- Lewis, G.. *J. Am. Chem. Soc.*, **1916**, *38*, 762.
- 66- Gao, J. *In "Encyclopedia of Computational Chemistry"* (P. v. R. Schleyer, ed.), John Wiley and Sons, New York. **1998**, 1257-1262
- 67- Field, M.J., Bash, P.A., and Karplus, M. *J. Comp. Chem.*, **1990**, *11*, 700.
- 68- Cummins, P.L. and Gready, J.E. *J. Phys. Chem. B*, **2000**, *104*, 4503.
- 69- Ranganathan, S. and Gready, J.E. *J. Phys. Chem. B*, **1997**, *101*, 5614.
- 70- Antes, I. and Thiel, W. *J. Phys. Chem. A*, **1999**, *103*, 9290.
- 71- Zhang, Y.K., Liu, H., and Yang, W.T. *J. Chem. Phys.*, **1999**, *112*, 3483.
- 72- Zhang, Y.K., Lee, T.S., and Yang, W.T. *J. Chem. Phys.*, **1999**, *110*, 46.
- 73- DiLabio, G. A., M.Hurley, M., and Christiansen, P. A. *J. Chem. Phys.*, 2002, *116*, 9578.
- 74- Swart, M. *Int. J. Quant. Chem.*, 2002, *91*, 177.
- 75- Das, D., Eurenus, K. P., Billings, E. M., Sherwood, P., Chatfieldand, D. C., Hodoscekand, M. and Brook, B. R.. *J. Chem. Phys.*, **2002**, *117*, 10534,

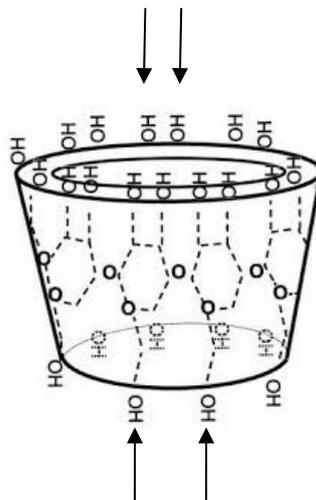
- 76- Humbel, S. ; Sieber, S. ; Morokuma, K. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 1959.
- 77- Maseras, F. ; Morokuma, K. *J. Comp. Chem.* **1995**, *9*, 1170.
- 78- Svensson, M. ; Humbel, S. ; Froese, R.D.J. ; Matsubara, T. ; Sieber, S. ; Morokuma, K. *J. Chem. Phys.* **1996**, *100*, 9357.
- 79- P. Lipkowitz, *Molecular Mechanics in Organic Synthesis*. *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2463-2486,
- 80- Lomas, J.S., *L'actualité chimique, la mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaire*, **1986**, pp.7.
- 81- Dugas, H., *Modélisation Moléculaire. Stéréochimie et analyse conformationnelle*. 2ème Ed, la librairie de l'université de Montréal, **1992**.
- 82- Dugas, H., *Principe de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques*, Librairie de L'Université de Montréal, **1996**, Chap. 3.
- 83- Wiberg, K.B., *J. Am. chem. Soc.* **1965**, *87*, 1070.
- 84- Vergoten, G., *cours de Modélisation Moléculaire*, professeur à l'université des sciences et technologies de LILLE.
- 85- W.H.Press, B.P.Flanning, S.A. Teukolsky et W.T. Vetterling, 'Numerical Recipes', *Cambridge U.P., New-York*, **1986**, pp. 274.
- 86- Kirkpatrick, S., Gallet, C.D., Vecchi, M.P., *Science*, **1983**, *220*, 671
- 87- Alder, B. J., Wainwright, T. E. *J. Chem. Phys.* **1957**, *27*, 1208.
- 88- Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027
- 89- Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117
- 90- Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027
- 91- Kirkwood, J.G. *J. Chem. Phys.* **1934**, *2*, 351
- 92- Onsager, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1486
- 93- Cammi, R.; Tomasi, J. *J. Comp. Chem.* **1995**, *16*, 1449
- 94- Klamt, A.; Schuurmann, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1993**, 799
- 95- Baldrige, K.; Klamt, A. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 6622
- 96- Cossi, M. *J. Comp. Chem.* **1998**, *19*, 833

CHAPITRE III
CALCULS, RESULTATS ET DISCUSSION

III.1 Introduction

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques d'origine naturelle, connus pour leur effet sur la stabilité, la solubilité et la biodisponibilité des différents médicaments, ainsi que pour la réduction des effets secondaires des médicaments. L'arrangement spatial des unités de glucose donne à la molécule une forme d'un cône tronqué à l'extérieur duquel se trouvent les groupements hydroxyles. La partie extérieure est donc hautement **hydrophile**. Les hydroxyles secondaires portés par les carbones C2 et C3 se situent sur le côté le plus large du cône appelé face secondaire tandis que les hydroxyles primaires en C6 se trouvent du côté le plus étroit (face primaire). L'intérieur de la cavité est constituée par des atomes d'hydrogène portés par les carbones C3 et C5 ainsi que par les atomes d'oxygène participant à la liaison glycosidique ce qui lui confère un caractère apolaire, **hydrophobe**. Les doublets non-liants des atomes d'oxygènes formant les liaisons glycosidiques sont dirigés vers l'intérieur de la cavité. De ce fait, la cavité possède une densité électronique élevée et un caractère de base de Lewis. L'intérieur est donc relativement non polaire et hydrophobe, alors que l'extérieur est relativement polaire et hydrophile.

Hydroxyles secondaires en C2 et C3



Hydroxyles primaires en C6

Figure III.1 structure en forme conique de la cyclodextrine montrant les Hydroxyles

Les CD sont capables de former des complexes d'inclusion avec de nombreux médicaments en prenant une molécule de médicament entier ou une partie de celui-ci, dans la cavité^{1,2}. Cette encapsulation moléculaire aura une incidence sur la plupart des propriétés physico-chimiques des médicaments, telles que leur solubilité aqueuse et le taux de

dissolution. Au cours de la formation du complexe médicament-CD, aucune liaison covalente ne s'est formée et le complexe se dissocie facilement. L'intérêt pharmaceutique de la β CD apparaît dans l'augmentation de la solubilité, la stabilité chimique^{3,4} (augmentation de la durée de vie du médicament) et la biodisponibilité des médicaments faiblement solubles, afin de réduire la toxicité et de contrôler la vitesse de libération. L'espace restreint et la polarité relativement réduite de la cavité de la CD influe sur les propriétés photophysiques de la molécule invitée inclus dans la cavité^{5,6}. Parmi les cyclodextrines connues, la β -CD est de loin le composé le plus largement utilisé en raison de la taille optimale de sa cavité interne pour l'encapsulation des médicaments anti-inflammatoires d'AINS tel que l'acide tolfénamique.

Les forces motrices les plus importantes pour les complexes d'inclusion sont de nature électrostatiques, hydrophobes, des liaisons hydrogène, la libération de la contrainte de conformation et l'entropie libéré par les molécules d'eau décomplexé^{7,8}. La propriété de CD pour former des complexes d'inclusion est devenue l'objet d'un vif intérêt dans les études théoriques en utilisant des méthodes de la mécanique moléculaire, dynamique moléculaire et mécanique quantiques. Ceci est devenu possible par la combinaison des voies expérimentales et théoriques et pourra donner de bons résultats dans la résolution des problèmes structurels, énergiques et dynamiques^{9,10}. Dans notre travail nous avons étudié l'encapsulation d'un médicament possédant une propriété anti inflammatoire ; l'acide tolfenamique suivant différents processus d'inclusion dans la β CD.

III.2 Complexe d'inclusion avec l'acide tolfénamique

L'acide tolfénamique (TA) est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), qui, avec les autres dérivés de l'acide anthranilique, sont largement utilisés comme analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétiques. TA est pratiquement insoluble dans l'eau provoquant ainsi de gros problèmes de biodisponibilité et rend difficile la préparation de nouvelles formulations solubles dans l'eau. La complexation de TA avec des macromolécules, comme la β -cyclodextrines, peut résoudre certains de ces problèmes et peut également réduire les effets secondaires provoqués par certains médicaments.

L'étude structurale expérimentale du complexe d'inclusion TA- β CD a été étudiée par S. Rozou et al.¹¹ 2005. Dans une tentative pour élucider le modèle de dissociation qui a eu lieu lors de l'analyse, les caractéristiques structurales de TA avec les différents CDs dans des

solutions aqueuses ont été étudiés expérimentalement avec la RMN du proton mono-dimensionnelle 1D ^1H RMN et et bi-dimensionnelle 2D ROESY^{12,13}.

III.3 Structure du complexe d'inclusion acide tolfénamique- CD

III.3.1 Etude structurale par la RMN ^1H mono-dimensionnelle 1D

Les spectres mono-dimensionnels de RMN de ^1H des solutions contenant différents CD, ont présenté des changements importants dans les déplacements chimiques, dépendant du dérivé de CD choisi. Elles allaient de $\Delta\delta = 0,06$ à $0,33$ ppm, où $\Delta\delta = \delta_{\text{libre}} - \delta_{\text{complexe}}$. Ces résultats témoignent la complexation TA-CD, tandis que les données correspondantes à partir des spectres ROESY facilité la description de la structure supramoléculaire.

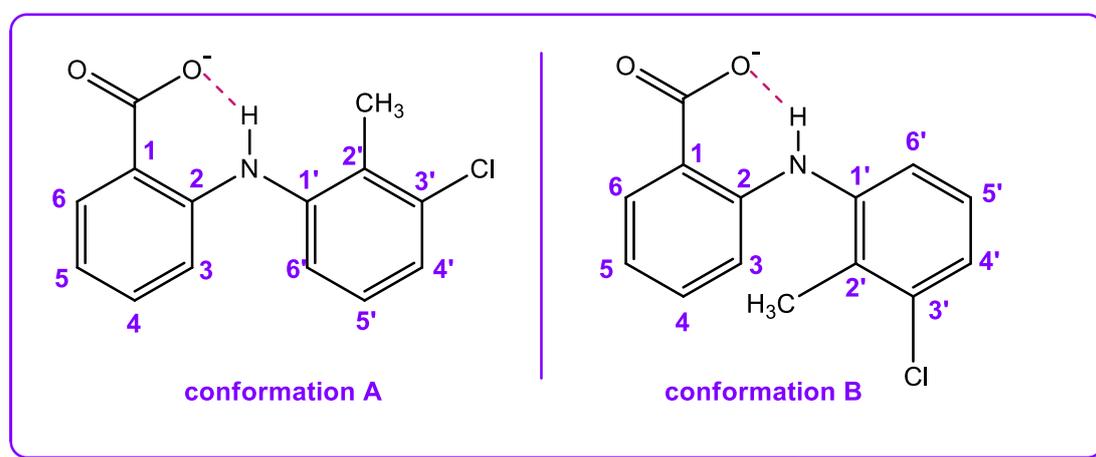


Figure. III.2 Structures et numérotation de l'acide tolfénamique dans deux conformations (A et B).

Les résultats suivants ont soutenu la complexation ainsi: les pics correspondant à H-3 et H-5 apparaissent chevauchés avec la présence de quantités équimolaires de TA et β -CD. En outre, les protons H-4' et H-5' de TA libre apparaissent comme un multiplet, alors que en présence de β -CD ils apparaissent comme des pics distincts.

Bien que les effets de blindage fussent attendus en raison d'encapsulation moléculaire, les changements mesurés des valeurs de déplacement chimique pour la plupart des protons ont révélé un fort effet de déblindage lors de la complexation avec les CD. Ce phénomène assez inattendu peut être interprété par la dissociation possible des dimères. Les phénomènes de dimérisation de TA ont été étudié par des expériences d'auto-titrage à travers la RMN ^1H

monodimensionnelle. La formation de dimères provoque de forts déplacements du blindage de protons de TA en raison de phénomènes anisotrope magnétique provoquée par des cycles aromatiques voisins. Les déplacements des protons aromatiques ($\Delta\delta = \delta_{37.7} - \delta_{5.0}$) détectée, allaient de -0,13 à -0,46 ppm. Des forts changements dans le spectre ont été observées aussi pour les protons du groupe méthyle ($\Delta\delta = -0.29$ ppm).

Lors de la complexation avec les CDs, la formation de dimères n'est pas favorisée puisque leur volume ne permet pas leur insertion dans la cavité de CD. Par conséquent, l'effet du fort déblindage en raison de la dissociation du dimère annule les effets de blindage causés par l'inclusion dans la cavité de la CD.

Il est à noter que, pendant toutes les expériences en présence des CDs, les pics apparaissent croisés entre H-3 de TA et les protons de son groupe méthyle. Il en ressort que la conformation présentée sur la Fig. III.2-B est favorisée lors de la complexation avec la CD. Pendant le processus de complexation, les dimères subissent une dissociation forcée provoquant un effet de déblindage aux protons concernés. Un résultat à l'appui montre que seulement le proton H-3 de TA semble être protégé lors de la complexation en raison de l'effet de groupe méthyle voisin.

III.3.2 Etude structurale par la RMN 1H bidimensionnelle 2D

Les spectres 2D de ROESY du complexe TA-CD avec une stoechiométrie 1:1 a révélé la présence des pics croisés de tous les protons de TA, à l'exception H-5 et H-6, avec H-3 et H-5 les protons de la cavité de β -CD.

En outre, la rotation du noyau aromatique A autour de la liaison avec l'atome d'azote peut être empêchée par l'espace limité disponible à l'intérieur de la cavité de CD. La liaison hydrogène intramoléculaire est formé entre les deux groupes fonctionnels de TA, qui ne semblent pas être gênée par la complexation, tandis que la participation de ces groupes dans les interactions intermoléculaires avec CD devrait plutôt être exclue.

Tous les résultats précités démontrent que le complexe d'inclusion formé avec β -CD est de stoechiométrie 1:1

III.4 Etude computationnelle des complexes d'inclusions avec la CD

Depuis 1995, beaucoup de recherches ont porté sur l'étude du complexe d'inclusion de CD par les méthodes semi empiriques AM1 et PM3 pour obtenir des propriétés électroniques et de générer plus d'informations sur la géométrie du complexe. Les résultats suggèrent que PM3 devrait être plus avantageuse que AM1 et donner des résultats qui coïncident avec les observations expérimentales^{14,15,16,17,18}. En 2000, des études ont été réalisées sur les performances des méthodes AM1 et PM3 sur des composés modèles. Sur la base de cela, il a été suggéré que la méthode PM3 doit être plus avantageuse que la méthode d'AM1 dans la chimie des CD parce que PM3 peut prédire la liaison hydrogène OH --- O mieux que AM1. Xiao-Song Li et al.¹⁹. (1999) Lei Liu et al.^{20,21} (2000) ont utilisé la méthode MP3 pour étudier la complexation de l'acetophenone et le benzaldehyde avec la α -CD, il ont conclu que les effets stériques traduits par les répulsions de type Van der Waals entre les molécules hôtes et invités lors de la complexation jouent un rôle important dans l'énergie et de la géométrie de complexation hôte-invité, et que l'orientation de l'encapsulation la plus préférable est celle dans lequel le groupe acétyle ou le groupe carbaldehyde de la molécule invitée est situé à proximité des hydroxyles secondaires de la face large de la cavité de la cyclodextrine .

