

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**Université 8 Mai 1945 de Guelma**



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

Département des Sciences de la Matière

**Thèse de Doctorat de 3<sup>e</sup> Cycle LMD**

**Option : Chimie Physique et Modélisation**

Présentée par

**SAHRA Khalil**

**THÈME**

---

Contribution à l'étude des complexes moléculaires du diclofénac :

Etudes expérimentales et par modélisation moléculaire

---

Soutenue le : 17 / 06 / 2015 devant le jury composé de :

Présidente	<b>Pr. F.Z ELBERRICHI</b>	Université de Guelma
Directeur de Thèse	<b>Pr. M. KADRI</b>	Université de Guelma
Examineurs	<b>Pr. M. BERREDJEM</b>	Université d'Annaba
	<b>MCA. H. AKKARI</b>	Université de Skikda
	<b>MCA. M. BENAHMED</b>	Université de Tébessa
	<b>MCA. A. SERIDI</b>	Université de Guelma

**2014/2015**

La critique peut être désagréable, mais elle est nécessaire. Elle est comme la douleur pour le corps humain : elle attire l'attention sur ce qui ne va pas.

Winston Churchill

La connaissance s'acquiert par l'expérience, tout le reste n'est que de l'information.

Albert Einstein

## REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse est le fruit d'une alliance entre les compétences, la disponibilité, les encouragements et l'affection de nombreuses personnes que je désire toutes remercier chaleureusement.

Tout d'abord, j'adresse toute ma gratitude à Monsieur le Professeur **M. KADRI** mon directeur de thèse, qui m'a accueilli dans son laboratoire, m'a permis de commencer cette thèse. Grâce à lui, j'ai pu réaliser ce rêve qui n'a fait que croître en moi durant toutes mes années d'étude. Au cours de ces années, votre grande disponibilité, votre rigueur scientifique, votre enthousiasme et vos précieux conseils m'ont permis de travailler dans les meilleures conditions. C'est un honneur pour moi d'avoir travaillé avec un excellent chercheur et professeur dont je ne peux qu'admirer le talent.

J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à madame **F.Z. EL-BERRICHI**, Professeur à l'université 08 Mai 1945, Guelma qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Je tiens particulièrement à exprimer ma reconnaissance à madame **M. BERREDJEM**, Professeur à l'université Badji-Mokhtar, Annaba pour avoir accepté de juger ce travail. Qu'elle trouve ici l'expression de mes remerciements.

J'adresse mes plus vifs remerciements et l'expression de mon profond respect au Dr. **H. AKKARI**, Maître de Conférences (A) à l'université de 20 Aout 1955, Skikda, d'avoir accepté d'évaluer les travaux de cette thèse.

J'adresse mes plus sincères remerciements à Monsieur **M. BENAHMED**, Maître de Conférences (A) à l'université de Larbi-Tébessi, Tébessa d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger ce travail.

Mes remerciements vont également à **A. SERIDI**, Maître de conférences (A) à l'université 08 Mai 1945, Guelma pour la gentillesse et la patience qu'il a manifestée à mon égard durant la soumission de l'article, et aussi pour m'avoir fait l'honneur de participer au Jury de soutenance.

Je remercie sincèrement **M<sup>lle</sup> S. Nigri** Maître de Conférences (A), pour sa gentillesse et sa disponibilité pour la réalisation des spectres IR au laboratoire d'analyse industrielle et génie des matériaux.

Un très grand merci à **K. Dinar**, mon ami, pour tous ces moments merveilleux passés dans notre laboratoire autour des échanges scientifiques très dynamiques ainsi que des moments de détente.

Enfin, mes derniers remerciements s'adressent à tous les chercheurs de **LCP** avec qui j'ai eu la chance de collaborer.

Merci à tous...

## *Résumé*

La formation du complexe d'inclusion entre le diclofénac et la  $\beta$ -cyclodextrine a été étudiée expérimentalement et par modélisation moléculaire. La constante de stabilité a été évaluée en utilisant l'équation de Benesi Hildebrand. Les grandeurs thermodynamiques,  $\Delta H^\circ$ ,  $\Delta S^\circ$  et  $\Delta G^\circ$  indiquent que le procédé d'encapsulation est exothermique et thermodynamiquement spontanée. Le complexe à l'état solide a été synthétisé et caractérisé par IR-TF.

Dans l'étude par modélisation moléculaire en utilisant les méthodes: PM3, PM6, ONIOM et l'analyse NBO. Les résultats obtenus démontrent que le processus d'inclusion est énergétiquement favorable. Le rôle de l'eau d'hydratation de la cavité macromoléculaire dans le processus d'inclusion est mis en évidence en comparant les valeurs des paramètres thermodynamiques des réactions dans le vide et en phase aqueuse. Dans le vide la réaction d'inclusion est un processus enthalpique et exothermique, tandis que dans le milieu aqueux il devient enthalpique et entropique à la fois, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux. Par analyse NBO et ONIOM, il s'avère que dans le complexe les liaisons hydrogène formées sont de type C–H $\cdots$ O avec des énergies de stabilisation inférieures à 2 kcal/mol, cela révèle que les interactions mises en jeu sont faibles.

Dans la deuxième partie le complexe de transfert de charge de stœchiométrie 1:1 entre le DFCNa et le DDQ ou AP ont été mis en évidence en solution de chloroforme et à l'état solide.

Les résultats de la spectrophométrie UV-Vis ont été discutés à la base des constantes de stabilité, des coefficients d'extinctions molaires, des grandeurs thermodynamiques, des potentiels d'ionisation des donneurs et des moments dipolaires.

A l'état solide, l'IR-TF nous a permis de mettre en évidence l'interaction entre le donneur et l'accepteur moyennant la comparaison des spectres du donneur et de l'accepteur libres avec celui du complexe formé.

### ***Mots clés :***

Diclofénac,  $\beta$ -cyclodextrine, complexe d'inclusion, modélisation moléculaire, DDQ, l'acide picrique, complexe de transfert de charge.

## *Abstract*

In the first part, we investigated the inclusion complex between DCF and  $\beta$ -CD experimentally, and by molecular modeling studies. The stability constant was evaluated using the Benesi Hildebrand equation. The thermodynamic parameters  $\Delta H^\circ$ ,  $\Delta S^\circ$  and  $\Delta G^\circ$  indicate that the encapsulation process is exothermic.

The molecular modeling using the methods: PM3, PM6, ONIOM and NBO analysis. The results obtained show that the inclusion process is energetically favorable. The role of the water of hydration macromolecular cavity in the inclusion process is demonstrated by comparing the thermodynamic parameters values of the reactions in vacuum and in the aqueous phase. In vacuum the inclusion reaction is exothermic and enthalpy process, and an enthalpy–entropy co-driven process in aqueous solution, which is in accord with the experimental results. The NBO analysis demonstrates that the hydrogen bonds interactions are of type C–H $\cdots$ O with stabilization energies smaller than 2kcal/mol, indicating that the host–guest interactions are weak. The solid complex was synthesized and characterized by FT-IR.

In the second part, we investigated the formation of charge transfer complexes molar ratio 1:1 between DCFNa and DDQ or PA as  $\pi$ -acceptors in chloroform at room temperature.

The CT complexes were characterized by instrumental techniques such as FT-IR, and electronic absorption. The data were analyzed in terms of their stability constant (K), molar extinction coefficient ( $\epsilon_{CT}$ ), thermodynamic standard reaction quantities ( $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$ ,  $\Delta S^\circ$ ), oscillator strength ( $f$ ), transition dipole moment ( $\mu_{EN}$ ) and ionization potential ( $I_D$ ).

### ***Keywords:***

Diclofenac,  $\beta$ -Cyclodextrin, inclusion complex, molecular modeling, DDQ, PA, charge transfer complex.

## ملخص

قمنا بدراسة المعقدات الناتجة عن إدخال الديكلو فيناك (Diclofenac) في بيتا دكسترين الحلقي ( $\beta$ -cyclodextrine) و المعقدات الناتجة عن انتقال الشحنة بين حمض البيكريك , DDQ و الديكلو فيناك .

في الجزء الأول من العمل قمنا بدراسة عملية إدخال الديكلو فيناك في بيتا دكسترين الحلقي بواسطة الدراسة التجريبية و النظرية, في الدراسة التجريبية تم حساب ثابت الاستقرار باستخدام معادلة بينسي هيلديراندو, و بينت عناصر الترموديناميك أن عملية الإدخال ناشرة للحرارة.

أما الدراسة النظرية أجريت باستعمال ميكانيك الكم: الطرق شبه التجريبية PM3, PM6 , الطريقة الهجينة ONIOM وتحليل الرابطة الطبيعية للمدار NBO. النتائج المحصل عليها بينت لنا أن تفاعل الإدخال في الفراغ هو عملية أنتروبية, بينما في المحلول المائي التفاعل عبارة عن عملية أنتالبية- أنتروبية, و هو الموافق للنتائج التجريبية. تحاليل NBO بينت أن الروابط الهيدروجينية المتشكلة خلال تفاعل الإدخال من نوع C-H...O مع قيم طاقات الاستقرار أصغر من 2 kcal/mol , و هذا يشير إلى أنها ضعيفة نوعا ما.

في الجزء الثاني من هذا العمل تطرقنا إلى دراسة المعقدات الناتجة عن إنتقال الشحنة من الديكلو فيناك صوديوم DCFNa مع DDQ و AP في محلول الكلوروفورم , حضرنا المعقد في الحالة السائلة و الصلبة معا.

بواسطة القياس الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية و المرئية و بالأشعة تحت الحمراء, تم حساب ثابت الإستقرار مع معاملات الإطفاء المولي و جهد التأين للجهة المانحة كما تم أيضا حساب عناصر الترموديناميك ( $\Delta H$ ,  $\Delta G$ ,  $\Delta S$ )

## الكلمات الدالة :

الديكلو فيناك , بيتا ديكسترين الحلقي, مركب الإدخال, معقد انتقال الشحنة, DDQ, AP.

## LISTE DES FIGURES

Figures	page
Figure I. 1 : Structure générale des cyclodextrines (vue de haut)	6
Figure I. 2 : Structure générale de la $\beta$ -cyclodextrine (vue de face).	7
Figure I.3 : Structure simplifiée montrant la forme tronconique.	7
Figure I. 4 : Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation $\alpha$ -1,4 ou ${}^4C_1$ .	8
Figure I. 5: Diverses structures de complexes d'inclusion en solution aqueuse. a) inclusion complète, b) inclusion axiale, c) inclusion partielle, d) complexe 1:2; e) complexe 2:1; f) complexe 2:2.	11
Figure I. 6: Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion.	13
Figure I. 7: Illustration des phénomènes de transfert d'énergie, transfert de charge et translocation d'électron, également appelé transfert d'électron.	14
Figure I. 8: Mécanisme de transfert donneur-accepteur.	19
Figure I. 9: Détermination de l'enthalpie et de l'entropie de complexation.	23
Figure II. 1: Structure chimique de diclofénac.	30
Figure. III. 1 : Représentation de partition du système en deux niveaux de calcul.	49
Figure. III. 2 : Représentation schématique de la méthode ONIOM 2.	50
Figure III. 3: Energie d'élongation entre deux atomes liés.	52
Figure III. 4 : Energie de déformation des angles de valence.	53
Figure. III. 5: Angle de torsion $\varphi$ entre quatre atomes.	53
Figure III. 6: représentation de la courbe d'énergie de van der Waals sous la forme d'un potentiel de Lennard-Jones.	54
Figure III. 7: Interaction Donneur/Accepteur vue par NBO.	59
Figure IV. 1: Spectres d'absorption du diclofénac ( $2,5 \cdot 10^{-4}$ M) contenant différentes concentrations de la $\beta$ -CD: a (0), b ( $10^{-5}$ M), c ( $4 \cdot 10^{-5}$ M), d ( $8 \cdot 10^{-5}$ M), e ( $10^{-4}$ M), f ( $2,5 \cdot 10^{-4}$ M).	66
Figure IV.2: Tracé de Benesi Hildebrand pour le complexe DCF / $\beta$ -CD à (15, 20, 25 et 30° C).	67
Figure IV. 3: Tracé de van't Hoff pour le complexe d'inclusion du diclofénac	69

avec la $\beta$ -CD.	
Figure IV. 4: Spectres IR-TF de (A) DCF, (B) $\beta$ -CD et (C) complexe d'inclusion DCF/ $\beta$ -CD.	70
Figure IV. 5: Structure chimique de diclofénac.	72
Figure IV. 6: (a) Structure de $\beta$ -CD optimisé avec la méthode PM3. (b) Structure de diclofénac optimisé avec la méthode PM6.	73
Figure IV. 8: Energies de complexation du complexe d'inclusion DCF/ $\beta$ -CD à différentes positions X (Å) (1) et à différentes angles de rotations (°) (2).	76
Figure IV. 9 : Structures géométriques du DCF avant et après l'interaction avec la $\beta$ -CD. a1) correspond à DCF libre (PM3). a2) DCF après interaction orientation A (PM3). a3) DCF après interaction orientation B (PM3). b1) correspond à DCF libre (PM6). b2) DCF après interaction orientation A (PM6). b3) DCF après interaction orientation B (PM6).	82
Figure IV. 10: Liaisons hydrogène intermoléculaires dans le complexe DCF/ $\beta$ -CD.	84
Figure IV. 11 : Structures de (A) DCFNa, (B) DDQ et (C) AP.	86
Figure IV. 12: Spectres d'absorption de DCFNa (10 <sup>-4</sup> M) dans le chloroforme contenant différentes concentrations de DDQ.	87
Figure IV. 13: Spectres d'absorption de DCFNa (10 <sup>-4</sup> M) dans le chloroforme contenant différentes concentrations de l'acide picrique.	87
Figure IV. 14: Représentation de Benesi Hildebrand pour le complexe DCFNa-DDQ dans le chloroforme à 15, 20, 25 et 30°C.	88
Figure IV. 15: Représentation de Benesi Hildebrand pour le complexe DCFNa-AP dans le chloroforme à 15, 20, 25 et 30°C.	89
Figure V.16 : Dépendances de van't Hoff des complexes de (a) DDQ-DCFNa et (b) AP-DCFNa dans le chloroforme.	90
Figure IV. 17 : IR-TF du DDQ libre (A), DCFNa libre (B) et son complexe de transfert de charge correspondant (C).	93
Figure IV. 18 : IR-TF de AP libre (A), DCFNa libre (B) et son complexe de transfert de charge correspondant (C).	94

## *LISTE DES SCHEMAS*

Schémas	page
Schéma II. 1: Synthèse du diclofénac de sodium	32
Schéma II. 2: Synthèse du diclofénac	33

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
Tableau I. 1: Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines.	9
Tableau IV. 1: Constantes de stabilité (K) du complexe d'inclusion DCF / $\beta$ -CD à différentes températures.	68
Tableau IV. 2: Grandeurs thermodynamiques du complexe DCF / $\beta$ -CD.	69
Tableau IV.3: Énergies et caractéristiques thermodynamiques du complexe par les méthodes PM3 et PM6.	78
Tableau IV. 4 : Calculs HOMO-LUMO pour le diclofenac, $\beta$ -CD et le complexe DCF: $\beta$ -CD par les méthodes PM3 et PM6.	80
Tableau IV. 5 : Les paramètres de configuration de conformation DCF avant et après interaction avec la $\beta$ -CD, calculé par les méthodes PM3 et PM6.	81
Tableau. IV. 6. Les caractéristiques des liaisons hydrogène avec les valeurs des énergies, distances et angles dans les complexes.	85
Tableau IV. 7 : Constantes de stabilité K et coefficients d'extinction molaires $\epsilon_{CT}$ des complexes 1 :1 de DCFNa-accepteurs à différentes températures.	89
Tableau IV. 8 : Grandeurs thermodynamiques des réactions de transfert de charge des complexes de DCFNa avec DDQ et AP.	91
Tableau IV. 9 : Propriétés spectrales des CTC dans le chloroforme.	92
Tableau IV. 10 : Bandes caractéristiques dans le spectre IR-TF du DDQ, DCFNa et le complexe DCFNa-DDQ.	95
Tableau. IV. 11 : Bandes caractéristiques dans le spectre IR-TF d'AP, DCF et le complexe DCF-AP.	95

## *LISTE DES ABRIVIATIONS*

<b>Abréviation</b>	<b>Signification</b>
<b>AMBER</b>	Assisted model Building with energy Refinement
<b>AP</b>	Acide Picrique
<b>ACD</b>	Analyse Calorimétrique Différentielle
<b>ATG</b>	Analyse Thermo Gravimétrie
<b><math>\alpha</math>-CD</b>	Alfa cyclodextrine
<b>AM1</b>	Austin Model 1
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b><math>\beta</math>-CD</b>	Beta cyclodextrine
<b>B3LYP</b>	Beck-3 parameters- Lee, Yang, Parr
<b>CDs</b>	Les cyclodextrines
<b>CHARMM</b>	Chemistry at HARvard Molecular Mecanics
<b>CNDO</b>	Complete Neglect of Differential Overlap
<b>CSD</b>	Cambridge Structural Data bank
<b>CTC</b>	Complexe de Transfert de Charge
<b>COX</b>	Cyclo-oxygénase
<b>DCF</b>	Diclofénac
<b>DCFNa</b>	Diclofénac de Sodium
<b>DPE</b>	Densité projetée des états
<b>DDQ</b>	Dichlorodicyanobenzoquinone
<b>DFT</b>	Density Fonctional Theory
<b>DM</b>	Dynamique Moléculaire
<b><math>\gamma</math>-CD</b>	gamma cyclodextrine
<b>GGA</b>	Approximation des gradients généralisée
<b>HF</b>	Hartree Fock
<b>HOMO</b>	Highest Occupied Molecular Orbital
<b>HP-CD</b>	Hydroxy propyl-cyclodextrine
<b>INDO</b>	Intermediate Neglect of Differential Overlap
<b><math>I_p</math></b>	Potentiel d'Ionisation
<b>IR-TF</b>	Infrarouge à Transformer de Fourier
<b>LDA</b>	Approximations de la densité locale

## Liste Des Abréviations

---

<b>LUMO</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<b>MM</b>	Mécanique Moléculaire
<b>MINDO</b>	Modified neglected of Diatomic Overlap
<b>NBO</b>	Natural Bond Orbital
<b>NDDO</b>	Neglect of Diatomic Differential Overlap
<b>ONIOM</b>	Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics
<b>OM</b>	Orbitale moléculaire
<b>PCM</b>	polarizable continuum model
<b>PM3</b>	Parametric Method 3
<b>PM6</b>	Parametric Method 6.
<b>MQ</b>	Mécanique Quantique
<b>SCF</b>	Self Consist Field
<b>STO</b>	Slater Type Orbitals
<b>TCNE</b>	Tétracyanoéthylène
<b>TCNQ</b>	Tétracyanoquinondiméthane
<b>TD-DFT</b>	Time Dependent Density Fonctional theory
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>TIP3P</b>	Transferable Intermolecular Potential 3 point
<b>UV-Vis</b>	Ultra Violet-Visible

---

## SOMMAIRE

Introduction générale .....	1
-----------------------------	---

### *Chapitre I : Les complexes moléculaires*

<b>I. 1</b> Les cyclodextrines et les complexes d'inclusion .....	5
<b>I. 1. 1</b> Introduction .....	5
<b>I. 1. 2</b> Bref historique .....	5
<b>I. 1. 3</b> Structure et propriétés des cyclodextrines.....	6
<b>I. 1. 3. 1</b> La biodégradabilité.....	9
<b>I. 1. 3. 2</b> Solubilité dans l'eau.....	9
<b>I. 1. 3. 3</b> Aspect énergétique de l'hydratation et de la dissolution .....	10
<b>I. 1. 4</b> Les complexes d'inclusion.....	11
<b>I. 1. 4. 1</b> Propriété de complexation des CDs et stœchiométrie.....	11
<b>I. 1. 4. 2</b> Mécanisme de complexation.....	12
<b>I. 1. 4. 3</b> Conséquences de la complexation et applications .....	13
<b>I. 2</b> Les complexes de transfert de charge .....	14
<b>I. 2. 1</b> Définition du transfert de charge.....	14
<b>I. 2. 2</b> Liaison et énergie de formation de liaison dans les complexes de TC.....	15
<b>I. 2. 3</b> Théorie de Mulliken (théorie donneur-accepteur).....	15
<b>I. 2. 4</b> Les caractéristiques donneur —accepteur.....	18
<b>I. 2. 5</b> Description théorique par Mulliken.....	18
<b>I. 2. 5. 1</b> Transition de transfert de charge.....	19
<b>I. 2. 5. 2</b> Classification des différents complexes .....	19
<b>I. 2. 6</b> Applications des complexes moléculaires .....	21
<b>I. 2. 6. 1</b> Application en biologie .....	21
<b>I. 2. 6. 2</b> Semi conductivité.....	21
<b>I. 2. 6. 3</b> Applications analytiques.....	21

I. 2. 6. 4 Application en synthèse .....	22
I. 3 Etude physico-chimiques des complexes moléculaires .....	22
I. 3. 1 Spectres UV/Visible .....	22
I. 3. 2 Constante de stabilité .....	22
I. 3. 3 Les grandeurs thermodynamiques .....	23
I. 4 Techniques de détection des complexes moléculaires .....	24
Références bibliographiques .....	28

## *Chapitre II : Etude bibliographique sur le diclofénac*

II.1 Diclofénac .....	30
II. 1. 2 Mécanisme d'action du diclofénac .....	31
II. 1. 3 La toxicité induite par le diclofénac .....	31
II. 1. 4 Procédés de production du diclofénac .....	31
II. 2 Résumés des travaux sur les complexes d'inclusion du DCF .....	34
Références bibliographiques .....	37

## *Chapitre III : Modélisation moléculaire*

III. 1 Les modèles existants.....	39
III. 1. 1 La mécanique quantique .....	39
III. 1. 1. 1 Approximation de Born-Oppenheimer .....	41
III. 1. 1. 2 L'approximation d'Orbitales Moléculaires .....	41
III. 1. 1. 3 Les méthodes auto cohérentes (SCF) .....	42
III. 1. 1. 3. 1 méthode semi-empiriques.....	42
III. 1. 1. 3. 2 Méthodes ab-initio .....	43
III. 1. 1. 3. 3 Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	45
III. 1. 1. 3. 4 Méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT).....	47
III. 1. 1. 3. 5 Méthode hybride (ONIOM) .....	48

III. 1. 2 La mécanique moléculaire .....	50
III. 1. 2. 1 Le champ de force .....	51
III. 1. 2. 1. 1 La fonction énergie potentielle .....	51
III. 1. 2. 1. 1. 1 Energie d'interaction entre atomes liés.....	52
III. 1. 2. 1. 1. 2 Energie d'interaction entre atomes non liés.....	53
III. 1. 2. 1. 2 Champs de forces usuels .....	55
III. 1. 3 La dynamique moléculaire .....	56
III. 1. 3. 1 Mise en œuvre d'un calcul de DM.....	57
III. 2 Solvatation .....	57
III. 3 L'analyse Orbitale NBO.....	58
Références bibliographiques .....	61

## *Chapitre IV : Résultats et discussion*

IV. 1 Etudes physico-chimiques et caractérisation du complexe d'inclusion .....	66
IV. 1. 1 Visualisation .....	66
IV. 1. 2 Détermination de la constante de stabilité du complexe .....	67
IV. 1. 3 Détermination des grandeurs thermodynamiques du complexe.....	68
IV. 1. 4 Synthèse et caractérisation du complexe d'inclusion à l'état solide.....	70
IV. 2 Modélisation moléculaire .....	72
IV. 2. 1 Méthode de calcul et la définition de l'énergie .....	72
IV. 2. 2 Simulation du processus d'inclusion .....	75
IV. 2. 3 Paramètres thermodynamiques de la formation du complexe d'inclusion .....	76
IV. 2. 4 Paramètres HOMO et LUMO.....	78
IV. 2. 5 Les paramètres de l'invité .....	80
IV. 2. 6 Calculs ONIOM.....	82
IV. 2. 7 Analyse NBO (Naturel Bond Orbital) .....	83
IV. 3 Etudes physico-chimiques et caractérisation des complexes de transfert de charge (CTC).....	86

<b>IV. 3. 1</b> Visualisation spectrophotométrique.....	86
<b>IV. 3. 2</b> Détermination de la constante de stabilité des complexes de TC.....	88
<b>IV. 3. 3</b> Détermination des grandeurs thermodynamiques des complexes de TC.....	90
<b>IV. 3. 4</b> Détermination des potentiels d'ionisation du donneur .....	91
<b>IV. 3. 5</b> Détermination de la force d'oscillateur ( $f$ ) et le moment de transition ( $\mu_{EN}$ ).....	91
<b>IV. 3. 6</b> Synthèse et caractérisation des complexes de TC à l'état solide.....	92
Références bibliographiques .....	96
Conclusion Générale .....	99

# *Introduction Générale*

## *Introduction générale :*

Les interactions supramoléculaires impliquant le système "hôte-invité" (host-guest) suscitent une applicabilité potentielle et effective dans divers domaines industriels et biomédicaux, et constituent une complémentarité d'ordre stéréoelectronique des sites de liaison dans les molécules réagissantes. Leur intérêt croissant dans le domaine de l'encapsulation des substances actives attire de manière très saisissante l'attention des chercheurs.

L'une des macromolécules les plus utilisées dans l'encapsulation des molécules est la cyclodextrine. En plus de sa géométrie et de sa réactivité chimique, la macromolécule considérée comme un produit semi naturel pouvant être synthétisé par une technologie écologique par simple conversion enzymatique de l'amidon. D'autre part, n'étant pas onéreuse et sans toxicité révélée, elle est d'une large utilisation dans l'industrie agroalimentaire, dans celle des cosmétiques, des parfums, des détergents et dans celle des insecticides <sup>[1-3]</sup>. En ce qui concerne les applications potentielles, c'est dans le domaine biologique et médical qu'elles sont les plus importantes <sup>[4]</sup>.

Le diclofenac (DCF) est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien habituellement utilisé pour le traitement des affections aiguës ou chroniques où il y a la douleur et l'inflammation. Il peut aussi aider à soulager les symptômes de l'arthrite, tels que l'inflammation, l'enflure, la raideur et des douleurs articulaires <sup>[5]</sup>. Cependant, sa solubilité dans l'eau limitée engendre des problèmes dans sa biodisponibilité orale et cet est un inconvénient en termes de sa formulation dans des dispositifs de libération contrôlée. Une des stratégies possibles pour l'amélioration de la solubilité du médicament est la complexation de la cyclodextrine avec le médicament.

La structure du complexe DCF- $\beta$ CD solide a été un sujet de plusieurs études expérimentales <sup>[6-9]</sup> et théoriques <sup>[10-12]</sup>. Cependant, à partir de ces études, il a été observé que le complexe résultant est soumis à une grande controverse quant à son insertion. Certains auteurs <sup>[13-15]</sup> ont suggéré que l'inclusion se fait par le groupe dichlorophényle, tandis que d'autres <sup>[6, 10, 11, 16]</sup> sont en faveur du phénylacétate.

La première partie du travail dans cette thèse constitue une contribution à ce sujet et se propose d'étudier la réaction de complexation du diclofénac (figure. 1) avec la  $\beta$ -CD expérimentalement et par modélisation moléculaire.

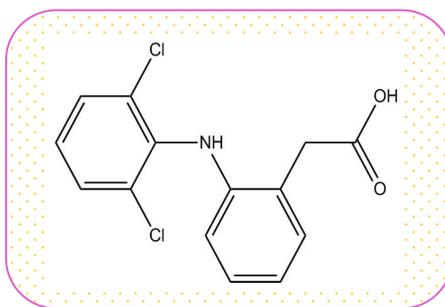


Figure.1 : Structure chimique de diclofénac.

L'étude en solution moyennant la spectrophotométrie UV-vis a permis de déterminer la stœchiométrie, les constantes de stabilité et les grandeurs thermodynamiques de la réaction ( $\Delta G^\circ, \Delta H^\circ, \Delta S^\circ$ ).

le complexe à l'état solide a été synthétisé et caractérisé par FTIR.

Par modélisation moléculaire nous avons déterminé l'orientation optimale pour l'inclusion, déterminé l'énergie de stabilité du complexe, sa structure géométrique optimale, ainsi que quelques propriétés électroniques et thermodynamiques caractérisant l'interaction.

La deuxième partie de nature expérimentale est consacrée à l'étude du complexe de transfert de charge formé entre diclofénac sodium (DFCNa) comme donneur avec le DDQ et l'acide picrique (AP) en tant qu'accepteurs, suivant deux procédures : dans la phase liquide et à l'état solide.

Les résultats de la spectrophométrie UV-Vis dans le chloroforme à différentes températures ont été discutés en termes de constante de stabilité, grandeurs thermodynamiques ( $\Delta G^0, \Delta H^0, \Delta S^0$ ), le potentiel d'ionisation ( $I_D$ ), le moment dipolaires ( $\mu_{EN}$ ) et la force de l'oscillateur ( $f$ ).

A l'état solide, la IR-TF nous a permis de mettre en évidence l'interaction entre le donneur et l'accepteur moyennant la comparaison des spectres du donneur et de l'accepteur libres avec celui du complexe formé.

Le Manuscrit de ce travail est structuré en quatre chapitres :

Le premier chapitre constitue un aperçu bibliographique sur les complexes moléculaires. Il expose des généralités sur les cyclodextrines, une description du mécanisme de l'inclusion des molécules invitées dans la cavité macromoléculaire, et une discussion sur la nature des forces d'interaction mises en jeu lors de des interactions non covalentes. Nous décrirons ensuite des généralités sur les complexes de transfert de charge, leur base théorique,

la nature des principaux accepteurs utilisés et les diverses applications des complexes de transfert de charge. Les différentes méthodes de détection des complexes moléculaires ont été portées à la fin du chapitre.

Le deuxième chapitre comporte des généralités sur le diclofénac, une description des méthodes d'accès aux composés d'intérêt; de leur réactivité et de leur activité biologique. Le second volet de cette partie est un résumé des travaux effectués antérieurement par des autres auteurs et qui est lié à l'étude de la formation et la caractérisation, des complexes d'inclusion entre le médicament de la figure avec la cyclodextrine.

Le troisième chapitre présente des généralités sur les différentes techniques de modélisation moléculaire de calcul qui permettent de déterminer la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. En raison de leurs importances, les techniques de minimisation de l'énergie caractérisant les configurations les plus stables, et les méthodes de solvation ont été insérées.

Le quatrième chapitre est réservé aux résultats et discussion.

Nous clôturons enfin notre manuscrit par une conclusion générale et une annexe qui comportera l'article publié sur la première partie des résultats.

- [1] M.E. Davis, M.E. Brewster, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004, 3: 1023–1035.
- [2] H. Dodziuk, *Cyclodextrins and their complexes*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2006.
- [3] E.M.M. Del Valle, *Process Biotech.* 2004, 39: 1033–1046.
- [4] C. Granero, A. Zoppi, D. Genovese, M. Longhi, *Carbohydrate Research.* 2010, 345: 2550–2556.
- [5] MSM. Quintino, K. Araki, HE. Toma, L. Angnes. *Talanta.* 2006, 68: 1281–1286.
- [6] S. Astilean, C. Ionescu, G. Cristea, S. Farcas, I. Bratu, *Vitoc R. Biospectroscopy.* 1997, 3: 233–239.
- [7] T. Iliescu a, M. Baia a, V. Miclaus b. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2004, 22: 487–495.
- [8] I. Bratu, S. Astilean, I. Corina, JP. Iluvenne, P. Legrand. *Spectrochim Acta Part A.* 1998, 54: 191–196
- [9] A C F. Vieira, A C. Serra, R A. Carvalho, A. Gonsalves, A. Figueiras, F J. Veiga, A W. Basit, A M. Rocha Gonsalves. *Carbohydrate Polymers.* 2013, 93: 512– 517.
- [10] A. A. Abdoh Æ M. B. Zughul Æ J. Eric. D. Davies Æ A. A. Badwan. *J Incl Phenom Macrocycl Chem.* 2007, 57: 503–510.
- [11] C. MORARI, D. BOGDAN, M. BOGDAN. *Rom. Journ. Phys.* 2005, 50: 995–1002.
- [12] Diana Bogdan, C. Morari. *Physics Letters A.* 2007, 366: 454–459.
- [13] D. Whittaker, L. Penkler, L. Glintenkamp, M. Van Outshoorn, P. Wessels. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 1996, 25: 177.
- [14] B. Pose-Vilarnovo, L. Santana-Penin, M. Echezarreta-Lopez, MB. Perez-Marcos, JL. Vila-Lato, T. Labandeira. *S T P Pharm Sci* 1999, 9: 231–236.
- [15] A. Mucci, L. Schenetti, M. Vandelli, B. Ruozi, F. Forni. *J. Chem.Res.* 1999, 1761–1795.
- [16] JA. Arancibia, GM. Escandar. *Analyst* 1999, 124: 1833–1838.

# *Chapitre I*

## *Les complexes moléculaires*

## *I. Les complexes moléculaires*

La complexation moléculaire impliquant deux molécules neutres. Il peut s'agir de l'inclusion si l'hôte est une macromolécule pouvant inclure partiellement ou totalement la molécule de l'invité, ou de transfert de charge si l'une des molécules est donneur de charge et l'autre accepteur.

### **I. 1 Les cyclodextrines et les complexes d'inclusion**

#### **I. 1. 1 Introduction**

La discipline de la chimie supramoléculaire fit son apparition dans les années 70, basée sur l'association entre deux ou plusieurs espèces chimiques, elle est édiflée non pas à l'aide de liaisons covalentes (liaisons intramoléculaires connectant les atomes entre eux pour former des molécules) mais, par des interactions intermoléculaires. La majorité de ces interactions sont du type hôte-invité (host-guest) ou complexe d'inclusion. L'un des premiers chimistes qui s'orienta vers ces interactions intermoléculaires fut Jean—Marie Lehn <sup>[1]</sup>, qui réussit en 1969 à synthétiser des molécules tridimensionnelles creuses capables d'enfermer des cations à l'intérieur d'une cavité « crypte », qui sont constituées d'atomes d'azote de carbone et d'oxygène.

#### **I. 1. 2 Bref historique**

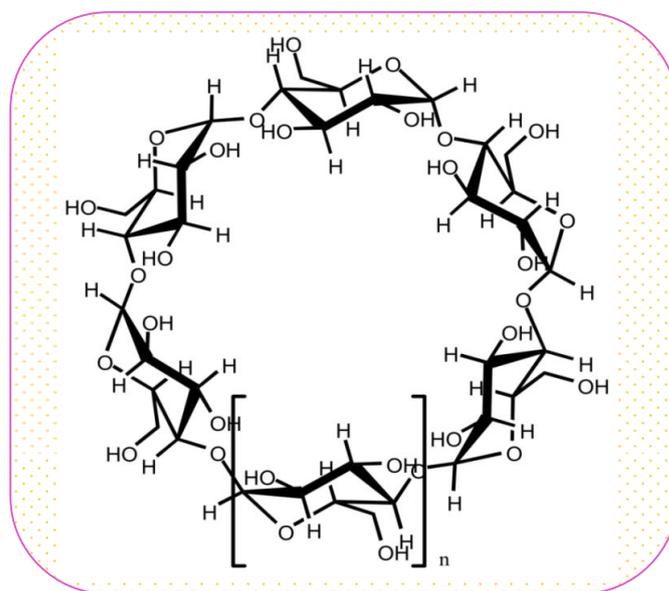
Les cyclodextrines ont été isolées pour la première fois par Villiers <sup>[2]</sup> en 1891, grâce à l'expérience de la dégradation de l'amidon par une souche de micro-organismes (l'amyrase de *Bacillus macerans* : cyclodextrinase). Villiers met en évidence deux produits (probablement l' $\alpha$ - et la  $\beta$ -cyclodextrine) ayant des propriétés physico-chimiques proches de celles de la cellulose. Les cyclodextrines ont été caractérisées en 1903 par Schardinger <sup>[3]</sup> en tant que oligosaccharides cycliques ; c'est pour cette raison qu'elles sont nommées dextrines de Schardinger dans les premières publications traitant des cyclodextrines. En 1938 Freudenberg et al. <sup>[4,5]</sup> ont mis en évidence que les cyclodextrines sont construites à partir d'unités de D-glucoses liées entre elles par des liaisons  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 4) glucosidiques. Freudenberg <sup>[6]</sup> et al. ont découvert que les cyclodextrines étaient capables de former des complexes d'inclusion, et déterminent entièrement la structure de la  $\gamma$ -cyclodextrine. Dans les années 1950, le groupe de French <sup>[7]</sup> et de celui de Cramer <sup>[8]</sup> ont intensément travaillé sur la synthèse et la purification de complexes de cyclodextrines. Le premier brevet concernant l'application des

cyclodextrines pour la mise en forme d'un composé à activité biologique sera déposé par Freudenberg <sup>[9]</sup> en 1953. A partir de ce moment, l'étude des cyclodextrines prend un essor considérable : fabrications industrielles, synthèse de cyclodextrines modifiées, synthèse de complexes d'inclusion, etc. Dans les années 1970-80, Szejtli <sup>[10, 11]</sup>, appelé aussi "godfather" des cyclodextrines apporte une importante contribution dans le domaine. Depuis 1970, on dénombre un peu plus de 130000 documents traitant des cyclodextrines (publications, brevets, abstracts).