Ces mêmes auteurs ont également utilisé la méthode MP3 de calculs des orbitales moléculaires pour étudier la complexation de α -CD avec le 4-fluorophénol. Ils ont aboutit que dans le réseau cristallin l'orientation de la complexation la plus favorable en énergie est celle où le groupe OH de la molécule invitée pointe vers les hydroxyles primaires de la CD ; ceci est due à la formation d'une liaison hydrogène entre le groupement OH de 4-fluorophenol et l'oxygène glycosidique de la α -CD. Par contre, en solution aqueuse, l'orientation de la complexation dans lequel le F est introduit à l'intérieur de la cavité de CD est plus favorable. Les calculs PM3 sur les liaisons d'hydrogène lors de la complexation de 4-fluorophénol dans l'eau indiquent que l'interaction forte entre le groupe OH et l'eau peut conduire à un tel résultat.

Ce qui confirme leur résultats obtenus²², où le système de complexation α -CD et acetophenone a été étudié avec les méthodes PM3, HF/3-21G* et B3LYP/3-21G* en utilisant comme méthode de calculs Hartree-Fock (HF) et la DFT

Ke-Sheng Song et al.²³ (2001) utilisaient comme méthode de calcul la méthode PM3 couplé avec la DFT ; B3LYP/3-21G(d), pour étudier la complexation de la β -CD avec les

xantones présentés sous leur état fondamentale singulet et l'état excité triplet. Ils ont révélé que le complexe de β -CD avec la xanthone singulet était significativement plus stable que celui avec le xanthone triplet, ce qui était en accord avec les observations expérimentales. Les calculs sur le système utilisant le modèle au niveau de B3LYP / 6-311G (p, d) confirme le résultat ci-dessus, ce qui indique que la répulsion entre les atomes d'oxygène de xanthone et les oxygènes des hydroxyles secondaires de la β -CD constitue l'origine du comportement ci-dessus.

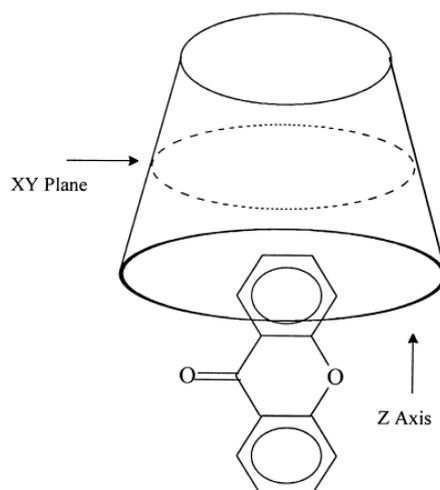


Figure III.3 position relative du xanthone vers la β -CD

En-Cui Yang (2004) et al.²⁴ utilisaient les calculs de la méthode semi-empirique PM3 et la DFT représentée par B3LYP / 3-21G * pour étudier dans le vide et dans l'eau le complexe d'inclusion de la β -CD avec respectivement La 4,4'-benzidine et l'*o*-toluidine. Les résultats obtenus par les deux méthodes indiquent systématiquement que le complexe de β -CD/*o*-toluidine est plus stable énergétiquement que celui de β -CD /4,4'-benzidine.

Chunli Yan et al.²⁵ (2006) ont étudié le processus d'inclusion impliquant la β -CD et la quercétine en utilisant la méthode semi-empirique de la mécanique quantique PM3. Il a montré que dans le complexe d'inclusion β -CD/quercétine, une grande partie du squelette flavonoïde est inclus dans la cavité β -CD et la liaison liant le cycle B avec le noyau C est inclinée à l'axe moléculaire de β -CD. L'orientation dans laquelle le cycle B de la molécule invitée est situé à proximité des hydroxyles secondaires de la cavité β -CD est préférée en énergie. Une liaison hydrogène intermoléculaire est formé. Les résultats de modélisation moléculaire sont en accord avec les observations de RMN et de la simulation par la

dynamique moléculaire (MD). Les calculs thermodynamiques statistiques à 1 atm et 298,15 K par PM3 montrent que la stoechiométrie 1: 1 du complexe β -CD/quercétine est favorisée par un changement d'enthalpie négative.

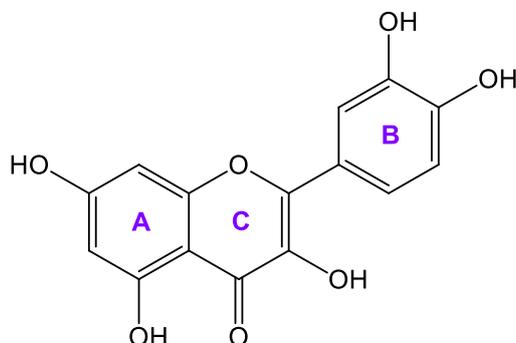


Figure III.4 Quercétine

Fatiha Madi et al.²⁶ (2009) ont étudié l'aspect structural du processus de complexation de la β -CD avec le CENS (N-nitroso-N'-(2-chloroéthyl)-N-sulfamide pipéridine) en utilisant les calculs par la méthode de la théorie fonctionnelle de densité (DFT) ; B3LYP et MPW1PW91. Deux orientations des CENS pénétrant à l'intérieur de la cavité de β -CD ont été considérées pour déterminer le complexe de plus basse énergie, à savoir les orientations ; de tête (anneau en premier) et de queue (chaîne en premier). Les calculs confirment que l'orientation de la queue est plus favorable que celle de la tête de 5,9 kcal / mol avec (B3LYP) et 5.9 à 6.1 kcal / mol avec (MPW1PW91), le facteur déterminant étant l'énergie de déformation subie par β -CD. Cette préférence est également due au fait que la complexation avec l'orientation de la queue du CENS se produit avec une disposition anti-parallèle favorable des moments dipolaires des β -CD et CENS. La structure calculée pour le complexe CENS - β -CD est en bon accord avec l'observation utilisant la spectroscopie de masse et la RMN 15N. En outre, ce mode de complexation conduit à la formation de quatre liaisons H intermoléculaires entre CENS et CD.

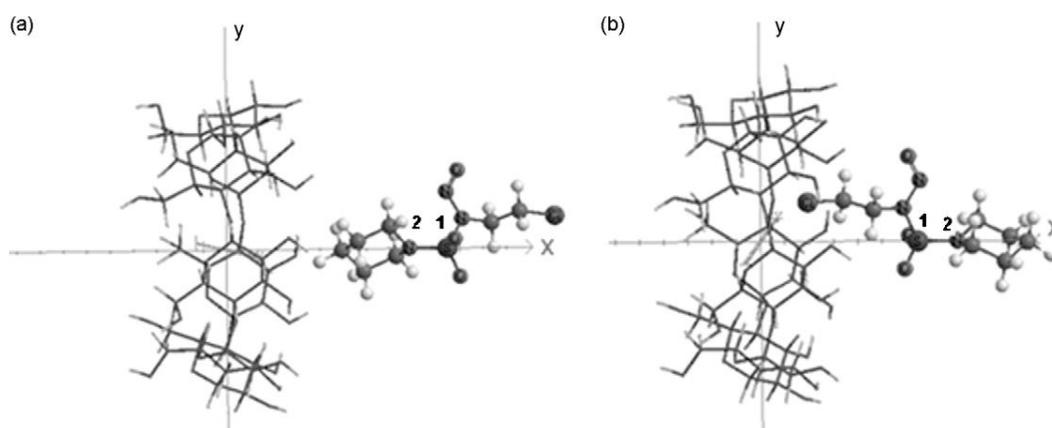


Figure III.5 La position relative entre CENS et b-CD. Orientation tête. (b) l'orientation de la queue

Madi Fatiha et al.²⁷ (2010) ont étudié la complexation du sulconazole avec β -CD en utilisant la théorie des champs de force ; AM1, PM3, HF/3-21G et B3LYP/3-21G. Dans cette étude, ils ont pris en compte la stoechiométrie 1: 1. La pénétration du sulconazol dans la cavité de la β -cyclodextrine peut se faire selon deux orientations, A et B. Suivant l'orientation A, l'imidazole a été introduit en premier mais quand il a été introduit en dernier l'orientation est nommé, B. Les résultats indiquent que la complexation du sulconazole / β -CD suivant l'orientation A est nettement plus favorable que celle de B. L'énergie négative de complexation calculée suggère que les complexes d'inclusion sont bien stables.

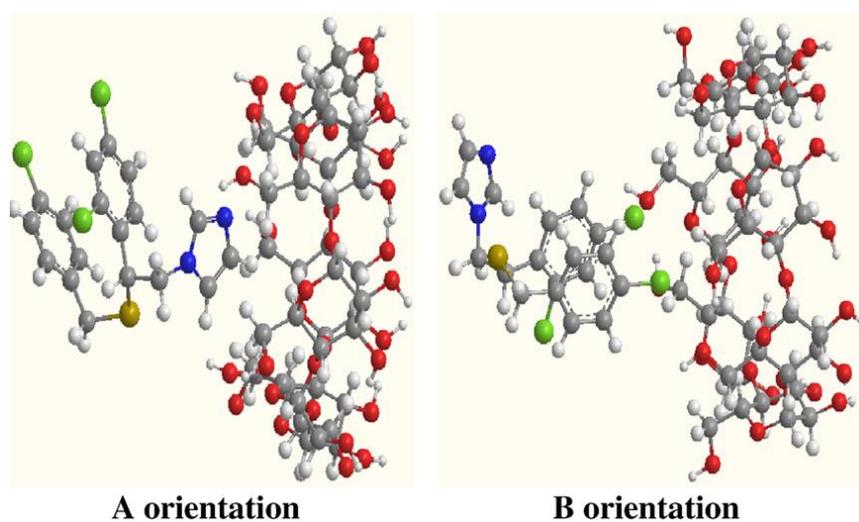


Figure III.6 Structures proposées du complexe sulconazole/ β -CD pour les orientations A et B

Nouar Leila et al.²⁸ (2011) ont essayé d'optimiser la géométrie du complexe d'inclusion l'acide para-nitrobenzoïque (PNBA) / de β -cyclodextrine en utilisant les méthodes de calculs MM⁺, PM3 et la théorie de la fonction de densité B3LYP / 6-31G*. Les calculs ont été effectués en utilisant les complexes d'inclusion de β -CD avec respectivement l'acide para-nitrobenzoïque neutre (PNBA1) et sous sa forme anionique (PNBA2). Les résultats obtenus par les deux méthodes indiquent systématiquement que le complexe de PNBA2 / β -CD suivant l'orientation B est nettement plus favorable que les autres énergiquement. Les variations d'enthalpie négatives calculées à partir du calcul thermodynamique statistique suggèrent que la complexation est favorisée par le processus dirigé par l'enthalpie. La géométrie du complexe plus stable montre que le cycle aromatique est profondément auto-inclus à l'intérieur de la cavité hydrophobe de β -CD et également des liaisons hydrogène intermoléculaires ont été établis entre les molécules d'hôtes et invités. Cela suggère que l'effet hydrophobe et liaison hydrogène jouent un rôle important dans le processus de complexation.

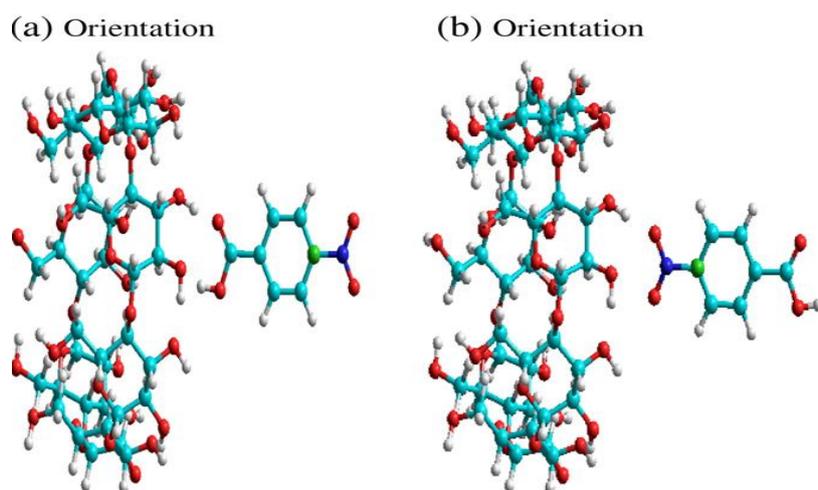


Figure III.7 complexe d'inclusion avec deux orientations possible de PNBA dans β -CD

Madi Fatiha et al.²⁹ (2012) ont étudié la complexation du p-hydroxybenzoate d'éthyle avec β -CD en utilisant les méthodes PM3MM et ONIOM2 (MPW1PW91 / 6-31G: PM3MM). Deux modes de complexation ont été considérés pour étudier de tel complexe. Dans le complexe A le groupement OH de l'invité a été pointé vers les hydroxyles secondaires de β -CD, tandis que dans le complexe B le groupement OH a été dirigé vers les hydroxyles primaires. La structure de plus basse énergie obtenu avec ONIOM2 pour le complexe B (le complexe préféré) a montré que le noyau aromatique est totalement intégrée dans β -CD alors que la chaîne alkyle reste en dehors de la cavité. Cette disposition préférée augmente les

interactions intermoléculaires et liaisons hydrogène entre le p-hydroxybenzoate d'éthyle et β -CD. Ceci est confirmé par l'analyse NBO.

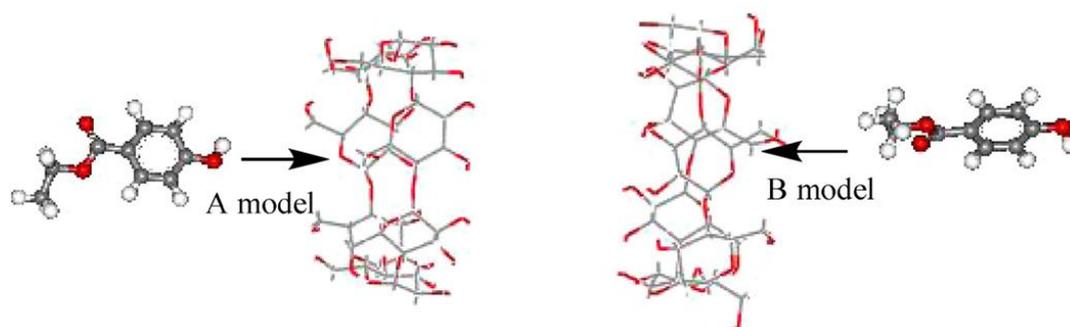


Figure III.8 Les structures de complexe p-hydroxybenzoate d'éthyle / β -CD proposées pour les modèles A et B.

Sakina Haiahem et al.³⁰ (2013) quant à eux ont voulu étudier les Interactions hôte-invité au cours de la complexation de de β -CD avec le paeonol (PAE), en utilisant la méthode semi-empirique PM3 et les deux méthodes ONIOM2 [(B3LYP / 6-31G *: PM3), (HF / 6-31G *: PM3)]. Les résultats obtenus avec la méthode PM3 indiquent clairement que les complexes formés sont énergétiquement favorables avec ou sans solvant, le modèle 1 (PAE entrant dans la cavité de β -CD à partir de sa face large par le groupe OCH₃) se trouve plus favorisé que le modèle 2 (PAE entrant dans la cavité de β -CD à partir de sa face large par groupe COCH₃).

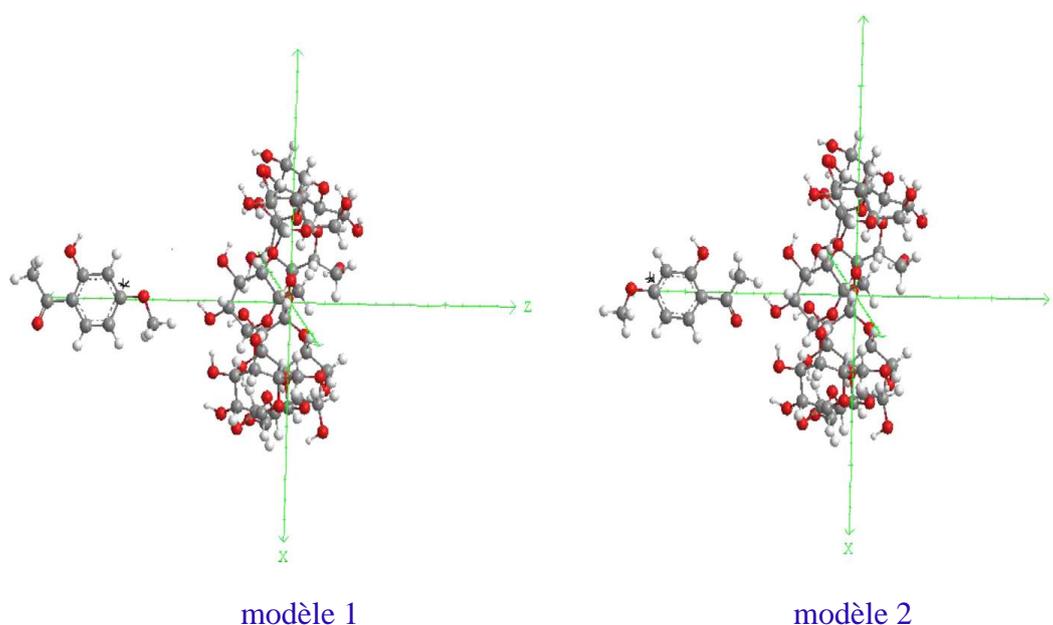


Figure III.9 : (a) le modèle 1 et (b) le modèle 2: systèmes utilisés pour définir le processus de la complexation de β -CD avec le paeonol (PAE),

Djilani Imene et al.³¹ (2013) se sont intéressés par l'étude de l'aspect structural de la complexation d'ortho-anisidine (O-AN) / β -cyclodextrine en utilisant la méthode PM6 et la théorie des fonctions de densité B3LYP / 6-31G *, M05-2X / 6-31G *, B3PW91 / 6-31G *, MPW1PW91 / 6-31G *, HF / 6-31G * et plusieurs combinaisons de calcul ONIOM2 hybridé. Les calculs ont été effectués lors de la complexation des espèces de l'ortho-anisidine β -cyclodextrine (β -CD) sous sa forme neutre (O-AN1) et sa forme cationique (O-AN2). Les résultats obtenus avec la méthode PM6 indiquent clairement que les complexes formés sont énergétiquement favorisés et que le complexe de O-AN2 / β -CD suivant l'orientation B est nettement plus favorable énergiquement que les autres. Les structures montrent la présence de plusieurs interactions intermoléculaires de liaison hydrogène qui ont été étudiés sur la base de l'analyse (NBO), employée pour quantifier les interactions donneur-accepteur entre ortho-anisidine et β -CD.

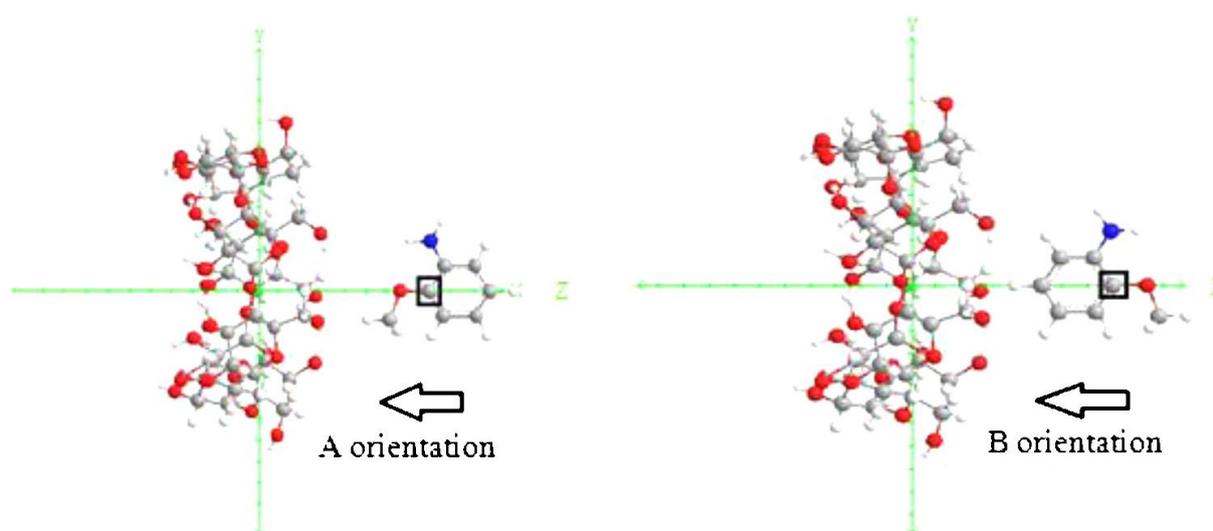


Figure III.10 systèmes de coordination pour décrire les processus d'inclusion de O-AN avec β -CD

Ouassila Attoui-Yahia et al.³² (2014) se sont concentrés sur l'étude du rôle des liaisons hydrogènes (HB) ainsi que les interactions intra et intermoléculaires dans la stabilité du complexe d'inclusion pyridoxine / β -CD. La recherche de conformation réalisée avec les calculs à partir des méthodes PM3MM, ONIOM-2 et DFT (B3LYP / 6-31Gd) a donné une structure géométrique pour le complexe de plus basse énergie dans lequel le noyau de la pyridine, molécule invitée est auto-ancré dans la cavité hydrophobe de β -CD. Une analyse détaillée de la liaison hydrogène (O-H...O) et des interactions conventionnelles détectées

dans le complexe le plus stable, a été effectuée par la théorie de Bader, théorie quantique des atomes-dans-molécules (quantum theory of atoms-in-molecules : QTAIM). Les résultats trouvés sont évalués et comparés en utilisant l'analyse par (NBO) . Les résultats théoriques suggèrent que la reconnaissance hôte-invité dans le complexe étudié est attribuée à des interactions de liaison hydrogène avec la contribution de l'effet hydrophobe de la molécule de pyridoxine.

Mohamed Rahim et al.³³ (2015) ont étudié la complexation de 3,3'-diaminodiphénylsulfone (3DADPS) par la β -cyclodextrine (β -CD) en utilisant la méthode PM6 et plusieurs combinaisons de calculs hybrides ONIOM2 dans le vide et dans l'eau. L'objectif était d'élucider la structure électronique, les forces et les changements d'énergie qui accompagnent la complexation conduite. La complexation, les énergies des interactions, les paramètres thermodynamiques, la réactivité chimique et la sélectivité du site des systèmes moléculaires ont été étudiés. Les résultats ont montré que le processus d'inclusion est exothermique. L'analyse NBO montre que la liaison hydrogène entre la β -CD et la 3,3'-diaminodiphénylsulfone est le facteur majeur qui contribue à la stabilité globale du complexe

Djilani Imene et al.³⁴ (2015) ont simulé l'amarrage de l'acide α -lipoïque (α -LA) dans β -CD en utilisant deux modèles. Ils ont examiné dans cette étude dans le vide et en solution aqueuse, les complexes formés avec une stœchiométrie hôte-invité de rapport 1 :1, en utilisant les méthodes de calculs PM6, DFT et la méthode hybride ONIOM2. Les résultats obtenus avec la méthode PM6 indiquent clairement que les complexes formés sont énergétiquement favorables avec ou sans solvant. Le modèle 2 : (lorsque α -LA pénètre dans la cavité de β -CD à partir de sa face large par le groupement COOH) se trouve plus favorisée que le modèle 1 (où α -LA pénètre dans la cavité de β -CD à partir de sa face large par le fragment cyclique). la préférence étant plus grande dans le cas du calcul avec ONIOM2. En outre, l'analyse NBO affirme que les interactions mutuelles entre les orbitales donneur et accepteur de l'acide α -lipoïque (α -LA) dans β -CD joue un rôle important dans la stabilisation d'un tel complexe.

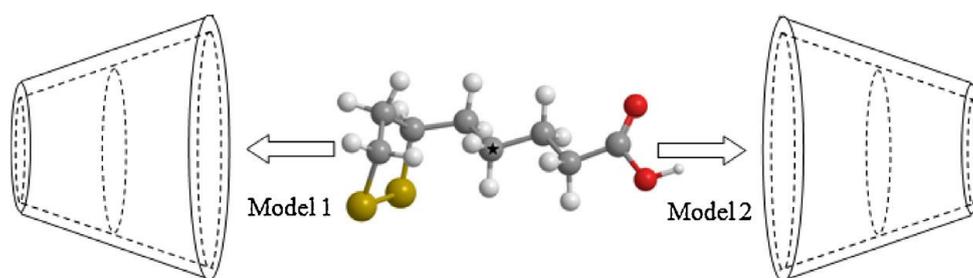


Figure III.11 systèmes de coordination pour décrire les processus d'inclusion de l'acide α -lipoïque (α -LA) avec β -CD.

III.5 Procédure de calcul

La structure de la TA a été construite en utilisant le logiciel de modélisation moléculaire Hyperchem 7,5 de modélisation moléculaire³⁵. La structure géométrique de la β -CD a été tirée à partir du logiciel Chem- 3D ultra (version 10, logiciel de Cambridge). Puis, les deux structures TA et β -CD ont été optimisés respectivement par PM3MM et MPW1PW91 / 6-31G (d) voir fig.III.12

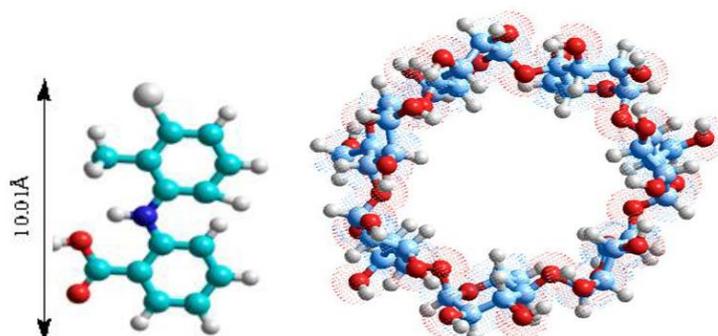


Figure III.12 structures géométriques de TA et de β -CD optimisés au MPW1PW91 / 6-31G (d) et les méthodes de PM3MM

Tous les calculs ont été effectués à l'aide de logiciel Gaussian 09³⁶. Les conditions stériques initiales suivantes ont été appliqués pour l'inclusion de TA dans la cavité β -CD. Les atomes d'oxygène glycosidiques de la molécule de cyclodextrine ont été placées sur le plan XY et leur centre a été défini comme le centre du système de coordination^{37,38}. Deux orientations possibles de la molécule de TA dans le complexe ont été considérés. Pour plus de simplicité, l'orientation dans laquelle le groupe COOH de TA pointe vers la face large de β -CD a été appelé *orientation A*, et l'autre orientation, dans laquelle le groupement carboxylique de la molécule de TA pointe vers la face étroite de β -CD a été appelé *orientation B*, voir (Fig.III.13). Ensuite, TA a été déplacé dans la cavité de β -CD le long de l'axe Z à partir de -

8Å jusqu'à +8Å avec un pas de 1Å (atome de référence est N154). Les structures générées à chaque étape ont été optimisées avec les méthodes de PM3MM sans aucune restriction³⁹. Les complexes les plus stables obtenus par les calculs PM3MM ont été optimisés par la méthode ONIOM2 sans imposer de restrictions symétriques.