### I. 1. 3 Structure et propriétés des cyclodextrines

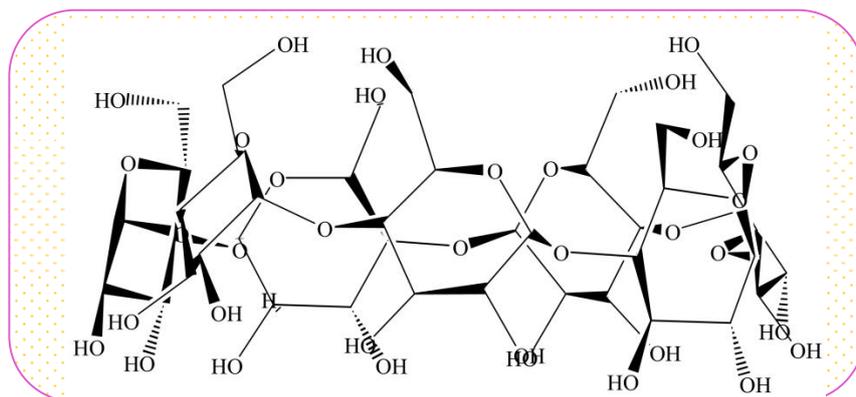
Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques non-réducteurs de l' $\alpha$ -D-glucopyranose obtenues industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase).

Les cyclodextrines les plus courantes sont l' $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ -cyclodextrine contenant respectivement 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques (Figure I. 1) liées en  $\alpha$ -1,4. Il existe aussi des cyclodextrines plus grandes (appelées géantes) qui peuvent contenir jusqu'à 14 unités glucopyranosiques <sup>[12, 13]</sup>.



n=1  $\alpha$ -cyclodextrine (126 atomes), n=2  $\beta$ -cyclodextrine (147 atomes) et n=3  $\gamma$ -cyclodextrine (168 atomes)

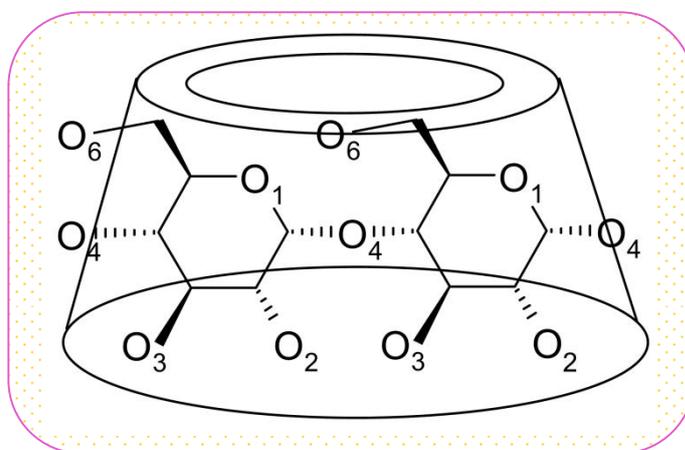
**Figure I. 1 :** Structure générale des cyclodextrines (vue de haut).



**Figure I. 2 :** Structure générale de la  $\beta$ -cyclodextrine (vue de face).

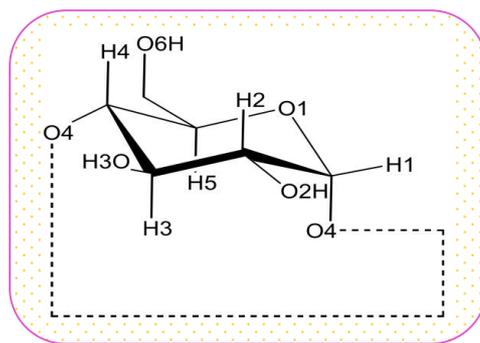
Les cyclodextrines possèdent une cavité d'environ 5 à 8 Å de diamètre qui leur permet d'inclure de nombreux composés organiques pour former des complexes d'inclusion à l'état solide ou en solution. De nombreuses nomenclatures différentes sont utilisées pour désigner les cyclodextrines. Ainsi, la  $\beta$ -cyclodextrine est appelée  $\beta$ -dextrine sharding, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucane, cycloheptaamylose,  $\beta$ -CD,  $\beta$ -CyD ou bien encore C7A. Toutes ces nomenclatures simplifient la nomenclature IUPAC qui est : 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35-heptakis (hydroxyméthyl)-2, 4, 7, 9, 12, 14, 17, 19, 22, 24, 27, 29, 32, 34-tétradécaoxacotacyclo [31. 2. 2. 23, 6. 28, 11. 218, 21. 223, 26. 228, 31] nonatétracotane-36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49-tétradécole.

Grâce aux structures tridimensionnelles obtenues par diffraction des rayons X, la forme tronconique (Figure I.3) des cyclodextrines a pu être déterminée, ainsi que le réseau de liaisons hydrogène interglucosidiques des hydroxyles primaires et des hydroxyles secondaires.



**Figure I.3 :** Structure simplifiée montrant la forme tronconique.

La Figure I.4 contient la numération communément employée dans la chimie des cyclodextrines.



**Figure I. 4 :** Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation  $\alpha$ -1,4 ou  ${}^4C_1$ .

Sur la partie la plus large du cône se trouvent les hydroxyles secondaires (O2 et O3) (Figure I. 3) et sur l'extrémité la plus étroite se trouvent les hydroxyles primaires (O6). Les oxygènes interglucosidiques (O4) sont situés sur l'équateur du cône et dirigés vers l'intérieur de la cavité. Les hydrogènes H1, H2 et H4 sont dirigés vers l'extérieur de la cavité tandis que les hydrogènes H3 et H5 sont orientés vers l'intérieur. Ces derniers sont les seuls pouvant interagir avec un substrat inclus dans la cavité.

Les cyclodextrines sont des molécules chirales; chaque unité de glucose contient 5 atomes de carbone asymétrique. La  $\beta$ -cyclodextrine contient donc 35 atomes de carbone asymétriques.

A cause de la structure tronconique et de la position particulière des hydroxyles, les cyclodextrines sont amphiphiles et possèdent donc deux zones de polarité distinctes. L'extérieur de la cavité et les extrémités sont polaires : ceci est dû essentiellement aux hydroxyles et favorise ainsi la solubilisation dans des solvants très polaires. En revanche, l'intérieur de la cavité où se trouvent uniquement les oxygènes interglucosidiques, est moins polaire (polarité de type éther) et cette zone est plus hydrophobe (surface de contact avec la molécule invitée).

**Tableau I. 1** : Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines.

Propriétés	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
N° de glucoses	6	7	8
Formule brute (anhydre)	C <sub>36</sub> H <sub>60</sub> O <sub>30</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>70</sub> O <sub>35</sub>	C <sub>48</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>
Masse atomique (anhydre)	972.85 1	1134.99	1297.14
Longueur de la cavité, Å	7.9±0.1	7.9±0.1	7.9±0.1
Diamètre de la cavité, Å	4.7-5.3	6.0-6.6	7.5-8.4
Diamètre extérieur, Å	14.6±0.4	15.4±0.4	17.5±0.4
Volume de la cavité, Å <sup>3</sup>	174	262	427
pKa, 25°C	12.332	12.202	12.081
$\Delta H^\circ$ (ionisation), kcal. mol <sup>-1</sup>	8.36	9.98	11.22
$\Delta S^\circ$ (ionisation), cal. mol <sup>-1</sup> . K <sup>-1</sup>	-28.3	-22.4	-17.6
$\Delta H^\circ$ (solution), kcal. mol	7.67	8.31	7.73
$\Delta S^\circ$ (solution), cal. mol <sup>-1</sup> . K <sup>-1</sup>	13.8	11.7	14.7
Solubilité (eau, 25°C), mol.L <sup>-1</sup>	0.1211	0.0163	0.168
Solubilité (eau, 25°C), g.L <sup>-1</sup>	14.5	1.85	23.2

### I. 1. 3. 1 La biodégradabilité

La biodégradation des cyclodextrines est rapide et complète tandis que celle des cyclodextrines ramifiées est plus faible et dépend du degré de substitution <sup>[14]</sup>. Dans des conditions expérimentales idéales, le pourcentage de biodégradation des CD natives atteint 90% après 15 jours d'incubation tandis que seulement 5,6 % de dégradation des CDs acétylées a été observé après 45 jours. La substitution par des groupements méthyle ou hydroxypropyl affecte aussi la biodégradation de la  $\beta$ -CD. Seulement 20 % de HP-CDs sont dégradés après 100 jours indiquant que ce type de CD est tout de même partiellement dégradable dans ces conditions <sup>[2]</sup>.

### I. 1. 3. 2 Solubilité dans l'eau

Malgré la forte similitude structurale, les cyclodextrines n'ont pas un comportement comparable vis à vis des molécules d'eau. La solubilité en milieu aqueux dépend des contraintes dans les anneaux, de l'orientation et de l'intensité des liaisons hydrogène.

Justement, il est à remarquer la faible solubilité de la  $\beta$ -CD en comparaison avec celles de l' $\alpha$  et de la  $\gamma$ -CD (tableau I. 1). Cette perte de solubilité, dont les causes n'ont pas été totalement éclaircies, semble due au réseau de liaisons hydrogène particulièrement fort au sein de la  $\beta$ -CD, une ceinture complète de ces liaisons est formée, ce qui lui confère une structure relativement rigide et une plus faible solubilité dans l'eau [15]. Sa limitation a aussi été attribuée à la formation d'agrégats de  $\beta$ -CD [11]. Lors de la synthèse de  $\beta$ -cyclodextrines modifiées, de mono-ou poly-modifications, les solubilités obtenues sont alors très largement augmentées par rapport à la cyclodextrine naturelle, y compris après greffage de groupements relativement hydrophobes renforçant l'hypothèse du réseau stabilisant.

### I. 1. 3. 3 Aspect énergétique de l'hydratation et de la dissolution

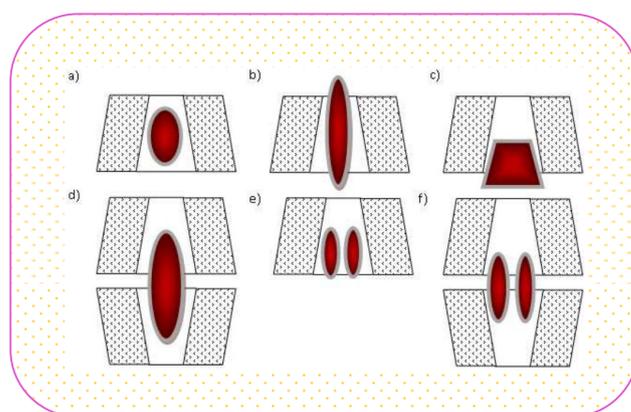
Les études concernant les interactions entre les cyclodextrines natives et l'eau ont permis de mieux comprendre les différences de solubilités constatées. Les cyclodextrines cristallisent sous forme d'hydrates non définis (CD, nH<sub>2</sub>O) et leur taux d'hydratation est largement dépendant des conditions de cristallisation et de la nature de la cyclodextrine. En fait, les molécules d'eau d'hydratation les entourant sont relativement labiles et peuvent être éliminées par séchage, alors que celles incluses dans la cavité ne peuvent être que remplacées, mais non éliminées. Concernant la  $\beta$ -CD qui a été la plus étudiée, l'hydratation moyenne est de 7 à 12 molécules d'eau [16-17], celles des autres CDs sont regroupées 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 déshydratation [18]. Les résultats montrent que les énergies de liaison H<sub>2</sub>O/CD sont de l'ordre d'une dizaine de kilo joules 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  $\beta$ -CD [19]. Les différences de comportement des CDs 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  $\beta$ -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'unités glucose de la CD [20].

## I. 1. 4 Les complexes d'inclusion

Le caractère amphiphile des cyclodextrines leur permet de solubiliser dans l'eau des molécules hydrophobes par formation de complexes d'inclusion. Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules dont l'une, le substrat (ou « invité ») est encapsulée de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur (ou « hôte ») sous l'effet d'interactions faibles <sup>[11]</sup>. Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé.

### I. 1. 4. 1 Propriété de complexation des CDs et stœchiométrie

De par leur structure cyclique tridimensionnelle, leur cavité et leur caractère amphiphile, les CDs sont les composés de premier choix pour la formation de complexes d'inclusion de type hôte-invité avec un grand nombre de molécules (neutres, chargées, polaires ou apolaires), où aucune liaison covalente n'est créée. Les complexes formés peuvent avoir plusieurs arrangements structuraux, comportant éventuellement plusieurs molécules de CD ou d'invitées (Figure I. 5). Les plus fréquents sont de stœchiométrie *invité: hôte* de type 1:1 ou 1:2. La première correspond à une molécule invitée incluse dans une molécule de cyclodextrine, c'est le cas du complexe Diclofénac/  $\beta$ - CD que nous avons étudié. La seconde par contre est obtenue lorsqu'une molécule est trop volumineuse pour s'introduire entièrement au sein de la cavité, son autre extrémité laissée libre peut alors à son tour être encapsulée par une autre molécule de cyclodextrine.



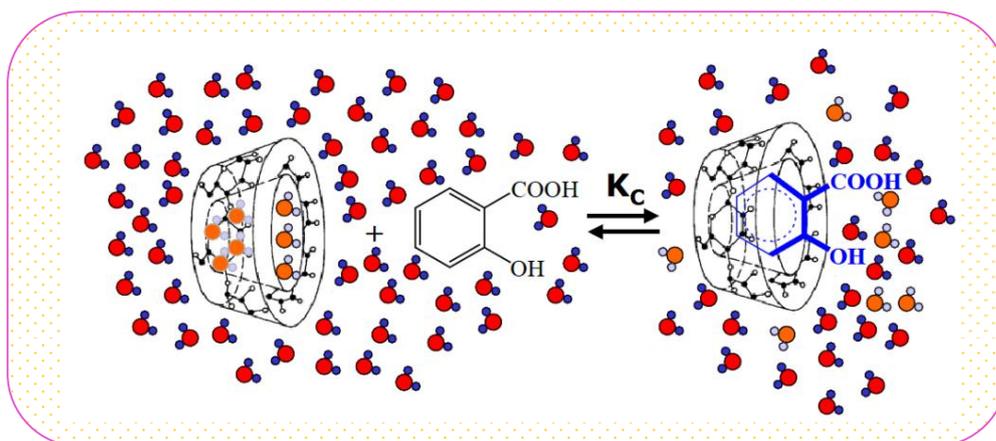
**Figure I. 5:** Diverses structures de complexes d'inclusion en solution aqueuse. a) inclusion complète, b) inclusion axiale, c) inclusion partielle, d) complexe 1:2; e) complexe 2:1; f) complexe 2:2.

### I. 1. 4. 2 Mécanisme de complexation

En solution aqueuse, les CDs renferment plusieurs molécules d'eau qui s'accommodent tant bien que mal du caractère peu polaire et de la taille limitée de leur environnement: leur capacité à former des liaisons hydrogène tétraédrales n'est pas satisfaite. Les molécules d'eau incluses dans les cavités des CDs n'ont donc pas la cohésion présentée par le reste de la solution. Elles acquièrent, de ce fait, une énergie enthalpique plus importante. Par conséquent, l'inclusion d'un composé hydrophobe, impliquant l'expulsion de ces molécules d'eau, est énergétiquement favorable ( $\Delta H < 0$ ). Le système perd de l'énergie en raison de l'augmentation des interactions solvant/solvant: le contact entre le solvant et la cavité des CDs, d'une part, et le contact entre le solvant et la molécule invitée hydrophobe, d'autre part, sont réduits. Un gain entropique ( $\Delta S > 0$ ) peut, de surcroît, contribuer à la stabilité du complexe d'inclusion. En effet, les molécules d'eau expulsées acquièrent plus de degrés de liberté au sein de la solution que dans l'espace restreint de la cavité. Il a cependant été démontré que la formation du complexe d'inclusion est le plus souvent gouvernée par une variation d'entropie négative (ou légèrement positive) <sup>[21]</sup>. La contribution des interactions de van der Waals, par exemple, accompagnée d'une variation négative de l'enthalpie et de l'entropie, fait qu'il ne s'agit pas d'un processus hydrophobe classique.

Compte tenu du rôle essentiel joué par l'eau, le mécanisme d'inclusion peut être divisé en plusieurs étapes <sup>[22]</sup>:

- ✓ rapprochement entre l'hôte et l'invité,
- ✓ déstructuration du solvant au sein de la cavité impliquant l'expulsion de plusieurs molécules d'eau,
- ✓ déstructuration de l'eau autour de l'invité et transfert de plusieurs molécules d'eau vers le reste de la solution,
- ✓ interaction entre les substituants de l'invité et les groupements fonctionnels de la CD en bordure ou à l'intérieur de la cavité (interactions de van der Waals),
- ✓ formation possible de liaisons hydrogène entre l'invité et la CD,
- ✓ Reconstitution de la structure de l'eau autour des parties exposées de l'invité après l'inclusion (Figure I. 6).



**Figure I. 6:** Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion.

### I. 1. 4. 3 Conséquences de la complexation et applications

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des CDs constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer <sup>[23, 24]</sup>:

#### (1) modification de l'activité chimique de la molécule invitée

- ✓ certaines substances réactives sont protégées par l'inclusion et peuvent ainsi être mélangées à d'autres substances à moindre risque,
- ✓ des réactions chimiques peuvent être réalisées sélectivement par inclusion de certains groupements fonctionnels (les CDs jouent alors le rôle de catalyseurs),
- ✓ certaines réactions peuvent être favorisées ou, à l'opposé, supprimées.

#### (2) modification des propriétés physico-chimiques de la molécule invitée

- ✓ des substances peu solubles dans l'eau voient leur solubilité s'accroître par addition de CDs,
- ✓ la couleur de certaines substances peut être altérée puisque, généralement, l'inclusion induit un changement des propriétés spectrales de l'invité,
- ✓ certains goûts déplaisants peuvent être éliminés.

#### (3) stabilisation de substances sensibles à la lumière ou à l'oxygène

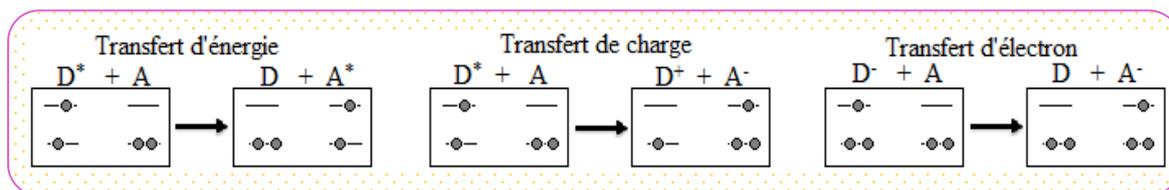
#### (4) fixation de substances très volatiles

- ✓ le stockage et le maniement de certaines substances toxiques peuvent être améliorés,
- ✓ la quantité de substance volatile peut être économisée puisque l'évaporation est réduite,
- ✓ les quantités de substances aromatiques et actives physiologiquement peuvent être facilement quantifiées.

## I. 2 Les complexes de transfert de charge

### I. 2. 1 Définition du transfert de charge

Un complexe de transfert de charge (CTC) ou complexe électron-donneur-accepteur est une association de deux ou plusieurs molécules, l'une que l'on désigne comme le donneur d'électron D et l'autre comme l'accepteur d'électron A. Le donneur d'électron a un faible potentiel d'ionisation, c'est-à-dire qu'il faut peu d'énergie pour arracher un électron à la molécule [25, 26]. En termes chimiques, il s'agit d'un agent réducteur ou d'un dopant-n. Pour sa part, l'accepteur d'électron est tout le contraire : sa grande affinité électronique fait en sorte qu'il dégage de l'énergie lorsqu'on lui ajoute un électron qui remplit un état dans la bande LUMO. En termes chimiques, on parle d'un agent oxydant ou d'un dopant-p. Lorsqu'un donneur et un accepteur sont en contact, il en résulte une hétérojonction de type-II, c'est-à-dire que la HOMO et la LUMO du donneur sont toutes deux plus hautes que les orbitales correspondantes dans l'accepteur. Si on néglige les interactions entre électrons, une hétérojonction de type-II déstabilise l'exciton à tout coup, puisque ce dernier a une énergie plus grande que l'énergie des deux charges séparées.



**Figure I. 7:** Illustration des phénomènes de transfert d'énergie, transfert de charge et translocation d'électron, également appelé transfert d'électron.

Lors du transfert de charge, l'exciton sur le donneur se scinde à l'interface et l'électron excité « saute » sur l'accepteur tandis que le trou reste sur le donneur, ce que l'on peut représenter ainsi:  $|D^*A\rangle \rightarrow |D^+A^-\rangle$ . Ici, l'astérisque (\*) dénote une excitation, telle qu'un exciton, les signes + et - représentent des charges, et les lettres D et A désignent respectivement le donneur et l'accepteur d'électron. Le transfert de charge n'est pas la même chose que la translocation d'électron, souvent nommée transfert d'électron, ce qui peut créer des malentendus à cause de sa similarité avec la désignation de « transfert de charge ». La translocation d'électron est le simple transfert d'un électron entre deux molécules:  $|D^-A\rangle \rightarrow |DA^-\rangle$ . Finalement, on rappelle que le transfert d'énergie est le transfert de

l'excitation sur le donneur vers l'accepteur:  $|D^*A\rangle \rightarrow |DA^*\rangle$ , Le transfert de charge, la translocation d'électron et le transfert d'énergie sont illustrés à la figure 1. 7.

### I. 2. 2 Liaison et énergie de formation de liaison dans les complexes de TC

Les effets de transfert de charge sont proches aux effets d'association. Ils sont dûs à la déformation des nuages électroniques par recouvrement lorsque deux molécules arrivent en proche contact, si une molécule du couple possède un faible potentiel d'ionisation tandis que l'autre a une forte affinité électronique ; il en résulte la formation d'un CTC entre le donneur d'électrons du couple et l'accepteur.

Le transfert partiel d'électrons du donneur vers l'accepteur modifie les longueurs et les angles de liaisons des couples. L'intensité de l'effet de stabilisation supplémentaire dépend du recouvrement entre les orbitales du donneur et de l'accepteur. L'énergie d'interaction qui en résulte est intermédiaire entre celle des liaisons de van der Waals et celle des liaisons covalentes faibles, elle augmente lorsque les orientations respectives des molécules permettent le plus grand recouvrement, ce qui confère à ces liaisons un rôle important dans la détermination de la structure cristalline pour certains cristaux moléculaires.

Les distances séparent les donneurs et les accepteurs dans les complexes d'addition à l'état cristallin sont très grandes devant celles correspondant aux liaisons de covalence [25]. Elles sont aussi beaucoup plus faibles que celles attendues pour des liaisons de van der Waals.

### I. 2. 3 Théorie de Mulliken (théorie donneur-accepteur)

La stabilité du complexe est attribuée à la résonance entre les deux structures (D, A) et (D<sup>+</sup>, A<sup>-</sup>). Cette théorie permet d'apporter une explication appropriée à l'étude des complexes à transfert de charge en terme de transition intermoléculaire.

La faible interaction entre un électron du donneur et de l'accepteur d'un complexe de stoechiométrie 1:1 peut être définie en terme de fonction d'onde par la forme suivante:

$$\Psi_N(D, A) = a\Psi_0(D, A) + b\Psi_1(D^+ - A^-) \quad I.1$$

(composés non liés)      (liaison dative)

On définit de même l'état excité du complexe ou état de transfert de charge par la fonction d'onde  $\Psi_E$

$$\Psi_E(D, A) = a^* \Psi_1(D^+ - A^-) + b^* \Psi_0(D, A) \quad I.2$$

$\Psi_0$  correspond à la fonction d'onde caractéristique des composés non liés. Les liaisons du complexe résultent de forces "physiques" du type dipôle-dipôle, dipôle induit, forces de dispersion et liaison hydrogène.

$\Psi_1$  représente la fonction d'onde de la liaison dative c'est-à-dire l'état du complexe où l'un des électrons a été transféré du donneur vers l'accepteur. Il faudrait ajouter à cela, la liaison covalente entre les électrons impairs de  $A^-$  et  $D^+$ , mais cette contribution est généralement faible car la distance entre A et D est grande.

Le système donneur-accepteur D.A est stabilisé par résonance entre les états  $\Psi_0$  et  $\Psi_1$  avec un maximum de stabilisation lorsque le paramètre a est égal au paramètre b.

L'énergie de l'état fondamental est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger:

$$(H - W)(a\Psi_0 + b\Psi_1) = 0$$

En multipliant par  $\Psi_1 d\tau$  et en intégrant sur tout l'espace, on obtient la forme suivante:

$$a \int \Psi_0 H \Psi_0 d\tau + b \int \Psi_0 H \Psi_1 d\tau - a \int \Psi_0 W \Psi_0 d\tau - b \int \Psi_0 W \Psi_1 d\tau = 0$$

Comme toutes les fonctions sont normalisées  $\int \Psi_0 \Psi_0 d\tau = 1$ ,  $\int \Psi_1 \Psi_1 d\tau = 1$

On définit l'expression des différentes énergies  $W_0$ ,  $W_1$ ,  $W_{01}$  et  $S_{01}$  par :

$$W_0 = \int \Psi_0 H \Psi_0 d\tau \text{ énergie de l'état } \Psi_0$$

$$W_1 = \int \Psi_1 H \Psi_1 d\tau \text{ énergie de l'état } \Psi_1$$

$$W_{01} = \int \Psi_0 H \Psi_1 d\tau \text{ énergie d'interaction entre } \Psi_0 \text{ et } \Psi_1$$

$$S_{01} = \int \Psi_0 \Psi_1 d\tau \text{ intégrale de recouvrement}$$

On obtient

$$a(W_0 - W) + b(W_{01} + WS_{01}) = 0 \quad \text{I.3}$$

En multipliant par  $\Psi_1 d\tau$  et en intégrant sur tout l'espace, on obtient

$$a(W_{01} - WS_{01}) + b(W_1 + W) = 0 \quad \text{I.4}$$

Il existe une solution non nulle de ce système lorsque le déterminant est égal à zéro

$$\begin{vmatrix} W_0 - W & W_{01} - S_{01} W \\ W_{01} - S_{01} W & W_0 - W \end{vmatrix} = 0$$

Les solutions exactes de cette équation quadratique pour W sont de la forme :

$$W = \frac{1/2 \cdot (W_0 - W_1) - S_{01} W_{01} \pm \sqrt{(\Delta/2)^2 + \beta_0 \beta_1}}{(1 - S_{01}^2)}$$

Avec

$$\begin{aligned}\beta_0 &= W_{01} - W_0 S_{01} \\ \beta_1 &= W_{01} - W_1 S_{01} \\ \Delta &= W_1 - W_0\end{aligned}\quad \text{I.5}$$

La solution la plus faible  $W_N$  correspond à l'énergie de l'état fondamental:

$$W_N = \frac{1/2.(W_0 - W_1) - S_{01} W_{01} - \sqrt{(\Delta/2)^2 + \beta_0 \beta_1}}{(1 - S_{01}^2)}$$

La solution la plus élevée  $W_E$  correspond à l'énergie de l'état excité

$$W_E = \frac{1/2.(W_0 - W_1) - S_{01} W_{01} + \sqrt{(\Delta/2)^2 + \beta_0 \beta_1}}{(1 - S_{01}^2)}$$

En utilisant la théorie des perturbations, et dans le cas des hypothèses suivantes pour des complexes de faibles liaisons :  $(\Delta/2)^2 \gg \beta_0 \beta_1$  et si  $S_{01}^2 \ll 1$

Les expressions des énergies peuvent se simplifier et s'écrire par

$$W_N = W_0 - X_0 \text{ et } W_E = W_1 + X_1$$

$$\text{avec } X_0 = \frac{\beta_0^2}{\Delta} + \text{termes négligeables}$$

$$\text{et } X_1 = \frac{\beta_1^2}{\Delta} + \text{termes négligeables}$$

$X_0$  et  $X_1$  Correspondent dans ce cas aux énergies de résonance

D'où l'énergie de transfert de charge ( $h\nu_{CT}$ ) correspond à la différence d'énergie entre ces deux états:

$$h\nu_{CT} = W_E - W_N = (W_1 + X_1) - (W_0 + X_0) = \Delta + \frac{\beta_0^2 + \beta_1^2}{\Delta} \quad \text{I.6}$$

en substituant  $W_N$  dans les équations I.3 et I.4, on obtient pour le rapport a/b :

$$\rho = \frac{b}{a} = -\frac{(W_0 - W_N)}{(W_{01} - S_{01} W_N)} = -\frac{(W_{01} - S_{01} W_N)}{(W_1 - W_N)}$$

Le même développement théorique peut être défini pour l'état excité et on obtient :

$$\rho^* = \frac{b^*}{a^*} = \frac{(W_{01} - S_{01} W_E)}{(W_0 - W_E)} = \frac{(W_1 - W_E)}{(W_{01} - S_{01} W_E)}$$

Ces expressions combinées aux équations I.1 et I.2 permettent d'exprimer les fonctions d'ondes par

$$\Psi_N = \frac{(\Psi_0 - \rho\Psi_N)}{\sqrt{1 + 2\rho S_{01} + \rho^2}} \text{ et } \Psi_E = \frac{(\Psi_1 - \rho^*\Psi_0)}{\sqrt{1 - 2\rho^* S_{01} + \rho^{*2}}}$$

### I.2.4 Les caractéristiques donneur —accepteur

Les complexes de transfert de charge sont caractérisés par deux propriétés: l'affinité électronique des accepteurs et le potentiel d'ionisation des donneurs.

D'après Mulliken et Person <sup>[26]</sup>, les fréquences de transfert de charge donnent lieu à une corrélation avec les potentiels d'ionisation IP des donneurs pour les complexes d'un même accepteur, ou avec les affinités électroniques des accepteurs  $E(A)$  lorsqu'on travaille avec un seul donneur.

$$v_{CT} = \frac{IP_{(D)} - E_{(A)} + (G_0 - G_1) + (B_0^2 + B_1^2)}{IP_{(D)} - E_{(A)} + (G_0 - G_1)} \quad (I. 7)$$

Où

$G_0$ : représente l'énergie résultante des interactions non liantes entre l'accepteur et le donneur.

$G_1$ : est l'énergie d'attraction coulombienne entre  $A^-$  et  $D^+$ .

$B_i$ : sont des intégrales ayant la dimension d'une énergie.

Il est possible aussi d'évaluer les affinités électroniques relatives  $E_{(A)}$  des accepteurs à partir des spectres de transfert de charge car le maximum de la bande de TC est donné par la relation :

$$v_{CT} = PI_{(D)} - E_{(A)} - \Delta \quad (I. 8)$$

Où

$E_{(A)}$ : l'affinité électronique de l'accepteur ;

$PI_{(D)}$ : le potentiel d'ionisation du donneur ;

$\Delta$ : est considérée comme constante (en effet  $\Delta$  est la différence entre les énergies de liaison des composés à l'état fondamentale et excité).

Les donneurs d'électron dont le potentiel d'ionisation est faible, forment en général des CTC avec des accepteurs possédant une affinité électronique importante. Dans ce cas, les bandes d'absorption de TC sont déplacées vers des longueurs d'ondes plus grandes.

### I. 2. 5 Description théorique par Mulliken

Toutes les molécules interagissent entre elles mais les forces intermoléculaires sont généralement faibles comparées aux forces interatomiques. Cependant, dans certains cas et particulièrement dans le cas des complexes donneur-accepteur d'électrons, les forces sont trop

importantes pour qu'il soit possible de décrire les liaisons par des forces de Van der Waals (interaction de Keesom, interaction de Debye ou de London) mais pas assez pour parler de liaisons covalentes. Il a donc fallu introduire la possibilité d'une interaction intermédiaire entre la liaison covalente ou ionique et les liaisons faibles de Van der Waals. <sup>[27]</sup>

### I. 2. 5. 1 Transition de transfert de charge

Un composé transparent dans un domaine spectral peut devenir absorbant s'il est mis en présence d'une espèce avec laquelle il interagit par un mécanisme du type donneur-accepteur (D-A). Ce phénomène est lié au passage d'un électron appartenant à une orbitale liant du donneur (le partenaire nucléophile) vers une orbitale vacante de l'accepteur (l'électrophile), d'un niveau d'énergie proche. La transition est appelée transition de transfert de charge.

La position de la bande d'absorption correspondante est en fonction du potentiel d'ionisation du donneur et de l'affinité électronique de l'accepteur ; la valeur de  $\epsilon$  pour une telle transition est en général très grande (figure I. 8)

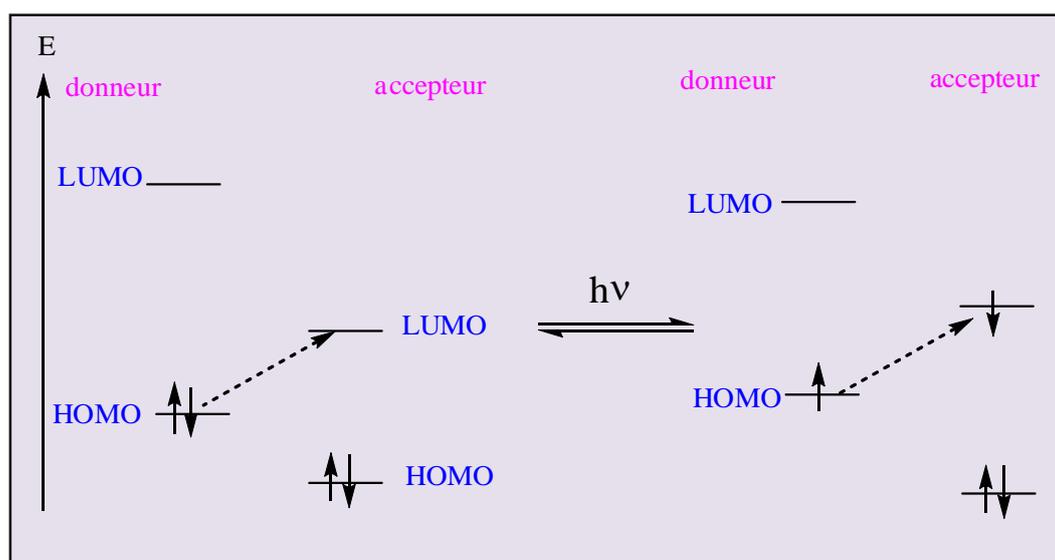


Figure I. 8 : Mécanisme de transfert donneur-accepteur.

### I. 2. 5. 2 Classification des différents complexes

La notion de complexe à transfert de charge regroupe un grand nombre de types de complexes, les donneurs et les accepteurs d'électrons pouvant être constitués soit de molécules (Benzène-Iode), d'atomes (Na-Br) ou d'ions ( $C_2H_4-Ag^+$ ).

Mulliken a tout d'abord prédéfini une classification des donneurs et des accepteurs.

### ✓ **Donneur**

Les donneurs sont ainsi divisés en fonction de leur structure électronique, c'est-à-dire ceux possédant un doublet libre (n), des électrons appariés ( $\pi$  et  $\sigma$ ) ou des électrons célibataires (radicaux libres R) :

Les donneurs (n) tels que les amines, les cétones, les alcools forment généralement des complexes très liés contrairement aux donneurs ( $\sigma$ ), tels que les hydrocarbures aliphatiques qui libèrent un électron de leur orbitale de liaison et forment alors de faibles complexes.

Les donneurs ( $\pi$ ), tels que les hydrocarbures et surtout les systèmes polycycliques ont tendance à perdre facilement un électron ce qui leur permet de former des complexes stables.

Les donneurs (R) forment seulement des complexes avec les accepteurs(Q) car avec les accepteurs à nombre pair d'électrons (v, n ou  $\pi$ ), les composés sont de très faible durée de vie ou très instables. Ils donnent alors souvent lieu à des réactions intermédiaires.

### ✓ **Accepteurs**

Les accepteurs ont été classés, de manière analogue, par les composés possédant des orbitales vacantes (v), des électrons appariés ( $\pi$  et  $\sigma$ ) ou des électrons (radicaux libres Q).