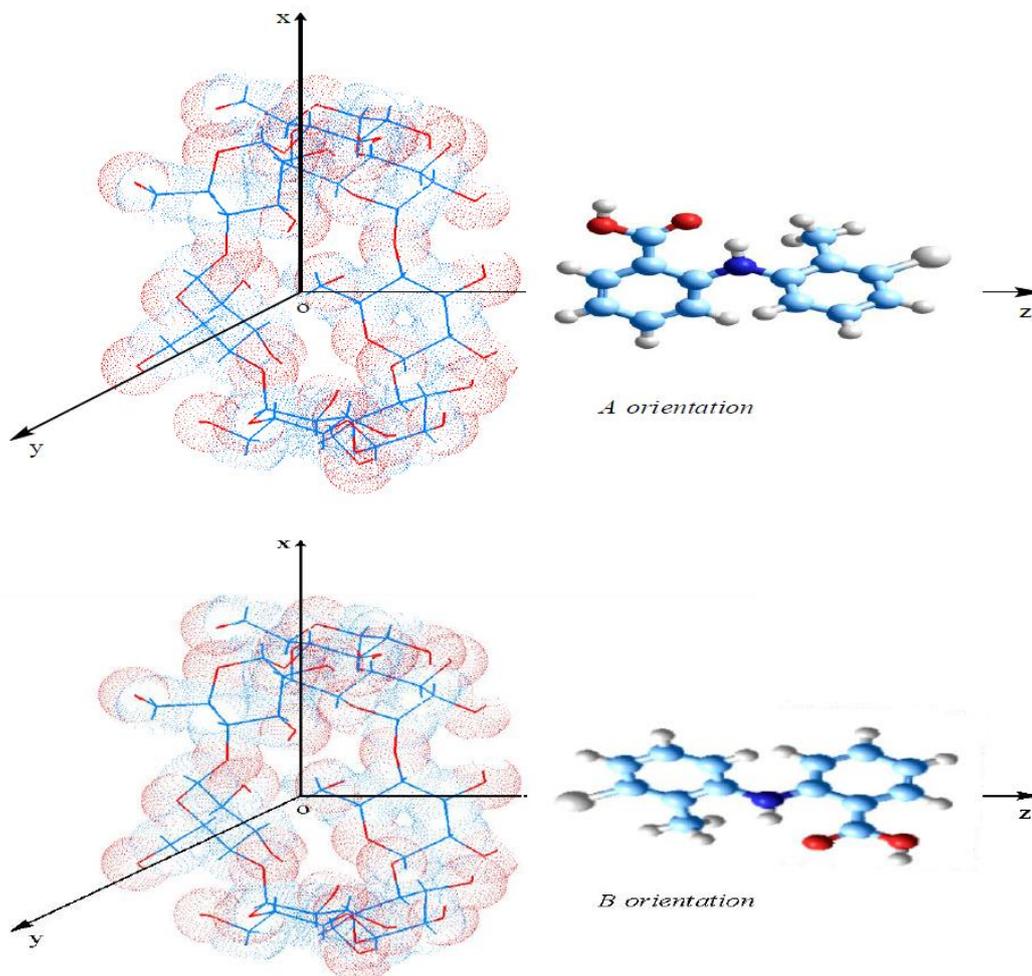


Figure III.13 Les structures du complexe TA / β -CD proposées pour les orientations A et B

Les effets de solvant sur les géométries de l'équilibre conformationnel ont été étudiés en utilisant le modèle de PCM pour l'eau ($\epsilon = 78.39$) comme solvant avec la méthode ONIOM2. Finalement les analyses des orbitales des liaisons naturelles (Natural Bond Orbital 'NBO') ont été appliqués comme une approche puissante pour l'évaluation des interactions intermoléculaires entre la β -CD et les molécules de TA.

III.6 Résultats et discussion

Le facteur le plus important dans la formation du complexe est la taille de la molécule invitée. D'une part, cette molécule ne doit pas être trop petite, parce que les forces

intermoléculaires ne se créent pas si les distances entre la molécule invitée et l'intérieur de la cyclodextrine sont trop grandes. D'autre part, si la molécule invitée est trop grande, la formation du complexe ne peut avoir lieu en raison de l'encombrement stérique. Il doit également être considéré qu'il est possible seulement pour des parties d'une molécule invitée d'être complexées à l'intérieur de la cavité. La taille de la cavité par rapport à la taille de l'invité est également critique pour la formation du complexe.

La distance linéaire, dans le TA optimisé, entre un atome de chlore et un atome d'hydrogène du noyau benzoïque est d'environ 10.01Å. Une taille inférieure d'une molécule comparée à la face large de la cavité β-CD (environ 7.9a) permettra à cette molécule de pénétrer facilement dans la cavité de la β-CD, comme c'est le cas de TA qui devraient prendre place à l'intérieur de la cavité β-CD en s'y introduisant suivant l'axe longitudinale de la molécule.

La première partie de cette étude se concentre sur la localisation de minimum global le long de l'axe z pour l'orientation A et B par le calcul de la méthode semi empirique PM3MM. Les minimums générés ont été utilisés dans les parties suivantes pour l'optimisation ONIOM2 dans le vide ensuite en tenant compte de l'effet de solvant de l'eau.

L'énergie de complexation $E_{\text{complexation}}$ entre TA et β-CD est définie dans l'équation (III.1).

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{TA}} + E_{\beta\text{-CD}}) \quad \text{III.1}$$

Où E_{complexe} , E_{TA} et $E_{\beta\text{-CD}}$ représentent respectivement les énergies relatives du complexe et de TA et β-CD chacun à l'état libre.

L'énergie de déformation de l'invité ou la molécule hôte peut être obtenu par les équations. (III.2) et (III.3).

$$E_{\text{déformation}}(\text{invité}) = E[G]_{sp}^{opt} - E[G]_{opt} \quad \text{III.2}$$

$$E_{\text{déformation}}(\text{hote}) = E[H]_{sp}^{opt} - E[H]_{opt} \quad \text{III.3}$$

Où $E_{\text{déformation}}(\text{invité})$ représente l'énergie de déformation de l'invité, $E[G]_{sp}^{opt}$ est l'énergie d'un 'single point' de l'invité utilisant sa géométrie dans le complexe optimisée, et $E[G]_{opt}$ est l'énergie de l'invité sous sa forme géométrique optimisée⁴⁰.

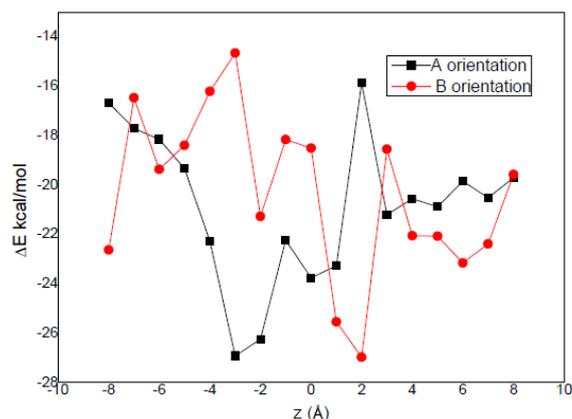


Figure III.14 Énergies de complexation lors de la complexation par inclusion de TA dans la β-CD en différentes positions, suivant les calculs par PM3MM

Pour l'orientation A la plus basse énergie a été trouvée à $z = -3\text{Å}$ indiquant que le TA était totalement introduit dans la cavité de la β-CD, augmentant ainsi les interactions entre les deux molécules. Dans le cas de l'orientation B la forme la plus favorisée du complexe a été située à $z = 2\text{Å}$ ensuite l'énergie augmente progressivement avec le départ de TA de la cavité β-CD.

Les structures favorables proposées sont présentées graphiquement sur la figure III.15, dans tous les cas, TA est incorporé dans la cavité de β-CD. Dans l'orientation A, le noyau méthyl-phényle est totalement incorporé dans la cavité, l'atome de chlore est pointé vers les hydroxyles secondaires et l'atome d'azote portant la référence N154 se déplace vers le bas d'une distance de 2.27Å du centre du système de coordination. Mais suivant l'orientation B le noyau benzoïque est encapsulé dans la cavité, l'atome de chlore est fermé aux hydroxyles primaires et l'azote N154 se déplace vers le haut de 1.85Å du centre du système de coordination.

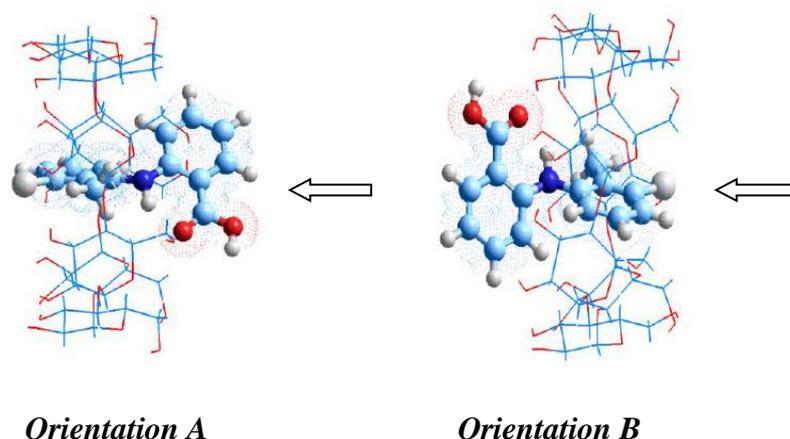


Figure III.15 Structures géométriques du complexe de TA / β -CD optimisées par la méthode PM3MM

Tableau III.1: énergies de complexation (kcal / mol), énergies de déformation (kcal / mol), énergies HOMO et LUMO (eV) et des moments dipolaires (Debye) par les calculs PM3MM.

	orientation A	orientation B	Δ(A-B)
$E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol)	-26,93	-26,97	0,04
$E_{\text{déformation (TA)}}$ (kcal/mol)	9,03	8,68	0,35
$E_{\text{déformation (\beta-CD)}}$ (kcal/mol)	4,17	5,21	1,04
HOMO (eV)	-8,68	-8,65	0,03
LUMO (eV)	-0,78	-0,73	0,05
Δ (HUMO – LUMO)	-7,90	-7,92	0,02
μ (Debye)	10,22	6,87	

Le tableau III.1 montre l'énergie de complexation calculée pour TA / β -CD suivant les orientations A et B. Les énergies de complexation correspondantes étaient de -26,93kcal / mol et -26,97kcal / mol. suivant respectivement les orientations A et B; l'écart énergétique est de 0,04 kcal / mol . Indiquant ainsi la coexistence de ces deux orientations qui est observée expérimentalement ⁴.

La déformation des molécules d'hôtes et invités, la différence entre les énergies des orbitales frontières HOMO-LUMO et le moment dipolaire sont des facteurs importants impliquant la stabilité des complexes d'inclusion avec les cyclodextrines.

Il est clairement montré dans le tableau III.1 que le TA est plus déformées que β -CD suivant les orientations A et B, l'écart HOMO-LUMO est de -7,90 et -7,92 eV pour les orientations A et B respectivement, indiquant le transfert de charge partielle entre l'HOMO d'un des deux composants et le LUMO de l'autre. La variation du moment dipolaire de β -CD après complexation indique que la polarité de β -CD est changée et le moment dipolaire joue un rôle important pour stabiliser le complexe d'inclusion, il est de 10,22 Debye pour l'orientation A et 6,87 Debye pour l'orientation B. Ceux-ci indiquent que le moment dipolaire du complexe a une relation directe avec la polarité de la molécule hôte. Pour donner plus d'informations sur l'orientation la plus stable, une optimisation ONIOM2 a été réalisée sur les complexes les plus stables obtenus par le calcul PM3MM. L'effet du solvant de l'eau a également été pris en considération avec le modèle PCM ($\epsilon = 78,39$).

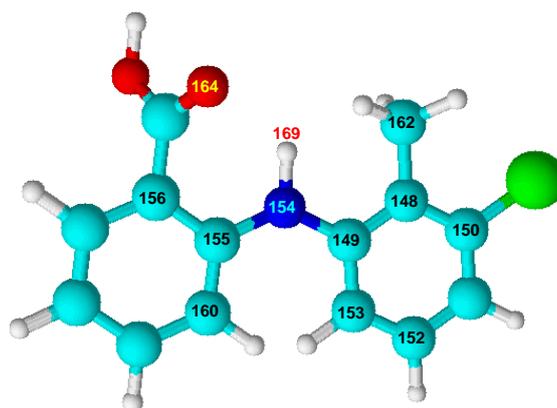
Tableau III.2: calcul des énergies (kcal / mol) à partir de ONIOM2.

E (kcal/mol)	complexe A	complexe B	$\Delta(A-B)$
vide	-758078,48	-758085,58	7,10
eau	-758122,75	-758119,23	-3,52

Les énergies de TA / β -CD optimisées par ONIOM2 suivant les orientations A et B en présence de solvant et dans le vide sont mentionnées dans le tableau 2. Les énergies calculées dans le vide sont respectivement trouvé égal à -758078.48kcal / mol pour l'orientation A et -758085.58kcal / mol pour l'orientation B; correspondant à une différence d'énergie entre les deux orientations égales à 7.10kcal / mol en faveur d'orientation B.

Il est intéressant de connaître les paramètres structuraux (longueurs de liaison, angles, angles de dièdre) qui ont subi des déformations aux cours de la complexation, notamment ceux de l'acide tolfenamique TA. En prenant en considération la structure du complexe le plus stable obtenu lors de la complexation suivant les deux orientations A (-3A – minimum ONIOM2) et B (2B – minimum ONIOM2) dans le vide.

Les paramètres structuraux de TA dans le complexe obtenu selon l'orientation A



Le tableau III.3 présente quelques paramètres structuraux qui contiennent l'atome d'azote N154 centre de la molécule, obtenus par optimisations PM3MM et ONIOM2.

Tableau III.3 : paramètres structuraux de TA et du complexe d'inclusion suivant l'orientation A dans le vide

	TA- (PM3MM)	-3A (PM3MM)	-3A-Mini-ONIOM2
Longueurs de liaisons en Angstrom 'optimisées'			
R(149,154)	1.3537	1.4428	1.4015
R(154,155)	1.3541	1.4221	1.3679
R(154,169)	1.0131	1.0126	1.0169
Angles 'optimisés'			
A(148,149,154)	114.9494	117.3286	117.3142
A(153,149,154)	127.4705	122.532	121.8489
A(149,154,155)	136.9912	122.2174	128.5495
A(149,154,169)	110.2014	111.9493	117.5866
A(155,154,169)	112.8075	113.0451	113.4124
A(154,155,156)	118.8989	120.311	120.0837
A(154,155,160)	125.6075	120.4484	122.2428
Angles dièdres 'optimisés'			
D(150,148,149,154)	180.0	-179.4634	176.6507
D(162,148,149,154)	0.0	1.2031	-3.6921
D(154,149,153,152)	180.0	178.7307	-178.1307
D(154,149,153,168)	0.0	-1.3673	0.365
D(148,149,154,155)	180.0	161.74	145.0663
D(148,149,154,169)	0.0	-59.4258	-43.2101
D(153,149,154,155)	0.0	-18.6991	-38.2893
D(153,149,154,169)	180.0	120.1351	133.4342
D(149,154,155,156)	180.0	143.1746	165.8298
D(149,154,155,160)	0.0	-43.3157	-16.756
D(169,154,155,156)	0.0	4.7401	-6.1784
D(169,154,155,160)	180.0	178.2497	171.2358
D(154,155,156,157)	180.0	173.3351	179.0157
D(154,155,156,163)	0.0	-6.6001	-0.3174

On remarque d'après les résultats mentionnés dans le tableau qu'au cours de la complexation c'est la région du côté du noyau porteur du chlore qui subit la déformation la plus importante par rapport à celle du noyau benzoïque qui au contraire la déformation est très faible. En effet on observe un allongement de la liaison N – C(ØCl) dont l'atome d'azote est lié au noyau porteur de Cl qui passe de 1.35 à 1.40 Å. Par contre celle où l'atome d'azote est lié au noyau benzoïque N – C(ØCOOH) la longueur de la liaison est presque inchangée et qui passe de 1.35 à 1.36 Å. La même chose pour l'angle de liaisons qui subit un changement important dans le noyau H – N – C(ØCl) où il passe de 110.2 à 117,6° par contre il est quasiment stable dans le noyau benzoïque H – N – C(ØCOOH) où l'angle passe de 112.8 à 113,4°. La même remarque est constatée avec les angles dièdres, avec le noyau H – N – C – C(ØCl) il passe de 0 à 43°, ce qui représente une déformation de torsion importante dans l'angle dièdre, par contre dans le noyau H – N – C – C(ØCOOH) l'angle dièdre passe de 0.0 à 6.1°.

Les paramètres structuraux de TA dans le complexe obtenu selon l'orientation B

Tableau III.4 : paramètres structuraux de TA et du complexe d'inclusion suivant l'orientation B dans le vide

	TA- (PM3MM)	2B (PM3MM)	2B-Mini-ONIOM2
Longueurs de liaisons en Angstrom 'optimisées'			
R(149,154)	1.3537	1.4416	1.4008
R(154,155)	1.3541	1.4204	1.3731
R(154,169)	1.0131	1.013	1.0181
Angles 'optimisés'			
A(148,149,154)	114.9494	117.073	118.2431
A(153,149,154)	127.4705	122.7784	121.2606
A(149,154,155)	136.9912	123.0419	128.3358
A(149,154,169)	110.2014	112.2227	117.9434
A(155,154,169)	112.8075	113.4671	113.1933
A(154,155,156)	118.8989	119.7671	119.8458
A(154,155,160)	125.6075	120.953	122.5237
Angles dièdres 'optimisés'			
D(150,148,149,154)	180.0	179.8503	-176.6426
D(162,148,149,154)	0.0	-0.067	2.8403
D(154,149,153,152)	180.0	-179.282	177.8817
D(154,149,153,168)	0.0	1.2829	-0.151
D(148,149,154,155)	180.0	-155.2986	-143.4512
D(148,149,154,169)	0.0	63.5404	45.5037
D(153,149,154,155)	0.0	25.2649	39.9922
D(153,149,154,169)	180.0	-115.8961	-131.0529
D(149,154,155,156)	180.0	-149.6154	-166.6638
D(149,154,155,160)	0.0	37.4434	16.0126
D(169,154,155,156)	0.0	-8.8797	4.7325
D(169,154,155,160)	180.0	178.179	-172.5911

CHAPITRE III : CALCULS, RESULTATS ET DISCUSSION

D (154, 155, 156, 157)	180.0	-171.4333	-178.5628
D (154, 155, 156, 163)	0.0	8.8257	0.4357

On remarque d'après les résultats mentionnés dans le tableau 4 que les paramètres structuraux sont semblables à ceux obtenus lors de la complexation suivant l'orientation A, le tableau III.5 suivant montre de façon claire la légère différence des paramètres entre les deux orientations.

Tableau III.5 : paramètres structuraux de TA et du complexe d'inclusion suivant l'orientation A et B dans le vide

	TA- (PM3MM)	-3A-Mini-ONIOM2	2B-Mini-ONIOM2
Longueurs de liaisons en Angstrom 'optimisées'			
R (149, 154)	1.3537	1.4015	1.4008
R (154, 155)	1.3541	1.3679	1.3731
R (154, 169)	1.0131	1.0169	1.0181
Angles 'optimisés'			
A (148, 149, 154)	114.9494	117.3142	118.2431
A (153, 149, 154)	127.4705	121.8489	121.2606
A (149, 154, 155)	136.9912	128.5495	128.3358
A (149, 154, 169)	110.2014	117.5866	117.9434
A (155, 154, 169)	112.8075	113.4124	113.1933
A (154, 155, 156)	118.8989	120.0837	119.8458
A (154, 155, 160)	125.6075	122.2428	122.5237
Angles dièdres 'optimisés'			
D (150, 148, 149, 154)	180.0	176.6507	-176.6426
D (162, 148, 149, 154)	0.0	-3.6921	2.8403
D (154, 149, 153, 152)	180.0	-178.1307	177.8817
D (154, 149, 153, 168)	0.0	0.365	-0.151
D (148, 149, 154, 155)	180.0	145.0663	-143.4512
D (148, 149, 154, 169)	0.0	-43.2101	45.5037
D (153, 149, 154, 155)	0.0	-38.2893	39.9922
D (153, 149, 154, 169)	180.0	133.4342	-131.0529
D (149, 154, 155, 156)	180.0	165.8298	-166.6638
D (149, 154, 155, 160)	0.0	-16.756	16.0126
D (169, 154, 155, 156)	0.0	-6.1784	4.7325
D (169, 154, 155, 160)	180.0	171.2358	-172.5911
D (154, 155, 156, 157)	180.0	179.0157	-178.5628
D (154, 155, 156, 163)	0.0	-0.3174	0.4357

En règle générale, la formation des complexes d'inclusion comportant des cyclodextrines s'effectue en solution aqueuse; Ainsi, le comportement de liaison de β -CD et TA en solution semble être plus important que leur comportement dans le vide.

Les résultats des calculs en présence du solvant eau sont énumérés dans le tableau 2 et ne sont pas appuyés comparés à celles obtenues dans le vide et la différence d'énergie dans l'eau entre les deux orientations A et B est de 3.52kcal / mol en faveur à une orientation A.

Cette différence d'énergie est plus petite que celle obtenue dans le vide entre les deux orientations A et B du complexe β -CD / TA. L'effet de solvation conduit à l'inversion de l'orientation de la complexation quand celle-ci passe du vide à la solution.

III.6.1 Analyse NBO

Dans cette section, nous examinons premièrement les géométries et les interactions mutuelles entre les deux molécules dans le vide, ensuite étudier l'effet de solvant considéré par le modèle PCM.

III.6.1.1 Dans le vide :

L'analyse NBO a été réalisée par le niveau MPW1PW91/6-31G de la théorie dans le vide à des géométries optimisées par les calculs de ONIOM2. Le tableau IV.6 illustre seulement les interactions avec la stabilisation $E^{(2)} \geq 1$ kcal / mol.

Tableau IV.6: interactions donneur-accepteur et énergies de stabilisation $E^{(2)}$ (kcal / mol) dans le vide

Donneur		Accepteur		$E^{(2)}$ (kcal/mol) MPW1PW91/6-31G
<i>TA/β-CD (A)</i>				
<i>Donneur de proton β-CD et accepteur de proton TA</i>				
σ C 3 - H 81	CHOH	σ^* C 160 - H 173	CH=	2.13
σ C 15 - H 93	CHOH	σ^* C 162 - H 175	CH ₃	1.44
σ C 17 - H 95	OCHC	σ^* C 162 - H 174	CH ₃	2.31
σ C 21 - H 100	OCHC	σ^* C 162 - H 176	CH ₃	2.15
σ C 39 - H 121	CHOH	σ^* C 153 - H 168	CH=	2.36
σ C 41 - H 123	OCHC	σ^* C 152 - H 167	CH=	2.84
<i>Donneur de proton TA et accepteur de proton β-CD</i>				
σ C 152 - H 167	CH=	σ^* C 41 - H 123	OCHC	2.54
σ C 153 - H 168	CH=	σ^* C 39 - H 121	CHOH	2.55
σ C 160 - H 173	CH=	σ^* C 3 - H 81	CHOH	2.48
σ C 162 - H 174	CH ₃	σ^* C 17 - H 95	OCHC	2.13
σ C 162 - H 175	CH ₃	σ^* C 15 - H 93	CHOH	2.60
σ C 162 - H 176	CH ₃	σ^* C 21 - H 100	OCHC	2.43
LP (1) O 164	C=O	σ^* O 59 - H 135	CHOH	1.30
<i>TA/β-CD (B)</i>				
<i>Donneur de proton β-CD et accepteur de proton TA</i>				
σ C 3 - H 81	CHOH	σ^* C 152 - H 167	CH=	2.72
σ C 5 - H 83	HOCHC	σ^* C 153 - H 168	CH=	2.33
σ C 11 - H 90	OCHC	σ^* C 160 - H 173	CH=	1.83
σ C 12 - H 147	CH ₂ OH	σ^* C 159 - H 172	CH=	2.91

σ C 21 - H 100	OHC	σ^* C 162 - H 174	CH ₃	2.32
σ C 23 - H 102	OHC	σ^* C 162 - H 176	CH ₃	1.72
Donneur de proton TA et accepteur de proton β-CD				
σ C152 - H 167	CH=	σ^* C 3 - H 81	CHOH	2.72
σ C153 - H 168	CH=	σ^* C 5 - H 83	HOHC	2.49
σ C159 - H 172	CH=	σ^* C 12 - H 147	CH ₂ OH	1.58
σ C160 - H 173	CH=	σ^* C 11 - H 90	OHC	2.44
σ C162 - H 174	CH ₃	σ^* C 21 - H 100	OHC	2.48
σ C162 - H 176	CH ₃	σ^* C 23 - H 102	OHC	2.97

σ C3-H81, σ C15-H93, σ C17-H95, C21-H100, σ C39-H121 et σ C4-H123 jouent un rôle important pour donner des protons aux orbitales vacantes suivantes: σ^* C160-H173, σ^* C162-H175, σ^* C162-H174, σ^* C162-H176, σ^* C153-H168 et σ^* C152-H 167, respectivement, de la molécule de TA.

Lorsque TA agit comme donneur de protons, les orbitales suivantes:

σ C152-H167, σ C153-H168, σ C160-H173, σ C162-H17, σ C162-H175 et σ C162-H176

participent comme donneurs de protons respectivement aux orbitales vacantes suivantes:

σ^* C41-H123, σ^* C39-H121, σ^* C3-H81, σ^* C17-H95 et σ^* C15-H93.

En outre, la formation de liaison hydrogène n'a été observée que entre O164 de TA et H135 avec une énergie de stabilisation égale à 1.30 kcal /mol.

Dans le cas de l'orientation B, les orbitales occupées de β -CD donnent des protons pour les orbitales inoccupées de TA avec des énergies de stabilisation comprises entre 1.72 kcal / mol et 2.91kcal / mol. En revanche, les orbitales inoccupées de β -CD acceptent des protons de TA avec des énergies de stabilisation comprises entre 1,58 à 2.97kcal / mol.

A partir de la figure III.16, nous pouvons voir que TA est inclus dans la cavité β -CD; pour l'orientation A, le fragment de méthyl-phényl est totalement noyé dans la cavité mais suivant l'orientation B le noyau benzoïque est encapsulé dans la cavité.

Les distances intermoléculaires dans l'orientation A entre l'orbitale occupée et inoccupée donné dans l'analyse NBO des deux molécules sont:

- i) C3-C160 : 3.74 Å
- ii) C15-C162 : 3,62 Å
- iii) C17-C162 : 3,69 Å
- iv) C21-C162 : 3,66 Å
- v) C39-C153 : 3,81 Å
- vi) C41-C152 : 3,82 Å
- vii) O164-H135 : 1,79 Å.

Ainsi, le noyau méthyl-phényl est fermé au comportement interne de β -CD qui explique l'augmentation des énergies de stabilisation.

Pour l'orientation B, le groupe COOH est dirigé vers les hydroxyles primaires, l'atome Cl est orienté vers les hydroxyles secondaires, tandis que le noyau méthyl-phényl est totalement trempé dans la cavité. Les distances intermoléculaires entre l'orbitale occupé et inoccupé données dans l'analyse NBO des deux molécules sont :

- i) C3-C152: 3.77Å
- ii) C5-C153: 3,81 Å
- iii) C11-C160: 3.66Å
- iv) C12-C159: 3,48 Å
- v) C21-C162: 3,72 Å
- vi) C23-C162: 3,64 Å

Il est important de noter que le groupe NH du TA ne participent pas à l'interaction intermoléculaire avec β -CD, car il est engagé par une liaison hydrogène intramoléculaire avec O164 du groupe COOH; chacune des deux seules paires de O164 donne des électrons pour l'hydrogène H169 liée à N154 avec les énergies de stabilisation 7 et 9.11kcal / mol. La même remarque est observée avec l'atome Cl, la seule paire d'électron de Cl interagit avec l'orbitale vacante σ C148-C150 de TA ($E_{(2)} = 9.80\text{kcal / mol}$).

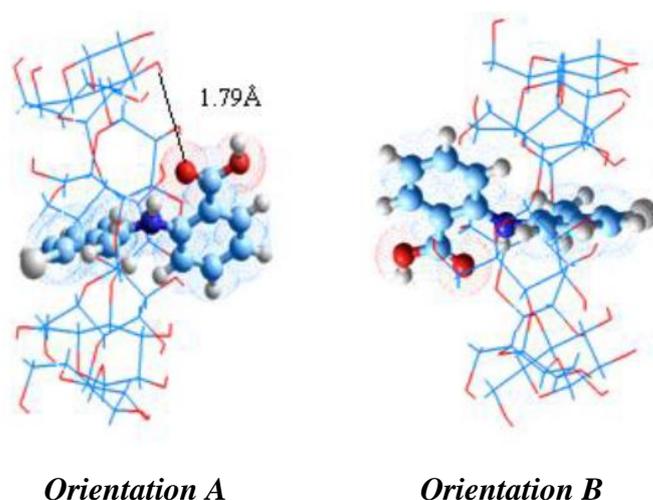


Figure IV.16 : structures géométriques des complexes de TA / β -CD optimisées par la méthode ONIOM2

III.6.1.2 Dans l'eau

Dans ce qui suit, sont présentés les résultats de l'analyse NBO des géométries optimisées par le calcul ONIOM2 dans l'eau, l'analyse NBO a également été effectuée par le niveau MPW1PW91/6-31G de la théorie dans l'eau.