Les accepteurs possédant des orbitales libres (v) regroupent les cations monoatomiques du type ( $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ), mais sont exclus les composés du type  $\text{B}(\text{X})_3$ ,  $\text{Al}(\text{X})_3$ , qui forment des liaisons tellement fortes qu'il en résulte une liaison covalente. Les accepteurs ( $\sigma$ ) regroupent les halogènes ( $\text{X}=\text{F}$ , Cl, Br ou I) ou les molécules halogénées du type  $\text{I}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{ICl}$ ,  $\text{ICN}$ . Les accepteurs (n) incluent tous les composés aromatiques possédant des substituants très attracteurs d'électrons tels que les cyano-, halo- ou nitro-aromatiques, ainsi que les quinones. De même que pour les donneurs (R), les accepteurs (Q) donnent lieu à des réactions intermédiaires avec les donneurs (n,  $\sigma$  et  $\pi$ ). Les accepteurs classiques les plus connus sont : 2,5-Dichloro-3-dicyano p-benzoquinone (DDQ), Tétracyanoéthylène (TCNE), l'iode ( $\text{I}_2$ ), l'acide picrique et le chloroaniline.

## I. 2. 6 Applications des complexes moléculaires

### I. 2. 6. 1 Application en biologie

La formation des complexes de transfert de charge a été aussi utilisée en biologie, on peut noter également que les bases des acides nucléiques forment des complexes avec le chloranil. Ces complexes peuvent être préparés par dissolution des bases adénine, cytosine, thymine ou guanine dans le diméthylsulfoxyde en présence de chloranil, il se forme ainsi un complexe 1:1, ce mécanisme a été développé à partir de l'hypothèse de *Szent-Györgyi* [28]

Les propriétés donneur/accepteur d'électrons de quelques hormones ont été étudiées et leur aptitude quant au phénomène de transfert de charge a été précisée par spectrophotométrie et polarographie dans des solvants organiques. Ce qui suggère que la formation de complexe par transfert de charge doit jouer un rôle important dans les actions hormones [29].

### I. 2. 6. 2 Semi conductivité

Le domaine de la semi conductivité est une application importante de la formation des complexes moléculaire. La résistivité des complexes est plus faible que celle de leurs constituants organiques. De plus, les résultats expérimentaux sont en accord avec ceux obtenus à partir des mesures des propriétés semi-conductrices des monocristaux de complexes. Certaines protéines donnent naissance, par formation de complexes moléculaires, à des substances semi-conductrices [30].

### I. 2. 6. 3 Applications analytiques

Le concept de complexes moléculaires est également utilisé en chimie analytique, ainsi leur formation a été mise en évidence par l'identification de composés grâce à des tests tâches [31]. L'identification des sulfures d'alkyl-benzyle se fait par formation de complexes moléculaires avec du chlorure mercurique en solution aqueuse ou éthanolique constitue un exemple [32]. Des isomères peuvent être séparés au moyen de complexes moléculaires, on peut obtenir par exemple, les isomères  $\gamma$  et  $\delta$  de l'hexachlorocyclohexane [33] à l'état pur par réaction du mélange avec l'acide anthranilique, l'isomère  $\gamma$  forme en complexe 1:2 avec cet acide et peut ainsi être isolé de l'isomère  $\delta$ . Ainsi que la réaction de complexation de transfert de charge est la méthode la plus pratique pour le dosage de différentes classes de médicaments sous la forme pure. Par exemple, le dosage du zolmitriptan avec le TCNQ permet la détermination spectrophotométrique de leur masse [34].

#### I. 2. 6. 4 Application en synthèse

La synthèse des composés organiques constitue un autre important domaine d'application. Par exemple, les complexes moléculaires des hydrures de métaux alcalins <sup>[35]</sup> tel que le tri ter-butoxyaluminohydrure de lithium  $\text{LiAlH}(\text{OCMe}_3)_3$  peuvent réagir avec des chlorures d'acyles variés dans la diglyme à 78°C pour donner les aldéhydes correspondants. Quelques-uns de ces complexes moléculaires réalisés peuvent être intermédiaires en vue de synthèse ultérieures.

L'étude du mécanisme des réactions chimiques a été également étendue aux domaines des composés inorganiques. Par exemple, la réduction du bromate par des chlorures suppose la formation transitoire d'un complexe moléculaire et non celle d'un radical <sup>[35]</sup>.

### I. 3 Etude physico-chimiques des complexes moléculaires

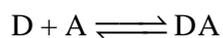
#### I. 3. 1 Spectres UV/Visible

La spectrophotométrie UV/Visible nous permet de déterminer par mesure d'absorbance, l'énergie de la bande de transfert c'est-à-dire le saut d'absorption de l'état fondamental vers l'état excité. Cette énergie correspond à la longueur d'onde maximale de la bande de transfert obtenue. Ces bandes d'absorption apparaissent dans le domaine des longueurs d'onde du visible et on observe expérimentalement la formation du complexe par une variation de coloration des solutions ou des composés solides. <sup>[36,37]</sup>

#### I. 3. 2 Constante de stabilité

La plupart des constantes d'équilibre ont été déterminées par spectrophotométrie UV/Visible sur des complexes en phase liquide. En effet, nous observons non seulement l'absorption des deux composés individuels mais aussi l'apparition d'une nouvelle bande caractéristique du transfert de charge du complexe formé. La mesure de la constante d'équilibre s'effectue alors dans le domaine de longueur d'onde où seul le complexe absorbe.

Pour un complexe de stœchiométrie de 1:1, la relation d'équilibre prend la forme:



La constante d'équilibre thermodynamique K est alors définie par

$$K = \frac{[\text{AD}]}{[\text{A}][\text{D}]}$$

avec  $[AD]$  concentration à l'équilibre du complexe,  $[A]$  concentration à l'équilibre de l'accepteur et  $[D]$  concentration à l'équilibre du donneur.

Ces constantes sont fréquemment mesurées par différentes méthodes : Méthode de Benesi-Hildebrand, Méthode de Scott et Méthode de Foster.

### I. 3. 3 Les grandeurs thermodynamiques

Les grandeurs thermodynamiques ; l'enthalpie ( $\Delta H_R$ ), l'entropie ( $\Delta S_R$ ) et l'enthalpie libre ( $\Delta G_R$ ) liée à la formation des complexes et ont été évaluées à partir de relation :

$$\ln K_T = -\frac{\Delta H_R}{RT} + \frac{\Delta S_R}{R} \quad (\text{I. 9})$$

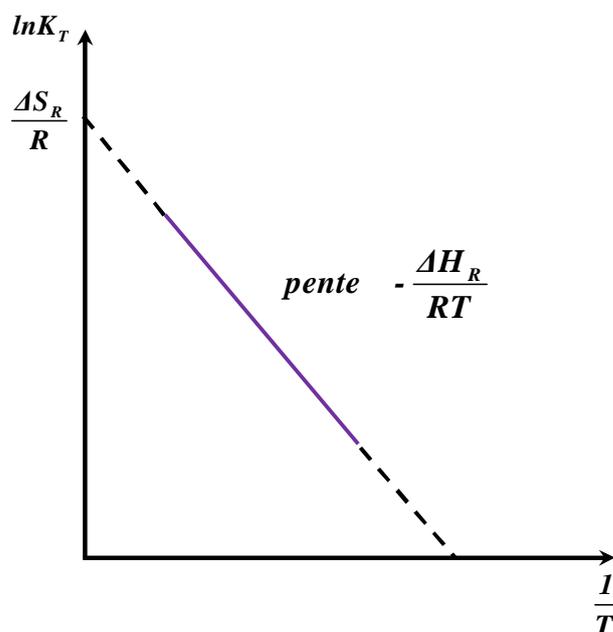
Où :

$R$  : Constante des gaz parfait ( $R=8.413 \text{ J/mol.K}$ ).

$T$  : Température en Kelvin.

$K_T$  : Constante de stabilité des complexes.

Cette expression présente la variation des constantes de stabilité en fonction de l'inverse des températures «  $\ln K_T = f\left(\frac{1}{T}\right)$  », les valeurs de  $\Delta H_R$  et  $\Delta S_R$  sont calculées à partir de ce graphe (figure I.9).



**Figure I. 9:** Détermination de l'enthalpie et de l'entropie de complexation.

Selon la relation de Van'tHoff <sup>[38]</sup> on peut calculer la valeur d'enthalpie libre :

$$\Delta G_R = \Delta H_R - T\Delta S_R = -RT \cdot \ln K_T \quad (\text{I. 10})$$

$R$  : Constante des gaz parfaits.

$T$  : Température en Kelvin.

$K_T$  : Constante de stabilité des complexes de TC.

#### I. 4 Techniques de détection des complexes moléculaires

Les caractérisations des complexes moléculaires font appel à des techniques communes et parfois appropriées dépendant du mode de complexation.

La formation d'un complexe peut être vérifiée à l'aide de différentes méthodes d'analyse. On trouve dans la littérature des caractérisations par fluorimétrie, diffraction de rayons X, spectroscopie UV-visible, spectroscopie Infrarouge (IR), Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), Analyse Calorimétrique Différentielle (ACD ou DSC), Thermo Gravimétrie (TG), etc...

Ces techniques ont des approches qualitatives (il s'agit juste de mettre en évidence qu'il y a eu complexation) et/ou quantitatives si elles permettent de déterminer la constante d'association  $K$ .

##### ✓ Spectroscopie UV-VIS

La spectroscopie d'absorption UV-visible est une technique fréquemment utilisée pour la détermination de la constante d'équilibre d'association dans les applications biochimiques. Elle est particulièrement intéressante pour la mise en évidence de la formation des complexes moléculaires pour les composés qui absorbent dans le domaine UV-visible. Souvent, la formation d'un complexe produit des modifications du spectre d'absorption de la molécule libre. Ces modifications se manifestent sous la forme d'un déplacement et/ou d'un élargissement de bande. Ce déplacement peut être attribué au changement d'environnement (effet s'apparentant à un effet de solvant) <sup>[39]</sup>.

##### ✓ Résonance Magnétique Nucléaire

La résonance magnétique nucléaire en milieu liquide est une technique utilisée pour l'analyse des structures de nombreuses molécules biochimiques. La RMN est aujourd'hui considérée comme une méthode de choix dans l'étude des complexes formés par les cyclodextrines <sup>[40]</sup>.

En effet, la RMN, du proton notamment, permet d'observer des changements de déplacements chimiques dus à la complexation. Après inclusion, les protons situés à l'intérieur de la cavité de la  $\beta$ -cyclodextrine (H-3, H-5) voient leur environnement électronique modifié du fait de la présence d'une molécule invitée dans la cavité, tandis que les protons localisés à l'extérieur (H-2, H-4 et H-6) de la cavité restent pratiquement inchangés à cause de leur très faible interaction avec la molécule invitée.

La molécule invitée présente quant à elle, des modifications de déplacements chimiques au niveau de la plupart de ses protons. On peut considérer, en première approximation, que la molécule cage constitue le solvant de la molécule invitée.

En ce qui concerne le complexe de transfert de charge, la RMN du proton permet de déterminer la géométrie exacte du complexe de TC.

#### ✓ Spectroscopie Infrarouge (IR)

L'infrarouge est une technique qui peut être également utilisée pour caractériser les complexes moléculaires. D'après la littérature, pour le complexe d'inclusion, la bande OH caractéristique des cyclodextrines est influencée par la formation du complexe et les bandes de la partie incluse de la molécule invitée sont généralement déplacées ou leur intensité diminuée suite à la modification de l'environnement de l'invité. Pour le complexe de transfert de charge, les bandes d'absorption infrarouge de l'un ou des deux composés peuvent être modifiées, si dans le complexe de TC, les liaisons sont fortes avec des orientations relatives privilégiées, stabilisées par une forme ionique ( $D^+ - A^-$ ). Dans des complexes pour lesquels les liaisons sont faibles, les bandes d'absorption de vibration du spectre infrarouge sont très légèrement perturbées.

#### ✓ Spectroscopie Raman

En spectrométrie Raman, l'analyse se fait par excitation du matériau. Porté à un niveau énergétique virtuel par une puissante source lumineuse monochromatique de type laser, il réémet ensuite une radiation qui est collectée puis analysée par un détecteur adéquat.

Cette technique fournit des informations de natures différentes. Elle Permet d'identifier des composés chimiques ainsi que le type de liaison d'un composé et sa structure cristalline.

Le but de cette approche est de chercher pour une signature particulière du complexe moléculaire et de le comparer à ses composants séparés. Les outils qui peuvent prévoir

exactement les spectres et les interpréter en termes de structure moléculaire ou en termes de rapports structure propriété, favoriseraient considérablement l'utilité de cette spectroscopie pour la caractérisation.

#### ✓ **Analyse calorimétrique différentielle (DSC)**

L'analyse calorimétrique différentielle est une méthode thermo-analytique qui permet d'étudier les transformations physiques ou chimiques que subissent de nombreux matériaux pendant leur chauffage ou leur refroidissement.

La formation des complexes moléculaires peut être vérifiée par cette technique, par l'étude de l'effet thermodynamique résultant de la présence de la molécule libre (invitée ou accepteur). Néanmoins, cette technique est limitée aux composés ayant une température de fusion et d'ébullition en dessous de celle de dégradation de la cyclodextrine et du donneur. Il a été observé que la formation des complexes cyclodextrine-molécules invitées provoque la diminution du pic endothermique de fusion de la molécule invitée (cas d'un mélange physique), et sa disparition dans le cas d'une complexation complète <sup>[41]</sup>.

#### ✓ **Rayons X**

L'étude des complexes d'inclusion par diffraction des rayons X est très souvent employée et permet, de plus, d'obtenir des informations sur la structure du complexe formé. Cette caractérisation se base sur les changements des structures cristallines de la cyclodextrine ou de l'invité lors du processus d'inclusion et est très utilisée lors de l'étude des complexes d'inclusion formés à partir de polymères <sup>[42,43]</sup>.

Cette technique est utilisée aussi dans l'étude des structures cristallines pour les complexes de transfert de charge.

#### ✓ **Analyse thermogravimétrique (ATG)**

L'analyse thermique (analyse enthalpique différentielle, analyse thermogravimétrique) est aussi utilisée pour la détection et la caractérisation des complexes d'inclusion basés sur la cyclodextrine <sup>[44, 45]</sup>. Les principaux effets observés sont souvent un décalage vers les hautes températures des différentes transitions (fusion, transition vitreuse) et une dégradation de la molécule invitée complexée à une température plus élevée que la température de dégradation de la molécule non complexée.

**✓ Spectrométrie de masse**

Les spectromètres de masse sont très précis, donc très utiles pour l'analyse de mélanges de complexes. Ces dernières années la technique de l'Electron Spray Mass Spectroscopy (ES-MS) basée sur l'ionisation douce, semble être le moyen de choix pour la détection des complexes de transfert de charge <sup>[46]</sup>.

**Références bibliographiques**

- [1] Jean-Marie Lehn obtient le prix Nobel de chimie en 1987 avec les Américains D. J. Cram et C. J. Petersen pour l'ensemble de leurs travaux sur les molécules creuses.
- [2] A. Villiers, *Compt Rendu. Acad. Sci.* 1891, 112: 536.
- [3] Schardinger, F. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1904, 17: 207.
- [4] K. Freudenberg, M. Meyer-Delius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1938, 71: 1596.
- [5] K. Freudenberg, E. Plankenhorn, H. Knauber, *Chem. Ind. (London)* 1947, 731.
- [6] K. Freudenberg, F. Z.Cramer. *Naturforsch* 1948, B.3, 464.
- [7] D. French, M.L. Levine, J.H. Pazur, E. Norberg. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 353: 71.
- [8] F. Cramer, F.M. Henglein, *Chem. Ber.* 1957, 90: 2561.
- [9] K. Freudenberg, F. Cramer; Plieninger H. German Patent 1953, 895769.
- [10] J. Szejtli, "Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry". *Chem. Rev.* 1998, 98: 1743-1753.
- [11] J. Szejtli, in: *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*. Budapest, Hungary : Akademiai Kiado. 1982, 100-109.
- [12] J. Jacob, K. Gessler, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, W. Saenger. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37: 606.
- [13] W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha. *Chem. Rev.* 1998, 98: 1787.
- [14] F. Cramer, *Einchlussverbindungen*, Springer, Berlin, 1954.
- [15] J. S. Paginton; *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35: 14609-4615.
- [16] M.J. Jozwiakowski, K.AConnors, *Carbohydr. Res.* 1985, 143: 51-59.
- [17] M. Bilal, C.de Brauer, P. Claudy, P. Germain, J.M. Létoffé, *Thermochimica Acta.* 1995, 249: 63-73.
- [18] P. Germain, J. M. Letoffe, M. P. Merlin, H. J. Buschmann, *Thermochim. Acta.* 1998, 315: 87-92.
- [19] P. Claudy, P. Germain, J.M. Letoffe, A. Bayol, B. Gonzalez, *Thermochimica Acta.* 1990, 161: 75-84.
- [20] C. De Brauer, M. P. Merlin, P. Germain, T. Guerandel, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry.* 2000, 37: 75-82.
- [21] J. Szejtli, *Chem. Rev.* 1998, 98: 1743-1753.
- [22] D. Kois, U.H. Brinker, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120: 4314-4319.
- [23] C. El fakir, M. Dreux, *J. Chromatogr. A.* 1996, 727: 71-82.

- [24] A. Antonopoulos, B. Herbreteau, M. Lafosse, W. Helbert, J. Chromatogr. A. 2004, 1023: 231-238.
- [25] J. S. Anderson, Nature. 1937, 140: 583.
- [26] R. S. Mulliken, Recl. Trav. Chem. Pays-Bas. 1956, 57: 845.
- [27] C. Schmitt, Thèse de doctorat, Université de Metz. 1999.
- [28] A. Szent-Györgyi, introduction to Submolecular, Acad. Press. New York. 1960.
- [29] A. Dozal, H. Keyzer, H.K. Kim, W. W. Way, Int. J. Antimicrob. Agents. 2000, 14: 261.
- [30] A. Eychmuller, A. L. RoGach, Pur Appl.Chem.2000, 72: 179.
- [31] F. Feigl, Spot Test in Organic Chemistry, Elsevier, New York. 1958, 327.
- [32] M. Vecera et coll, Chem. Listy. 1958, 52: 144.
- [33] H. Furst, K. Praeger, Chem. Tech. Berlin. 1958, 10: 603.
- [34] A. A. Gouda, R. El-Sheikh, R. M. El-Azzazy, J Anal Bioanal Tech. 2012, 3: 149.
- [35] J. J. Sigalla. Chem. Phys. 1958, 55: 758.
- [36] R.S. Becker, E. Chen. J. Chem. Phys. 1966, 45: 2403- 2410.
- [37] M. Nepras, R. zahradnik. Collect. Czech. Chem. Commun. 1964, 29: 1545-1554.
- [38] H. M. A. Salman, M. M. Abu-Krishna, H. S. El-sheshtawy, CnadianJornal of Analytical Science and Spectroscopy. 2004, 49: 5.
- [39] S.K. Mehta, K.K. Bhasin, S. Dham. Energ, J. Colloid and Interface Science. 2008, 326: 374.
- [40] H-J.Schneider, F. Hacket, V. Rudiger. Chemistry Review. 1998, 98: 1755.
- [41] A. Farcas, N. Jarroux, A. M. Farcas, V. Harabagiu, P. Guegan. Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. 2006, 1: 55.
- [42] T. Steiner, G. Koellner, W. Saenger, Carbohydr. Res. 1993, 249: 327.
- [43] I. N. Topchieva, A. E. Tonelli, I. G. Panova, E. V. Matuchina, F. A. Kalashnikov, V. I. Gerasimov, C. C. Rusa, M. Rusa, M. A. Hunt, Langmuir. 2004, 20: 9036.
- [44] Y. A. Shen, H. W. Gibson, Macromolecules. 1992, 25: 2058.
- [45] J. M. Lehn, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1988, 27.
- [46] R. C. Rocha et al. Inorganica Chimica Acta. 1999, 285: 197.

## *Chapitre II*

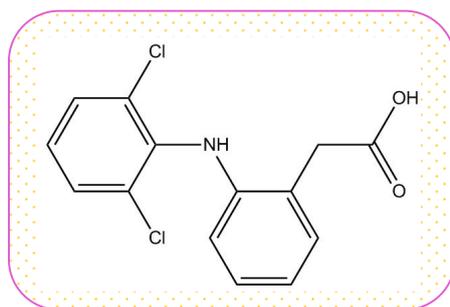
*Etude  
bibliographique sur  
le diclofénac*

## II. Etude bibliographique sur le diclofénac

Dans cette partie nous allons présenter quelques généralités sur le diclofénac, son activité biologique; les méthodes de sa synthèse, et des résumés des principaux travaux antérieurs liés à sa complexation par la cyclodextrine.

### II.1 Diclofénac

Le diclofénac (DCF) est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) <sup>[1, 2]</sup>. Comme d'autres AINS, le diclofénac est cliniquement prescrit comme antipyrétique, analgésique et anti-inflammatoire <sup>[3-5]</sup>. L'effet antipyrétique est dû à une remise de la température hypothalamus au centre de régulation, alors que les effets anti-inflammatoires et analgésiques sont dus à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines <sup>[3-5]</sup>. Etant thérapeutiques, les AINS sont indiqués pour contrôler la douleur et l'inflammation d'origine rhumatismale et non rhumatismale. Il peut aussi aider à soulager les symptômes de l'arthrite, telles que l'inflammation, l'enflure, la raideur et des douleurs articulaires <sup>[6]</sup>.



**Figure II. 1:** Structure chimique de diclofénac.

Dans une recherche intensive pour l'action anti-microbienne, le diclofénac présente un potentiel significatif contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives <sup>[7]</sup>. En outre, le diclofénac s'attaque aux bactéries pathogènes défilées du foie et de la rate. Le mécanisme de l'action antibactérienne du diclofénac est interprété récemment par inhibition de la synthèse bactérienne de l'ADN <sup>[8]</sup>.

La connaissance de la structure de la molécule DCF est essentielle pour comprendre son action pharmaceutique. Beaucoup de techniques spectroscopiques et non-spectroscopiques ont été utilisées pour étudier cette espèce moléculaire. Le spectre infrarouge à transformée de Fourier du DCF a été obtenu et analysé par Szejtli <sup>[9]</sup>, et Kovala-Demertzi et al <sup>[2]</sup>. D'autres méthodes comme la calorimétrie <sup>[10, 11]</sup>, la spectrophotométrie UV <sup>[12]</sup>, de gaz <sup>[13, 14]</sup>, la chromatographie liquide <sup>[15, 16]</sup>, et la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire <sup>[17]</sup> ont été utilisées pour étudier la structure moléculaire DCF. Cependant, sa

solubilité dans l'eau limitée (quelques milligrammes par litre) engendre des problèmes dans sa biodisponibilité orale et constitue un inconvénient en termes de sa formulation dans des dispositifs de libération contrôlée [7, 18]. Facilement soluble dans le méthanol, éthanol, et l'alcool, légèrement soluble dans l'acétone, Il est insoluble dans le chloroforme, l'éther de pétrole et l'hexane.

### **II. 1. 2 Mécanisme d'action du diclofénac**

Le mécanisme par lequel ce médicament réduit la douleur et l'inflammation est dû à sa capacité à inhiber l'activité enzymatique de la cyclooxygénase [19, 20, 21]. Le diclofénac réduit le niveau de la muqueuse gastrique prostaglandine en bloquant l'activité de cyclo-oxygénase-1 (COX 1), qui résulte d'une diminution du flux sanguin de la muqueuse, d'une diminution de la sécrétion de mucus et de bicarbonate qui sont des facteurs importants de défense de la couche gastrique [22]. L'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) diminue également la prostaglandine dans l'épithélium de l'estomac, le rendant plus sensible à la corrosion par l'acide gastrique [23].

### **II. 1. 3 La toxicité induite par le diclofénac**

Bien que le DCF est largement utilisé dans le traitement des douleurs, il présente analogiquement à tous les AINS, des effets secondaires notamment gastro- intestinaux qui mènent à l'ulcération, des saignements ou même à une perforation de l'estomac. [24]

Des travaux récents ont prouvé que des espèces oxygénées réactives résultant du métabolisme du DCF conduisent à l'induction du stress oxydatif et la fragmentation de l'ADN génomique [25, 26]. Le diclofénac comme les autres AINS affaiblit la couche muqueuse en stimulant la sécrétion gastrique de HCl qui agit en tant que barrière visant à diminuer la production de mucine et l'augmentation de la sécrétion de bicarbonate de muqueuse gastrique [27].

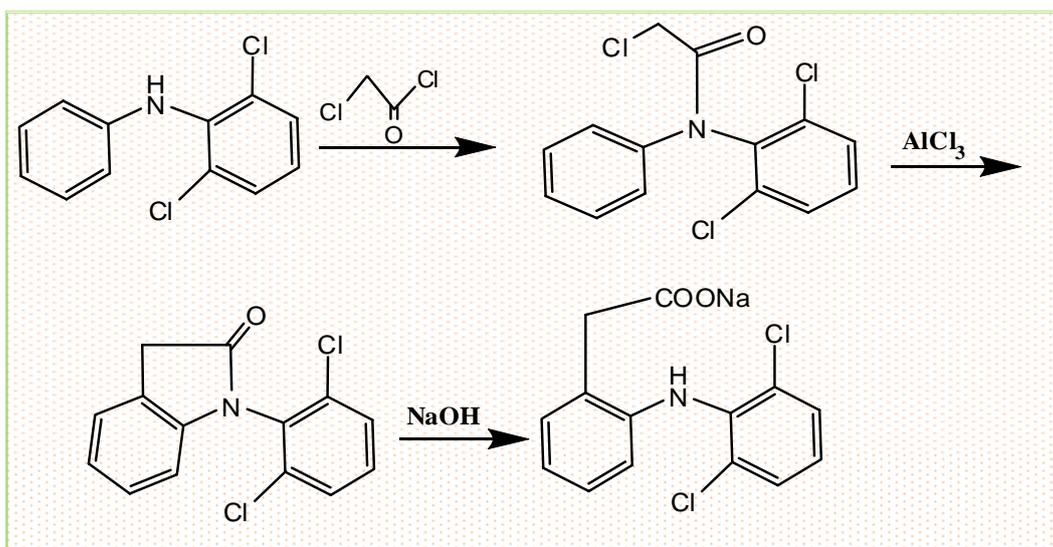
### **II. 1. 4 Procédés de production du diclofénac**

Deux mécanismes réactionnels permettent de synthétiser le diclofénac :

La première méthode développée par Moser et al [5]. (Schéma II. 1.) utilise comme réactif de départ le N-phényl-2,6-dichloroaniline, la deuxième citée par Buschmann [28] (Schéma II. 2.) en utilise l'acide chloro-2-benzoïque.

- **À partir du N-phényl-2,6-dichloroaniline**

L'acylation de N-phényl-2,6-dichloroaniline avec le chlorure de chloroacétyle donne le chloroacétanilide correspondant, qui est condensé avec le chlorure d'aluminium pour donner la 1-(2,6-dichlorophényl)-2-indolinone. L'hydrolyse de l'indolinone avec l'hydroxyde de sodium diluée en solution alcoolique donne le diclofénac de sodium.



**Schéma II. 1:** Synthèse du diclofénac <sup>[5]</sup>.

- **À partir de l'acide chloro-2-benzoïque**

La séquence de réactions est indiquée dans le schéma II. 2. La réaction entre l'acide 2-chlorobenzoïque et de 2,6-dichloroaniline donne le produit 2-[(2,6-dichlorophényl)amino]benzoïque (1), qui est ensuite réduit avec  $\text{LiAlH}_4$  au 2-[(2,6-dichlorophényl)amino]alcool benzylique (2). L'alcool (2) a été chloré avec le chlorure de thionyle dans la pyridine pour produire le précurseur (3).

Par la suite, l'un des chlorures est substitué par le groupement CN, par réaction avec le NaCN en milieu DMSO (4) et par hydrolyse avec l'hydroxyde de sodium diluée en solution alcoolique le produit final sera le diclofénac.

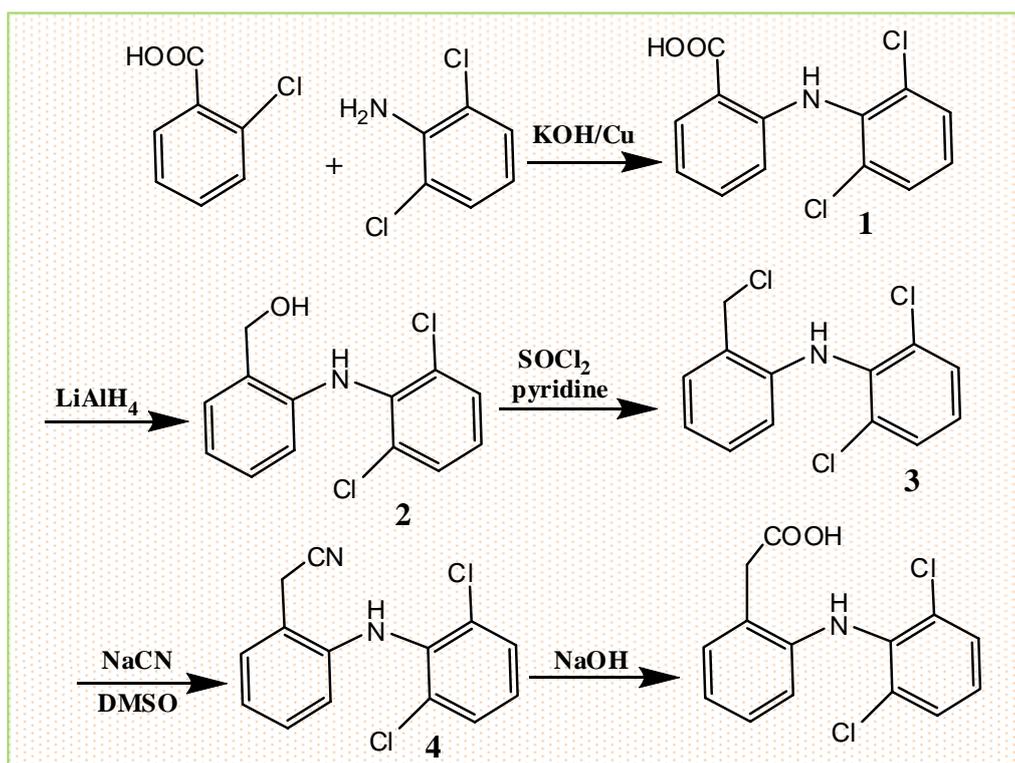


Schéma II. 2: Synthèse du diclofénac <sup>[28]</sup>.

## II. 2. Résumés des travaux sur les complexes d'inclusion du DCF

Comme nous avons mentionné précédemment, la faible hydrosolubilité du DCF engendre des problèmes dans sa biodisponibilité orale, ce qui constitue un inconvénient en termes de sa formulation dans des dispositifs de libération contrôlée. Une des stratégies possibles pour l'amélioration de la solubilité du médicament est son encapsulation par la cyclodextrine .

Ce sujet a attiré l'attention de plusieurs chercheurs et a fait l'objet de plus d'une centaine d'articles publiés. Afin de cibler notre contribution dans ce large sujet, il nous a semblé instructif de présenter succinctement les travaux les plus importants:

*T. Iliescu et al*<sup>[7]</sup> ont étudié l'interaction entre le diclofénac et la  $\beta$ -cyclodextrine sous la forme du complexe 1:1 à l'état solide mis en évidence par spectroscopie Raman. L'interaction est justifiée par la modification des positions des pics et les largeurs des bandes de la molécule hôte par rapport à celles observées dans les spectres du diclofénac pur et le mélange physique 1: 1 du complexe (DCF- $\beta$ -CD). La nature de la partie de la molécule invitée (DCF) incluse dans la cavité de molécule hôte ( $\beta$ -CD) dépend de la valeur du pH. L'inclusion pourrait se faire par le groupement phénylacétate ou dichlorophényle.

Les spectres RAMAN enregistrés à différentes valeurs de pH de la solution ont montré que les deux isomères (complexes) sont adsorbés différemment sur une surface d'argent. Au pH <6, la forme isomère présentant le groupement phénylacétate inclus dans la cavité  $\beta$ -CD est préférentiellement adsorbée sur la surface métallique, tandis que, à pH  $\geq 6$  l'isomère avec la partie dichlorophényl inclus dans la cavité de la molécule hôte est de préférence adsorbée sur la surface d'argent. L'adsorption de la molécule hôte sur la surface métallique est maintenue dans les deux cas à travers les électrons non liants de l'atome d'oxygène. L'orientation probable des espèces adsorbées par rapport à la surface d'argent a été également indiquée.

Moyennant des calculs ab initio, *C. Morari et al*<sup>[30]</sup> ont déterminé la nature des forces motrices dans les complexes de  $\alpha$ - et  $\beta$ -cyclodextrine avec le diclofénac. A l'équilibre les deux orientations relatives (marquées dans le texte que l'orientation «1» et l'orientation «2») sont possibles pour les deux systèmes. En phase gazeuse, le transfert de charge est la force motrice la plus importante dans le processus de la complexation. Les composantes de l'énergie de liaison suivent une évolution régulière avec  $\beta$ -CD: DCF orientation «2» et que le plus stable complexe et  $\beta$ -CD: DCF orientation "1" ayant la plus petite énergie de liaison.

Les effets du solvant dans les calculs conduisent à une diminution significative de l'énergie de liaison dans le complexe  $\beta$ -CD: DCF.

*D. Bogdan et al* <sup>[31]</sup> ont étudié la géométrie et la structure électronique du complexe  $\beta$ -CD: DCF en utilisant des méthodes ab initio (DFT). La présence du solvant (eau) est explicitement prise en compte.

L'étude a mené à des conclusions significatives sur la stabilité du complexe, et la nature des forces mises en jeu lors de l'interaction DFC-CD.

L'analyse est basée sur la détermination de la densité projetée des états (DPE) des différentes catégories d'atomes dans le complexe. La PDE du DCF est peu affectée par le processus d'inclusion. Au contraire pour la  $\beta$ -CD la PDE change de manière significative après la complexation. Ceci est interprété par l'implication de deux facteurs: la géométrie de l'hôte: invité ne permet pas une interaction entre l'eau et le DCF. D'autre part, l'interaction entre la  $\beta$ -CD et DCF est du type physique. Aussi, il a été constaté que les molécules d'eau jouent un rôle crucial dans le processus de complexation. Cela est dû au fait qu'elles forment des sphères ou grappes autour du complexe hôte: invité. Les structures géométriques des sphères sont différentes pour les deux orientations relatives de la CD et DCF. Comme conséquence, la PDE globale de l'eau est l'origine de la faible énergie pour l'orientation 1.

La complexation entre le diclofénac et la  $\beta$ -cyclodextrine a été étudiée par *JA. Arancibia et al* <sup>[32]</sup> par utilisation de la potentiométrie, spectrophotométrie et spectrofluorimétrie, aussi bien en milieu acide que neutre. Les valeurs des constantes de stabilité déterminées par les différentes méthodes sont en bon accord et sont de l'ordre  $10^3$ . D'après les valeurs du pKa du diclofénac en absence et en présence de la  $\beta$ -CD (4,84 et 4,90 respectivement), il a été déduit que dans le complexe d'inclusion le groupe carboxylique est situé en dehors de la cavité. Une caractérisation plus poussée de la structure a été effectuée au moyen de la RMN-<sup>1</sup>H et des calculs AM1. Sur la base des résultats obtenus, une méthode spectrofluorimétrique pour la détermination du diclofénac en présence de  $\beta$ -CD a été développée dans l'intervalle de 0 à 5 microgrammes mL<sup>-1</sup>. De meilleures limites de détection (0,03 microgramme mL<sup>-1</sup>) et de quantification (0,1 microgramme mL<sup>-1</sup>) ont été obtenues dans ce dernier cas par rapport à ceux obtenus en l'absence de  $\beta$ -CD.

Les travaux de recherche effectués par *B. Pose-Vilarnovo et al* <sup>[18]</sup> ont mis en évidence la formation des complexes d'inclusion entre la  $\beta$ - et l'hydroxypropyle- $\beta$ -cyclodextrine en solution par la méthode du diagramme de solubilité de phases et par spectroscopie RMN du proton. Les diagrammes de solubilité des phases révèlent la formation d'un complexe 1/1 avec les deux cyclodextrines en milieu gastrique artificiel de pH 1,2 avec des constantes de stabilité très semblables:  $100,6 \text{ M}^{-1}$  pour la  $\beta$ -cyclodextrine et  $115,8 \text{ M}^{-1}$  pour l'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine. Des complexes d'inclusion solides ont été obtenus par lyophilisation. La

diffraction de rayons X et l'analyse enthalpique différentielle ont révélé des différences entre les complexes et les mélanges physiques correspondants ainsi que les composés pris séparément. La solubilité du diclofénac a augmenté de manière significative en présence de cyclodextrine. L'augmentation de solubilité est la plus forte pour les systèmes à base de  $\beta$ -cyclodextrine.