Tableau 7: interactions donneur-accepteur et énergies de stabilisation $E^{(2)}$ (kcal / mol) dans l'eau

Donneur		Accepteur	$E^{(2)}$ (kcal/mol)
MPW1PW91/6-31G			
TA/β-CD (A)			
Donneur de proton β-CD et accepteur de proton TA			
σ C 3 - H 81	CHOH	σ^* C 160 - H 173	CH= 2.20
σ C 15 - H 93	CHOH	σ^* C 162 - H 175	CH ₃ 1.38
σ C 17 - H 95	OHC	σ^* C 162 - H 174	CH ₃ 2.23
σ C 21 - H 100	OHC	σ^* C 162 - H 176	CH ₃ 2.05
σ C 39 - H 121	CHOH	σ^* C 153 - H 168	CH= 2.62
σ C 41 - H 123	OHC	σ^* C 152 - H 167	CH= 2.48
Donneur de proton TA et accepteur de proton β-CD			
σ^* C 151 - C 152	C=C	σ C 5 - H 83	HOHC 1.38
σ^* C 152 - H 167	CH=	σ C 41 - H 123	OHC 2.50
σ^* C 153 - H 168	CH=	σ C 39 - H 121	CHOH 2.60
σ^* C 159 - C 160	C=C	σ O 74 - H 144	CHOH 1.04
σ^* C 160 - H 173	CH=	σ C 3 - H 81	CHOH 2.28
σ^* C 162 - H 174	CH ₃	σ C 17 - H 95	OHC 2.33
σ^* C 162 - H 175	CH ₃	σ C 15 - H 93	CHOH 2.66
σ^* C 162 - H 176	CH ₃	σ C 21 - H 100	OHC 2.51
LP (1) O 164	C=O	σ O 59 - H 135	CHOH 12.54
LP (2) O 164	C=O	σ O 59 - H 135	CHOH 7.47
TA/β-CD (B)			
Donneur de proton β-CD et accepteur de proton TA			
σ C 3 - H 81	CHOH	σ^* C 152 - H 167	CH= 2.41
σ C 5 - H 83	HOHC	σ^* C 153 - H 168	CH= 2.31
σ C 11 - H 90	OHC	σ^* C 160 - H 173	CH= 1.64
σ C 12 - H 147	CH ₂ OH	σ^* C 159 - H 172	CH= 2.68
σ C 21 - H 100	OHC	σ^* C 162 - H 174	CH ₃ 2.20
σ C 23 - H 102	OHC	σ^* C 162 - H 176	CH ₃ 1.57
Donneur de proton TA et accepteur de proton β-CD			
σ C 152 - H 167	CH=	σ^* C 3 - H 81	CHOH 1.03
σ C 153 - H 168	CH=	σ^* C 5 - H 83	HOHC 2.66
σ C 159 - H 172	CH=	σ^* C 12 - H 147	CH ₂ OH 2.34
σ C 160 - H 173	CH=	σ^* C 11 - H 90	OHC 2.26
σ C 162 - H 174	CH ₃	σ^* C 21 - H 100	OHC 2.59
σ C 162 - H 176	CH ₃	σ^* C 23 - H 102	OHC 1.21

Les énergies de stabilisation données pour l'orientation A entre donneur d'orbitale de β -CD et accepteur d'orbitale de TA sont situées entre 1,38 et 2,62 kcal / mol. Lorsque TA agit comme donneur, les énergies de stabilisation sont comprises entre 1,04 et 12,54 kcal / mol. De plus, les deux doublets libres de O164 de TA sont engagés dans la formation de liaisons hydrogènes et contribuent en grande partie à la stabilisation du complexe.

Dans le cas de l'orientation B, le transfert de charge est survenu entre le donneur et l'accepteur d'orbitales des deux TA et β -CD, mais aucune liaison hydrogène intermoléculaire n'a été formée.

Les géométries des complexes formés dans l'eau ont été illustrées dans la figure III.17 indiquant que TA est encastré dans la cavité. Les distances intermoléculaires entre l'orbitale occupée et inoccupée fournies dans l'analyse NBO des deux molécules sont rangées entre 3,51 et 4,03 Å pour l'orientation A et comprise entre 3,48 et 3,82 Å pour l'orientation B.

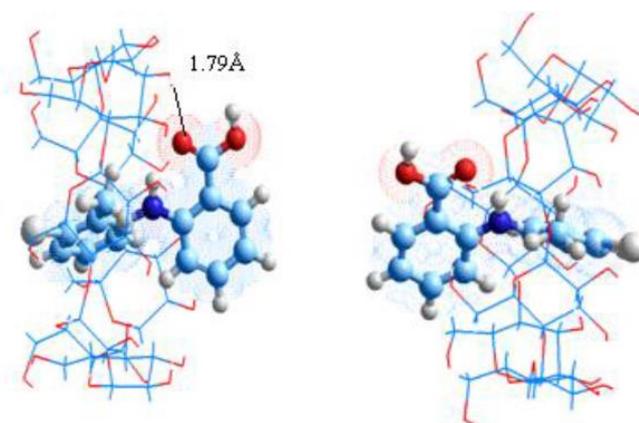


Figure IV.17 : structures géométriques des complexes de TA / β -CD optimisées par la méthode ONIOM2 dans l'eau

III.7 Conclusion

Le présent travail est basé sur l'étude des interactions dans les systèmes hôte-invité. Ces interactions ont été étudiées par différentes méthodes théoriques: PM3MM et ONIOM.

Une recherche systématique dans tous les cas, a permis de localiser le minimum préliminaire de la complexation par la méthode semi empirique PM3MM qui par la suite a été optimisé avec une méthode ONIOM2. Le calcul PM3MM montre que le complexe formé est stable. Egalement le calcul ONIOM2 soutient les résultats de la PM3MM et confirme que le complexe d'inclusion TA / β -CD est stable avec ou sans solvant.

Le complexe de TA / β -CD a été étudié en premier et analysé. Ce complexe présente deux orientations A et B. Les énergies des complexes TA/ β -CD suivant les orientations A et B en présence de solvant et dans le vide montre que dans le vide l'orientation B est la plus favorable alors que dans l'eau c'est l'orientation A qui est la plus favorable ; l'effet de solvation conduit à l'inversion de l'orientation de la complexation quand celle-ci passe du vide à la solution.

Les résultats obtenus au cours des différentes étapes de ce travail ont permis une meilleure compréhension des phénomènes et des paramètres contrôlant la complexation, de la molécule organique, par les CD, dans le vide.

L'analyse de la géométrie de l'orientation la plus favorable montre que l'hydrophobicité est un élément principal de la complexation. En fait, dans le complexe, la partie hydrophobe de la molécule invitée est incluse à l'intérieure de la cavité hydrophobe de la cyclodextrine, en revanche les parties hydrophiles se plaçaient dans les régions périphériques hydrophiles de la cyclodextrine.

La détermination de l'énergie de stabilisation E^2 via l'analyse NBO a permis de quantifier les interactions de liaisons d'hydrogène entre la molécule invitée et la molécule hôte . Elles jouent un rôle important dans le processus de complexation et révèle que le transfert de charge entre les orbitales occupées et inoccupées de TA et β -CD est la contribution majeure dans la stabilisation du complexe

Le succès des méthodes ONIOM se justifie par le fait que ces méthodes permettent souvent d'obtenir, à plus faible coût, des résultats d'une précision comparable à celle obtenue avec des calculs « full » DFT.

Les calculs semi empirique PM3MM et ONIOM2 ont été appliqués pour étudier la complexation de TA avec β -CD natif. Le calcul PM3MM montre que le complexe formé est stable. Egalement le calcul ONIOM2 soutient les résultats de la PM3MM et confirme que le complexe d'inclusion TA / β -CD est stable avec ou sans solvant.

Enfin, l'analyse NBO révèle que le transfert de charge entre les orbitales occupées et inoccupées de TA et β -CD est la contribution majeure dans la stabilisation du complexe

Références bibliographiques du chapitre III

- 1- Abou-Zied, O.K., Al-Hinai, A.T.: Caging effects on the ground and excited states of 2,20-bipyridine-3,30-diol embedded in cyclodextrins. *J. Phys. Chem.* **2006**, *110*, 7835–7840.
- 2- Szejtli, J.: Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1754.
- 3- Rekharsky, M.V., Inoue, Y.: Complexation thermodynamics of cyclodextrins. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1918.
- 4- Lipkowitz, K.B.: Applications of computational chemistry to the study of cyclodextrins. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1829–1874.
- 5- Sankaranaryanan, R.K., Siva, S., Antony Muthu Prabu, A., Rajendiran, N.: Dual fluorescence of dothiepin, doxepin drugs effect of solvents and b-cyclodextrin. *J. Mol. Liq.* **2011**, *161*, 107–114.
- 6- Venkatesh, G., Antony Muthu Prabu, A., Rajendiran, N.: Azonium-ammonium tautomerism and inclusion complexation of 1-(2,4-diamino phenylazo) naphthalene and 4-aminoazobenzene. *J. Fluoresc.* **2011**, *21*, 1485–1497.
- 7- Gaspar de Araujo, M.V., Barbosa Vieira, E.K., Silva Lazaro, G.: Inclusion complexes of pyrimethamine in 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin: characterization, phase solubility and molecular modelling. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5752–5759.
- 8- Antony Muthu Prabu, A., Venkatesh, G., Rajendiran, N.: Azohydrazo tautomerism and inclusion complexation of 1-phenylazo-2-naphthols with various solvents and b-cyclodextrin. *J. Fluoresc.* **2011**, *20*, 961–972.
- 9- Yan, C., Li, X., Xiu, Z., Hao, C.: A quantum-mechanical study on the complexation of b-cyclodextrin with quercetin. *J. Mol. Struct. Theochem.* **2006**, *764*, 95–100.
- 10- Briquet, L., Staelers, N., Leherte, L., Vercautern, D.P.: Structural, energetic, and dynamical properties of rotaxanes constituted of a cyclodextrins and an azobenzene chain. *J. Mol. Graph. Model.* **2007**, *26*, 104–116.
- 11- Rozou, S., Michaleas, S., Antoniadou-Vyza, E., Study of structural features and thermodynamic parameters, determining the chromatographic behaviour of drug-cyclodextrin complexes, *Journal of Chromatography A*, **2005**, *1087*, 86–94.
- 12- Djedaini, F., Perly, B., NMR of cyclodextrins, derivatives and inclusion compounds-the ultimate tool, in: D. Duchene (Ed.), *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives*, Editions De Santé, Paris, **1991**, pp. 215.
- 13- Schneider, H-J., Hacket, F., Rudiger, V., Ikeda, H., *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1755.
- 14- Botsi, A., Yannakopoulou, K., Hadjoudis, E., Waite, J.: AM1 calculations on inclusion complexes of cyclomaltoheptaose (β -cyclodextrin) with 1,7-

- dioxaspiro[5.5]undecane and nonanal, and comparison with experimental results. *Carbohydr. Res.* **1996**, 283, 1–16.
- 15- Stewart , J.J.P., *J. Comput. Chem.* **1989**,10, 209.
- 16- Zheng, Y.-J., Merz Jr., K.M. *J. Comput. Chem.* **1992**, 13,1151.
- 17- Castro, R., Berardi, M.J., Cordova, E., de Olza, M.O., Kaifer, A.E., Evansec, K.J.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10257–10268.
- 18- Barbiric, D.J., Castro, E.A., de Rossi, R.H.: A molecular mechanics study of 1:1 complexes between azobenzene derivatives and β -cyclodextrin. *J. Mol. Struct. Theochem.* **2000**, 532, 171–181.
- 19- Xiao-Song Li, Lei Liu, Qing-Xiang Guo), Shi-Dong Chu, You-Cheng Liu, PM3 molecular orbital calculations on the complexation of α -cyclodextrin with acetophenone , *Chemical Physics Letters* **1999**, 307, 117–120.
- 20- Lei Liua,b, Xiao-Song Lia, Ke-Sheng Songa, Qing-Xiang Guo, PM3 studies on the complexation of α -cyclodextrin with benzaldehyde and acetophenone, *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **2000**, 531, 127-134.
- 21- Lei Liu1, Xiao-Song Li, Qing-Xiang Guo, Orientation conversion in the complexation of α -cyclodextrin with 4-fluorophenol: a PM3 quantum chemical study, *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **2000**, 530, 31–37.
- 22- Lei LIU, Xiao Song LI, Qing Xiang GUO*, You Cheng LIU, Hartree-Fock and Density Functional Theory Studies on the Molecular Recognition of the Cyclodextrin, *Chinese Chemical Letters* **1999**, 10(12), 1053–1056.
- 23- Ke-Sheng Songa, Chen-Rui Houa, Lei Liu ; Xiao-Song Li , Qing-Xiang Guoa; A quantum-chemical study on the molecular recognition of β -cyclodextrin with ground and excited xanthenes, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2001**, 139, 105–109.
- 24- En-Cui Yang, Xiao-Jun Zhao, Fang Hua, Jin-Ku Hao, Semi-empirical PM3 study upon the complexation of β -cyclodextrin with 4,4'-benzidine and o-toluidine, *Journal of Molecular Structure: theochem* **2004**, 712, 75–79.
- 25- Chunli Yan , Xiaohui Li , Zhilong Xiu ,, Ce Hao, A quantum-mechanical study on the complexation of β -cyclodextrin with quercetin, *Journal of Molecular Structure: theochem* **2006**, 764, 95–100.
- 26- Madi F., Khatmi D.E., Dhaoui N., Bouzitouna A., Abdaoui M., Boucekkine A., Molecular model of CENS piperidine β -CD inclusion complex: DFT study, *C. R. Chimie* **2009**, 12, 1305–1312.

- 27- Madi F., Khatmi D.E., Largate L., Theoretical approach in the study of the inclusion processes of sulconazole with β -cyclodextrin, *Journal of Molecular Liquids* **2010**, *154*, 1–5.
- 28- Nouar L., Haiahem ., Bouhadiba A., Madi F., Lagrate L., Molecular modeling investigation of para-nitrobenzoic acid interaction in β -cyclodextrin, *Journal of Molecular Liquids* **2011**, *160*, 1–7.
- 29- Madi F., Largate L., Nouar L., Khatmi D.E., Theoretical study of the inclusion processes of ethyl p-hydroxybenzoate with β -cyclodextrin: PM3MM and ONIOM2 calculations, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* **2012**, *43*, 868–872.
- 30- Haiahem S., Nouar L., Djilani I., Bouhadiba A., Madi F., Khatmi D.E., Host-guest inclusion complex between β -cyclodextrin and paeonol: A theoretical approach, *C. R. Chimie* **2013**, *16*, 372–379.
- 31- Djilani I., Nouar L., Madi F., Haiahem S., Bouhadiba A., Khatmi D.E., Inclusion complexes of ortho-anisidine and β -cyclodextrin: A quantum mechanical calculation, *C. R. Chimie* **2013**, *16*, 696–703.
- 32- Attoui-Yahia, O., Khatmi D.E., Kraim K., Ferkous F., Hydrogen bonding investigation in Pyridoxine/ β -cyclodextrin complex based on QTAIM and NBO approaches, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* **2014**.
- 33- Rahim M., Madi F., Nouar L., Bouhadiba A., Haiahem S., Khatmi D.E., Belhocine Y., Driving forces and electronic structure in β -cyclodextrin/3,3'-diaminodiphenylsulphone complex. *Journal of Molecular Liquids* **2014**, *199*, 501–510.
- 34- Djilani I., Madi F., Nouar L., Haiahem S., Rahim M., Khatmi D.E., Bouhadiba A., Theoretical investigation to characterize the inclusion complex of a-lipoic acid and β -cyclodextrin, *C. R. Chimie* xxx (2015) xxx–xxx
- 35- Hyperchem, Release 7.51 for windows **2002** Hypercube. Inc
- 36- Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Wallingford, CT: Gaussian Inc., **2009**.
- 37- Liu, L., Li, X.S., Song, K.S., Guo, Q.X., *Theochem.* **2000**, *531*, 127.
- 38- Liu, L., Guo, Q.X., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2004**, *50*, 95.
- 39- Sayede, A., Ferreira, M., Bricout, H., Tilloy, S., Monflier, E., *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, *24*, 1129.
- 40- M. Fatiha, L. Leila, N. Leila, K. Djamel Eddine, *J. Taiw. Inst. Chem. Eng.* **2012**, *43*, 868.