Les interactions entre le diclofénac neutre et sous forme de sel de sodium avec chacune des formes  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD et HP- $\beta$ -CD ont été étudiées [33] en solutions aqueuses dans des systèmes tampon phosphatés ajustés à une force ionique 0.2 à différents pH et différentes températures. Les profils pH-solubilité ont été utilisés pour accéder aux constantes de dissociation du DCF en présence et en absence de la cyclodextrine. Les diagrammes des phases ont été déterminés pour trouver de manière rigoureuse les constantes de stabilité des deux complexes d'inclusion. Les résultats montrent que les deux formes du diclofénac forment des complexes 1: 1 avec  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD et HP- $\beta$ -CD. En revanche avec  $\gamma$ -CD les stoechiométries 1: 1 et 2: 1 sont observées. Les études thermodynamiques indiquent que la formation du complexe DCF/ $\beta$ -CD est favorisée par des changements enthalpiques et entropiques. Les résultats expérimentaux RMN- $^1\text{H}$  et par modélisation moléculaire (MM $^+$ ) indiquent la possibilité de la formation des complexes solubles d'isomères 1: 1.

La nature du complexe d'inclusion du DCF et Hydroxypropyl-CD a été discutée par *D.V. Whittaker et al* [34] en procédant à des études par RMN 1D et 2 D, et par modélisation moléculaire. La complexation du diclofénac se produit dans une solution à pH neutre malgré la faible constante de stabilité du complexe attribuable à la fonctionnalité de l'acétate ionisable. L'inclusion simultanée des deux parties de diclofénac se produit même à des rapports faibles du complexe diclofénac / CD donnant lieu à équilibres multiples en solution (deux isomères complexes 1: 1 et un complexe 1: 2). La méthode des variations continues est en faveur de l'isomère de stoechiométrie 1: 1 prédominant dans la gamme des concentrations étudiées.

Par les différentes techniques spectroscopiques (UV-vis, fluorescence, RMN  $^1\text{H}$  et ROESY) et thermodynamique (conductivité) techniques *S.K. Mehta et al* [35] ont étudié l'effet de l'addition de cyclodextrines (CD) à savoir.  $\alpha$ -,  $\beta$ -, HP $\beta$ - et  $\gamma$ -CD aux solutions aqueuses de diclofénac (DCF). Les résultats ont été discutés en termes de la diminution de l'énergie de Gibbs et le complexe 1:1 a été mis en évidence par fluorimétrie. L'énergie libre du système DCF / H $_2$ O diminue avec l'addition de la cyclodextrine. Les interactions entre le médicament et la cyclodextrine, sont énergétiquement favorables dans la phase aqueuse.

**Références bibliographiques**

- [1] M. Tunçay, S. Çalış, HS. Kaş, MT. Ercan, I. Peksoy, AA. Hincal. *Int. J. Pharm* 2000, 195: 179–188.
- [2] D. Kovala-Demertzi, D. Mentzafos, A. Terzis. *Polyhedron*. 1993, 12 : 1361–1370.
- [3] ME. Abdel-Hamid, L. Novotny, H. Hamza. *J Pharm Biomed Anal* 2001, 24: 587–594.
- [4] PA. Todd, EM. Sorkin. *Drugs*. 1988, 35: 244–249.
- [5] P. Moser, A. Sallmann, I. Wiesenber. *J Med Chem* 1990, 33: 2358–2368.
- [6] MSM. Quintino, K. Araki, HE. Toma, L. Angnes. *Talanta*. 2006, 68: 1281–1286.
- [7] T. Ilescu, M. Baia, V. Miclăuş. *E. J. Pharm.Sci.* 2004, 22: 487- 495.
- [8] SG. Dastidar, K. Ganguly, K. Chaudhuri, AN. Chakrabarty. *Int J Antimicrob Agents* 2000, 14: 249–251.
- [9] J. Szejtli, "Cyclodextrins and their inclusion complexes", *Academiai Kiado, Budapest, Hungary*. 1982, 100–109.
- [10] CSP. Sastry, ARM. Rao, THV. Prasad. *Anal Lett* 1987, 20, 349–359.
- [11] CSP. Sastry, ASRP. Tipirneni, MV. Suryanarayana. *Analyst* 1989, 114: 513–515.
- [12] YK. Arrawal, VP. Upadyay, SK. Menon. *Indian J Pharma Sci.* 1988, 50: 58–60.
- [13] B. Hennig, AA. Steup, R. Benecke. *Pharmazie*. 1987: 42:861–862.
- [14] W. Schneider, PG. Degen. *J Chromatogr.* 1981, 217: 263–271.
- [15] D. Grandjean, JC. Beolor, MT. Quincon, E. Savel. *J Pharm Sci.* 1989, 78: 247–249.
- [16] J. Godbillon, S. Gauron, JP. Metayer. *J Chromatogr.* 1985, 338: 151–159.
- [17] SA. Abdel Fattah, SZ. El-Khateeb, SA. Abdel Razeg, MS. Tawakkol. *Spectrosc Lett.* 1988, 21, 533–539.
- [18] B. Pose-Vilarnovo, L. Santana-Penin, M. Echezarreta-Lopez, MB. Perez-Marcos, JL. Vila-Lato, T. Labandeira. *S T P Pharm Sci* 1999, 9: 231–236.
- [19] AR. Sallmann. *Am J Med* 1986, 80: 29-33.
- [20] O. Laneuville, DK. Breuer, DL. Dewitt, T. Hla, CD. Funk, WL. Smith. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 271: 927-934.
- [21] RN. Brogden, RC. Heel, GE. Pakes, TM. Speight, GS. Avery. *Drugs*. 1980, 20: 24-48.
- [22] Burke A, Smyth E and Fitzgerald GA (2006). *Analgesic-Antipyretic Agents, Pharmacotherapy of Gout*. In: Brunton, L.L., J.S. Lazo and K.L. Parker (Eds.), *Goodman and Gilman. Pharmacological: Bases of Therapeutics*. 11th Edn. McGraw Co. Inco., New York, 671-715.
- [23] NK. Dutta, S. Annadurai, K. Mazumdar, SG. Dastidar, JE. Kristiansen, J. Molnar, M. Martins, L. Amaral. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2000, 14 (3): 249–251.
- [24] MW. James, CJ. Hawkey. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003, 56: 146–155.

- [25] E.J. Hickey, R.R. Raje, V.E. Reid, S.M. Gross, S.D. Ray. *Free Radic Biol Med* 2001, 31: 139-152.
- [26] A. Inoue, S. Muranaka, H. Fujita, T. Kanno, H. Tamai, K. Utsumi. *Free Radic. Biol. Med.* 2004, 37: 1290-1299.
- [27] J.Q. Huang, S. Scidher, R.H. Hunt. *Ameta-Analysis. Lancet.* 2002, 539: 14-22.
- [28] H. Buschmann, T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul, B. Sundermann. *Analgesics. From chemistry and pharmacology to clinical application.* Weinheim: Wiley-VCH. 2002.
- [29] A.R. Sallmann, R. Pfister. *US Patent.* 1971, 3: 558, 690.
- [30] C. Morari, D. Bogdan, M. Bogdan. *Rom. Journ. Phys.* 2005, 50: 995–1002.
- [31] D. Bogdan, C. Morari. *Physics Letters A.* 2007, 366: 454–459.
- [32] J.A. Arancibia, G.M. Escandar. *Analyst* 1999, 124: 1833–1838.
- [33] A. A. Abdoh & M. B. Zughul & J. Eric. D. Davies & A. A. Badwan. *J Incl Phenom Macrocycl Chem.* 2007, 57: 503–510.
- [34] D.V. Whittaker, L.J. Penkler, L.A. Glintenkamp, M.C. Bosh Van Oudtshoorn, P.L. Wessels. *J. Inclus. Phenom. Mol. Recogn. Chem.* 1996, 25: 177–180.
- [35] S.K. Mehta, K.K. Bhasin, S. Dham. *Journal of Colloid and Interface Science.* 2008, 326: 374–381.

## *Chapitre III*

### *Modélisation moléculaire*

### *III. Modélisation moléculaire*

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions.

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi-empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire associée à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, mais ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

#### **III. 1 Les modèles existants**

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories <sup>[1]</sup>

- Les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.

##### **III. 1. 1 La mécanique quantique**

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de Pauli. La nouvelle conception des particules qui découle de la dualité onde-corpuscule, explicitée dans les travaux de De Broglie (1923) conduit à la mécanique ondulatoire.

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de

la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [2].

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [3]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires [4]:

$$H \Psi = E \Psi \quad (\text{III. 1})$$

Où

$\Psi$  : Fonction d'onde de la molécule.

$H$  : Hamiltonien total d'une molécule comportant  $N$  noyaux et  $n$  électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons-noyaux).

Donc,

$$H = T_N + T_e + V_{ee} + V_{eN} + V_{NN} \quad (\text{III. 2})$$

Où

$T_N$  et  $T_e$  sont les opérateurs énergie cinétique respectivement des noyaux et des électrons explicités par les équations (III. 3)

$$T_N = -\sum_A \frac{M}{2m_A} \nabla_{R_A}^2 \quad \text{et} \quad T_e = -\sum_i \frac{N}{2m_e} \nabla_{r_i}^2 \quad (\text{III. 3})$$

$\nabla_i^2$  : représente l'opérateur laplacien, il est décrit dans l'espace cartésien par l'équation (III.4)

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (\text{III. 4})$$

$V_{ee}$ ,  $V_{Ne}$  et  $V_{NN}$  décrits par les relations (III. 5) sont les opérateurs énergie potentielle (termes d'interactions coulombiennes) électron-électron, électron-noyau et noyau-noyau :

$$V_{ee} = \sum_i \sum_{j < i} \frac{e^2}{|r_j - r_i|}, \quad V_{eN} = -\sum_A \sum_i \frac{Z_A e^2}{|r_i - R_A|} \quad \text{et} \quad V_{NN} = -\sum_A \sum_{B < A} \frac{Z_A Z_B e^2}{|R_B - R_A|} \quad (\text{III. 5})$$

La résolution de l'équation peut, en toute rigueur, décrire parfaitement la matière dans toute sa complexité. Cette équation extrêmement complexe a pour première application la molécule de dihydrogène en 1927, menée parallèlement par Heitler et London d'une part [5], et Condon d'autre part [6]. Ces premiers calculs laissent alors entrevoir l'impossibilité d'une

résolution analytique exacte pour des systèmes plus complexes et donc la nécessité d'établir des modèles et des approximations.

On distingue principalement trois niveaux d'approximation évaluant plus ou moins finement les interactions entre électrons, et permettant donc de traiter des systèmes de taille plus ou moins importante <sup>[7]</sup>. Par ordre d'approximation croissant :

- les méthodes ab-initio (Hartree-Fock...)
- les approximations de champ moyen (DFT)
- les modèles semi-empiriques

### III. 1. 1. 1 Approximation de Born-Oppenheimer

C'est la première et la plus fondamentale des approximations utilisées dans toutes les méthodes de mécanique quantique (MQ). Elle consiste à négliger le couplage entre les mouvements des noyaux et ceux des électrons. Ainsi, l'énergie cinétique des noyaux sera considérée comme négligeable par rapport à celle des électrons (les noyaux sont environ 1836 fois plus lourds que les électrons) et par conséquent l'énergie potentielle répulsive entre les noyaux est considérée comme constante pour une géométrie donnée (les noyaux sont figées) <sup>[8]</sup>.

### III. 1. 1. 2 L'approximation d'Orbitales Moléculaires

La fonction d'onde la plus simple qui respecte le principe de Pauli peut s'écrire sous la forme d'un déterminant, appelé déterminant de Slater <sup>[9]</sup>. Ce déterminant pondéré par un facteur de normalisation est construit à partir d'un ensemble de fonctions monoélectroniques, ou spinorbitales (III. 6), définies comme le produit d'une fonction spatiale, ou orbitale moléculaire (OM)  $\Psi$ , par une fonction de spin  $\alpha$  ou  $\beta$  :

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} x_1(1) & \dots & x_n(1) \\ x_1(2) & \dots & x_n(2) \\ \vdots & & \vdots \\ x_1(n) & \dots & x_n(n) \end{vmatrix} \quad (\text{III. 6})$$

$$x_i(\mathbf{X}) = \psi_i(\mathbf{X}) \cdot \alpha_i(x) \quad (\text{III. 7})$$

$$x_j(\mathbf{X}) = \psi_j(\mathbf{X}) \cdot \alpha_j(x) \quad (\text{III. 8})$$

Ce déterminant peut également s'écrire plus simplement :

$$\Psi = |x_1 x_2 \dots x_n| \quad (\text{III. 9})$$

### III. 1. 1. 3 Les méthodes auto cohérentes (SCF)

#### III. 1. 1. 3. 1 méthode semi-empiriques

Le nombre des intégrales biélectroniques, ainsi que la relative difficulté de leur calcul, font des méthodes ab-initio une machine numérique sophistiquée dont l'usage est limité, jusqu'à présent, au traitement de petits systèmes. Il ne faut pas non plus oublier que la méthode de HF ne tient pas compte de la corrélation électronique. L'introduction de l'interaction de configuration (IC) complique à souhait un calcul qui s'avère déjà bien laborieux. Il est évident que les équations de Roothaan ont besoin d'être simplifiées pour diminuer le temps de calcul, et aussi, pour pouvoir introduire implicitement l'énergie de corrélation dans des modèles théorique simplifiés.

Les méthodes semi-empiriques ont toutes pour objectif la réduction du nombre des intégrales à calculer, en particulier les intégrales biélectronique. Le plus souvent ces méthode ont recours à l'approximation valentielle, selon laquelle, seules les orbitales de la couches de valence sont prise en considération. Les électrons internes sont traités dans le cadre de l'approximation dite de "cœur gelé", ainsi la plupart des méthodes semi-empiriques ne tiennent pas compte explicitement des effets de polarisation des électrons de cœurs et de la corrélation des mouvements des électrons de cœurs et des électrons de cœur-valence. Tout de même ces effets sont introduits globalement par le moyen d'une paramétrisation adéquate de ces méthodes.

- **Approximation CNDO :** (*Complete Neglected of Differential Overlap*) Première méthode semi-empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Cette méthode <sup>[10]</sup> repose sur des hypothèses simplificatrices beaucoup plus sévères. Elle tire son nom du fait que toutes les intégrales biélectroniques qui dépendent du recouvrement et densités de charge entre des atomes différents sont nulles.
- **Approximation MNDO:** (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*) Proposée par Dewar et Thiel en 1977 <sup>[11]</sup>. Méthode basée sur l'approximation NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) <sup>[12]</sup> qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.

- **Approximation AM1:** (*Austrin Model 1*) <sup>[13]</sup> Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- **Approximation PM3:** (*Parametric Method 3*) <sup>[14,15]</sup> Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1,
- **Approximation PM6 :** (*Parametric Method 6*) La méthode la plus récente proposée par James J. P. Stewart en 2007 <sup>[16]</sup> utilisée en chimie quantique, réécrite à partir de la base avec un nouveau paramétrage plus précis pour tous les principaux éléments et les métaux de transition. De plus de 9000 composés ont été utilisés pour développer la nouvelle méthode PM6 à partir de PM3 et PM5. Cela se compare à seulement 39 composés utilisés à MNDO, environ 200 composés utilisés à AM1, et d'environ 500 composés utilisés en PM3.

### III. 1. 1. 3. 2 Méthodes ab-initio

Les méthodes ab initio sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont calculées rigoureusement et il n'y a pas d'approximations à faire sauf celle de Born Oppenheimer.

Dans les méthodes ab-initio, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie. En ab initio les ingrédients de base sont:

1. Le choix de la base est arbitraire.
2. Tous les calculs de diagonalisation se font dans cette base.
3. L'Hamiltonien est celui de HF ou post- HF avec l'ajout de la corrélation.
4. Les boucles de calcul suivent la procédure de HF dans l'auto cohérence, cependant les méthodes DFT ne possèdent pas le même Hamiltonien effectif.

- **Méthode de Hartree-Fock:**

Dans la méthode Hartree-Fock <sup>[17,18]</sup>, l'équation de *Schrödinger* est résolue selon le principe variationnel. On cherche les orbitales moléculaires donnant une énergie minimale du système en s'appuyant sur la condition d'extremum par résolution itérative des équations de Hartree-Fock (méthode du champ auto-cohérent ou *Self-Consistent-Field*). En appliquant l'approximation LCAO aux équations de Hartree-Fock, on exprime les orbitales moléculaires à l'aide d'une combinaison linéaire d'orbitales atomiques. On obtient ainsi les équations de Roothaan <sup>[19]</sup>. Dans le formalisme restreint (RHF) on raisonne en terme d'orbitales atomiques et non en terme de spinorbitales. On travaille en couches fermées. Dans le cas du formalisme non restreint (UHF) on sépare les électrons de spin  $\alpha$  et  $\beta$  et ceci conduit à un ensemble

d'équations pratiquement analogues (connues sous le nom d'équations de Berthier-Pople-Nesbet <sup>[20,21]</sup>) à celle du formalisme RHF.

Pour décrire la méthode de Hartree-Fock, nous nous placerons dans le cas d'un système à couches fermées. La fonction d'onde  $\Psi = |\chi_1 \chi_2 \dots \chi_n|$  construite sous la forme d'un déterminant de Slater est utilisée pour résoudre l'équation *Schrödinger* et calculer l'énergie électronique correspondante :

$$E = \sum_{i < j} \langle x_i(1) | H^e(1) | x_i(1) \rangle + \sum_i \sum_{j \neq i} \left[ \left\langle x_i(1)x_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| x_i(1)x_j(2) \right\rangle - \left\langle x_i(1)x_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| x_j(1)x_i(2) \right\rangle \right] \quad (\text{III. 10})$$

La fonction d'onde multiélectronique qui minimise cette énergie peut-être approchée en cherchant les spinorbitales solution des équations de Hartree-Fock :

$$F(1)\Psi_i(1) = \varepsilon_i \Psi_i \quad (\text{III. 11})$$

Où  $\varepsilon_i$  est l'énergie de l'orbitale  $\Psi_i$  correspondante et  $F$  l'opérateur de Fock défini selon l'équation:

$$F(1) = T_e(1) + V_{Ne} \sum_i J_i(1) - K_i(1) \quad (\text{III. 12})$$

$\mathbf{J}$  et  $\mathbf{K}$  sont respectivement les opérateurs coulombien et d'échange défini selon les équations :

$$J_i(1) = \int \Psi_i^*(2) \frac{1}{|r_2 - r_1|} \Psi_i(2) dr_2 \quad (\text{III. 13})$$

$$K_i(1)\Psi_j(1) = \Psi_i(1) \int \Psi_i^*(2) \frac{1}{|r_2 - r_1|} \Psi_j(2) dr_2 \quad (\text{III. 14})$$

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. Cette méthode itérative est connue sous le nom de méthode du champ auto-cohérent (SCF). 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.

- **Méthodes post Hartree-Fock**

Les méthodes post-Hartree-Fock sont un ensemble de méthodes développées afin d'améliorer - de dépasser- la méthode Hartree-Fock (HF), méthode du champ auto-cohérent. Elles y ajoutent la corrélation électronique qui est une façon plus précise d'inclure les répulsions entre électrons que dans la méthode Hartree-Fock où elles sont seulement moyennées. Ce qui la rend relativement restreinte dans le calcul quantitatif des propriétés

thermodynamiques telles que l'enthalpie d'activation, l'énergie de Gibbs de réactions, énergies de dissociation. L'énergie de corrélation,  $E_{corr}$  est la différence entre l'énergie exacte (non-relativiste),  $E$ , et l'énergie obtenue en restricted Hartree-Fock,  $E_{HF}$  [22]. Parmi ces méthodes on distingue:

- ✓ Méthode de perturbation Moller-Plesset d'ordre n (MPn, n=2, 3,4, 6) [23].
- ✓ Méthode d'Interaction de Configuration (CI) [24].
- ✓ Méthode Cluster Couplé (CC) [25].

### III. 1. 1 .3. 3 Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) se distingue des méthodes *ab initio* basées sur les équations HF car elle s'appuie sur la notion de densité électronique  $\rho(r)$  et non sur celle de fonction d'onde multiélectronique. Cette approche est basée sur deux théorèmes dûs à Hohenberg et Kohn [26].

Le premier stipule que "*l'énergie totale d'un système dans son état fondamental ne dépend que de sa seule densité électronique  $\rho(r)$* " (l'énergie est donc une fonctionnelle de la densité électronique). Toute propriété de l'état fondamental, dont l'énergie, peut s'écrire comme une fonctionnelle de la densité électronique.

$$E = E[\rho(r)] \quad (\text{III. 15})$$

Le second théorème est l'analogie du principe variationnel appliqué à la densité et montre que la densité est stationnaire pour l'état fondamental.

#### ❖ Les types de fonctionnelles existent

- Les *fonctionnelles locales (LDA)* qui dépendent uniquement de la densité électronique en chaque point du système et négligent toute influence de l'inhomogénéité du système. Cette approximation est correcte lorsque la densité varie suffisamment lentement. Ces fonctionnelles (S [27],  $X\alpha$  [27], VWN [28]) ne sont plus utilisées à présent de façon régulière.
- Les *fonctionnelles à correction de gradient (GGA)* qui introduisent dans leur expression le gradient de la densité permettent de tenir compte de l'inhomogénéité de la distribution électronique. Les fonctionnelles les plus employées sont : Becke88 [29], PW91 [30], P86 [31] et LYP [32].
- Les *fonctionnelles hybrides HF-DFT*, apparues récemment, qui incluent pour l'énergie d'échange un mélange Hartree-Fock et DFT tandis que l'énergie de corrélation reste purement DFT. Ces fonctionnelles apparaissent comme étant les plus fiables du

moment. La fonctionnelle que nous avons employée dans nos calculs est la fonctionnelle hybride B3LYP <sup>[32,33]</sup> couramment utilisée dans la littérature.

### ❖ Les Performances de la Méthode DFT

Les méthodes DFT ont connu une progression et un succès durant ces dernières décennies suite aux différentes performances :

- En DFT, l'hamiltonien polyélectronique est simplifié pour être résolu plus facilement : la partie de l'énergie qui pourrait être calculée d'une façon exacte a été laissée telle qu'elle est, alors que toutes les autres énergies difficiles à déterminer sont regroupées dans la fonctionnelle échange-corrélation.
- La simplicité de la DFT facilite son développement pour répondre aux différents besoins de la chimie théorique.
- Depuis que la fonctionnelle XC ne dépend plus du nombre N d'électrons pour un système électronique donné, la méthode DFT est "size-extensive". <sup>[34,35]</sup> En plus, elle permet d'avoir une description géométrique et énergétique semblable à la méthode MP2, voire mieux, en un temps de calcul réduit.
- Ayant recours à la densité électronique, on peut déterminer la nature des liaisons chimiques par des outils topologiques.
- Bien qu'un calcul précis des intensités IR soit difficile à cause de leur dépendance des moments dipolaires et de la polarisabilité et nécessite une large base diffuse <sup>[36]</sup>, la DFT s'avère capable de reproduire quantitativement les intensités déterminées en phase gaz, en utilisant la base aug-cc-pVTZ. <sup>[37-39]</sup>

### ❖ Les défauts de la Méthode DFT

Malgré son succès phénoménal, comparé aux méthodes post-HF la méthode DFT souffre de quatre défauts principaux: pas de tendance systématique, présence de self-interaction, manque de corrélation dispersive, et difficulté de traitement des systèmes multiréférence.

- ✓ **Manque de tendance systématique** : A l'opposé des approches post-HF, on ne peut pas améliorer d'une manière systématique les résultats DFT. Ceci est essentiellement lié au développement des fonctionnelles échange-corrélation. Dans l'approche CCSD, nous pouvons anticiper l'amélioration de nos résultats si on ajoutait le traitement perturbatif des triples excitations. Alors que les fonctionnelles XC sont toutes différentes. La fonctionnelle B3LYP (hybride

GGA) donne encore dans beaucoup de cas des résultats bien meilleurs qu'un certain nombre d'autres fonctionnelles plus évoluées telle que B1B95 (hybride meta-GGA). La date de construction ou la génération de la fonctionnelle n'est pas toujours un indice fiable de l'augmentation de la précision de résultats.

- ✓ **Erreur de Self-Interaction:** Dans la théorie HF, l'interaction coulombienne d'un électron avec lui-même, dans une orbitale donnée, est annulée par une interaction analogue dans la partie échange. À cause de la nature approximative de la fonctionnelle XC, la DFT souffre du problème dit de "*Self-interaction error (SIE)*" des électrons. <sup>[40,41]</sup> La SIE qui représente l'interaction d'un électron avec lui-même n'est pas totalement corrigée en DFT. Une correction pour cet erreur a été proposée par Perdew et Zunger <sup>[42]</sup> (*Self-interaction corrected -SIC*) qui a permis, certes, d'améliorer les résultats, mais pas forcément les énergies des états fondamentaux et les géométries des molécules. Elle peut même aboutir à une détérioration de certains résultats. <sup>[43]</sup>
- ✓ **Manque de contribution de dispersion:** Faibles interactions dues aux forces de dispersion (les interactions de type van der Waals) résultant de la présence de la corrélation électronique. <sup>[44, 45]</sup> Aucune fonctionnelle ne présente une description correcte du comportement à longue distance, <sup>[46-48]</sup> bien que des développements récents semblent fournir des descriptions relativement acceptables avec seulement un seul paramètre <sup>[49]</sup> (par exemple la fonctionnelle *B97D* <sup>[50]</sup>).
- ✓ **Corrélation statique (partielle et incontrôlée ?):** Les fonctionnelles d'échange-corrélation étant locales, elles ne peuvent pas rendre compte de la corrélation statique (liée aux électrons sur différents centres et donc non local). En réalité, toute fonctionnelle d'échange, grâce à son défaut SIE, peut décrire en partie la corrélation statique, mais la prise en compte de cette corrélation se fait d'une manière incontrôlée. <sup>[51]</sup>

### III. 1. 1 .3. 4 Méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (*TD-DFT*) est une approche qui décrit les excitations électroniques. Similairement au premier théorème de Hohenberg et Kohn de la DFT, le théorème de Runge-Gross <sup>[52]</sup> établit une relation directe entre la densité électronique dépendante du temps et le potentiel dépendant du temps  $v[\rho(\mathbf{r}, t)]$ ; dès lors le potentiel et la fonction d'onde seront dépendants de la densité.

Récemment van Leeuwen a généralisé le théorème de Runge-Gross aux systèmes moléculaires <sup>[53]</sup>. De la même manière, les équations de Kohn-Sham dépendantes du temps devront être dérivées. En supposant qu'il existe un système de référence dépendant du temps sans interaction avec un potentiel extérieur  $v_s(\mathbf{r}, t)$  dont la densité électronique  $\rho_s(\mathbf{r}, t)$  est égale à la densité exacte du système réel avec interaction  $\rho(\mathbf{r}, t)$ .

$$\rho(\mathbf{r}, t) = \rho_s(\mathbf{r}, t) = \sum_i^N |\Phi_i(\mathbf{r}, t)|^2 \quad (\text{III. 16})$$

Si le potentiel extérieur existe, on peut déduire les équations de Kohn et Sham dépendantes du temps :

$$E[\rho(\mathbf{r}, t)] = T_s[\rho(\mathbf{r}, t)] + \int v_{\text{eff}}[\rho(\mathbf{r}, t)] \rho(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r} \quad (\text{III. 17})$$

$$v_{\text{eff}}[\rho(\mathbf{r}, t)] = v_{\text{ne}}(\mathbf{r}, t) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}', t)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + \frac{\partial E_{\text{xc}}[\rho]}{\partial \rho(\mathbf{r}, t)} \quad (\text{III. 18})$$

Il suffit ensuite de résoudre l'équation de Schrödinger dépendante du temps :

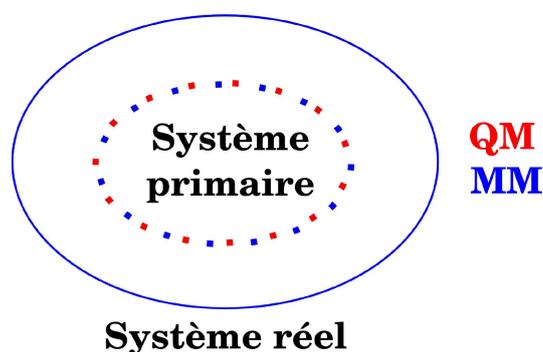
$$[T_s + v_{\text{eff}}] \Psi_i(\mathbf{r}, t) = i \frac{\partial \Psi_i(\mathbf{r}, t)}{\partial t} \quad (\text{III. 19})$$

Le calcul des états excités avec la TD-DFT est plus rapide que les méthodes ab initio. La théorie de la réponse linéaire est appliquée à la densité de charge d'une molécule soumise à un champ électrique oscillant dans le temps. La polarisabilité dynamique est obtenue à partir de la réponse du moment dipolaire, et les énergies d'excitations sont alors calculées comme les pôles et les forces d'oscillateurs comme les résidus de cette réponse, développés dans la base des états propres de l'opérateur hamiltonien DFT. Des fonctions d'onde sont déterminées a posteriori pour les états excités, sous la forme de combinaisons linéaires de simples excitations à partir du déterminant Kohn-Sham. Cette méthode n'est vraie que dans la limite d'une fonctionnelle de la densité exacte. En pratique, elle est très sensible au mauvais comportement du potentiel d'échange-corrélation à longue portée, là où la densité est la plus polarisable. En conséquence les énergies calculées pour les états excités à transfert de charge peuvent s'en trouver gravement affectées <sup>[54, 55]</sup>. Cette méthode, adaptée aux systèmes de grande taille du fait de son coût modique, n'est donc pas encore fiable dans tous les cas, et doit être utilisée avec précaution.

### III. 1. 1 .3. 5 Méthode hybride (ONIOM)

Malgré les progrès significatifs en matière de méthodologie et de puissance de calcul, le traitement théorique de grosses molécules ou des gros clusters restent souvent difficile à entreprendre. Pour parer à ce problème deux possibilités sont envisageables. Tout d'abord on

peut réduire le système au maximum en ne considérant que le centre réactif. On peut également choisir de traiter l'ensemble du système mais avec une méthode de calculs moins coûteuse de type empirique, semi-empirique ou de mécanique moléculaire. L'utilisation de l'une ou l'autre de ces possibilités dépend des propriétés recherchées aux dépens des autres. En modélisant le système par un tout petit agrégat, on perdra toutes les interactions à plus longues distances aussi bien électroniques que stériques alors qu'en choisissant de traiter l'ensemble du système avec une méthode moins coûteuse on perdra en précision et en qualité. Dans les années 90, les méthodes de calculs dites « mixtes », couplant mécanique quantique (QM) et mécanique moléculaire (MM), ont fait leur apparition sous le nom de méthodes QM / MM. L'intérêt de ces approches et de traiter simultanément, mais selon des méthodes distinctes, les différentes parties d'un système en fonction des propriétés recherchées. A titre d'exemple, si l'on souhaite étudier le site actif d'une protéine ou d'une surface pour la catalyse, on pourra considérer que seuls les atomes les plus proches de ce site auront un effet électronique tandis que le reste du système n'aura qu'un effet stérique et / ou électrostatique. Ainsi, on pourra séparer le système en deux parties : i) le site actif nécessitant une description fine sera traité par chimie quantique ; ii) le reste du système sera quant à lui traité par mécanique moléculaire pour introduire les effets stériques et électrostatiques. Différents procédés ont été mis au point et la méthode ONIOM<sup>[56]</sup> (« our own N-layered integrated molecular orbital + molecular mechanics »), plus générale, est implémentée dans le code commercial Gaussian 09<sup>[57]</sup>. Cette méthode permet de traiter un système en deux (ONIOM2) ou trois (ONIOM3) niveaux de théories différents. La principale nouveauté par rapport aux méthodes précédentes est de pouvoir traiter autrement le système que selon le schéma QM / MM en utilisant des découpages QM / QM ou QM / QM / MM, par exemple.



**Figure. III. 1** : Représentation de partition du système en deux niveaux de calcul.

Dans le cas d'un système à deux niveaux (ONIOM2), le système complet (la protéine toute entière) sera le système « réel » tandis que le centre actif sera le « modèle ». Le système

*réel* sera traité en niveau « *bas* », on parlera alors de partie basse. Le système *modèle* qui nous intéresse plus particulièrement sera quant à lui traité avec un « *haut* » niveau de théorie, on parlera donc ici de partie haute. Ce système *modèle* sera également traité en niveau *bas*, le but final étant d'extrapoler l'énergie du système *réel* en niveau *haut* de théorie, comme représenté sur la Figure III. 2.

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

$$E^{ONIOM} = E(\text{haut, modèle}) + E(\text{bas, réel}) - E(\text{bas, modèle}) \quad (\text{III. 20})$$

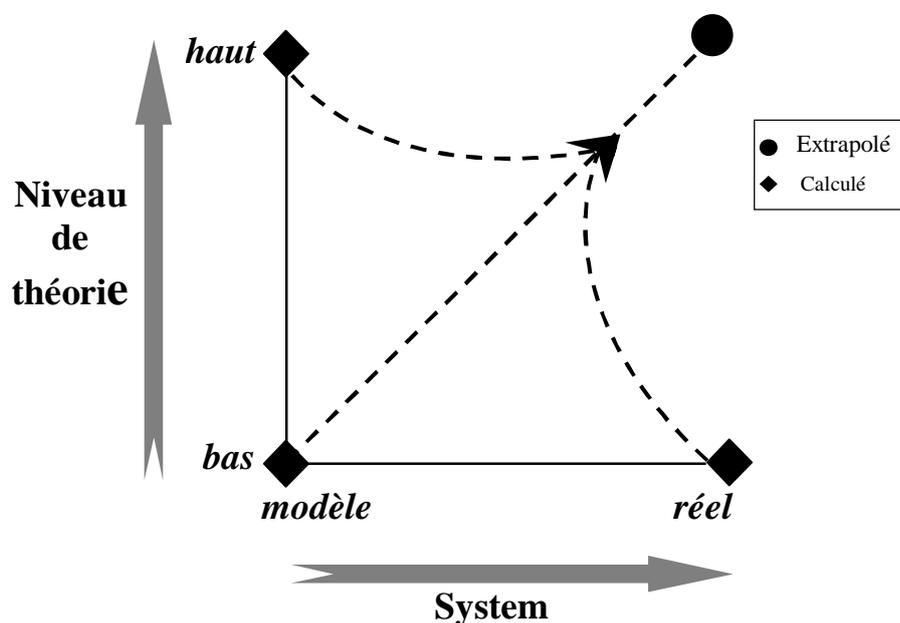


Figure. III. 2 : Représentation schématique de la méthode ONIOM 2.

### III. 1. 2 La mécanique moléculaire

L'expression "Mécanique Moléculaire" désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, *a priori*, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La MM est apparu en 1930 [58], 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.

Pour des systèmes de taille importante ou lorsqu'une étude dynamique d'un système moléculaire est envisagée, l'utilisation de méthodes de la chimie quantique peut s'avérer trop coûteuse en temps de calcul. Les méthodes de mécanique moléculaire utilisent un potentiel

d'interaction simplifié appelé **champ de force**, et conduisent à une expression de l'énergie totale dépendante des coordonnées nucléaires. Les paramètres du champ de force sont optimisés sur des données expérimentales ou des calculs de niveau très élevés sur des fragments de molécules.

Typiquement, les modèles de mécanique moléculaires consistent en des atomes sphériques reliés par des ressorts qui représentent les liaisons. Les forces internes considérées dans la structure modélisée sont décrites en utilisant de simples fonctions mathématiques.

### III. 1. 2. 1 Le champ de force

Les différentes méthodes de chimie quantique présentées au chapitre précédent permettent une description très précise du système, et plus particulièrement de la fonction d'onde électronique. Cependant, leur coût en temps de calcul et en ressources informatiques peut devenir très important même pour des systèmes comportant un nombre d'atomes très faible. Ce coût est principalement dû au calcul de l'énergie électronique pour une configuration nucléaire donnée, conséquence de la résolution approchée de l'équation de Schrödinger. Afin d'éviter cet obstacle, les champs de forces utilisent une fonction paramétrée, correspondant à la fonction énergie potentielle du système, dépendant explicitement des coordonnées nucléaires. Ces paramètres peuvent provenir de différentes approches, comme de valeurs expérimentales ou bien encore être ajustés sur des calculs quantiques. Dans les méthodes basées sur les champs de forces, que l'on réfère souvent par méthodes de mécanique moléculaire (MM), le système est décrit par un ensemble d'atomes représentés par leurs différents paramètres. Ces atomes interagissent alors par un ensemble de potentiels prédéfinis, définissant la fonction énergie potentielle du champ de forces considéré [59, 60].