CONCLUSION GENERALE

La formation des complexes d'inclusion avec la cyclodextrine est mise à profit, non seulement dans le domaine pharmaceutique (solubilisation, stabilisation, masquage d'effets secondaires) mais aussi dans les industries chimiques et agroalimentaires (stabilisant d'arômes, protection des vitamines, extraction du cholestérol)

Ce phénomène d'inclusion-complexation ne fait intervenir aucune liaison covalente mais uniquement des forces telles que les liaisons hydrogène ou des interactions de Van der Waals, ce qui permet ainsi le relargage de la molécule invitée, ouvrant la voie à de multiples applications.

Plusieurs contributions énergétiques ont été mises en évidence pour expliquer les interactions mis en jeu lors de la formation de complexes par des cyclodextrines. Le travail présenté dans ce mémoire de thèse a principalement été consacré à la l'étude des interactions mis en jeu lors de la formation du complexe entre la β -cyclodextrine et l'acide tolfénamique connu par ses propriétés anti-inflammatoire.

Nous avons utilisé des méthodes semi empiriques PM3MM et ONIOM2 de la chimie quantique pour élucider le processus de la complexation hôte-invité, suivant deux orientations A et B de l'encapsulation de la molécule invité l'acide tolfénamique TA dans la cage de la molécule hôte la β -cyclodextrine. Finalement les analyses des orbitales des liaisons naturelles (Natural Bond Orbital 'NBO') ont été appliqués comme une approche puissante pour l'évaluation des interactions intermoléculaires entre la β -CD et la molécule de TA.

La première partie de cette étude s'est concentré sur la localisation de minimum global le long de l'axe z pour l'orientation A et B par le calcul de la méthode semi empirique PM3MM. Les minimums générés ont été utilisés dans les parties suivantes pour l'optimisation ONIOM2 dans le vide ensuite en tenant compte de l'effet de solvant de l'eau.

Il est clairement montré que le TA est plus déformé que β -CD suivant les orientations A et B, et que l'écart HOMO-LUMO est de -7,90 et -7,92 eV pour les orientations A et B respectivement, indiquant le transfert de charge partielle entre l'HOMO d'un des deux composants et le LUMO de l'autre. La variation du moment dipolaire de β -CD après complexation indique que la polarité de β -CD est changée, sachant que le moment dipolaire joue un rôle important dans la stabilisation du complexe d'inclusion.

Les energies des complexes TA/ β -CD suivant les orientations A et B en présence de solvant et dans le vide montre que dans le vide l'orientation B est la plus favorable alors que dans

l'eau c'est l'orientation A qui est la plus favorable ; l'effet de solvation conduit à l'inversion de l'orientation de la complexation quand celle-ci passe du vide à la solution.

Le calcul PM3MM montre que le complexe formé est stable. Egaleme nt le calcul ONIOM2 soutie nt les résultats de la PM3MM et confirme que le complexe d'inclusion TA / β -CD est stable avec ou sans solvant.

Enfin, l'analyse NBO révèle que le transfert de charge entre les orbitales occupés et inoccupés de TA et β -CD est la contribution majeure dans la stabilisation du complexe.

ANNEXES



Contents lists available at ScienceDirect

Comptes Rendus Chimie

www.sciencedirect.com



Full paper/Mémoire

Investigation of the inclusion complex of tolfenamic acid with β -cyclodextrin: Geometry and NBO analysis

Zekri Kamel Eddine^a, Madi Fatiha^{b,*}, Zaboub Amal^a,
Nouar Leila^b, Merdes Rachid^a

^a Laboratory of applied chemistry, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 08 Mai 1945, BP 401, Guelma, Algeria

^b Laboratory of computational chemistry and nanostructures, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 08 Mai 1945, BP 401, Guelma, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 February 2014

Accepted after revision 28 April 2014

Available online xxx

Keywords:

PM3MM

ONIOM2

TA

NBO analysis

ABSTRACT

Quantum chemical calculations were carried out to investigate geometry and driving forces for inclusion complexes of tolfenamic acid (TA) into β -CD (at 1:1 stoichiometry). Two possible orientations of TA in the β -CD cavity were considered. Both PM3MM and ONIOM2 method evidence that TA is encapsulated in the β -CD cavity for A and B orientation. Finally, charge transfer between the donor and acceptor orbitals of each TA and β -CD play an important role to stabilize the inclusion complex.

© 2014 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides composed of α -D-glucopyranose units. The most common naturally occurring CDs are composed of 6, 7 and 8 α -1,4-linked D-glucopyranose and are usually referred to as α -, β - and γ -CD, respectively. They have the property of forming inclusion complexes with various guest molecules with suitable polarity and dimension because of their special molecular structure of the hydrophobic internal cavity and the hydrophilic external surface [1–3].

Tolfenamic acid, *N*-(3-chloro-2-methyl-phenyl) anthranilic acid (TA), is a non-steroidal inflammatory drug with associated gastrointestinal side effects and problems with bioavailability. Furthermore, it is extremely insoluble in water. β -CD can increase the solubility of TA by forming

inclusion complex [4–8]. In 2013, Floareet al. reported the experimental study on the inclusion complex of β -CD and TA [4]. The results showed that the stoichiometry of the formed complex was determined as 1:1, and confirms the existence of a bimodal binding process of TA into β -CD.

Molecular modelling is one of the most important methods to investigate the formation of cyclodextrin inclusion complexes [9–22]. This study is aimed to give information about the geometries and the driving forces of the formation of inclusion complex of TA and β -CD by semi empirical and ONIOM2 methods.

2. Calculation procedure

The structure of TA was constructed using Hyperchem 7.5 molecular modelling package [23]. The starting geometry of β -CD was taken from Chem-Office 3D ultra (version 10, Cambridge software). Then, the two structures TA and β -CD were optimized by MPW1PW91/6-31G(d) and PM3MM, respectively (see Fig. 1).

* Corresponding author.

E-mail address: fatiha_madi@yahoo.fr (M. Fatiha).

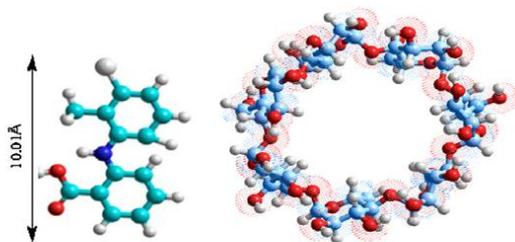


Fig. 1. (Color online.) Geometrical structures of TA and β -CD optimized at MPW1PW91/6-31G(d) and PM3MM methods.

All calculations were performed using Gaussian 09 program [24]. The following initial steric conditions were applied for docking of TA into the β -CD cavity. The glycosidic oxygen atoms of the cyclodextrin molecule were placed onto the XY plane and their centre was defined as the centre of the coordination system [25–27]. Two possible orientations of the guest molecule in complex were considered. For simplicity, the orientation in which the COOH group of TA points toward wider rim of β -CD was called the “A orientation”, and the other orientation, in which the carboxylic group of the guest points toward narrow rim of β -CD was called the “B orientation”, (see Fig. 2). Then, TA was moved into the β -CD cavity along the Z-axis from -8 \AA to $+8 \text{ \AA}$ with 1 \AA step (reference atom is N154). The generated structures at each step were optimized with PM3MM methods without any restriction

[28]. The more stable complexes found by PM3MM calculations were optimized by ONIOM2 methods without imposing any symmetrical restrictions.

The solvent effects on the conformational equilibrium geometries have been investigated using the PCM model for water ($\epsilon = 78.39$) as a solvent with ONIOM2 method.

Finally, the natural bond orbital analyses (NBO) were applied as a powerful approach for the evaluation of the intermolecular interactions between β -CD and TA molecules.

3. Results and discussion

The most important factor in complex formation is the size of the guest. On one hand, the guest should not be too small, because the intermolecular forces will not form if the distances between the guest and the interior of the cyclodextrin molecule are too great. On the other, if the guest is too large, complex formation cannot take place due to steric hindrance. It must also be considered that it is possible for just parts of a guest molecule to be complexed within the cavity. The size of the cavity in relation to the size of the guest is also critical for complex formation.

The linear distance, in optimized TA, between chlorine atom and hydrogen of benzoic group is about 10.01 \AA . A lower value is compared to the height of the β -CD cavity (around 7.9 \AA). Thus, the reaction of TA should take place inside the β -CD cavity.

The first part of this study is focused on the localization of global minimum along z-axis for A and B orientation by

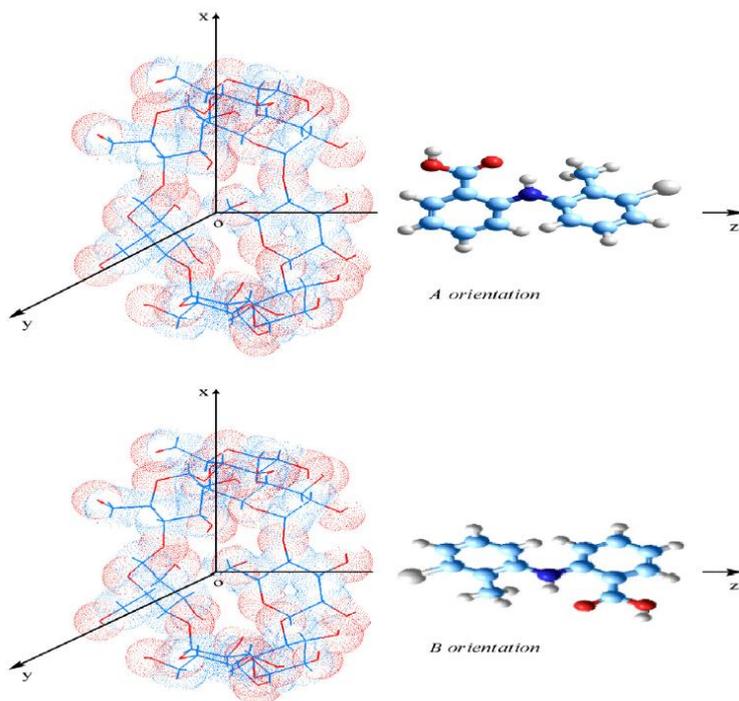


Fig. 2. (Color online.) The proposed structures of TA/ β -CD complex for A and B orientations.

Table 1

Complexation energies (kcal/mol), deformation energies (kcal/mol), HOMO and LUMO energies (eV) and dipole moments (Debye) at PM3MM calculations.

	A orientation	B orientation	$\Delta(A-B)$
$E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol)	-26.93	-26.97	0.04
$E_{\text{deformation}}$ (TA) (kcal/mol)	9.03	8.68	0.35
$E_{\text{deformation}}$ (β -CD) (kcal/mol)	4.17	5.21	1.04
HOMO (eV)	-8.68	-8.65	0.03
LUMO (eV)	-0.78	-0.73	0.05
$\Delta(\text{HOMO-LUMO})$	-7.90	-7.92	0.02
(Debye)	10.22	6.87	3.35

Table 2

Energies (kcal/mol) at ONIOM2 calculations.

E (kcal/mol)	A complex	B complex	$\Delta(A-B)$
Vacuum	-758078.48	-758085.58	7.10
Water	-758122.75	-758119.23	-3.52

To give more information about the most stable orientation, an ONIOM2 optimization was performed on the most stable complexes obtained by PM3MM calculation. The effect of the water solvent was also taken in consideration with PCM model ($\epsilon = 78.39$).

The ONIOM2 energies for TA/ β -CD for A and B orientations with and without solvents are mentioned in Table 2. The calculated energies in vacuo were found equal to -758078.48 kcal/mol for A orientation and to -758085.58 kcal/mol for B orientation; corresponding to a difference between the two orientations equal to 7.10 kcal/mol in favor to B orientation.

Generally, the formation of the inclusion complexes involving cyclodextrins takes place in aqueous solution; so, the binding behavior of β -CD and TA in solution seems to be more important than they are in vacuo.

The results of calculations in the presence of water solvent are listed in Table 2 and do not support those obtained in vacuo and the energy difference in H₂O between the two orientations is 3.52 kcal/mol in favor to A orientation. This difference is smaller than that between the two orientations of the TA/ β -CD complex in the vacuum. Solvation effects lead to the inversion of the complexation orientation from the solution to the vacuum.

4. NBO analysis

In this section, we investigate firstly the geometries and mutual interactions between the two molecules in vacuo. Secondly, the effect of solvent was considered by the PCM model.

4.1. In vacuo

The NBO analysis was performed by MPW1PW91/6-31G level of theory in vacuo at the optimized geometries of ONIOM2 calculations. The Table 3 illustrates only the interactions with stabilization $E^{(2)} \geq 1$ kcal/mol.

As can be seen from Table 3 for A orientation, the following occupied orbital's of β -CD: σ C 3-H 81, σ C 15-H

Table 3

Donor-acceptor interactions and stabilization energies $E^{(2)}$ (kcal/mol) in vacuo.