#### III. 1. 2. 1. 1 La fonction énergie potentielle

L'énergie totale du système est calculée de façon empirique par l'intermédiaire du champ de force. En effet, l'existence de paramètre dans les différents termes énergétiques du champ de force explique pourquoi les énergies relatives calculées n'ont pas de valeur physique dans l'absolu, seules les différences d'énergies relatives peuvent être interprétées.

L'énergie totale peut être décomposée en deux termes:

$$E_{\text{totale}} = E_{\text{liante}} + E_{\text{non-liante}} \quad (\text{III. 21})$$

L'énergie liante regroupe les atomes liés par au plus deux ou trois liaisons covalentes.

Elle se décompose en plusieurs termes :

$$E_{\text{liante}} = E_{\text{liaison}} + E_{\text{flexion}} + E_{\text{torsion}} \quad (\text{III. 22})$$

Au-delà, l'énergie est calculée sous forme d'énergie non-liante:

$$E_{\text{non-liante}} = E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{van der Waals}} \quad (\text{III. 23})$$

Les variables du calcul sont les coordonnées internes du système : longueurs de liaisons, angles de valence, angles dièdres, ainsi que les distances entre atomes non liés dont les interactions sont représentées par un potentiel de van der Waals et un potentiel électrostatique le plus souvent de type Coulombien.

Habituellement, on distingue dans l'équation de l'énergie du champ de force les termes intramoléculaires concernant les atomes liés chimiquement (liaisons, angle, dièdres, etc.) des termes intermoléculaires concernant les interactions entre les atomes non-liés chimiquement (électrostatiques, van der Waals, etc.).

### III. 1. 2. 1. 1 Energie d'interaction entre atomes liés

La déformation du squelette est décrite par l'élongation des liaisons et distorsion des angles de valence. Ces déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes" [61].

- **Energie de liaison (énergie d'élongation):**

L'énergie d'une liaison covalente entre deux atomes est calculée par analogie avec un oscillateur harmonique à partir de distance entre deux atomes (Figure III. 3).

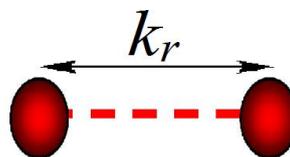
$$E_{\text{liaison}} = \sum k_r (l - l_0)^2 \quad (\text{III. 24})$$

Où

$k_r$ : la constante d'élongation ou constante de Hooke.

$l_0$ : la longueur de la liaison de référence.

$l$ : la longueur de la liaison dans le modèle.



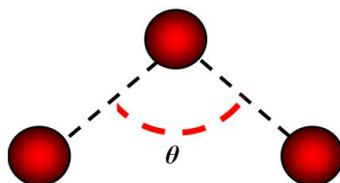
**Figure III. 3:** Energie d'élongation entre deux atomes liés.

- **Energie de flexion (énergie de déformation):**

Elle correspond à l'énergie de déformation des angles de valence, ce terme est calculé à partir de l'angle  $\theta$  formé par trois atomes liés par des liaisons covalentes (Figure III. 4). Elle est exprimée pour les petits angles par l'expression suivante:

$$E_{\text{angle}} = \sum k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (\text{III. 25})$$

Où  $\theta_0$  correspond à l'angle valentiel à l'équilibre et  $k_\theta$  à la constante de la force de flexion.



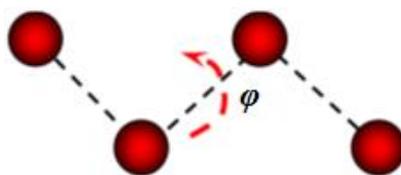
**Figure III. 4 :** Energie de déformation des angles de valence.

- **Energie de torsion (énergie de dièdre):**

L'énergie de torsion (ou dièdre) représente le terme de rotation autour des liaisons.

Pour quatre atomes, séparés par trois liaisons, les paramètres tels que la barrière énergétique de rotation  $V_n$ , le nombre de minima énergétique  $n$ , la phase à l'origine  $\gamma$  et l'angle dièdre  $\varphi$  (figure. II. 5) permettent de calculer l'énergie de torsion par l'équation suivante :

$$E_{\text{torsion}} = \sum \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\varphi - \gamma)] \quad (\text{III. 26})$$



**Figure. III. 5:** Angle de torsion  $\varphi$  entre quatre atomes.

### III. 1. 2. 1. 1. 2 Energie d'interaction entre atomes non liés

Toutes ces interactions non liées concernent les atomes qui appartiennent à des molécules différentes ou qui sont liés par plus de trois liaisons covalentes. Les interactions sont décrites par deux termes : un terme de Lennard- Jones, aussi appelé terme de Van der Waals et un terme électrostatique.

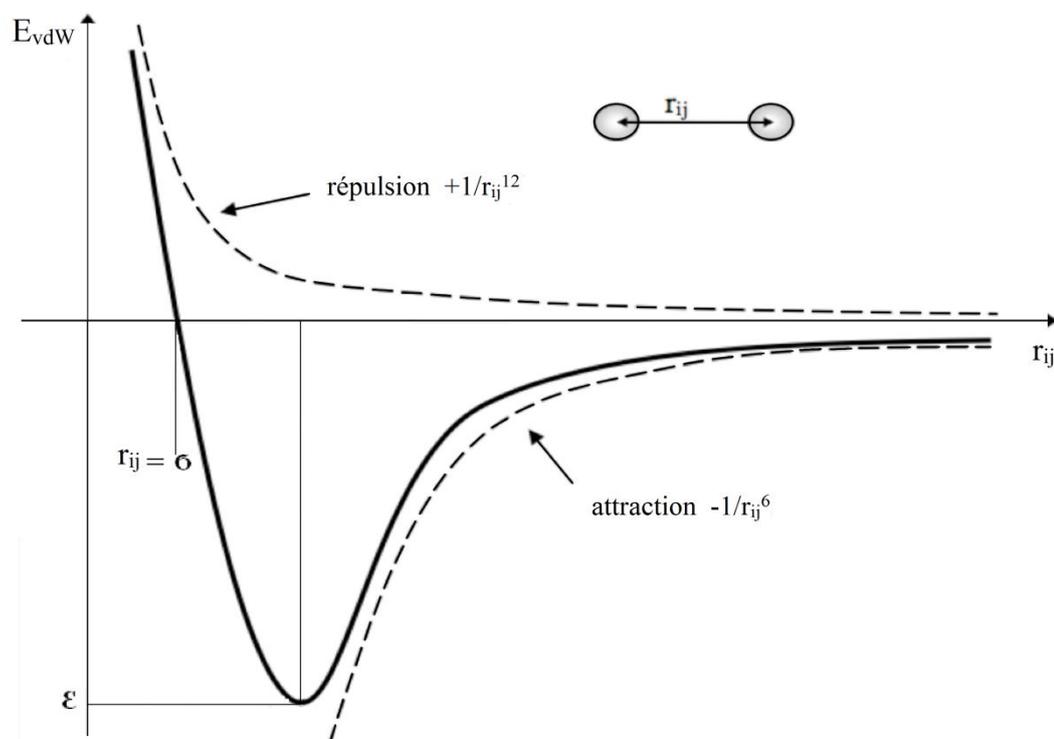
- **Energie de Van der Waals:**

L'énergie de van der Waals est calculée à partir des interactions électriques de faible intensité comme les interactions dipôle-dipôle, dipôles induits et dipôles instantanés.

L'énergie de van der waals, correspondant à l'interaction entre atomes non liés situés à une distance donnée, est exprimée sous la forme d'un potentiel de Lennard-Jones.

$$E_{\text{vdW}} = 4\varepsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (\text{III. 27})$$

Avec  $r_{ij}$  la distance entre les atomes  $i$  et  $j$ ,  $\varepsilon$  le paramètre de Lenard-Jones qui représente la profondeur du puits de potentiel et  $\sigma$  la distance à laquelle l'énergie de van der Waals est nulle. Le premier terme en  $1/r^{12}$  (positif) traduit une force répulsive entre deux termes, soit le recouvrement des nuages électroniques à courte distance. Le second terme en  $1/r^6$  (négatif) correspond à l'attraction à longue distance. Comme le montre la Figure II. 6, l'énergie de van der Waals tend vers l'infini quand la distance interatomique ( $r_{ij}$ ) tend vers zéro. Quand  $r_{ij}$  augmente l'énergie va tendre vers zéro.



**Figure III. 6:** représentation de la courbe d'énergie de van der Waals sous la forme d'un potentiel de Lennard-Jones.

- **Energie d'interaction électrostatique:**

Les interactions coulombiennes entre atomes de charges identiques ou opposées sont représentées à travers le terme d'énergie électrostatique par l'équation suivante :

$$E_{\text{elec}} = \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{\varepsilon r_{ij}} \quad (\text{III. 28})$$

Avec  $q_i$  et  $q_j$  les charges partielles portées par les atomes  $i$  et  $j$ ,  $\varepsilon$  la constante diélectrique du milieu et  $r_{ij}$  la distance entre les atomes  $i$  et  $j$ .

Les interactions électrostatiques s'appuient sur des distributions électroniques. En mécanique quantique ces charges peuvent être déterminées de manière exacte. Cette détermination de charge n'est envisageable que pour des systèmes simples de l'ordre d'une centaine d'atomes lourds. En mécanique moléculaire la distribution des électrons est considérée comme implicite et est représentée par des charges atomiques partielles. Le moment dipolaire ou le potentiel électrostatique calculé en mécanique quantique sont couramment utilisés pour ajuster de façon optimale la distribution des charges.

### III. 2. 2. 1. 2 Champs de forces usuels

En mécanique moléculaire, il existe un grand nombre de champs de forces, plus ou moins spécialisés dans un domaine d'applications précis. Nous ne citerons ici que les plus connus :

- ✓ **AMBER** <sup>[62-68]</sup> (*Assisted Model Building with Energy Refinement*): est le champ de forces le plus connu, et l'un des plus utilisés. Il a été développé par le groupe de Peter Kollmann, puis de David Case. Il existe plusieurs versions de ce champ de forces (*ff96, ff99 ou bien encore ff03*). Ce champ de forces est très spécifique à l'étude des systèmes biologiques, et plus particulièrement aux protéines et aux acides nucléiques. La version GAFF (*Generalized AMBER Force Field*) de ce champ de forces a été développée pour les molécules organiques.
- ✓ **CHARMM** <sup>[69-74]</sup> (*Chemistry at HARvard Molecular Mechanics*), développé 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.
- ✓ **OPLS** <sup>[75-81]</sup> (*Optimized Potentials for Liquid Simulations*), basé sur certains paramètres d'AMBER, est plutôt utilisé pour les composés organiques. Il est développé par le groupe de Jorgensen.
- ✓ **MM1** <sup>[82]</sup>, **MM2** <sup>[83]</sup>, **MM3** <sup>[84-91]</sup> et **MM4** <sup>[92-95]</sup>, de Allinger et collaborateurs. qui sont des champs de forces beaucoup plus généraux. Ceux-ci utilisent une fonction énergie potentielle très différente des trois champs de forces ci-dessus. Par exemple, le champ de forces MM3 contient des termes d'interaction additionnels <sup>[84]</sup> (liaison-angle, liaison-torsion, angle-angle) comparé aux champs de forces usuels.

- ✓ **UFF** (*Universal Force Field*). A. K. Rappé, C. J. Casewit et collaborateurs ont essayé de concevoir un champ de force universel <sup>[96]</sup> capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.
- ✓ **GROMOS** (*Groningen Molecular Simulation Program Package*), est écrit par Van Gusteren <sup>[97]</sup> et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.
- ✓ **TIP 3P/4P/5P**, Potentiel spécifique pour l'eau. la classification est en fonction du nombre de points employés pour définir le modèle (atomes plus sites spécifiques), de la rigidité ou de la flexibilité de la structure, ou encore de la prise en compte des effets de polarization <sup>[98,99]</sup>.

### III. 1. 3 La dynamique moléculaire

Les premières simulations de dynamique moléculaire remontent à la fin des années 1950 <sup>[100]</sup> et au début des années 1960 pour des systèmes plus importants <sup>[101]</sup>.

Cette technique a pour but de simuler le mouvement des atomes au cours du temps pour une température supérieure à 0 K à partir de l'intégration des équations de Newton ou de Hamilton <sup>[102,103]</sup>. Ce mouvement correspond à des vibrations autour d'un minimum d'énergie ou au passage d'un minimum à un autre : la dynamique moléculaire permet donc de s'extraire d'un minimum local.

A partir de potentiels  $V(r_i)$  extraits de champs de force, à intervalles de temps  $dt$  réguliers et très petits, on détermine les forces qui agissent sur chaque atome  $i$  grâce à la relation (III. 29) :

$$\vec{F}_i = -\vec{\nabla}V(r_i) \quad (\text{III. 29})$$

Puis avec la seconde loi de Newton (III. 30), on attribue les nouvelles vitesses et positions :

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} \quad (\text{III. 30})$$

$\vec{F}_i$  : Vecteur force agissant sur l'atome  $i$ .

$m_i$  : Masse de l'atome  $i$ .

$\vec{a}_i$  : Vecteur accélération de l'atome  $i$ .

$\vec{r}_i$  : La position de l'atome  $i$ .

### III. 1. 3. 1 Mise en œuvre d'un calcul de DM

Avant de commencer une simulation de DM, il est important d'avoir un modèle de départ proche de la structure réelle.

- Minimisation par mécanique moléculaire : on part, en général d'une conformation optimisée par la MM.
- Dynamique moléculaire: en général, un calcul de DM se décompose en trois phases :
  - ✓ **Thermalisation**: il s'agit de chauffer le système pour l'amener à la température souhaitée (généralement 300 K), cette montée en température demande 2 à 10 ps de simulation (2000 à 10000 pas d'intégration).
  - ✓ **Equilibration**: est une phase importante au cours de laquelle, on stabilise la T du système. Il y a alors un échange important entre l'énergie potentielle et l'énergie cinétique. Cette étape peut durer entre 10 et 20 ps. La température est calculée après chaque étape et ramenée à la T de référence par la formule :

$$\frac{dT}{dt} = \tau^{-1}(T_0 - T) \quad (\text{III. 31})$$

Avec :

$\tau$  : Temps de relaxation, la valeur de doit être assez petite pour permettre un couplage efficace (généralement égale à 10 fs) ;

$T_0$  : température de référence ;

T : température du système.

- ✓ **Dynamique ou production** : c'est la phase réellement exploitable qui dure en moyenne de 60 à 100 ps. Au cours de cette simulation, les conformations sauvegardées toutes les 0.05 ou 0.1ps.

### III. 2 Solvation

La majorité des réactions chimiques et biologiques ont lieu en solution et les effets dus au solvant peuvent être très importants. Celui-ci influe directement sur les interactions non liantes et sa présence peut être simulée de deux manières: en introduisant effectivement les molécules de solvant dans le système étudié (solvant explicite) ou bien en mimant sa présence implicitement dans les calculs de la fonction d'énergie (solvant implicite).

#### ➤ **Modèle implicite:**

La manière la plus simple pour modéliser les effets de solvant, sans inclure des molécules explicites consiste à donner à la constante diélectrique  $\epsilon$  du potentiel coulombien la valeur correspondante au solvant désiré ( $\epsilon= 80$  pour l'eau). D'autres modèles de solvant implicite ont

été mis au point, tel que ceux basés sur un continuum électrostatique qui définissent le soluté et le solvant comme étant des régions ayant des constants diélectriques différents.

➤ **Modèle explicite:**

C'est la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le cout calculatoire est important puisqu'il faut tenir compte dans le calcul de la fonction d'énergie potentielle, non seulement des termes qui concernent le soluté, mais aussi de ceux qui concernent le solvant. Les principaux modèles de solvation explicite sont:

✓ **Modèle d'agrégat simple (cluster):**

Il prend en considération un amas ou un agrégat de molécules d'eau autour du soluté étudié. Il peut présenter l'inconvénient des effets de bord à l'interface avec le vide environnant.

✓ **Modèle périodique:**

On ajoute des conditions périodiques aux limites, au modèle d'agrégat simple. Il présente l'avantage d'une meilleure description du solvant, sans effet de bord. Le modèle évoque une boîte de solvant qui peut être de forme cubique, parallélépipédique ou octaédrique tronquée. Cette boîte de solvant doit avoir une densité très proche de la valeur expérimentale du solvant.

Parmi les modèles servant pour décrire les molécules d'eau, nous allons détailler celui que nous avons utilisé nommé " TIP3P". Ce modèle traite la molécule d'eau comme rigide, celle-ci comprend trois sites d'interactions électrostatiques c à d la charge partielle positive des hydrogènes et celle négative de l'oxygène. L'interaction électrostatique est modélisée par la loi de coulomb, celle de VdW entre deux molécules d'eau sera calculée d'après la fonction de Lennard -Jones avec seulement un simple point d'interaction par molécule, centré sur l'atome d'oxygène.

### III. 3 L'analyse Orbitale NBO

L'idée originale de la méthode NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis<sup>[104]</sup>. Ainsi la densité est décrite sur et entre les atomes avec des doublets de cœur (CR), des doublets non-liants (LP), des doublets de liaison (BD) résultants de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des *orbitales hybrides*. En effet, la diagonalisation de la matrice densité d'ordre un conduit à l'obtention des orbitales naturelles qui sont les fonctions propres de cette matrice. Les valeurs propres représentent

alors les occupations fractionnaires des orbitales naturelles. Cette approche permet de calculer correctement les diverses propriétés monoélectroniques.

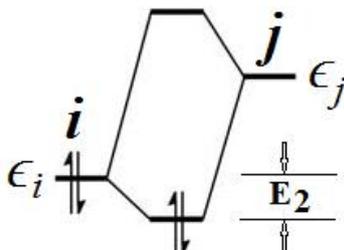
Inspiré par cette approche, Weinhold <sup>[104]</sup> a proposé l'analyse NBO dont la procédure se déroule en trois étapes. La première étape consiste à diagonaliser la matrice densité d'ordre un en blocs monocentriques atomiques sans diagonaliser la matrice dans son entier (orbitales atomiques naturelles NAO). La seconde étape du processus NBO consiste à orthogonaliser les orbitales NAO. La dernière étape est une recherche d'orbitales naturelles hybrides, processus qui diagonalise des blocs bicentriques ou tricentriques d'orbitales naturelles orthogonalisées. Cette analyse est cohérente en général avec les structures de Lewis, car la troisième étape commence par sélectionner les blocs monocentriques avec une occupation  $\geq 1,90$ , ce qui correspond aux orbitales monocentriques de coeur ou de valences (paires libres et liaisons). Les autres orbitales sont ensuite orthogonalisées par blocs bicentriques.

Dans l'espace NBO, chaque orbitale naturelle de liaison (doublement occupée : la structure naturelle de Lewis) est associée à une orbitale "antibonding" (non-Lewis) :

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (\text{III. 32})$$

$$\sigma_{AB}^* = c_B h_A + c_A h_B \quad (\text{III. 33})$$

où  $h_i$  est une orbitale naturelle hybride et  $c_i$  son coefficient de polarisation de l'atome  $i$ .



**Figure III. 7:** Interaction Donneur/Accepteur vue par NBO

Une analyse perturbative des interactions "donneur-accepteur", appelée "analyse perturbative au second-ordre" est effectuée entre les NBO occupées et vacantes. Elle mesure le transfert d'énergie engendré par la combinaison d'une NBO occupée ( $i$  d'énergie  $E_i$ ) et d'une NBO vacante ( $j$  d'énergie  $E_j$ ) en prenant en compte l'élément hors-diagonal de la matrice de Fock  $F(i,j)$  ainsi que l'occupation  $q_i$  de la NBO  $i$  :

$$E_2 = \Delta E_{ij} = q_i \frac{(F(i,j))^2}{E_j - E_i} \quad (\text{III. 34})$$

**Les avantages de la théorie NBO**

Cette technique de localisation est très utilisée dans la chimie théorique moderne, elle permet de valider les structures de Lewis pour des systèmes avec “ Bonne” liaisons et elle peut être aussi serviable dans l’analyse des systèmes avec des liaisons délocalisées. L’analyse présente les propriétés suivante :

- ✓ Applicable à tous niveau de calcul.
- ✓ Un bon fonctionnement computationnel.
- ✓ Construit la meilleure structure de Lewis.
- ✓ Applicable pour une variété de liaisons.

**Références bibliographiques**

- [1] J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire. 2004, 37-41.
- [2] H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Chapitre 3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal, 1996.
- [3] B. Donald, K. Boyd. B. Lipkowitz. J. Chem. Educ. 1982, 59: 269.
- [4] E. Schrödinger, Ann. Phys. Leipzig, 1926, 79, pp. 361, 489, 734.
- [5] W. Heitler, F. London. Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei. 1927, 44: 455-472.
- [6] E. Condon, U. Proc. Nat. Ac. Sc. U.S.A. 1927, 13: 466-470.
- [7] Boucekkine G. Méthodes de la chimie quantique. Techn. Ing. AF6050, 2007.
- [8] M. Born, J. R. Oppenheimer, Ann. Phys. 1927, 84: 457-484.
- [9] J.C. Slater, Phys. Rev. 1929, 34, 1293-1322.
- [10] J. A Pople, D. A. Santry and G. A. Segal. J. Chem. Phys. 1965, 43: 5129.
- [11] M. J. S. Dewar, W. Thiel. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99: 4899-4907.
- [12] J. A. Pople, G. A. Segal. J. Chem. Phys. 1966, 44: 3298.
- [13] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc. 1985, 107: 3902-3909.
- [14] J. J. P. Stewart. J. Comput. Chem. 1989, 10: 209-220.
- [15] J. J. P. Stewart. J. Comput. Chem. 1989, 10: 221-264.
- [16] J. J. P. Stewart. J. Mol Model. 2007, 13: 1173.
- [17] Fock, V. Z. Physik. 1930, 61: 126-148.
- [18] D.R. Hartree. Proc. Cambridge Phil. Soc. 1928, 24: 89-111.
- [19] C.C.J. Roothaan, Rev. Mod. Phys. 1951, 23: 69-89.
- [20] J.A. Pople, R.K. Nesbet. J. Chem. Phys. 1954, 22: 571-572.
- [21] G. Berthier, J. Chim. Phys. 1954, 51: 363.
- [22] J.L. Rivail, "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes", 2ème édition, EDP Science, Paris 1998.
- [23] C. Møller, M.S. Plesset, Phys. Rev. 1934, 46: 618-622.
- [24] W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J.A. Pople, "Ab Initio Molecular Orbital Theory", New York. 1986.
- [25] J. Cizek, Journal of Chemical Physics. 1966, 45: 4256-4268.
- [26] P. Honenberg, W. Kohn. Phys. Rev. 1964, 136: 864-871.

- [27] J.C. Slater, Quantum Theory of Molecular and Solids. Vol. 4: The Self-Consistent Field for Molecular and Solids. McGraw-Hill: New York, 1974.
- [28] S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair. Canadian J. Phys. 1980, 58: 1200.
- [29] A.D. Becke. Phys. Rev. A. 1988, 38: 3098-3100.
- [30] J.P. Perdew, Y. Wang. Phys. Rev. B. 1992, 45: 13244-13249.
- [31] J.P. Perdew, Y. Wang. Phys. Rev. B. 1986, 33: 8800-8802.
- [32] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr. Phys. Rev. B. 1988, 37: 785-789.
- [33] A.D. Becke. J. Chem. Phys. 1993, 98: 5648-5642.
- [34] J. P. Perdew, P. O. Löwdin. Academic Press. 1990, 21: 113.
- [35] A. J. Pérez-Jiménez, F. Moscardó, J. C. Sancho-García, L. P. Abia, E. San-Fabián, and J. M. Pérez-Jordá. J. Chem. Phys. 2001, 114: 2022.
- [36] J. Sauer, Book review: Ab initio calculation of the structures and properties of molecules. by c. e. dykstra, Ang. Chem. Int. Ed. En 1989, 28: 1404
- [37] D. H. Mathew, H. B. Schlegel. J. Chem. Phys. 1998, 109: 10587.
- [38] C. A. Jimenez-Hoyos, B. G. Janesko, G. E. Scuseria, Phys. Chem. Chem. Phys. 2008, 10: 6621.
- [39] E. E. Zvereva, A. R. Shagidullin, S. A. Katsyuba. J. Phys. Chem. A 2011, 115: 63.
- [40] R. G. Parr, W. Yang. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press, 1989.
- [41] W. Koch, M. C. Holthausen. In A Chemist's Guide to Density Functional Theory ; Wiley-VCH Verlag GmbH. 2001, page 65.
- [42] J. P. Perdew, A. Zunger. Phys. Rev. B. 1981, 23: 5048.
- [43] S. Goedecker, C. J. Umrigar. Phys. Rev. A. 1997, 55: 1765.
- [44] E. J. Meijer, M. Sprik. J. Chem. Phys. 1996, 105: 8684.
- [45] S. M. Cybulski, C. E. Seversen. J. Chem. Phys. 2005, 122: 014117.
- [46] S. Kristyán, P. Pulay. Chem. Phys. Lett. 1994, 229: 175.
- [47] J. M. Pérez-Jordá, A. D. Becke. Chem. Phys. Lett 1995, 233: 134.
- [48] E. Ruiz, D. R. Salahub, A. Vela. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117: 1141.
- [49] E. R. Johnson, A. D. Becke. J. Chem. Phys. 2005, 123: 024101.
- [50] S. Grimme. J. Comp. Chem. 2006, 27: 1787.
- [51] A. D. Becke. J. Chem. Phys. 2013, 138: 074109.
- [52] E. Runge, E. K. U. Gross, Phys. Rev. Lett. 1984, 52: 997.
- [53] R. van Leeuwen, Phys. Rev. Lett. 1999, 82: 3863.
- [54] I. R. Laskar, T. M. Chen. Chem. Mater. 2004, 16: 111.

- [55] M. G. Colombo, H. U. Gudel. *Inorg. Chem.* 1993, 32: 3081.
- [56] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, J. *Phys. Chem.* 1996, 100: 19357-19363.
- [57] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [58] D.H. Andrews, *Phys.Rev.* 1930, 36: 544.
- [59] A. R. Leach, *Molecular Modelling: Principles and Applications*, Pearson Education EMA, 2001.
- [60] M. P. Allen, D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*, Oxford University Press, 1989.
- [61] N.L. Allinger, in: V. Gold, D. Bethell (Eds.) *Advances in Physical Organic Chemistry*, Academic Press, 1976, 1.
- [62] P. Kollman, R. Dixon, W. Cornell, T. Fox, C. Chipot, A. Pohorille. *Computer Simulation of Biomolecular Systems*, 1997, 3: 83.
- [63] J. Aqvist, *J. Phys. Chem.* 1990, 94: 8021.
- [64] W. S. Ross, C. C. Hardin. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116: 6070.
- [65] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz Jr, D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117: 5179.
- [66] T. E. Cheatham III, P. Cieplak, P. A. Kollman, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1999, 16: 845.
- [67] G. Moyna, H. J. Williams, R. J. Nachman, A. I. Scott, *Biopolymers*, 1999, 49: 403.
- [68] J. Wang, P. Cieplak, P. A. Kollman, *J. Comput. Chem.* 2000, 21: 1049.

- [69] A. D. MacKerel Jr., C. L. Brooks III, L. Nilsson, B. Roux, Y. Won, M. Karplus, John Wiley. *The Encyclopedia of Computational Chemistry*. 1998, 1: 271.
- [70] N. Foloppe and A. D. MacKerell Jr., *J. Comput. Chem.* 2000, 21: 86.
- [71] E. Neria, S. Fischer, M. Karplus. *J. Chem. Phys.* 1996, 105: 1902.
- [72] L. Nilsson, M. Karplus, *J. Comput. Chem.* 1986, 7: 591.
- [73] B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, D. J. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus. *J. Comput. Chem.* 1983, 4: 187.
- [74] A. D. MacKerel Jr., D. Bashford, M. Bellott, R. L. Dunbrack Jr., J. D. Evanseck, M. J. Field, S. Fischer, J. Gao, H. Guo, S. Ha, D. Joseph-McCarthy, L. Kuchnir, K. Kuczera, 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. Wiorkiewicz-Kuczera, D. Yin, and M. Karplus, *J. Phys. Chem. B*. 1998, 102: 3586.
- [75] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell, J. Tirado-Rives. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 117: 11225.
- [76] D. S. Maxwell, J. Tirado-Rives, W. L. Jorgensen, *J. Comput. Chem.* 1995, 16: 984.
- [77] W. L. Jorgensen, N. A. McDonald. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*. 1998, 424: 145.
- [78] N. A. McDonald, W. L. Jorgensen. *J. Phys. Chem. B*. 1998, 102: 8049.
- [79] R. C. Rizzo, W. L. Jorgensen. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121: 4827.
- [80] M. L. P. Price, D. Ostrovsky, W. L. Jorgensen. *J. Comput. Chem.* 2001, 22: 1340.
- [81] G. A. Kaminski, R. A. Friesner, J. Tirado-Rives, W. L. Jorgensen. *J. Phys. Chem. B*. 2001, 105: 6474.
- [82] M. T. Tribble N. L. Allinger, M. A. Miller, D. H. Wertz, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93: 1637.
- [83] N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99: 3279.
- [84] N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J.-H. Lii. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111: 8551.
- [85] N. L. Allinger, H. J. Geise, W. Pyckhout, L. A. Paquette. *J. C. Gallucci, J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111: 1106.
- [86] J.-H. Lii, N. L. Allinger. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111: 8567.
- [87] J.-H. Lii, N. L. Allinger. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111: 8576.
- [88] J.-H. Lii, N. L. Allinger. *J. Phys. Org. Chem.* 1994, 7: 591.
- [89] N. L. Allinger, F. Li, L. Yan. *J. Comput. Chem.* 1990, 11: 848.
- [90] N. L. Allinger, F. Li, L. Yan, J. C. Tai. *J. Comput. Chem.* 1990, 11: 868.
- [91] J.-H. Lii, N. L. Allinger, *J. Comput. Chem.* 1998, 19: 1001.
- [92] N. L. Allinger, K. Chen, J.-H. Lii. *J. Comput. Chem.* 1996, 14: 642.

- 
- [93] N. Nevins, K. Chen, N. L. Allinger. *J. Comput. Chem.* 1996, 14: 669.
- [94] N. Nevins, K. Chen, N. L. Allinger. *J. Comput. Chem.* 1996, 14: 695.
- [95] N. L. Allinger, K. Chen, J. A. Katzeellenbogen, S. R. Wilson, G. M. Anstead. *J. Comput. Chem.* 1996, 14: 747.
- [96] A.K. Rappé, C.J. Casewit, K.S. Kolwell, W.M. Skiff. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114: 10028.
- [97] W.F. Van Gusten, M. Karplus, *Macromolecules.* 1982, 15: 1528.
- [98] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. Madura, R. W. Impey, M. L Klein .*J. Chem. Phys.* 1983, 79: 926-935.
- [99] M. W. Mahoney, W. L. Jorgensen. *J. Chem. Phys.* 2000, 112: 8910-8922.
- [100] B.J. Alder, T.E. Wainwright. *J. Chem. Phys.* 1957, 27: 1208.
- [101] A. Rahman. *Phys. Rev.* 1964, 136: 405-411.
- [102] T. Malliavin. *Simulations de dynamique moléculaire en biochimie. Techn. Ing. AF6043*, 2003.
- [103] D.C. Rapaport, *The art of molecular dynamics simulation.* Cambridge University Press, 2nd ed. 2004.
- [104] F.Weinhold, J. E.Carpenter, R.Naaman , Z.Vager. Eds. Springer US. 1989, 227.

## *Chapitre IV*

*Résultats et  
discussion*

## IV. Résultats et discussion

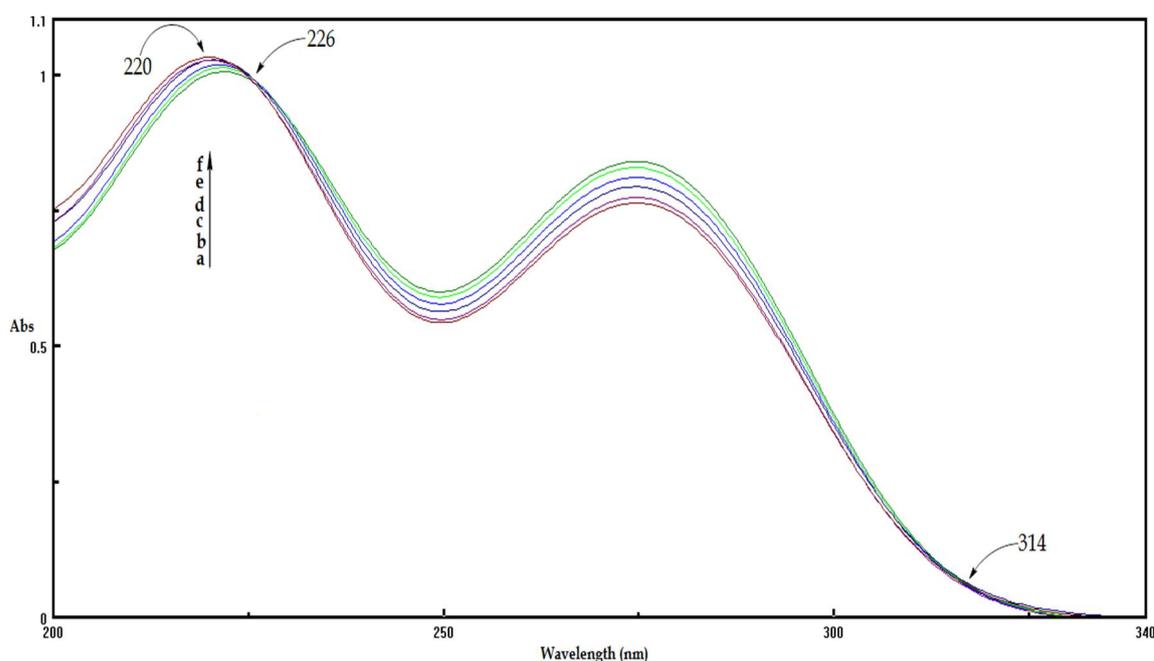
### IV. 1 Etudes physico-chimiques et caractérisation du complexe d'inclusion

La spectrophotométrie UV-Visible est l'un des moyens les plus utilisés pour mettre en évidence la formation des complexes d'inclusion habituellement en milieu aqueux.

Suite à l'addition de la macromolécule sur la solution de l'invité certains phénomènes caractéristiques de la formation d'une nouvelle espèce ont été relevés, à savoir, les déplacements hypso ou bathochromes, augmentation de l'absorbance ou apparition d'une nouvelle bande dans la région où ni l'invité ni l'hôte n'y absorbent.

#### IV. 1. 1 Visualisation

La figure IV. 1 montre les spectres d'absorption UV-Vis de la solution du diclofénac ( $2,5 \times 10^{-4} \text{M}$ ) contenant différentes concentrations de la  $\beta$ -CD. L'augmentation de l'intensité à 220 nm avec l'addition de la solution de la  $\beta$ -CD, et l'apparition d'un point isobestique à 226 nm indiquent un changement dans l'environnement qui pourrait être attribué à la formation d'un complexe d'inclusion.



**Figure IV. 1:** Spectres d'absorption du diclofénac ( $2,5 \cdot 10^{-4} \text{M}$ ) contenant différentes concentrations de la  $\beta$ -CD: a (0), b ( $10^{-5} \text{M}$ ), c ( $4 \cdot 10^{-5} \text{M}$ ), d ( $8 \cdot 10^{-5} \text{M}$ ), e ( $10^{-4} \text{M}$ ), f ( $2,5 \cdot 10^{-4} \text{M}$ ).

### IV. 1. 2 Détermination de la constante de stabilité du complexe

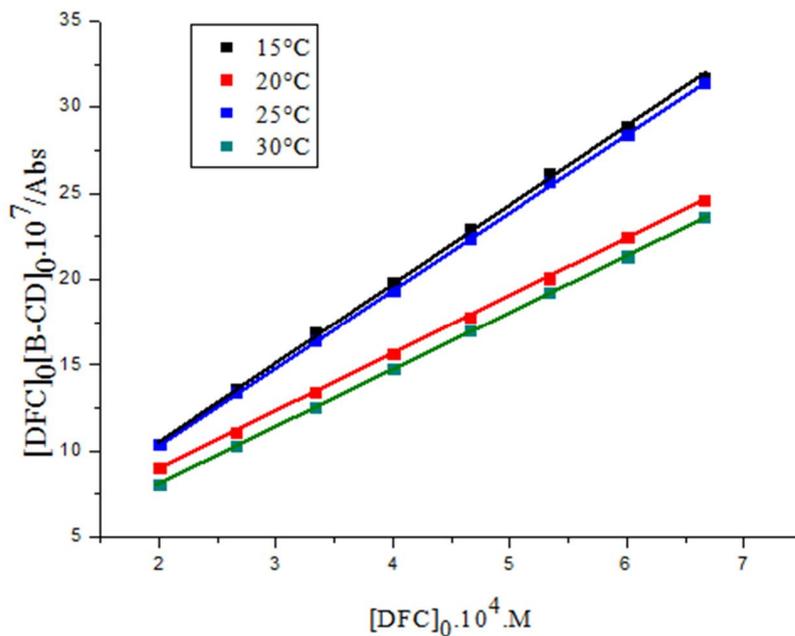
Les constantes de stabilité (K) du complexe hôte-invité stœchiométries 1 :1 ont été déterminées pour une solution aqueuse à différentes températures (15, 20, 25 et 30°C), à l'aide de l'équation de Benesi Hildebrand <sup>[1]</sup> :

$$\frac{[\beta\text{-CD}]_0 [\text{DCF}]_0}{\text{Abs}} = \frac{[\text{DCF}]_0}{\varepsilon_{\text{CT}}} + \frac{1}{K \cdot \varepsilon_{\text{CT}}} \quad (\text{IV. 1})$$

Avec

- $\text{Abs} = d - d_{\beta\text{-CD}}^0 - d_{\text{DCF}}^0$ ,
- $d_{\beta\text{-CD}}^0, d_{\text{DCF}}^0$  : les absorbances des solutions de cyclodextrine et diclofénac à  $\lambda_{\text{max}}$ ,
- $d$  : l'absorbance du mélange  $\beta\text{-CD}/\text{DCF}$  à la longueur d'onde  $\lambda_{\text{max}}$ ,
- $[\beta\text{-CD}]_0$  et  $[\text{DCF}]_0$  : les concentrations initiales de la cyclodextrine et l'invité,
- $\varepsilon_{\text{CT}} = \varepsilon - \varepsilon_{\beta\text{-CD}} - \varepsilon_{\text{DCF}}$  : la correction du coefficient d'extinction molaire du complexe,
- $\varepsilon_{\beta\text{-CD}}, \varepsilon_{\text{DCF}}$  : les coefficients d'extinction molaires de l'hôte et de l'invité à  $\lambda_{\text{max}}$ ,
- $K$  : la constante de stabilité du complexe.

L'équation (IV. 1) est valable dans la condition  $[\text{DCF}]_0 \gg [\beta\text{-CD}]_0$ . Des droites sont obtenues avec des pentes de l'ordre de  $1/\varepsilon_C$ , et l'ordonnée à l'origine de  $1/K \cdot \varepsilon_C$  comme montre la figure IV. 2.



**Figure IV.2:** Tracé de Benesi Hildebrand pour le complexe DCF /  $\beta\text{-CD}$  à (15, 20, 25 et 30° C).

Les constantes de stabilité (K) du complexe d'inclusion DCF /  $\beta$ -CD ont été déterminées à quatre différentes températures comme indique le tableau IV. 1.

**Tableau IV. 1 :** Constantes de stabilité (K) du complexe d'inclusion DCF /  $\beta$ -CD à différentes températures.

Température (K)	Linéarité (R)	Constante de stabilité
288	0,99971	$4,33 \times 10^5$
293	0,99989	$3,61 \times 10^5$
298	0,99991	$2,82 \times 10^5$
303	0,99987	$2,38 \times 10^5$

On note que la constante de stabilité (K) diminue avec l'augmentation de la température. Cette constatation indique que la formation du complexe d'inclusion est plus favorable à faibles températures.

#### IV.1. 3 Détermination des grandeurs thermodynamiques du complexe

Les grandeurs thermodynamiques ; enthalpie  $\Delta H$ , entropie  $\Delta S$  et l'enthalpie libre  $\Delta G$ , de la réaction de complexation ont été déterminées à partir du tracé de van't Hoff (figure IV. 3) [2,3]. Ces paramètres ont été évalués à l'aide des équations suivantes:

$$\ln K = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad (\text{IV. 2})$$

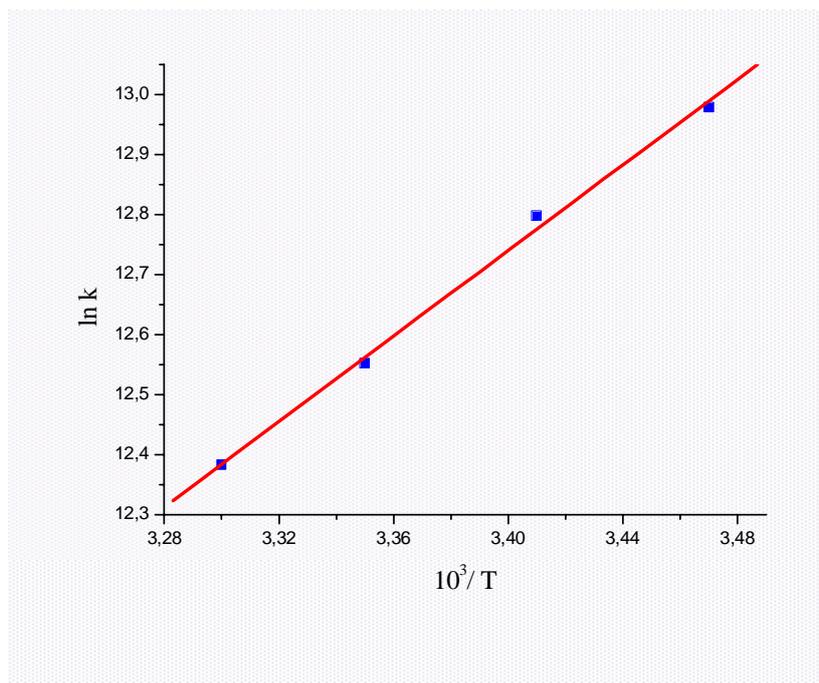
$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ \quad (\text{IV. 3})$$

Où :

R : constante des gaz parfaits.

K : constante de stabilité du complexe d'inclusion.

Les paramètres thermodynamiques calculés à partir du tracé de van't Hoff, en utilisant les équations IV. 2 et IV. 3 sont indiqués dans le tableau IV. 2.



**Figure IV. 3:** Tracé de van't Hoff pour le complexe d'inclusion du diclofénac avec la  $\beta$ -CD.

**Tableau IV. 2:** Grandeurs thermodynamiques du complexe DCF / $\beta$ -CD.

$\Delta H^\circ$ (kJ/mol)	$-6,35 \pm 0,5$
$\Delta S^\circ$ (J/ K. mol)	$2,19 \pm 0,1$
$\Delta G^\circ$ (kJ/mol)	$- 7,00 \pm 0,6$

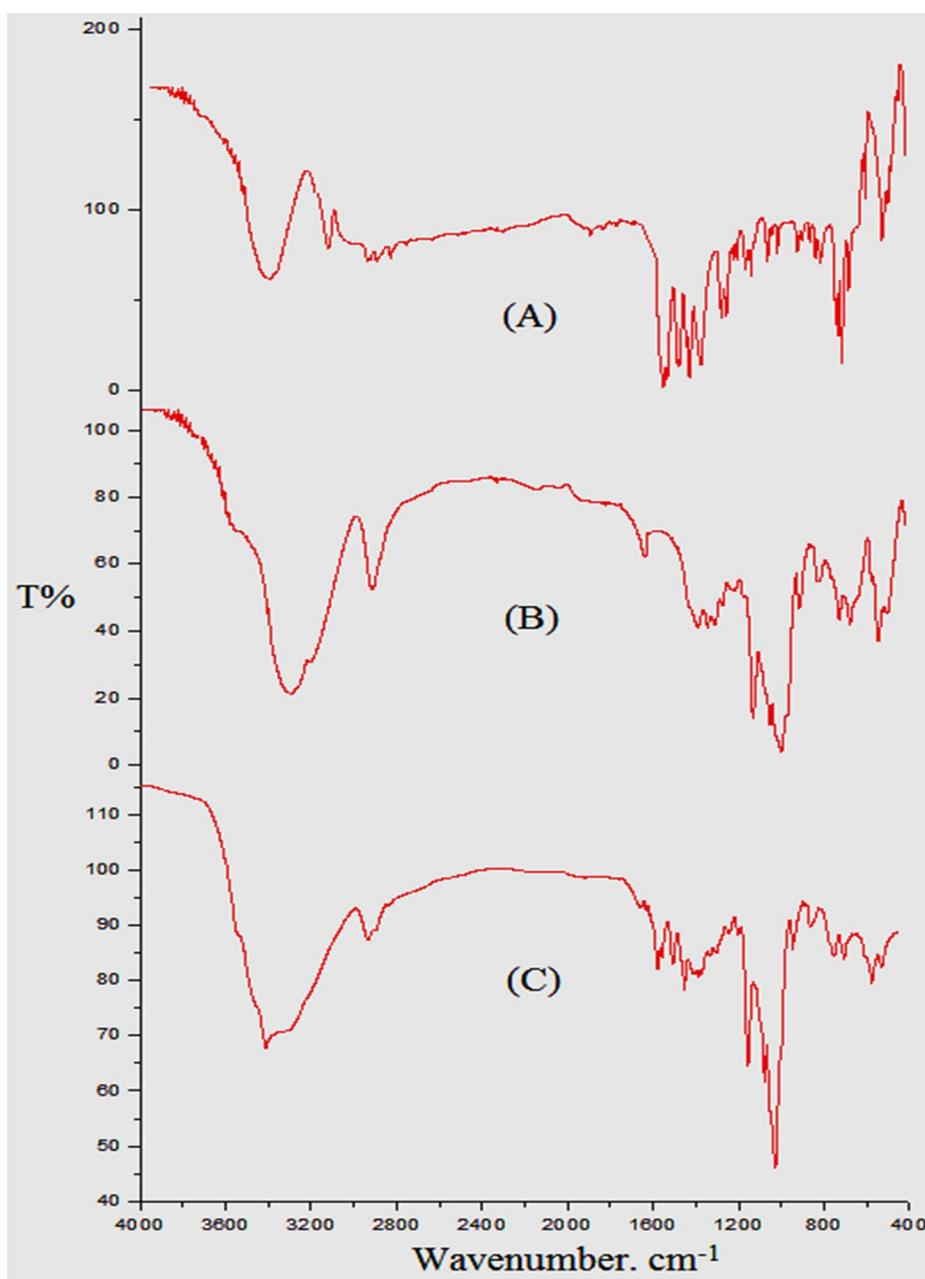
Il est généralement admis que les principales forces mises en jeu lors de la complexation sont les interactions hydrophobes, les interactions de van der Waals, l'énergie due au dégagement des molécules d'eau de la cavité de  $\beta$ -CD et les liaisons d'hydrogène [4]. L'interaction hydrophobe se traduit essentiellement par une entropie positive avec un changement d'enthalpie légèrement positif. L'interaction est électrostatique si  $\Delta S^\circ > 0$  et  $\Delta H^\circ < 0$ . Tandis que, les autres forces (van der Waals et liaisons hydrogène) impliquent des variations d'enthalpie et d'entropie  $\Delta H^\circ$  et  $\Delta S^\circ$  négatives.

Comme c'est indiqué dans le tableau IV. 2, la complexation du diclofénac avec la  $\beta$ -CD en solution est associée à des variations de  $\Delta H^\circ$  et de  $\Delta G^\circ$  négatives, donc la réaction est exothermique et thermodynamiquement spontanée.

#### IV. 1. 4 Synthèse et caractérisation du complexe d'inclusion à l'état solide

Le complexe d'inclusion solide formé entre le DCF et la  $\beta$ -CD a été préparé en ajoutant progressivement une solution saturée de la  $\beta$ -CD (2%) à une solution de DCF (1 équivalent) en méthanol: eau (10: 90, v/v). Le mélange a été agité vigoureusement pendant 24 h à température ambiante, et le produit résultant a été séparé à l'état solide et séché sous vide.

Le complexe obtenu à l'état solide est caractérisé par la spectrophotométrie IR-FT. Les spectres IR-FT du DCF (A), la  $\beta$ -CD (B), et le complexe d'inclusion DCF/ $\beta$ -CD (C) sont présentés sur la figure IV. 4.



**Figure IV. 4:** Spectres IR-TF de (A) DCF, (B)  $\beta$ -CD et (C) complexe d'inclusion DCF/ $\beta$ -CD.

Les variations dans les intensités des signaux et des valeurs des nombres d'onde des principales bandes d'absorption de l'invité ou /et de l'hôte peuvent fournir des informations importantes sur la formation du complexe d'inclusion <sup>[4]</sup>. Si le DCF et la  $\beta$ -CD forment un complexe d'inclusion les interactions non covalentes (les interactions hydrophobes, de van der Waals et les liaisons d'hydrogène) abaissent l'énergie de la partie incluse du diclofénac, et réduisent l'intensité d'absorption des liens correspondants.

Nous pouvons voir qu'il y a des différences apparentes entre les spectres de DCF,  $\beta$ -CD et leur complexe d'inclusion. Ainsi, le spectre IR-FT de la  $\beta$ -CD libre montre une bande large à  $3312\text{ cm}^{-1}$ , qui est attribuée à la vibration  $\nu_{\text{OH}}$ , après la complexation cette bande est déplacée à  $3412\text{ cm}^{-1}$  avec une diminution de son intensité. Dans le spectre de la cyclodextrine libre la fréquence de vibration d'élongation de  $\text{CH}_2$  est  $2924\text{ cm}^{-1}$ , alors que dans celui du complexe elle est déplacée à  $2935\text{ cm}^{-1}$  en plus l'intensité du signal se voit diminuée. D'autre part il y a un chevauchement de la bande de vibration  $\nu_{\text{OH}}$  à  $3460\text{ cm}^{-1}$  et celle de vibration NH du groupement amine à  $3220\text{ cm}^{-1}$  du diclofénac avec la bande OH de la  $\beta$ -CD, démontrant que le groupement phénylacétate est impliqué dans le processus d'interaction. Dans le spectre de diclofénac libre l'intensité des signaux est élevé, alors que dans celui du complexe est diminué, en particulier, les deux bandes  $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$  à  $1574\text{ cm}^{-1}$  et  $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$  à  $1403\text{ cm}^{-1}$ , démontrant la formation d'un complexe d'inclusion. On peut conclure que l'intensité et la forme de ces bandes sont affectées suite à la formation du complexe d'inclusion.

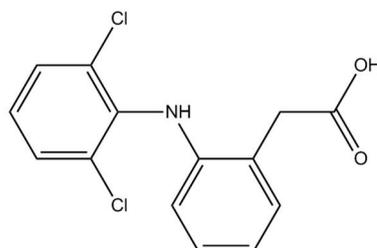
## IV. 2 Modélisation moléculaire

La complexation du diclofénac par la  $\beta$ -CD étudiée expérimentalement nécessite une investigation complémentaire par modélisation moléculaire afin de révéler des informations sur la structure géométrique du complexe formé, notamment l'orientation du cyclodextrine par rapport à la molécule invitée et la nature des forces d'interaction mises en jeu. Ceci nous a motivé à entreprendre cette étude énergétique et structurale du complexe d'inclusion de diclofénac dans la  $\beta$ -CD.

L'objectif de la modélisation moléculaire est d'étudier la stabilité du complexe, déterminer sa structure géométrique optimale, décrire la nature des interactions intermoléculaires entre la molécule hôte et celle invitée, de faire ressortir les changements subis par le diclofénac suite à la complexation, ainsi que quelques propriétés électroniques et thermodynamiques.

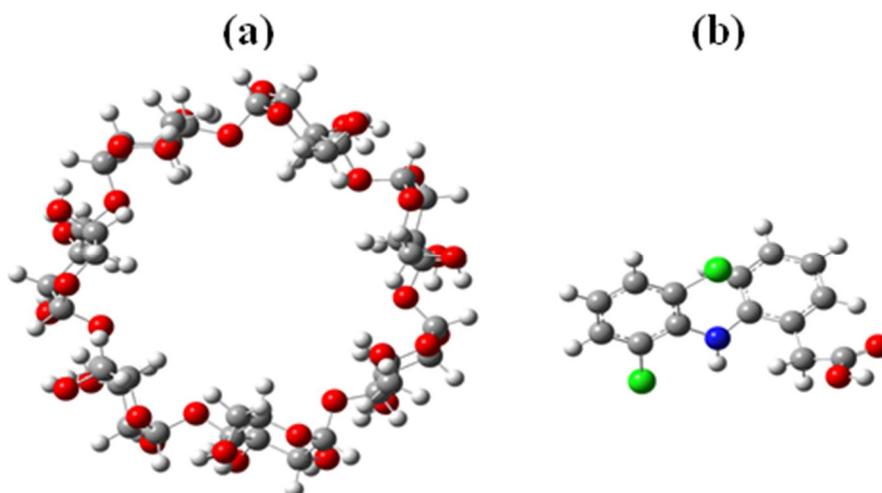
### IV. 2. 1 Méthode de calcul et la définition de l'énergie

Les géométries de départ de diclofénac (DCF) (Figure. IV. 5) ont été construites avec l'aide de Chem 3D Ultra (V. 10.0 Cambridge soft.com) et ont été optimisés avec la méthode PM6 avant l'inclusion dans la cavité de cyclodextrine en utilisant GAUSSIAN 09W (V.7.0 quantum mechanical package) <sup>[5]</sup>.



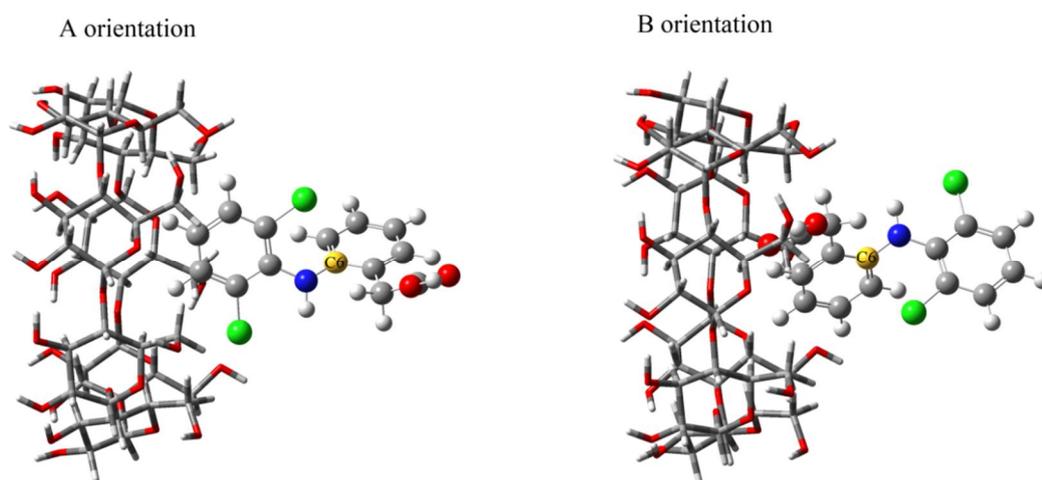
**Figure IV. 5:** Structure chimique de diclofénac.

La structure de la  $\beta$ -CD a été obtenue à partir des paramètres cristallographiques fournis par la base de données structurale Cambridge (CSD), L'optimisation de la molécule hôte a été réalisée par la méthode PM3 (figure IV. 6).



**Figure IV. 6:** (a) Structure de  $\beta$ -CD optimisé avec la méthode PM3. (b) Structure de diclofénac optimisé avec la méthode PM6.

Le système de coordonnées est utilisé pour définir le processus d'inclusion de DCF avec  $\beta$ -CD, ce mécanisme basé sur le placement des oxygènes glucosidiques de  $\beta$ -CD sur le plan ZY et leur centre de masse est définie comme étant l'origine du système, Nous prenons en compte deux orientations possibles: (i) dichlorophényl orienté vers le centre de la cavité CD, à savoir l'orientation A, et (ii) le groupement phénylacétate orientée vers le centre de la cavité CD, nommé orientation B. Le mécanisme de l'inclusion a été effectué par le déplacement de l'invité sur l'axe des X de -8 à +8 Å avec un pas de 1 Å (Figure. IV.7)



**Figure IV. 7:** Processus d'inclusion de diclofénac avec la  $\beta$ -CD, l'atome jaune est atome de la référence (C6).

Chaque géométrie du complexe générée subit une optimisation par la méthode PM3. Afin de trouver la structure du complexe le plus stable, on fait tourner les invitées autour du même axe de déplacement (OX) de  $-180^\circ$  jusqu'à  $180^\circ$ .

Plusieurs expressions ont été utilisées pour caractériser les complexes <sup>[6]</sup>, parmi ces expressions on a utilisé celle de l'énergie de liaison (binding energy) qui est définie par différence entre l'énergie du complexe (énergie totale) et la somme des énergies des composants individuels (l'hôte et l'invité) <sup>[7]</sup>:

$$E_{\text{liaison}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{hôte}} + E_{\text{invité}}) \quad (\text{IV. 4})$$

En plus l'énergie de déformation pour chaque composant a été obtenue par la différence entre l'énergie de composante dans le complexe optimisé ( $E_{sp}^{\text{opt}}$ ) et leur énergie lorsqu'elle est libre <sup>[8]</sup>:

$$E_{\text{def}}(\text{composante}) = E_{sp}^{\text{opt}}(\text{composante}) - E^{\text{opt}}(\text{composante}) \quad (\text{IV. 5})$$

Les grandeurs thermodynamiques ont été réalisées d'abord dans le vide puis dans l'eau ( $\epsilon=78.39$ ) par la méthode PM3.

Pour améliorer et confirmer la précision des résultats précédents, on a fait recours à l'approche ONIOM (Our own N-layer Integrated Orbital Molecular) à deux couches, selon la terminologie de Morokuma <sup>[9-11]</sup>, le système moléculaire est divisé en deux couches (couche interne et externe). La couche interne constituée des éléments les plus critiques du système est calculée à un niveau plus élevé de la théorie et le reste du système comprend la couche extérieure calculée à un niveau bas de la théorie.

L'énergie totale de stabilisation ( $E_{\text{ONIOM}}$ ) est exprimée par :

$$E^{\text{ONIOM}} = E(\text{high, model}) + E(\text{low, real}) - E(\text{low, model}) \quad (\text{IV. 6})$$

Où  $E(\text{high, model})$  est l'énergie de la couche interne à un niveau haut,  $E(\text{low, real})$  est l'énergie du système complet à un niveau bas, et  $E(\text{low, model})$  est l'énergie de la couche externe au niveau bas.

Dans l'analyse NBO, les fonctions d'onde électroniques sont interprétées en terme d'un ensemble d'orbitales occupées Lewis et un ensemble de non-Lewis orbitales localisées.

L'interaction de la délocalisation électronique peut être décrite quantitativement par l'énergie de stabilisation ( $E^{(2)}$ ), qui est estimée par la seconde théorie des perturbations. Cette énergie de stabilisation peut être exprimée par l'équation. (IV. 7) [12, 13].

$$E^{(2)} = -n_{\sigma} \frac{\langle \sigma | F | \sigma \rangle}{\varepsilon_{\sigma^*} - \varepsilon_{\sigma}} = -n_{\sigma} \frac{F_{ij}^2}{\Delta E} = -n_{\sigma} \frac{F_{ij}^2}{E_j - E_i} \quad (\text{IV. 7})$$

Où :

$\langle \sigma | F | \sigma \rangle$  et  $F_{ij}^2$ : est l'élément de matrice de fock entre les orbitales  $i$  et  $j$  de NBO ;

$F_{ij}^2$ : hors diagonal de l'élément de matrice de fock;

$\varepsilon_{\sigma^*}$  et  $\varepsilon_{\sigma}$ : les énergies des orbitales  $\sigma$  et  $\sigma^*$  ;

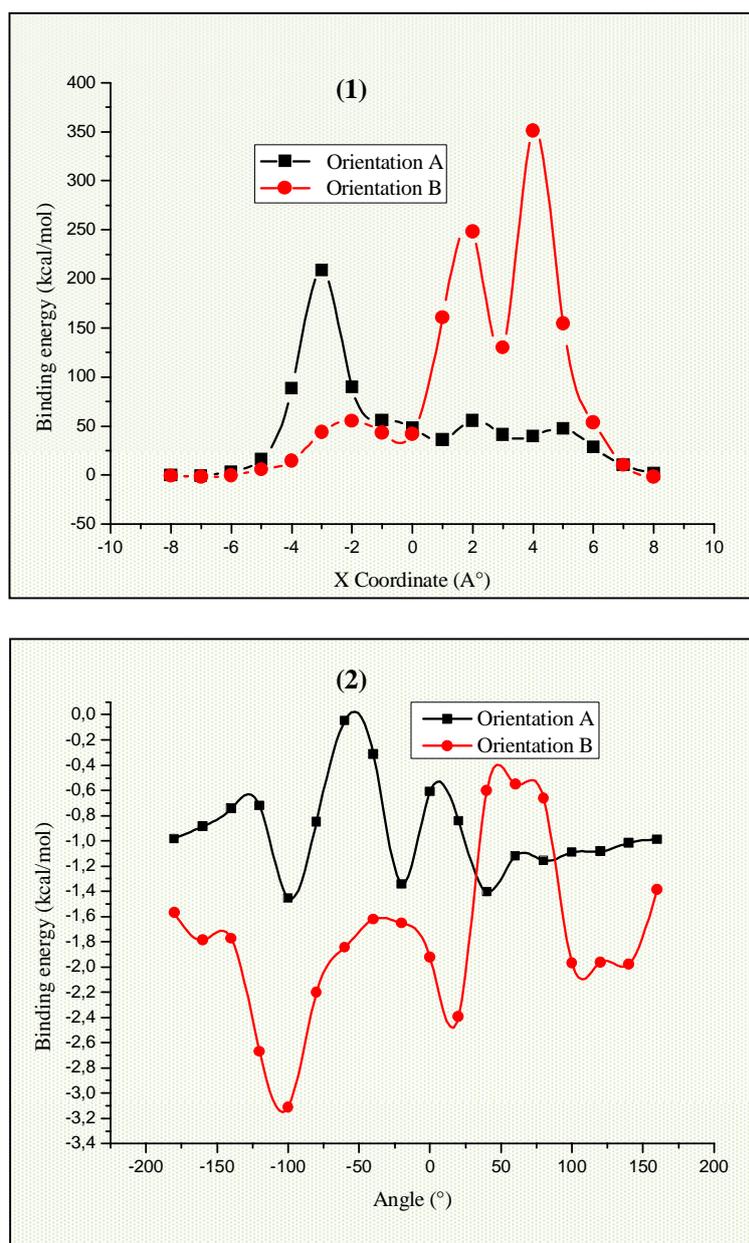
$n_{\sigma}$ : est la population de l'orbitale donneur  $\sigma$  ;

$E_i$  et  $E_j$ : sont les énergies des orbitale.

#### IV. 2. 2 Simulation du processus d'inclusion

La méthode PM3 a été adoptée pour rechercher les structures du complexe DCF /  $\beta$ -CD qui possèdent les énergies de liaison la plus basses. Les énergies de liaison ont été variées dans les différentes orientations (A ou B) et dans différentes positions de l'insertion et de la rotation sur l'axe des X (figure IV.8).

L'énergie de liaison la plus négative correspond à la configuration du complexe d'inclusion la plus favorable thermodynamiquement. D'après le tableau 1, les énergies de liaison de l'orientation A et B sont égales à (-1,45 / -3,10) kcal / mol et (-6,90 / -18,60) kcal / mole, calculées par les méthodes PM3 et PM6 respectivement. Il a été démontré que le processus d'inclusion est énergétiquement favorable. La différence des énergies de liaison ( $\Delta(E_{\text{bind}})$ ) pour le complexe le plus stable des deux orientations est de 1,65 kcal / mol et 11,7 kcal / mole, obtenues par les méthodes PM3 et PM6 indiquant respectivement que l'orientation B est plus stable que l'orientation A.



**Figure IV. 8:** Energies de complexation du complexe d'inclusion DCF/ $\beta$ -CD à différentes positions X (Å) (1) et à différents angles de rotations ( $^{\circ}$ ) (2).

#### IV. 2. 3 Paramètres thermodynamiques de la formation du complexe d'inclusion

Les paramètres thermodynamiques tels que le changement d'enthalpie ( $\Delta H$ ), le changement d'entropie ( $\Delta S$ ) et la variation de l'énergie de Gibbs ( $\Delta G$ ) de la réaction de complexation ont été étudiés à 1 atm et 298,15 K. Les calculs de la complexation dans le vide par la technique PM3, montre que la réaction est exothermique pour les deux orientations. Ainsi, l'enthalpie de l'orientation B est plus négative ( $\Delta H = -16.43$  kcal/mol) que l'orientation A

( $\Delta H = -10.77$  kcal/mol) indiquant que l'orientation B est la plus thermodynamiquement favorable.

Le processus de l'inclusion se passe avec diminution de l'entropie et les valeurs de l'énergie de Gibbs sont principalement déterminées par les valeurs de l'enthalpie ce qui suggère que ces réactions d'inclusion sont de nature enthalpique.

Les valeurs négatives d'énergie libre ( $\Delta G$ ) indiquent que les réactions d'inclusion entre diclofénac et la  $\beta$ -CD sont spontanées dans le vide. (Tableau. IV.3)

Nous avons mentionné précédemment qu'en solution aqueuse, la cavité de la cyclodextrine légèrement apolaire est occupée par des molécules d'eau. En présence d'une molécule donnée et dans des conditions favorables, l'interaction  $\beta$ -CD/eau (apolaire-polaire) est énergétiquement défavorisée. Par conséquent les molécules d'eau de la cavité doivent intervenir dans le calcul des grandeurs thermodynamiques notamment l'entropie du processus. En phase gazeuse les valeurs de l'entropie sont relativement faibles, car ces molécules ne sont pas dans le schéma réactionnel et leur rôle est négligé.

En revanche, dans les estimations se rapportant aux solutions aqueuses, le calcul des grandeurs thermodynamiques doit tenir compte du phénomène de solvation. En fait, il existe des modèles explicites et implicites qui vont intervenir le rôle des molécules du solvant. Néanmoins, en raison de la puissance limitée des ordinateurs dans notre laboratoire, nous étions de l'incapacité de procéder à ces calculs de haut niveau. Heureusement, nous pouvons avoir une idée sur l'effet de solvation si nous prenons en compte les molécules d'eau à l'origine inclus ou en interaction à l'intérieur de la cavité de cyclodextrine. Il est bien connu des études expérimentales [14, 15] et théoriques [16-23] montre qu'il existe environ sept molécules d'eau encapsulées dans la cavité de la  $\beta$ -CD, même si la cavité est grande pour accueillir jusqu'à 11 molécules [24, 25]. Ce modèle raisonnable construit pour calculer ( $\Delta S$ ) du complexe d'inclusion en solution aqueuse [26, 27] est basé sur l'hypothèse suivante :

➤ L'effet des molécules d'eau sur la variation d'entropie du système DCF/  $\beta$ -CD est principalement déterminé par les molécules de  $H_2O$  dans la cavité de  $\beta$ -CD et l'effet de  $H_2O$  hors de la cavité est moins important et peut-être donc négligeable [28].

Les sept molécules d'eau ont été placées dans la cavité selon la littérature [23] comme (W1-W7) et ont été répartis sur huit positions en formant des liaisons hydrogènes glycosidiques, et les atomes d'oxygène des groupements hydroxyle primaire et secondaire comme suit : ( O<sub>72</sub>-W1-O<sub>65</sub>), (W2-O<sub>75</sub>), ( O<sub>61</sub>-W3-O<sub>75</sub>), ( W4-O<sub>57</sub>), ( W5-O<sub>45</sub>), ( O<sub>46</sub>-W6-O<sub>78</sub>) et ( O<sub>58</sub>-W7-O<sub>66</sub>).

Par conséquent, les valeurs des grandeurs thermodynamiques pour le complexe hydraté ont été calculés selon :



Ainsi, les variations d'entropie en solution aqueuse deviennent  $-65.25 \text{ cal/K mol}$  et  $-99.17 \text{ cal/K mol}$  pour l'orientation A et B, respectivement. La contribution de l'entropie devient importante (Tableau IV.3). et le processus de l'inclusion est enthalpique -entropique. En plus, dans le milieu aqueux, nous avons observé que les valeurs de l'enthalpie augmentent et les énergies libres restent négatives dans les deux orientations, ce qui indique que la complexation en solution aqueuse est endothermique et spontanée.

**Tableau IV.3 :** Énergies et caractéristiques thermodynamiques du complexe par les méthodes PM3 et PM6.

Energies (kcal/mol)	Orientation A	Orientation B
<b>PM6</b>		
$E_{\text{Bind}}$	-6.90	-18.60
<b>(B3LYP/3-21g: PM3)</b>		
$E_{\text{Bind}}$	-1041353.20	-1041354.86
<b>(B3LYP/3-21g: PM6)</b>		
$E_{\text{Bind}}$	-1041400.35	-1041401.28
<b>PM3</b>		
$E_{\text{Bind}}$	-1.45	-3.10
<b>Dans le vide</b>		
$\Delta G^\circ$	-0.33	-1.48
$\Delta H^\circ$	-10.77	-16.43
$\Delta S^\circ$ (cal / mol. K)	-37	-50
<b>Milieu aqueux</b>		
<b>7 molécules d'eau</b>		
$\Delta G^\circ$	-7.83	-11.11
$\Delta H^\circ$	-4.56	-7.37
$\Delta S^\circ$ (cal / mol. K)	-65.25	-99.17

#### IV. 2. 4 Paramètres HOMO et LUMO

Dans les approches simples de la théorie des orbitales moléculaires, l'énergie de HOMO est liée au potentiel d'ionisation IP par le théorème de *Koopman* et l'énergie de LUMO comme

affinité électronique (EA) <sup>[29]</sup> est utilisée pour calculer le potentiel chimique électronique qui est la moitié de la somme des énergies de la HOMO et LUMO:

$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (\text{IV. 9})$$

L'écart de l'énergie (G) est la différence entre les énergies HOMO et LUMO, la dureté ( $\eta$ ) est la moitié de l'écart d'énergie entre les énergies LUMO et HOMO.

$$G = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}} \quad (\text{IV. 10})$$

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) / 2 \quad (\text{IV. 11})$$

L'électrophilicité des complexes ont été calculés selon l'équation suivante :

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (\text{IV. 12})$$

Dans le tableau IV. 4, on peut observer que les stabilités du complexe DCF avec  $\beta$ -CD sont presque identiques. Le potentiel chimique du complexe d'inclusion est négatif, ce qui indique que le processus d'inclusion est spontané. Cependant, l'orientation B est plus négative que l'orientation A suggérant que ce processus de complexation est plus spontané que l'autre orientation.

L'écart de l'énergie ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ) est une échelle importante de la stabilité <sup>[30]</sup> et les produits chimiques avec des grandes valeurs ont tendance à avoir une plus grande stabilité, l'écart de l'énergie représente l'activité chimique des molécules, LUMO définie comme un accepteur des électrons représente la capacité d'obtenir un électron et HOMO représente la capacité de donner des électrons <sup>[31]</sup>.

**Tableau IV. 4 :** Calculs HOMO-LUMO pour le diclofenac,  $\beta$ -CD et le complexe DCF:  $\beta$ -CD par les méthodes PM3 et PM6.