Donor	Acceptor	$E^{(2)}$ (kcal/mol) MPW1PW91/ 6-31G
TA/ β -CD (A)		
β -CD proton donor and TA proton acceptor		
σ C 3-H 81	σ^* C 160-H 173	2.13
σ C 15-H 93	σ^* C 162-H 175	1.44
σ C 17-H 95	σ^* C 162-H 174	2.31
σ C 21-H 100	σ^* C 162-H 176	2.15
σ C 39-H 121	σ^* C 153-H 168	2.36
σ C 41-H 123	σ^* C 152-H 167	2.84
TA proton donor and β -CD proton acceptor		
σ C 152-H 167	σ^* 41-H 123	2.54
σ C 153-H 168	σ^* C 39-H 121	2.55
σ C 160-H 173	σ^* C 3-H 81	2.48
σ C 162-H 174	σ^* C 17-H 95	2.13
σ C 162-H 175	σ^* C 15-H 93	2.60
σ C 162-H 176	σ^* C 21-H 100	2.43
LP (1) O 164	σ^* O 59-H 135	1.30
TA/ β -CD (B)		
β -CD proton donor and TA proton acceptor		
σ C 3-H 81	σ^* C 152-H H 167	2.72
σ C 5-H 83	σ^* C 153-H 168	2.33
σ C 11-H 90	σ^* C 160-H 173	1.83
σ C 12-H 147	σ^* C 159-H 172	2.91
σ C 21-H 100	σ^* C 162-H 174	2.32
σ C 23-H 102	σ^* C 162-H 176	1.72
TA proton donor and β -CD proton acceptor		
σ C152-H 167	σ^* C 3-H 81	2.72
σ C153-H 168	σ^* C 5-H 83	2.49
σ C159-H 172	σ^* C 12-H 147	1.58
σ C160-H 173	σ^* C 11-H 90	2.44
σ C162-H 174	σ^* C 21-H 100	2.48
σ C162-H 176	σ^* C 23-H 102	2.97

93, σ C 17-H 95, σ C 21-H 100, σ C 39-H 121 and σ C 41-H 123 play an important role to donate proton to vacant orbital's σ^* C 160-H 173, σ^* C 162-H 175, σ^* C 162-H 174, σ^* C 162-H 176, σ^* C 153-H 168 and σ^* C 152-H 167, respectively of TA molecule.

When TA acts as proton donation the following orbital's: σ C 152-H 167, σ C 153-H 168, σ C 160-H 173, σ C 162-H 17, σ C 162-H 175 and σ C 162-H 176 participate to proton donation to: σ^* C 41-H 123, σ^* C 39-H 121, σ^* C 3-H 81, σ^* C 17-H 95 and σ^* C 15-H 93, respectively. Additionally, the formation of H-bond was observed between O164 of TA and H135 with stabilization energy equal to 1.30 kcal/mol.

In the case of B orientation, the occupied orbital's of β -CD donate proton to unoccupied orbital of TA with stabilization energies comprised between 1.72 kcal/mol and 2.91 kcal/mol. In the other hand, the unoccupied orbital's of β -CD accept proton from TA with stabilization energies ranges from 1.58 to 2.97 kcal/mol.

From Fig. 5, we can see that TA is included in the β -CD cavity; for A orientation, the methyl-phenyl ring is totally embedded in the cavity but in B orientation benzoic group is encapsulated in the cavity.

The intermolecular distances in A orientation between occupied and unoccupied orbital's given in NBO analysis of

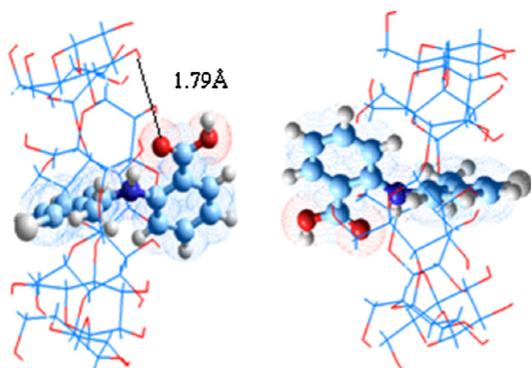


Fig. 5. (Color online.) Geometric structures of TA/β-CD complexes optimized by ONIOM2 method in vacuo.

the two molecules are: (i) C3–C160: 3.74 Å; (ii) C15–C162: 3.62 Å; (iii) C17–C162: 3.69 Å; (iv) C21–C162: 3.66 Å; (v) C39–C153: 3.81 Å; (vi) C41–C152: 3.82 Å; (vii) O164–H135: 1.79 Å. Thus, the methyl-phenyl ring is closed to

Table 4
Donor–acceptor interactions and stabilization energies $E^{(2)}$ (kcal/mol) in water.

Donor	Acceptor	$E^{(2)}$ (kcal/mol) MPW1PW91/ 6-31G
<i>TA/β-CD (A)</i>		
β-CD proton donor and TA proton acceptor		
$\sigma^* \text{C } 3\text{-H } 81$	$\sigma^* \text{C } 160\text{-H } 173$	2.20
$\sigma^* \text{C } 15\text{-H } 93$	$\sigma^* \text{C } 162\text{-H } 175$	1.38
$\sigma^* \text{C } 17\text{-H } 95$	$\sigma^* \text{C } 162\text{-H } 174$	2.23
$\sigma^* \text{C } 21\text{-H } 100$	$\sigma^* \text{C } 162\text{-H } 176$	2.05
$\sigma^* \text{C } 39\text{-H } 121$	$\sigma^* \text{C } 153\text{-H } 168$	2.62
$\sigma^* \text{C } 41\text{-H } 123$	$\sigma^* \text{C } 152\text{-H } 167$	2.48
<i>TA proton donor and β-CD proton acceptor</i>		
$\sigma^* \text{C } 151\text{-C } 152$	$\sigma^* \text{C } 5\text{-H } 83$	1.38
$\sigma^* \text{C } 152\text{-H } 167$	$\sigma^* \text{C } 41\text{-H } 123$	2.50
$\sigma^* \text{C } 153\text{-H } 168$	$\sigma^* \text{C } 39\text{-H } 121$	2.60
$\sigma^* \text{C } 159\text{-C } 160$	$\sigma^* \text{O } 74\text{-H } 144$	1.04
$\sigma^* \text{C } 160\text{-H } 173$	$\sigma^* \text{C } 3\text{-H } 81$	2.28
$\sigma^* \text{C } 162\text{-H } 174$	$\sigma^* \text{C } 17\text{-H } 95$	2.33
$\sigma^* \text{C } 162\text{-H } 175$	$\sigma^* \text{C } 15\text{-H } 93$	2.66
$\sigma^* \text{C } 162\text{-H } 176$	$\sigma^* \text{C } 21\text{-H } 100$	2.51
LP (1) O 164	$\sigma^* \text{O } 59\text{-H } 135$	12.54
LP (2) O 164	$\sigma^* \text{O } 59\text{-H } 135$	7.47
<i>TA/β-CD (B)</i>		
β-CD proton donor and TA proton acceptor		
$\sigma^* \text{C } 3\text{-H } 81$	$\sigma^* \text{C } 152\text{-H } 167$	2.41
$\sigma^* \text{C } 5\text{-H } 83$	$\sigma^* \text{C } 153\text{-H } 168$	2.31
$\sigma^* \text{C } 11\text{-H } 90$	$\sigma^* \text{C } 160\text{-H } 173$	1.64
$\sigma^* \text{C } 12\text{-H } 147$	$\sigma^* \text{C } 159\text{-H } 172$	2.68
$\sigma^* \text{C } 21\text{-H } 100$	$\sigma^* \text{C } 162\text{-H } 174$	2.20
$\sigma^* \text{C } 23\text{-H } 102$	$\sigma^* \text{C } 162\text{-H } 176$	1.57
TA proton donor and β-CD proton acceptor		
$\sigma^* \text{C } 152\text{-H } 167$	$\sigma^* \text{H } 81$	1.03
$\sigma^* \text{C } 152\text{-H } 167$	$\sigma^* \text{C } 3\text{-H } 81$	2.66
$\sigma^* \text{C } 153\text{-H } 168$	$\sigma^* \text{C } 5\text{-H } 83$	2.34
$\sigma^* \text{C } 160\text{-H } 173$	$\sigma^* \text{C } 11\text{-H } 90$	2.26
$\sigma^* \text{C } 162\text{-H } 174$	$\sigma^* \text{C } 21\text{-H } 100$	2.59
$\sigma^* \text{C } 162\text{-H } 176$	$\sigma^* \text{H } 102$	1.21

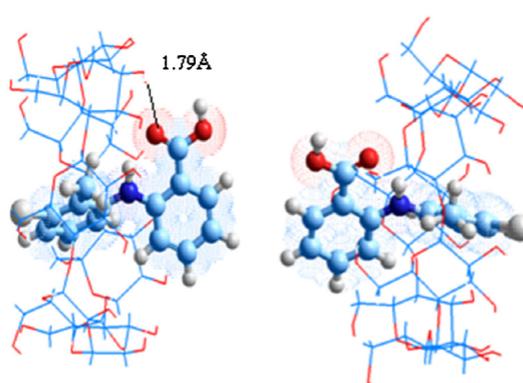


Fig. 6. Geometric structures of TA/β-CD complexes optimized by ONIOM2 method in water.

internal behavior of β-CD, which explains the augmentation of stabilization energies.

For B orientation, the COOH group is directed toward primary hydroxyls, the Cl atom is oriented toward secondary hydroxyls, while the methyl-phenyl ring is totally trapped in the cavity. The intermolecular distances between occupied and unoccupied orbital's given in NBO analysis of the two molecules are: (i) C3–C152: 3.77 Å; (ii) C5–C153: 3.81 Å; (iii) C11–C160: 3.66 Å; (iv) C12–C159: 3.48 Å; (v) C21–C162: 3.72 Å; (vi) C23–C162: 3.64 Å.

It is important to note that NH group of TA do not participate in intermolecular interaction with β-CD because it is engaged on intramolecular H-bond with O164 of COOH group; the two lone pairs of O164 donate proton to H169 linked to N154 with stabilization energies 7 and 9.11 kcal/mol. The same remark is observed with Cl atom, lone pair of Cl interact with vacant orbital $\sigma^* \text{C } 148\text{-C } 150$ of TA ($E^{(2)} = 9.80$ kcal/mol).

4.2. In water

In the following, are given the results of NBO analysis of optimized geometries of ONIOM2 calculation in water, NBO analysis were also done by MPW1PW91/6-31G level of theory in water (Table 4).

The given stabilization energies for A orientation between donor orbital's of β-CD and acceptor one of TA are ranged between 1.38 and 2.62 kcal/mol. When TA acts as donor the stabilization energies are between 1.04 and 12.54 kcal/mol. Additionally, the two lone pairs of O164 of TA are engaged in the formation of H-bond and contribute largely in the stabilization of the complex.

In the case of B orientation, charge transfer is occurred between donor and acceptor orbital's of both TA and β-CD, but no intermolecular H-bond was formed.

The geometries of the formed complexes in water were illustrated if Fig. 6 indicating that TA is embedded in the cavity. The intermolecular distances between occupied and unoccupied orbital's given in NBO analysis of the two molecules are ranged between 3.51 and 4.03 Å for A orientation and comprised between 3.48 and 3.82 Å for B one.

5. Conclusion

The PM3MM semi empirical and ONIOM2 calculations were applied to study the complexation of TA with native β -CD. PM3MM calculation shows that the formed complex is stable. Also, ONIOM2 calculation support PM3MM results and give that TA/ β -CD is stable with and without solvent.

Finally, NBO analysis reveals that charge transfer between occupied and unoccupied orbital's of both TA and β -CD is the major contribution of the stabilization of the complex.

Acknowledgement

This study was supported by the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research and General Direction of Scientific Research as part of projects E01520090010, E01520120013 and E01520100004.

References

- [1] K.A. Cannors, The stability of cyclodextrin complexes in solution, *Chem. Rev.* 97 (1997) 1326.
- [2] J. Szejtli, Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1743.
- [3] J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.* 76 (2004) 1825.
- [4] C.G. Floare, A. Pirmau, M. Bogdan, ¹H NMR spectroscopic characterization of inclusion complexes of tolfenamic and flufenamic acids with β -cyclodextrin, *J. Mol. Struct.* 1044 (2013) 72.
- [5] P.R. Vavia, N.A. Adhage, *Pharm. Dev. Tech.* 5 (2000) 571.
- [6] K. Nakanishi, T. Masukawa, T. Nadai, K. Yoshii, S. Okada, K. Miyama, *Biol. Pharm. Bull.* 20 (1997) 66.
- [7] P. Mura, G. Corti, M. Cirri, F. Maestrelli, N. Mennini, M. Bragagni, *J. Pharm. Sci.* 99 (2010) 3019.
- [8] S. Rozou, E. Antoniadou-Vyza, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 18 (1998) 899.
- [9] M.J. Huang, J.D. Watts, N. Bodor, *Int. J. Quantum Chem* 64 (1997) 711.
- [10] X.S. Li, L. Liu, Q.X. Guo, S.D. Chu, Y.C. Liu, *Chem. Phys. Lett.* 307 (1999) 117.
- [11] A.M. Granados, R.H. Rossi, D.A. Barbiric, E.A. Castro, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 619 (2000) 91.
- [12] M.J. Huang, M. Yi, *Int. J. Quantum Chem.* 100 (2004) 771.
- [13] K.A. Al sou'od, *J. Incl. Phenom.* 54 (2006) 799.
- [14] M. Pumera, L. Rulisek, *J. Mod. Model.* 12 (2006) 799.
- [15] C. Yan, X. Li, Z. Xiu, C. Hao, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 764 (2006) 95.
- [16] A.D. Sayede, A. Ponchel, G. Filardo, A. Galia, E. Monflier, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 777 (2006) 99.
- [17] C. Yan, X. Li, Z. Xiu, C. Hao, *J. Mol. Graphics* 26 (2007) 420.
- [18] C. Yan, X. Li, Z. Xiu, H. Tong, C. Hao, *J. Incl. Phenom.* 8 (2007) 337.
- [19] V. Barillaro, G. Dive, E. Ziémons, P. Bertholet, B. Evrard, L. Delattre, G. Priel, *Int. J. Pharm.* 342 (2007) 152.
- [20] D. Bodgan, C. Morari, *Phys. Lett. A* 366 (2007) 454.
- [21] S.K. Xing, C. Zhang, H.Q. Ai, Q. Zhao, Q. Zhang, D.Z. Sun, *J. Mol. Liq.* 146 (2009) 15.
- [22] F. Madi, L. Leila, D.E. Khatmi, *J. Mol. Liq.* 154 (2010) 1.
- [23] Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube, Inc.
- [24] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, et al., Wallingford, CT: Gaussian Inc., 2009.
- [25] L. Liu, X.S. Li, K.S. Song, Q.X. Guo, *Theochem.* 531 (2000) 127.
- [26] L. Liu, Q.-X. Guo, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 50 (2004) 95.
- [27] A. Sayede, M. Ferreira, H. Bricout, S. Tilloy, E. Monflier, *J. Phys. Org. Chem.* 24 (2011) 1129.
- [28] M. Fatiha, L. Leila, N. Leila, K. Djamel Eddine, *J. Taiw. Inst. Chem. Eng.* 43 (2012) 868.