Propriétés	DCF	$\beta$ -CD	Orientation A	Orientation B
<b>PM3</b>				
$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	-8.564	-10.792	-8.488	-8.637
$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	-0.307	1.644	-0.234	-0.377
$E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ (eV)	-8.256	-21.436	-8.253	-8.260
$\mu$	-4.435	-4.574	-4.361	-4.507
$\eta$	4.128	6.218	4.127	4.130
$\omega$	2.382	1.682	2.304	2.460
<b>PM6</b>				
$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	-8.712	-10.500	-8.086	-8.468
$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	-0.538	0.226	-0.597	-0.365
$E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ (eV)	-8.174	-10.727	-8.086	-8.468
$\mu$	-4.625	-5.136	-9.282	-9.199
$\eta$	4.087	5.363	8.086	8.468
$\omega$	2.617	2.459	5.327	5.00

#### IV. 2. 5 Les paramètres de l'invité

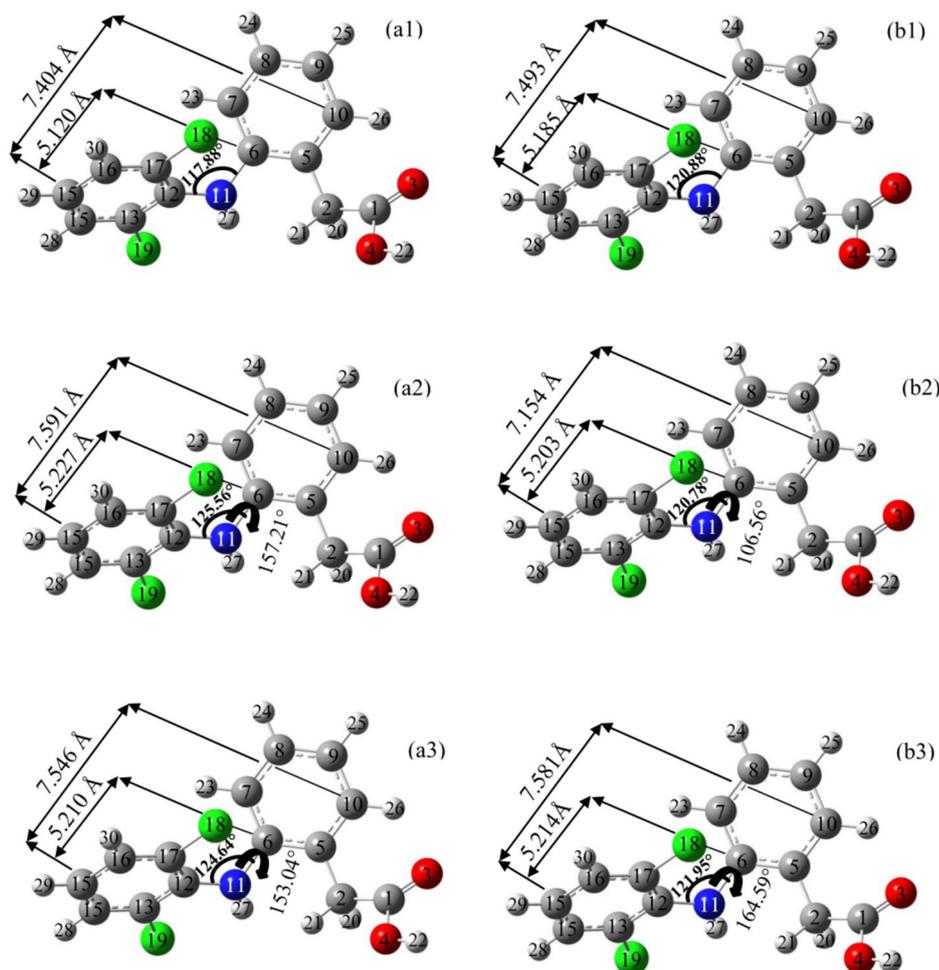
Les conformations du diclofénac ont été modifiées de manière significative au cours de la complexation. Donc la molécule diclofénac adopte une conformation spécifique durant l'inclusion pour former un complexe d'inclusion plus stable et les principales modifications géométriques de l'invité ont été obtenues par les méthodes PM3 et PM6 sont indiquées dans le tableau IV. 5. La distance entre les atomes de carbone C(10) et C(15) pourrait être utilisée pour indiquer la taille de diclofénac, que les angles dièdres C(5) –C(6) –N(11) –C(12) et C(6) –N(11) –C(12) –C(13) et les angles C(12)-N(11)-C(6), C(13)-C(12)-N(11) et N(11)-C(6)-C(5) dans la molécule invitée peuvent être utilisés pour décrire la forme moléculaire de diclofénac.

Ces paramètres de configuration de l'invité après l'interaction avec la  $\beta$ -CD sont répertoriés dans le tableau. IV. 5.

**Tableau IV. 5 :** Les paramètres de configuration de conformation DCF avant et après interaction avec la  $\beta$ -CD, calculé par les méthodes PM3 et PM6.

	DCF Libre		Orientation A		Orientation B	
	PM3	PM6	PM3	PM6	PM3	PM6
<b>Distance entre les atomes (Å)</b>						
<b>C10-C15</b>	7.404	7.493	7.591	7.154	7.546	7.581
<b>C6-C12</b>	2.477	2.489	2.506	2.493	2.499	2.501
<b>C7-C12</b>	2.937	2.974	3.002	3.247	2.994	2.955
<b>C6-C15</b>	5.120	5.185	5.227	5.203	5.210	5.214
<b>Angle (°)</b>						
<b>C12- N11- C6</b>	117.888	120.881	125.566	120.789	124.643	121.959
<b>C13- C12- N11</b>	121.837	121.578	121.325	123.681	121.558	121.884
<b>N11 -C6- C5</b>	120.281	118.149	118.667	119.057	118.921	117.631
<b>Les Dièdres (°)</b>						
<b>C5-C6-N11-C12</b>	-146.766	150.187	157.210	106.561	153.043	164.599
<b>C6-N11-C12-C17</b>	-90.661	-47.586	-50.674	-31.933	-51.433	-52.870
<b>C7-C6-N11-C12</b>	37.483	-31.049	-24.840	-75.748	-28.182	-15.458
<b>C6-N11-C12-C13</b>	93.562	138.486	132.439	154.411	131.611	133.724

Il ressort de ces résultats que les paramètres de configuration de la molécule DCF ont bien changés suite à l'interaction avec la cyclodextrine (Figure IV. 9). D'autre part, il est souhaitable de faire intervenir la flexibilité conformationnelle qui est une caractéristique aussi bien pour la molécule du DCF que pour celle de CD. Selon les points de vue de Rekharsky et al <sup>[32]</sup>, la flexibilité de la molécule invitée et la  $\beta$ -CD peut favoriser l'interaction, car elles peuvent modifier leurs conformations pour assurer une meilleure intégration et améliorer l'entropie de la complexation.



**Figure IV. 9 :** Structures géométriques du DCF avant et après l'interaction avec la  $\beta$ -CD.

a1) correspond à DCF libre (PM3). a2) DCF après interaction orientation A (PM3).

a3) DCF après interaction orientation B (PM3). b1) correspond à DCF libre (PM6).

b2) DCF après interaction orientation A (PM6). b3) DCF après interaction orientation B (PM6).

#### IV. 2. 6 Calculs ONIOM

Afin d'obtenir les structures géométriques plus précises du complexe diclofénac avec la  $\beta$ -CD, la technique ONIOM hybride a été adoptée pour optimiser la géométrie du complexe le plus stable obtenu par la méthode PM3. La couche interne (DCF) et la couche extérieure ( $\beta$ -CD) ont été traitées respectivement par le niveau B3LYP/3-21g de la DFT, et l'un des méthodes semi-empiriques PM3 et PM6. Les énergies totales de stabilisation ( $E^{\text{ONIOM}}$ ) de l'orientation A et B calculée par les méthodes ONIOM (B3LYP/3-21g: PM3 et B3LYP/3-21g: PM6) sont (-1041353.20 kcal/mol, -1041354.86 kcal/mol) et (-1041400.35 kcal/mol, -1041401.28 kcal/mol) respectivement. les résultats de l'approche ONIOM suivent

la même tendance que les résultats obtenus par la méthode PM3, indiquant encore que l'orientation B est plus stable que l'orientation A.

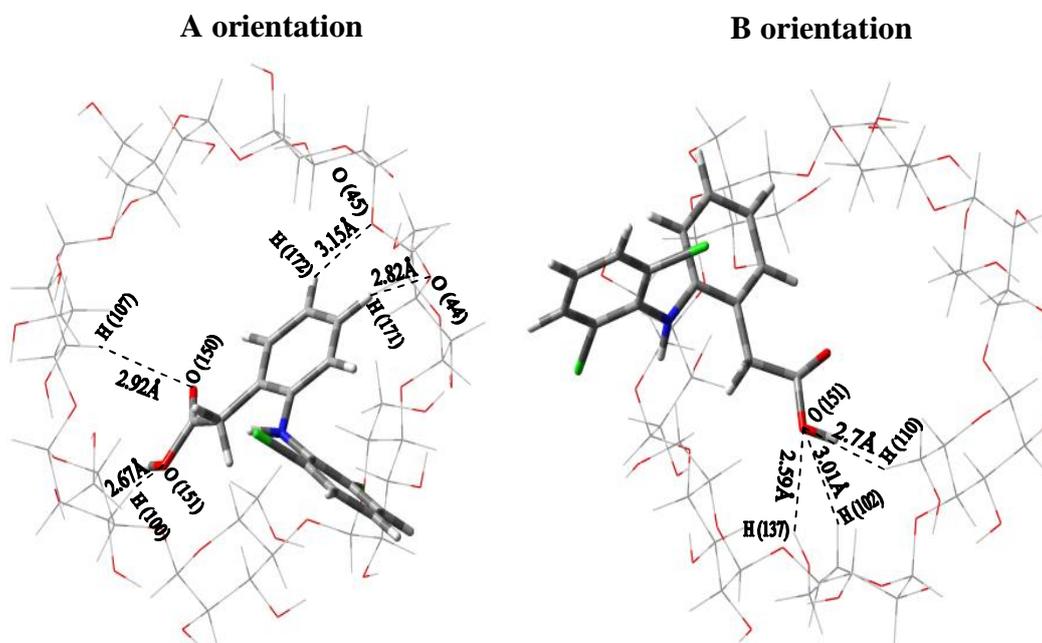
#### IV. 2. 7 Analyse NBO (Naturel Bond Orbital)

Dans l'analyse NBO, la délocalisation de la densité électronique entre les orbitales NBO occupées du type-Lewis et les orbitales NBO inoccupées non-Lewis correspond à une stabilisation de l'interaction donneur-accepteur. Dans l'analyse NBO, l'énergie de stabilisation a été utilisée pour caractériser l'interaction entre les orbitales NBO occupées type-Lewis et les orbitales NBO inoccupées non-Lewis qui agissent sur la tendance de la délocalisation électronique de l'orbital liant (BD) ou non liant (LP) vers les orbitales anti-liantes (BD \*) [12]

Par conséquent, l'énergie de stabilisation ( $E^{(2)}$ ) est généralement utilisée pour caractériser l'interaction de liaison hydrogène entre un doublet libre (LP (Y)) d'un atome Y, et un orbital anti-liante (BD\* (X-H)). Il est suggéré, en général que la valeur de l'énergie de stabilisation ( $E^{(2)}$ ) est supérieure à 2 kcal / mol pour une interaction de forte liaison hydrogène, et de 2 kcal / mol à 0,5 kcal / mol pour les faibles liaisons hydrogènes [33].

NBO analyse a été réalisée pour estimer la délocalisation de la densité électronique entre les orbitales NBO occupées et les orbitales NBO inoccupées. Les énergies de la stabilisation ( $E^{(2)}$ ) associées avec l'interaction fondamentale entre un doublet libre (LP (Y)) d'un atome d'oxygène (O) ou un orbital liant (BD (X-H)) et un orbital anti-liante (BD\* (X-H)) sont présentées dans le tableau IV.6, ce qui mesure l'étendue intramoléculaire et intermoléculaire de la liaison hydrogène pour les deux orientations obtenues par la méthode ONIOM (Figure IV. 10). On peut voir d'après le tableau IV. 6, que les valeurs des  $E^{(2)}$  de liaison hydrogène C-H ... O entre DCF et  $\beta$ -CD dans les deux orientations sont inférieures à 2 kcal / mole, ce qui suggère qu'il existe une faible liaison hydrogène et trois très faibles liaisons hydrogènes dans l'orientation B, car il y a seulement huit très faibles liaisons hydrogènes dans l'orientation A. Les distances H ... O et les angles C-H ... O dans ces liaisons hydrogènes varient de 2,590 à 3,157 Å et de 127,657 ° à 159,500 °, respectivement. Toutefois, il peut être observé à partir du tableau VI. 6, l'existence de trois interactions des orbitales intermoléculaires très faibles donneur-accepteur d'électron correspondant à C-H et O-H (dans  $\beta$ -CD) au contact avec O150 (en DCF) dans l'orientation B, et deux fortes interactions des orbitales intramoléculaires donneur-accepteur correspondant à C157-H173 ... O150 (en DCF) dans l'orientation A, car il y a aussi deux interactions des orbitales intramoléculaires donneur-accepteur plus fortes correspondant à C157- H173 ... O150 (en DCF) dans l'orientation B. Les valeurs de  $E^{(2)}$

d'interaction des orbitales intramoléculaires donneur-accepteur pour le DCF dans les deux orientations A et B sont beaucoup plus grandes que celles de toutes les autres interactions intermoléculaires des orbitales donneur -accepteur, qui indique que le groupement OH du DCF dans les deux orientations forment principalement des liaisons hydrogène intermoléculaires plus fortes (Figure IV. 10).



**Figure IV. 10:** Liaisons hydrogène intermoléculaires dans le complexe DCF/  $\beta$ -CD.

En outre, une indication importante relève que l'interaction hydrogène dans l'orientation B est plus forte que celle dans l'orientation A, ce qui implique que la géométrie de l'orientation B est plus stable que l'orientation A car le fragment phényle acétate s'adapte mieux dans la cavité de  $\beta$ -CD.

Finalement, les énergies de liaison hydrogène mises en jeu lors de la complexation sont inférieures à 2 kcal / mol, ce qui signifie que ces liaisons hydrogènes sont faibles.

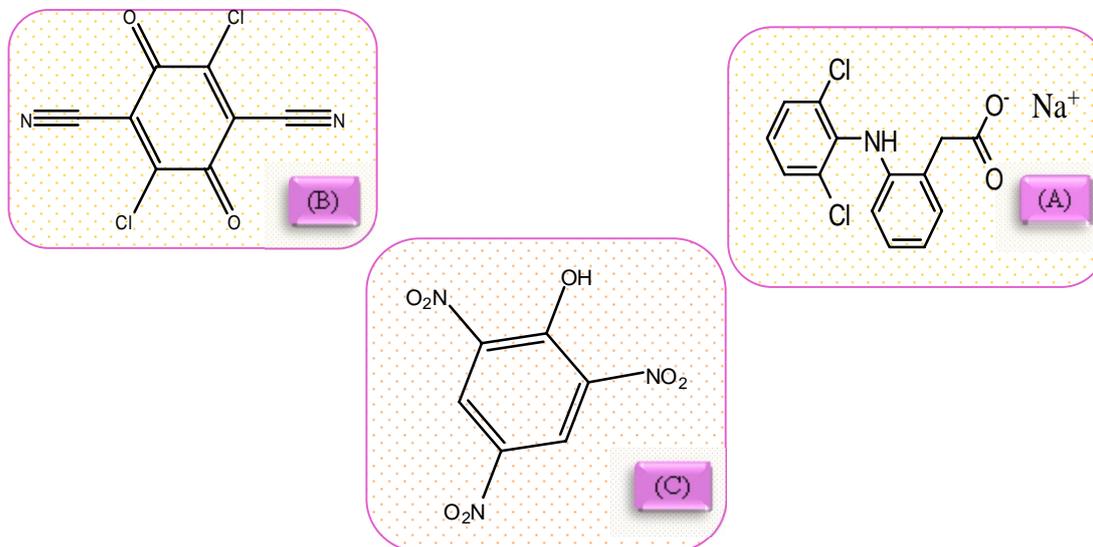
Tableau. IV. 6. Les caractéristiques des liaisons hydrogène avec les valeurs des énergies, distances et angles dans les complexes.

<b>orientation A</b>				
<b>Electron</b>		<b>D (Å)</b>	<b>Angle (°)</b>	<b>E<sup>(2)</sup> (kcal/mol)</b>
<b>Donneur</b>	<b>Accepteur</b>			
<b>dans DCF</b>				
LP(1) O150	BD*(1) C157-H173	2.119	126.002	2.87
LP(2) O150	BD*(1) C157-H173	2.119	126.002	3.36
<b>de DCF a β-CD</b>				
LP(1) O150	BD*(1) C27-H107	2.928	159.500	0.08
LP(2) O150	BD*(1) C27-H107	2.928	159.500	0.06
LP(1) O151	BD*(1) C21-H100	2.670	136.596	0.22
LP(2) O151	BD*(1) C21-H100	2.670	136.596	0.11
BD(1) C156-H172	BD*(1) C39-H121			2.98
BD(1) O151-H169	BD*(1) C21-H100			1.65
<b>de β-CD a DCF</b>				
LP(1) O59	BD*(1) O151-H169	2.817	128.374	0.31
LP(2) O59	BD*(1) O151-H169	2.817	128.374	0.13
LP(1) O45	BD*(1) C156-H172	3.157	152.500	0.07
LP(2) O44	BD*(1) C155-H171	2.827	127.657	0.36
BD(1) C21-H100	BD*(1) O151-H169			3.43
BD(1) C39-H121	BD*(1) C156-H172			2.25
<b>orientation B</b>				
<b>Electron</b>		<b>D (Å)</b>	<b>Angle (°)</b>	<b>E<sup>(2)</sup> (kcal/mol)</b>
<b>Donneur</b>	<b>Accepteur</b>			
<b>dans DCF</b>				
LP(1) O150	BD*(1) C157-H173	2.127	125.735	2.77
LP(2) O150	BD*(1) C157-H173	2.127	125.735	3.28
<b>de DCF a β-CD</b>				
LP(1) O151	BD*(1) C30-H110	2.703	142.585	0.18
LP(1) O151	BD*(1) O63-H137	2.590	143.958	0.73
LP(2) O151	BD*(1) C23-H102	3.018	144.635	0.18
LP(2) O151	BD*(1) O63-H137	2.590	143.958	0.15
BD(1) C151-H169	BD*(1) C30-H110			1.84
BD(1) O156-H172	BD*(1) O47-H128			0.17
<b>de β-CD a DCF</b>				
BD(1) C18-H97	BD*(1) C149-H167			3.40
BD(1) C23-H102	BD*(1) O151-H169			0.11
BD(1) C30-H110	BD*(1) C151-H169			4.08
BD(1) C42-H125	BD*(1) C156-H172			2.34

BD (1) estσ: l'orbitale liant; BD (1)\* estσ\*: orbitale anti-liant; LP(1) et LP(2) sont le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>e</sup> doublet libre, respectivement. E<sup>(2)</sup> est l'énergie de stabilisation.

### IV. 3 Etudes physico-chimiques et caractérisation des complexes de transfert de charge (CTC).

Le but du travail dans cette partie est mener une étude de l'interaction du diclofénac sodium (figure IV.11) avec le DDQ et l'acide picrique, dans la phase liquide et à l'état solide.



**Figure IV. 11 :** Structures de (A) DCFNa, (B) DDQ et (C) AP.

En solution, l'étude est menée par spectrophotométrie UV-vis et vise à effectuer la visualisation de l'interaction, la détermination des constantes de stabilité et les grandeurs thermodynamiques de la réaction ( $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$ ,  $\Delta S^\circ$ ). La force de l'interaction mise en jeu a été estimée moyennant la détermination de la force de l'oscillateur ( $f$ ), le moment dipolaire de transition ( $\mu_{EN}$ ) et le potentiel d'ionisation ( $I_D$ ).

Le complexe de transfert de charge à l'état solide a été synthétisé et caractérisé par spectroscopie IR -TF.

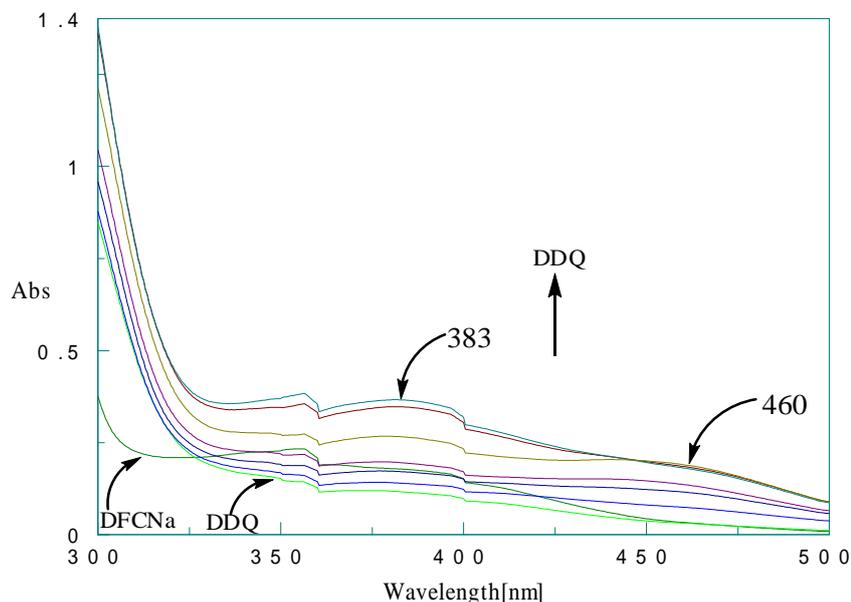
#### IV. 3. 1 Visualisation spectrophotométrique

Le spectre UV-Vis du donneur est altéré par addition progressive d'un accepteur (DDQ ou AP) à une solution de DCFNa.

La figure IV. 12 montre les spectres d'absorption de DCFNa dans le chloroforme contenant différentes concentrations de DDQ.

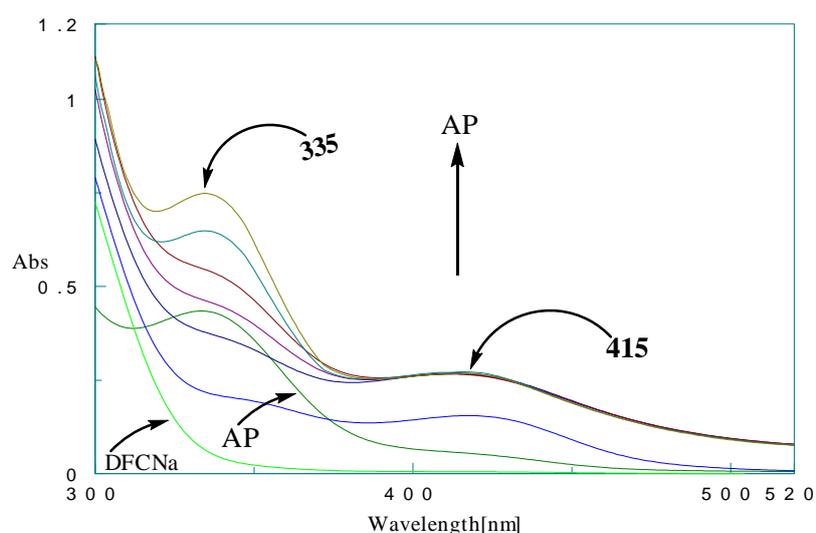
Selon les spectres (figure IV. 11), ni la solution de DCFNa ( $10^{-4}$ M) et ni celle de DDQ n'absorbe dans la région : 450 à 470 nm. Au fur et à mesure de l'ajout du DDQ, une nouvelle bande est observée à 460 nm qui n'existe pas dans les deux spectres du donneur est de

l'accepteur libre. Ceci montre clairement que le complexe de transfert de charge entre le donneur (DCFNa) et l'accepteur (DDQ) est formé.



**Figure IV. 12:** Spectres d'absorption de DCFNa ( $10^{-4}$ M) dans le chloroforme contenant différentes concentrations de DDQ.

La figure IV. 13 présente les spectres d'absorption de DCFNa dans le chloroforme avec des concentrations progressives de l'acide picrique. Comme la concentration de l'acide picrique augmente, une nouvelle bande d'absorption à 415 nm apparaît. Par ailleurs la bande d'absorption située à 335 nm augmente en intensité. Ces résultats indiquent la formation du complexe de transfert de charge entre les deux réactifs.

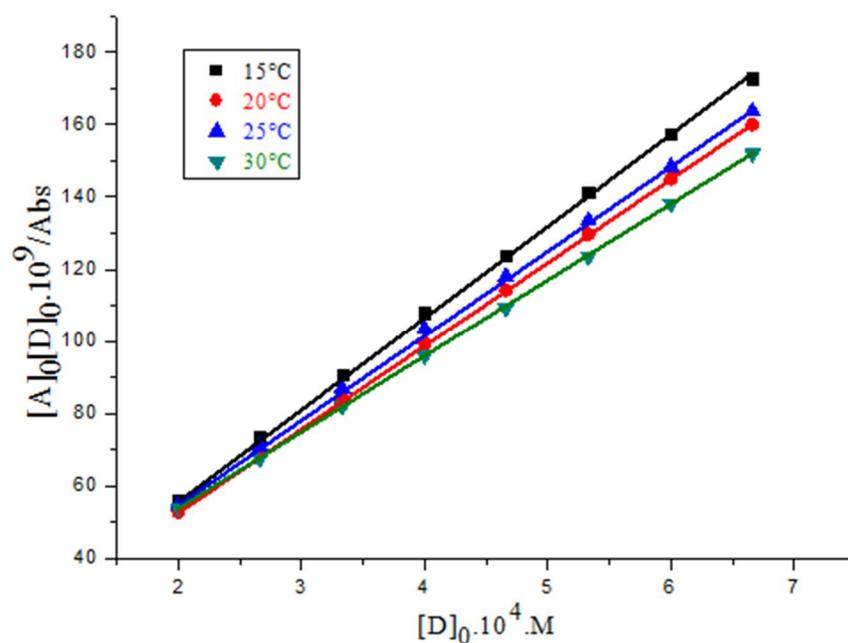


**Figure IV. 13:** Spectres d'absorption de DCFNa ( $10^{-4}$ M) dans le chloroforme contenant différentes concentrations de l'acide picrique.

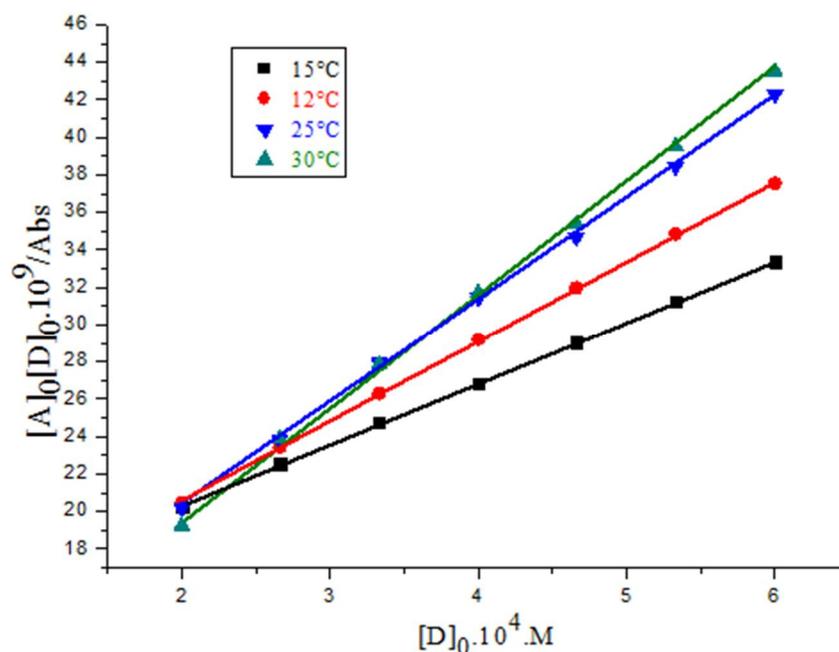
### IV. 3. 2 Détermination de la constante de stabilité des complexes de TC

Les constantes de stabilités ( $K$ ) et les coefficients d'extinction molaire ( $\epsilon_{CT}$ ) du complexe de transfert de charge de stœchiométrie 1 : 1 ont été déterminées dans le chloroforme à différentes températures (15, 20, 25 et 30°C), en utilisant la méthode de Benesi-Hilderbrand [1]

Dans tous les systèmes, des droites avec une bonne linéarité tracé à l'aide de l'équation de Benesi Hildabrand sont obtenues (figure IV. 14 et IV. 15). Les valeurs de  $K$  et  $\epsilon_{CT}$  associées aux complexes étudiés sont reportées sur le tableau IV. 7.



**Figure IV. 14:** Représentation de Benesi Hildebrand pour le complexe DCFNa-DDQ dans le chloroforme à 15, 20, 25 et 30°C.



**Figure IV. 15:** Représentation de Benesi Hildebrand pour le complexe DCFNa-AP dans le chloroforme à 15, 20, 25 et 30°C.

**Tableau IV. 7 :** Constantes de stabilité  $K$  et coefficients d'extinction molaires  $\epsilon_{CT}$  des complexes 1 :1 de DCFNa-accepteurs à différentes températures.

T(K)	Complexes	$\lambda_{CT}$ (nm)	$K_{CT} \times 10^5$	$\epsilon_{CT}$ (L/mol.cm) $\times 10^4$	Linéarité (R)
288	DCFNa-DDQ	460	2,624	0,041	0,9998
293			2,573	0,042	0,9995
298			2,524	0,043	0,9986
303			2,477	0,044	0,9997
288	DCFNa-AP	415	0,776	0,167	0,9998
293			0,588	0,182	0,9995
298			0,355	0,233	0,9986
303			0,238	0,305	0,99991

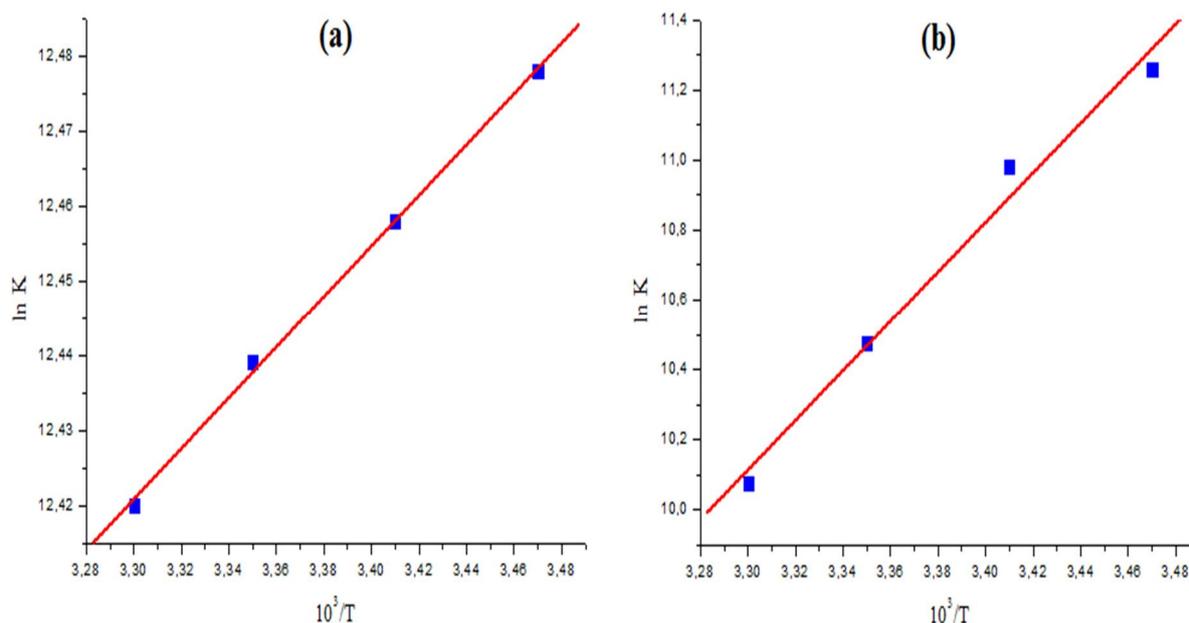
### IV. 3. 3 Détermination des grandeurs thermodynamiques des complexes de TC

Afin d'avoir une meilleure compréhension de la thermodynamique des réactions de transfert de charge, il est utile de considérer les contributions enthalpiques ( $\Delta H^\circ$ ) et entropiques ( $\Delta S^\circ$ ) de ces réactions.

Ces grandeurs thermodynamiques ont été déterminées selon l'équation de van't Hoff <sup>[2, 3]</sup> (figure IV. 16).

L'évaluation des constantes de stabilité  $K$  des complexes étudiés aux températures différentes (288, 293, 298 et 303 K) permet de déterminer les grandeurs thermodynamiques  $\Delta H^\circ$  et  $\Delta S^\circ$ .

Les tracés de  $\ln K$  en fonction de  $1/T$  pour les complexes de transfert de charge étudiés sont représentés sur les figures (IV.14 et IV.15). Les enthalpies et entropies des complexes sont déterminées d'après les valeurs des pentes et des intersections à l'ordonnée respectivement.



**Figure V.16 :** Dépendances de van't Hoff des complexes de (a) DDQ-DCFNa et (b) AP-DCFNa dans le chloroforme.

Les valeurs des variations d'enthalpie libre ont été obtenues selon l'équation (IV. 13) :

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ = - RT \ln K \quad (\text{IV. 13})$$

Les grandeurs thermodynamiques calculées à partir de l'équation de van't Hoff en utilisant les équations mentionnées ci-dessus figurent dans le tableau IV. 8.

**Tableau IV. 8 :** Grandeurs thermodynamiques des réactions de transfert de charge des complexes de DCFNa avec DDQ et AP.

Complexes	Solvant	$\Delta G^\circ$ (kJ/mol)	$\Delta H^\circ$ (kJ/mol)	$\Delta S^\circ$ (J/K.mol)
DCFNa-DDQ	Chloroforme	-12,93	-15,11	-7,33
DCFNa-AP		-8,58	-11,53	-9,88

Ce tableau montre que la réaction de transfert de charge pour les deux complexes est exothermique et est thermodynamiquement spontanée.

#### IV-3-4 Détermination des potentiels d'ionisation du donneur

Les potentiels d'ionisation du donneur ( $I_D$ ) dans les complexes de transfert de charge ont été calculés en utilisant les équations empiriques d'Aloisi et Pignataro <sup>[34]</sup>:

$$I_D \text{ (eV)} = 5.76 + 1.53 \times 10^{-4} \nu_{CT} \quad (\text{IV. 14})$$

Où  $\nu_{CT}$  est le nombre d'onde en  $\text{cm}^{-1}$  du complexe.

Les valeurs des potentiels d'ionisation ainsi déterminées sont indiquées dans le tableau IV. 9.

#### IV. 3. 5 Détermination de la force d'oscillateur ( $f$ ) et le moment de transition ( $\mu_{EN}$ )

La force d'oscillateur ( $f$ ) et le moment dipolaire de transition ( $\mu_{EN}$ ) des CTC sont calculés par les deux équations suivantes :

$$f = 4.32 \times 10^{-9} \varepsilon_{CT} \Delta \nu_{1/2} \quad (\text{IV. 15})$$

$$\mu_{EN} = 0.0958 [\varepsilon_{CT} \Delta \nu_{1/2} / \Delta \nu]^{1/2} \quad (\text{IV. 16})$$

Où :

$\Delta \nu_{1/2}$  : largeur à mi-hauteur de l'absorbance,

$\varepsilon_{CT}$  : coefficient d'extinction molaire maximal de la bande,

$\Delta \nu \approx \nu_{CT}$  à  $\varepsilon_{CT}$ .

Les résultats de  $I_D$  montrent une parfaite corrélation avec le caractère basique de DCFNa pour les deux accepteurs DDQ et AP dans le chloroforme. Les valeurs de l'oscillateur ( $f$ ) et le moment de transition ( $\mu_{EN}$ ) reportées dans le tableau IV.9, sont relativement acceptables indiquant une forte interaction entre le donneur et l'accepteur.

**Tableau IV. 9** : Propriétés spectrales des CTC dans le chloroforme.

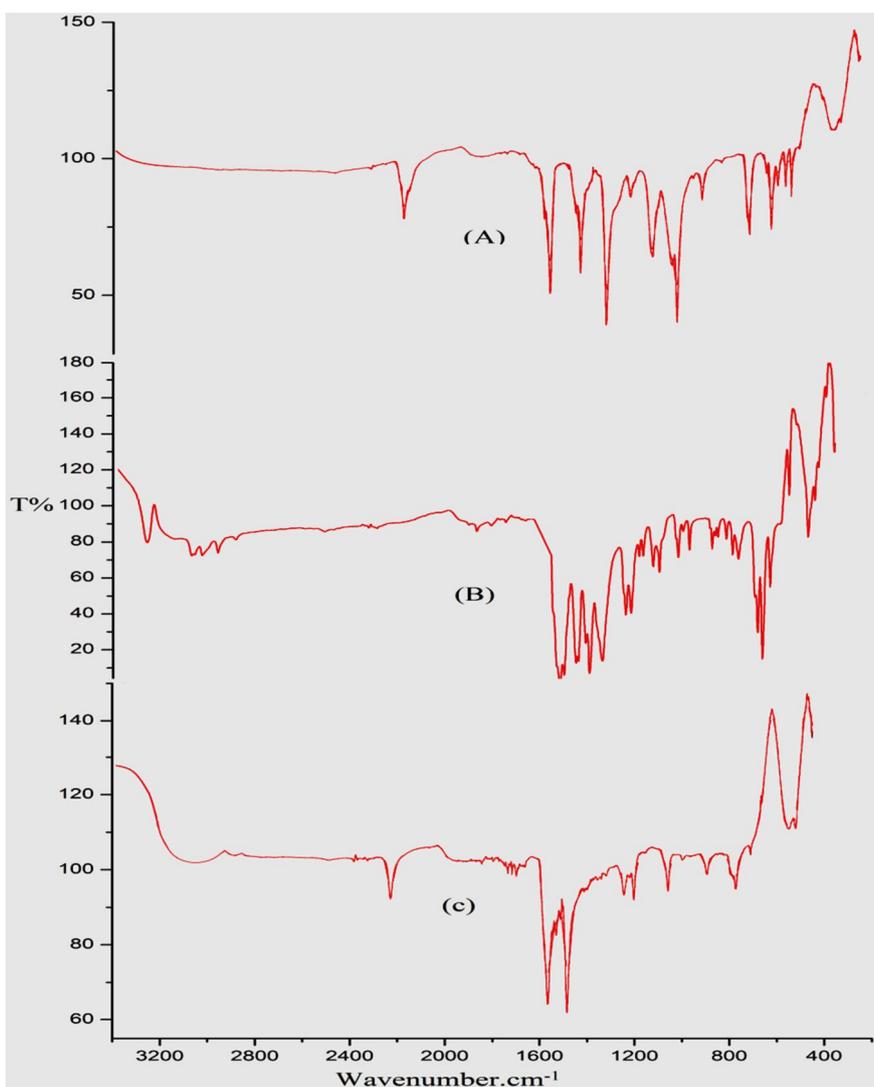
Complexes	Solvant	$\lambda_{CT}$ (nm)	$f$	$\mu_{EN}$ (D)	$I_D$ (eV)
DCFNa-DDQ	Chloroforme	460	0,38	4,41	9.08
DCFNa-AP		415	2.24	3,25	9.44

### IV. 3. 6 Synthèse et caractérisation des complexes de TC à l'état solide

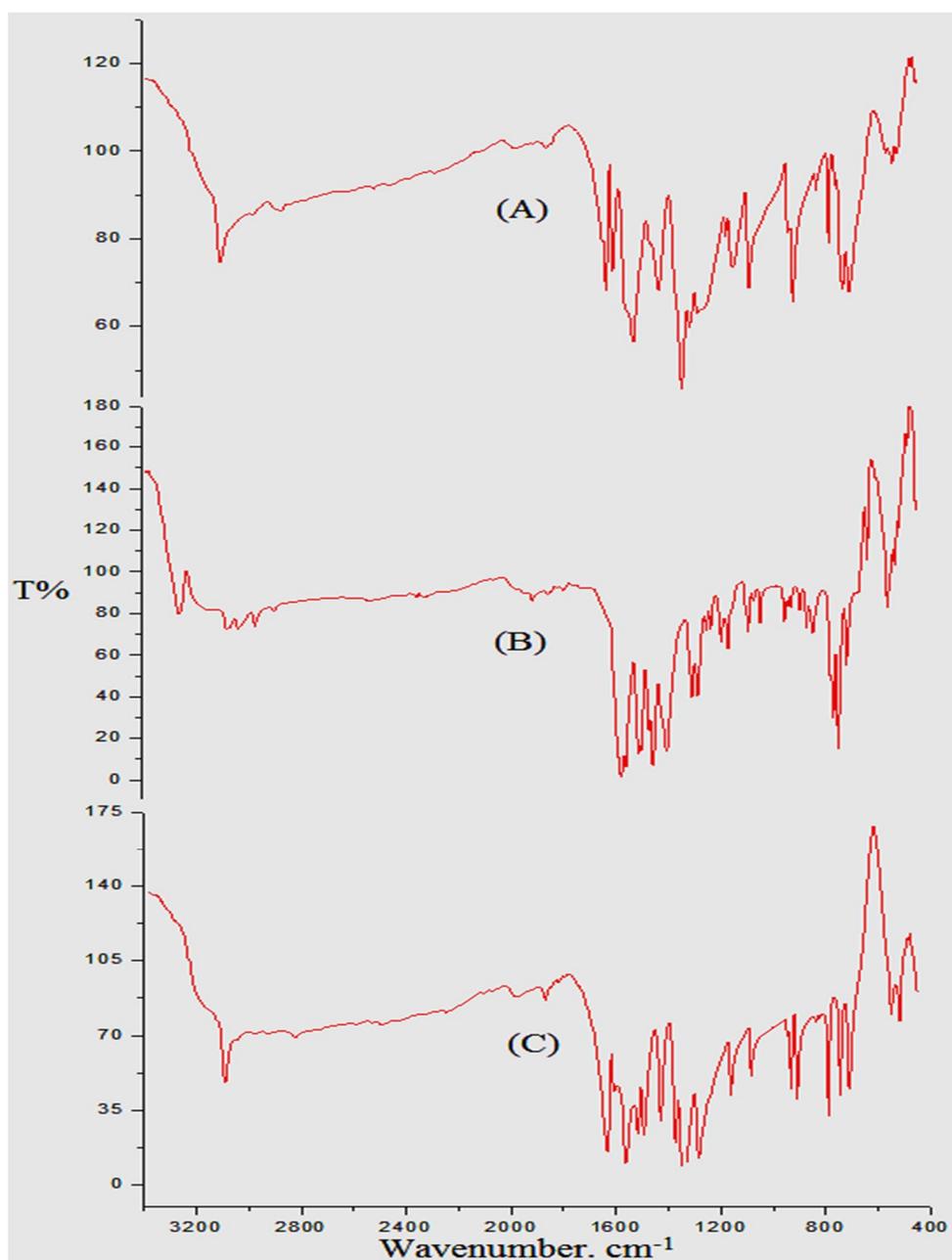
Les complexes de TC à l'état solide ont été préparés dans le chloroforme /méthanol, en ajoutant progressivement un volume d'une solution saturée de l'accepteur (DDQ et AP) à un volume d'une solution saturée du donneur (DCFNa). Le mélange obtenu est laissé sous agitation pendant 72 heures à température ambiante. Les précipités ainsi formés sont filtrés et lavés plusieurs fois avec une quantité minimum du chloroforme, puis sont séchés et gardés au frigo.

Les complexes formés sont caractérisés par la spectrophotométrie IR-TF.

Les spectres IR-TF du donneur libre, des accepteurs (DDQ, AP) libres, et leurs complexes de transfert de charge correspondants sont présentés sur les figures IV. 17 et IV. 18, et les caractéristiques spectrales sont reportées dans les tableaux IV. 10 et IV. 11.



**Figure IV. 17** : IR-TF du DDQ libre (A), DCFNa libre (B) et son complexe de transfert de charge correspondant (C).



**Figure IV. 18 :** IR-TF de AP libre (A), DCFNa libre (B) et son complexe de transfert de charge correspondant (C).

**Tableau IV. 10 :** Bandes caractéristiques dans le spectre IR-TF du DDQ, DCFNa et le complexe DCFNa-DDQ.

DDQ	DCFNa	DDQ-DCFNa	Assignements
-	3261m	3061m	$\nu_{N-H}$
-	2961f	2282f	$\nu_{C-H}$
2254m	-	2228m	$\nu_{C=N}$
1676m	1720f	1693f	$\nu_{C=O}$
-	1574F	1565m	$\nu_{COO_s}$
1555m	1499m	1454f	$\nu_{C=C}$
-	1403m	1245f	$\nu_{COO_{as}}$
1273m	1283m	1203f	$\nu_{C-N}$
1174m	1167m	1059f	$\nu_{C-O}$
889m	747m	896f	$\nu_{C-Cl}$

**Tableau. IV. 11 :** Bandes caractéristiques dans le spectre IR-TF d'AP, DCFNa et le complexe DCFNa-AP.

AP	DCFNa	AP-DCFNa	Assignements
-	3261m	3088m	$\nu_{N-H}$
3104m	-	-	$\nu_{O-H}$
2872f	2961f	2823f	$\nu_{C-H}$
1633m	-	1633m	$\nu_{NO_2}$
-	1574F	1565m	$\nu_{COO_s}$
1527 F	1499m	1516m	$\nu_{C=C}$
-	1403m	1494m	$\nu_{COO_{as}}$
1342F	1283m	1350m	$\nu_{C-N}$
-	1167m	1086m	$\nu_{C-O}$
-	747m	790m	$\nu_{C-Cl}$

Une preuve additionnelle de la formation du CTC 1: 1 entre le donneur et chaque accepteur, est la présence des bandes caractéristiques principales des deux réactifs dans le spectre du produit final c'est-à-dire le complexe. Après une lecture attentive des spectres infra rouge, nous avons constaté des petits déplacements dans les fréquences de vibration et des variations

dans les intensités des bandes. Ceci devrait être attribué à des changements de structure électroniques du complexe de TC formé.

En effet, les spectres IR-TF du complexe DCFNa/DDQ indique que la bande de vibration  $\nu_{C\equiv N}$  de l'accepteur libre DDQ, est déplacée vers une valeur faible de fréquence et diminuée d'intensité dans le complexe de TC. Dans le spectre du DDQ libre cette bande ( $C\equiv N$ ) apparaît à  $2254\text{ cm}^{-1}$ , tandis que dans le complexe correspondant  $\nu_{C\equiv N}$  est observé à  $2228\text{ cm}^{-1}$ . Il est clair que  $\nu_{C\equiv N}$  de DDQ est diminuée lors de la complexation. La fréquence de vibration de la double liaison  $C=C$  est observée respectivement à  $1499$ ,  $1555$  et  $1527\text{ cm}^{-1}$  dans les spectres du DCFNa, DDQ et AP libres, mais elle est déplacée dans les complexes et ses intensités sont affectées, elle est observée à  $1454\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe DCFNa/DDQ, et à  $1516\text{ cm}^{-1}$  pour le complexe DCFNa/AP. le groupe des bandes de vibration attribué à ( $C-Cl$ ), qui sont apparus respectivement à  $747$  et  $889\text{ cm}^{-1}$  dans les spectres du DCFNa et DDQ libres, alors que dans le complexe ils ont été déplacées à  $896\text{ cm}^{-1}$  avec diminutions d'intensités.

En outre, la vibration de valence du groupe NH est apparue à  $3261\text{ cm}^{-1}$  pour DCFNa libre, comparée à  $3061$  et  $3088\text{ cm}^{-1}$  pour les complexes DCFNa/DDQ et DCFNa/AP, respectivement. En plus le pic correspond à  $\nu_{OH}$  de AP libre apparaît à  $3104\text{ cm}^{-1}$ , mais il n'est pas observé dans le spectre du complexe, cela indique le transfert de proton de groupement (OH) de AP vers le N-H de DCFNa. A partir de ces résultats on peut conclure que le complexe moléculaire est formé par la migration de charge de  $n-\pi^*$  ou  $\pi-\pi^*$  de la HOMO du donneur à la LUMO de l'accepteur <sup>[35, 36]</sup>. Ce complexe est formé par la transition  $\pi-\pi^*$  qui est confirmée par la vibration de fréquence de la double liaison  $C=C$  pour les deux complexes.

**Référence bibliographique**

- [1] H.A. Benesi, J.H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71: 2703.
- [2] M.V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* 1998, 98: 1875.
- [3] Y. Inoue, T. Hakushi, Y. Liu, L.H. Tong, B.J. Shen, D.S. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115: 475.
- [4] J. Szejtli, T. Osa (Eds.), *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, vol. 3, Pergamon, Oxford, (1996).
- [5] Frisch M J, Trucks G W, Schlegel H B, Scuseria G E, Robb M A, Cheeseman J R, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson G A, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian H P, Izmaylov A F, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg J L, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery J A, Jr., Peralta J E, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd J J, Brothers E, Kudin K N, Staroverov V N, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant J C, Iyengar S S, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam J M, Klene M, Knox J E, Cross J B, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann R E, Yazyev O, Austin A J, Cammi R, Pomelli C, Ochterski J W, Martin R L, Morokuma K, Zakrzewski V G, Voth G A, Salvador P, Dannenberg J J, Dapprich S, Daniels A D, Farkas Ö, Foresman J B, Ortiz J V, Cioslowski J, and Fox D J, *Gaussian, Inc, Wallingford CT, 2009. Revision A.1. Gaussian, Inc, Wallingford CT.*
- [6] M. Ohashi, K. Kasatani, H. Shinohara, H. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112: 5824.
- [7] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B.* 1988, 37: 785.
- [8] I. Matei, A. Nicolae, M. Hillebrand, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2007, 157: 597.
- [9] F. Maseras, K. Morokuma. *J. Comput. Chem.* 1995, 16: 1170–1179.
- [10] M. Svensson, S. Humbel, R.D.J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, () *J.Phys. Chem.* 1996, 100: 19357–19363.
- [11] S. Dapprich, I. Komáromi, K.S. Byun, K. Morokuma, M.J. Frisch. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM).* 1999, 462: 1–21.
- [12] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold. *Chem. Rev.* 1988, 88: 899–926.
- [13] J. Chocholoušová, V. Špirko, P. Hobza. *Phys. Chem.* 2004, 6: 37–41.
- [14] K. Lindner, W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978, 96: 694-695.
- [15] K. Lindner, W. Saenger. *Carbohydr. Res.* 1982, 99: 103–115.
- [16] J. E. H. Koehler, W. Saenger, W. F. van Gunsteren. *Eur. Biophys. J.* 1987, 15: 211–224.
- [17] J. E. H. Koehler, W. Saenger, W. F. van Gunsteren. *Eur. Biophys. J.* 1988, 16: 153–168.

- [18] F. Melani, N. Mulinacci, A. Romani, G. Mazzi, F. F. Vincieri. *Int. J. Pharm.* 1998, 166: 145–155.
- [19] K. Braesicke, T. Steiner, W. Saenger, E. W. Knapp. *J. Mol. Graph. Model.* 2000, 18: 143–152.
- [20] F. A. Momany, J. L. Willett. *Carbohydr. Res.* 2000, 326: 210–226.
- [21] R. G. Winkler, S. Fioravanti, G. Ciccotti, C. Margheritis, M. Villa. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2000, 14: 659–667.
- [22] E. B. Starikov, K. Bräsicke, E. W. Knapp, W. Saenger. *Chem. Phys. Lett.* 2001, 336: 504–510.
- [23] L. Lawtrakul, H. Viernstein, P. Wolschann. *Int. J. Pharm.* 2003, 256: 33.
- [24] T. Steiner, G. Koellner. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116: 5122.
- [25] V. Zabel, W. Saenger, S. A. Mason. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108: 3664–3673.
- [26] S. Seridi, A. Seridi, M. Berredjem, M. Kadri. *J. Mol. Struct.* 2013, 1052: 8–16.
- [27] J.S. Holt. *J. Mol. Struct.* 2010, 96: 31–38.
- [28] S. K. Xing, C. Zhang, H. Q. Ai, Q. Zhao, Q. Zhang, D. Z. Sun. *J. Mol. Liq.* 2009, 146: 15-22.
- [29] P. Politzer, F. Abu-Awwad. *Theor. Chem. Acta.* 1998, 99: 83.
- [30] M. Karelson, V. S. Lobanov, R. Katrizky. *Chem. Rev.* 1996, 96: 1027–1044.
- [31] G. Venkatesh, T. Sivasankar, M. Karthick, N. Rajendiran. *J. Incl Phenom Macrocycl Chem.* 2013, 77: 309–318.
- [32] M. V. Rekharsky, R. N. Goldberg, F. P. Schwarz, Y. B. Tewari, P. D. Ross, Y. Y. amashoji, Y. Inoue. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117: 8830–8840.
- [33] G. Uccello-Barretta, F. Balzano, G. Sicoli, C. Fríglola, I. Aldana, A. Monge, D. Paolino, S. Guccione. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12: 447–458.
- [34] G.G. Aloisi, S. Pignataro, *J. Chem. Faraday. Trans.* 1973, 69: 534.
- [35] R.D. Kross, V.A. Fassel, *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79: 38.
- [36] M.S. Refat, *J. Mol. Struct.* 2011, 985: 380.

# *Conclusion Générale*

## *Conclusion Générale*

La première partie du travail liée à l'étude de l'interaction entre le DCF et la  $\beta$ -CD conduit à la formation d'un complexe d'inclusion de stœchiométrie 1: 1. Les constantes de stabilités ont été déterminées par la méthode de Benesi Hildebrand. Les grandeurs thermodynamiques,  $\Delta H^\circ$ ,  $\Delta S^\circ$  et  $\Delta G^\circ$  indiquent que le procédé d'encapsulation est exothermique et thermodynamiquement spontané. Le complexe à l'état solide a été synthétisé et caractérisé par IR-TF.

Cette étude expérimentale a été complétée par une modélisation moléculaire selon laquelle parmi les deux orientations possibles de l'inclusion sous vide du DCF dans la  $\beta$ -CD, l'orientation 2 est la plus favorable se fiant aux résultats obtenus par les méthodes PM3 et PM6.

Par ailleurs, il est important de noter qu'en phase gazeuse le processus de l'inclusion est principalement spontané enthalpique. Alors qu'il devient enthalpique-entropique à la fois en milieu simulé aqueux par une hypothèse admettant que seules les 7 molécules de la cavité de la CD interviennent. Ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.

Par analyse NBO et ONIOM, il s'avère que dans le complexe les liaisons hydrogène formées sont de type C–H...O avec des énergies de stabilisation inférieure à 2 kcal/mol, cela révèle que les interactions mises en jeu sont faibles.

La deuxième partie du travail est consacrée à l'étude de formation d'un complexe de transfert de charge, il s'agit de l'interaction du diclofénac sodium (DCFNa) avec deux accepteurs DDQ et l'acide picrique (AP) en solution de chloroforme.

Les résultats ont été discutés sur la base des valeurs de la constante de stabilité, du coefficient d'extinction molaire ( $\epsilon_{TC}$ ), des grandeurs thermodynamiques de la réactions ( $\Delta G^0$ ,  $\Delta H^0$ ,  $\Delta S^0$ ), de force d'oscillateur ( $f$ ), et du moment dipolaire de transition ( $\mu_{EN}$ ).

Les résultats obtenus en faveur d'une forte interaction donneur-accepteur montrent que la réaction de transfert de charge est exothermique et est thermodynamiquement spontanée.

Les complexes de TC à l'état solide entre DCFNa et les deux accepteurs ont été synthétisés et caractérisés par IR-TF qui a révélé que la présence des bandes caractéristiques du donneur et des accepteurs libres dans les produits avec des changements en nombre d'ondes ou / et modification des intensités des signaux, signifie l'existence de l'interaction entre les molécules du donneur et l'accepteur.

*Annexe*

## *Annexes*

### **Instrumentation**

#### **❖ Spectrophotométrie UV-Vis**

Les spectres d'absorption ont été enregistrés dans la gamme 400-220 nm en utilisant un spectrophotomètre Jasco UV-Vis.V530 équipé du thermostat de Jasco Ehc-477s ( $\pm 0,1^\circ\text{C}$ ) et cellules de quartz assorties 1.0 par centimètre.

#### **❖ Spectres IR-TF**

Les spectres infrarouges ont été effectués sur un spectrophotomètre Spectrum one FT-IR de type Perkin Elmer. Les spectres sont enregistrés en mode transmission dans le domaine des nombres d'onde de 400 à 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

### **I- Conditions expérimentales**

#### **II-1 Complexe d'inclusion**

- ✓ La  $\beta$ -CD utilisée est un produit commercialisé.
- ✓ La concentration des solutions de diclofénac s'étendaient entre  $10^{-3}$  à  $10^{-4}$  M.
- ✓ La concentration de la  $\beta$ -CD utilisée est de l'ordre de  $10^{-5}$  M.
- ✓ L'eau bi-distillée a été employée pour toutes les solutions.
- ✓ Les expériences ont été effectuées à température ambiante .

#### **II-2 Complexe de transfert de charge**

Les accepteurs  $\pi$ , 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) et l'acide picrique (AP), ont été utilisés sans purification préalable. Les solvants utilisés sont le méthanol et le chloroforme.

# Investigation on the inclusion of diclofenac with $\beta$ -cyclodextrin: a molecular modeling approach

Khalil Sahra · Karim Dinar · Achour Seridi · Mekki Kadri

Received: 2 May 2014 / Accepted: 12 June 2014  
© Springer Science+Business Media New York 2014

**Abstract** Host–guest interactions between  $\beta$ -cyclodextrin and diclofenac were simulated using the semi-empirical PM3, PM6, and ONIOM (B3LYP/3-21g: PM3 and B3LYP/3-21g: PM6) methods. The binding energy and the total stabilization energy ( $E^{\text{ONIOM}}$ ) were used to confirm the most favorable inclusion complex structure. Thermodynamic parameters values show that the inclusion reaction is exothermic and an enthalpy-driven process in gas phase. However, in water, the inclusion is an enthalpy–entropy-driven process, in accord with previous experimental results. The NBO analysis demonstrates that the hydrogen bonds interactions are of type C–H...O with stabilization energies smaller than 2 kcal/mol, indicating that the host–guest interactions are weak.

**Keywords** Diclofenac ·  $\beta$ -Cyclodextrin · PM3 · PM6 · Semi-empirical methods · ONIOM · NBO

## Introduction

An inclusion complexation with cyclodextrins is an interesting and extensively used one in the techniques for solubility/dissolution enhancement of poorly water-soluble drugs [1, 2]. Cyclodextrins (CDs) are cyclic torus-shaped oligosaccharides able to entrap a guest molecule spatially in their central hydrophobic cavity without any covalent interactions [3, 4]. The outer surface of CDs is sufficiently hydrophilic to act them as potential solubilizing agents [5]. The inclusion complexation of drug molecules with CDs

usually results in favorable changes in the physicochemical properties of the drug, such as solubility, dissolution rate, stability, and bioavailability [6, 7], rendering them more suitable for oral drug delivery.

The diclofenac (DCF) is a nonsteroidal anti-inflammatory drug usually used for the treatment of acute or chronic conditions where pain and inflammation are present. It can also help to relieve symptoms of arthritis, such as inflammation, swelling, stiffness, and joint pain [8]. However, its limited water solubility engenders problems in its oral bioavailability, and it is a drawback in terms of its formulation in controlled release devices. One of the possible strategies for enhancing the drug's solubility was the complexation of the drug with cyclodextrin.

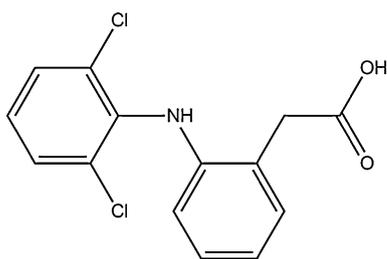
Thus, the encapsulation of DCF with  $\beta$ -CD has been a subject of several experimental [9–12] and theoretical [13–15] studies. However, from these studies, it was observed that the resulting complex is subjected to a great controversy with respect to its insertion. Some authors [16–18] have suggested the inclusion of the dichlorophenyl ring, whereas others [9, 13, 14, 19] are in favor of the phenylacetate moiety.

This work is then focused on the elucidation of the interactions between DCF and  $\beta$ -CD. We report here the use of the PM3 and PM6 methods, the quantum hybrid ONIOM (B3LYP/3-21g: PM3) and (B3LYP/3-21g: PM6) method, and NBO analysis, in order to gain further insights into the non-covalent interaction in this system. To the best of our knowledge, there is no report to date concerning the theoretical study of this interaction using these methods.

## Computational method and definition of energy

The starting geometries of diclofenac (DCF) (Fig. 1) were constructed with the help of Chem 3D Ultra (version 10,

K. Sahra · K. Dinar · A. Seridi · M. Kadri (✉)  
Laboratoire de Chimie Physique, Université 8 Mai 1945,  
BP401, 24000 Guelma, Algeria  
e-mail: mekkadri@gmail.com



**Fig. 1** Chemical structure of diclofenac

Cambridge soft com.) and were fully optimized with the PM6 method before inclusion into the cyclodextrin cavity using Gaussian 09W version 7.0 quantum mechanical package [20].

The  $\beta$ -CD structure was obtained from the crystallographic parameters provided from the Cambridge structural database (CSD). The optimization of the host molecule was performed using PM3 level of the theory without imposing any restrictions (Fig. 2).

The coordinate system used to define the inclusion process of DCF with  $\beta$ -CD is based on placing the glycosidic oxygen atoms of the cyclodextrin onto the YZ plane, and their center of mass was defined as the origin of the coordination system. We take into account two possible orientations: (1) dichlorophenyl ring oriented to the center of CD cavity, namely A orientation and (2) phenylacetate moiety oriented to the center of CD cavity, namely B orientation.

The docking was emulated by keeping  $\beta$ -CD at a fixed position (center) and approaching the guest along the X-axis from +8 to -8 at 1 Å intervals by steps Fig. 3. In order to search an even more stable orientation of the complex, each orientation complex was calculated for all of the structures obtained around the X-axis, at 20° intervals from -180° to 180°. The most stable geometry DCF/ $\beta$ -CD complex obtained by PM3 method optimization was

further optimized by a hybrid ONIOM calculation. The high layer, DCF, was treated by B3LYP/3-21g level of DFT, as the low layer,  $\beta$ -CD, was treated by PM3 and PM6 methods.

Finally, NBO analysis for the most stable DCF/ $\beta$ -CD complex optimized by ONIOM (B3LYP/3-21g: PM3) method was carried out at B3LYP/3-21g level to obtain the information about the intramolecular and intermolecular hydrogen bonding, between DCF and  $\beta$ -CD.

In order to investigate the binding energy (BE) and deformation energy (DEF) upon complexation between the DCF and  $\beta$ -CD, calculations for the minimum energy structures are defined in Eqs. (1) and (2), respectively [21]:

$$E_{\text{bind}} = E(\text{complex})^{\text{opt}} - [E(\text{host})^{\text{opt}} + E(\text{guest})^{\text{opt}}] \quad (1)$$

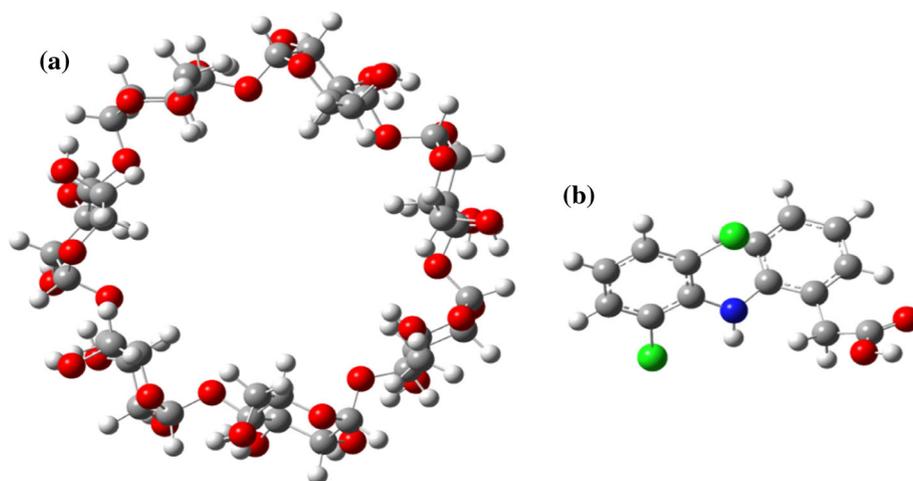
$$E_{\text{def}}(\text{host or guest}) = E(\text{host or guest})_{\text{sp}}^{\text{opt}} - E(\text{host or guest})^{\text{opt}} \quad (2)$$

where  $E(\text{host} - \text{guest})^{\text{opt}}$ ,  $E(\text{host})^{\text{opt}}$  and  $E(\text{guest})^{\text{opt}}$  represent the total optimized energy of the complex, the free host, and the free guest, respectively.  $E(\text{host or guest})_{\text{sp}}^{\text{opt}}$  represents the single point energy of the species in the optimized complex.

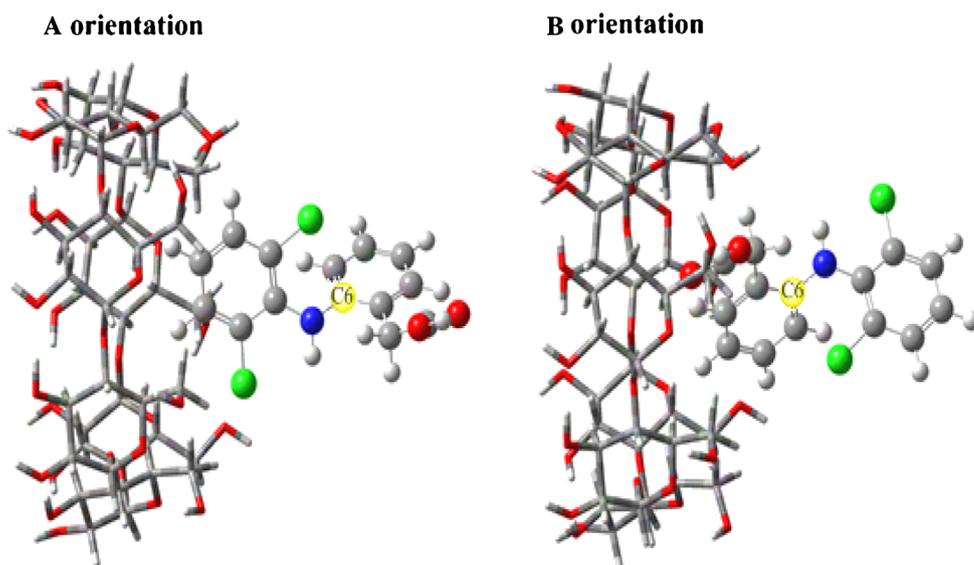
The thermodynamic analysis was performed in vacuum. The solvent effects on the conformational equilibrium have been investigated using water ( $\epsilon = 78.39$ ) as a solvent with PM3 method.

In the two-layered ONIOM method, according the terminology of Morokuma [22–24], the molecular system is divided into an inner and an outer layer. The inner layer consists of the most critical elements of system calculated at a higher level of theory, and the rest of the system comprises the outer layer calculated at a lower level of theory, which yield a consistent energy expression with similar accuracy to a higher-level calculation in the full system [21]. The full system is called “real” treated with a

**Fig. 2** a Structure of  $\beta$ -CD optimized with PM3 method. b Structure of diclofenac optimized with PM6 method



**Fig. 3** Docking procedure DCF into  $\beta$ -CD reference atom is (C6) (Color figure online)



lower level of theory; the inner layer is termed “model” treated with both the lower and the higher levels of theory. The total stabilization energy ( $E^{\text{ONIOM}}$ ) is expressed as:

$$E^{\text{ONIOM}} = E(\text{high, model}) + E(\text{low, real}) - E(\text{low, model}) \quad (3)$$

where  $E(\text{high, model})$  is the energy of the inner layer at a higher level,  $E(\text{low, real})$  is the energy of the full system at the lower level, and  $E(\text{low, model})$  is the energy of the outer layer at the lower level.

In the NBO analysis, the electronic wave functions are interpreted in terms of a set of occupied Lewis orbitals and a set of non-Lewis localized orbitals. The electronic delocalization interaction can be quantitatively described using the stabilization energy ( $E^{(2)}$ ), which is estimated by second-order perturbation theory. This stabilization energy can be expressed as Eq. (4) [25, 26]:

$$E^{(2)} = -n_{\sigma} \frac{\langle \sigma | F | \sigma \rangle}{\varepsilon_{\sigma^*} - \varepsilon_{\sigma}} = -n_{\sigma} \frac{F_{ij}^2}{\Delta E} = -n_{\sigma} \frac{F_{ij}^2}{E_j - E_i} \quad (4)$$

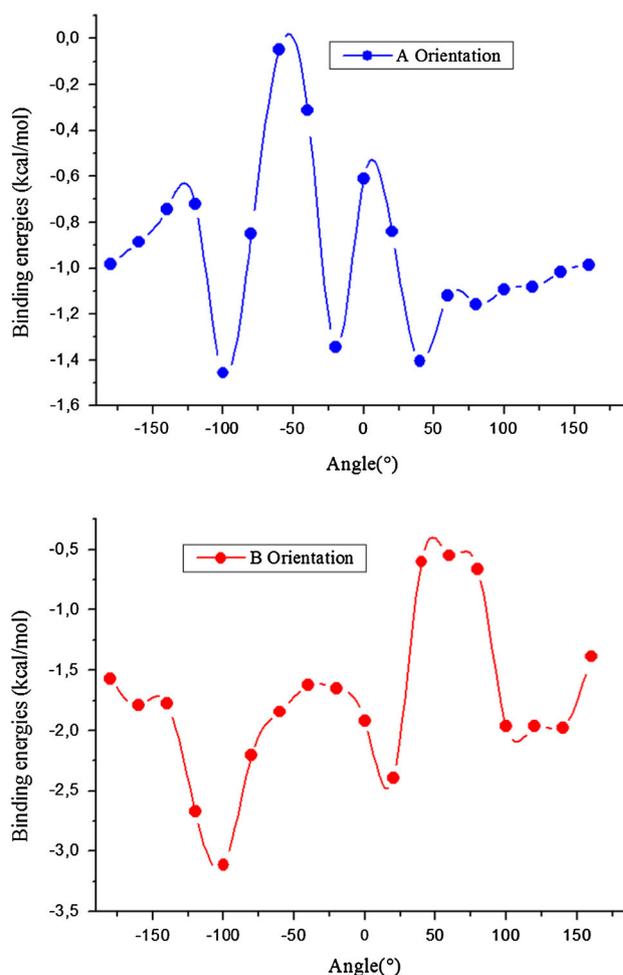
where  $\langle \sigma | F | \sigma \rangle$  or  $F_{ij}^2$  is the Fock matrix element between the  $i$  and  $j$  NBO orbitals,  $F_{ij}$  denotes the off-diagonal NBO Fock matrix element.

$\varepsilon_{\sigma^*}$  and  $\varepsilon_{\sigma}$  denote the energies of  $\sigma$  and  $\sigma^*$  NBO orbitals,  $n_{\sigma}$  is the population of the donor  $\sigma$  orbital.  $E_i$  and  $E_j$  denote diagonal elements (orbital energies).

## Result and discussion

### Simulation of the inclusion process

PM3 method was adopted to search the structures DCF/ $\beta$ -CD complexes with the lowest binding energy. As expected, the binding energies of the inclusion complexation of



**Fig. 4** Binding energies of the inclusion complexation of DCF into  $\beta$ -CD for both orientations

DCF into  $\beta$ -CD cavity were changed in the different docking orientation (A or B) and the different insertion positions (X) (Fig. 4).

**Table 1** Energies and thermodynamic characteristics of complex by PM3 and PM6 methods

Energies (kcal/mol)	A orientation	B orientation
PM6 calculation		
$E_{\text{Bind}}$	-6.90	-18.60
(B3LYP/3-21g: PM3)		
$E_{\text{Bind}}$	-1,041,353.20	-1,041,354.86
(B3LYP/3-21g: PM6)		
$E_{\text{Bind}}$	-1,041,400.35	-1,041,401.28
PM3 calculation		
$E_{\text{Bind}}$	-1.45	-3.10
In vacuum		
$\Delta G^\circ$	-0.33	-1.48
$\Delta H^\circ$	-10.77	-16.43
$\Delta S^\circ$ (cal/mol K)	-37	-50
In water seven water molecules		
$\Delta G^\circ$	-7.83	-11.11
$\Delta H^\circ$	-4.56	-7.37
$\Delta S^\circ$ (cal/mol K)	-65.25	-99.17

The more negative binding energy is the more thermodynamically favorable in the inclusion complexation. From Table 1, it can be seen that the binding energies of the A orientation and B orientation (Fig. 4) are (-1.45/-3.10) kcal/mol and (-6.90/-18.60) kcal/mol, by PM3 and PM6 methods, respectively. It was evidenced that the inclusion process is energetically favorable. The difference of binding energies ( $\Delta(E_{\text{bind}})$ ) for the most stable complex of the two orientations is 1.65 and 11.7 kcal/mol, by PM3 and PM6 methods, respectively, indicating that the B orientation is more stable than A orientation.

Thermodynamic parameters involved in the formation of the inclusion complex

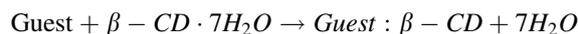
The thermodynamic parameters such as enthalpy change ( $\Delta H$ ), entropy change ( $\Delta S$ ), and Gibbs free energy change ( $\Delta G$ ) of the complexation reaction were studied at 1 atm and 298.15 K. We noticed that in vacuum by the PM3 method predict that complexation reaction of DCF with  $\beta$ -CD are exothermic justified by the negative enthalpies changes ( $\Delta H$ ), suggesting that these inclusion processes are enthalpy driven in nature. Furthermore, the enthalpy change of B orientation is more negative ( $\Delta H = -16.43$  kcal/mol) than A orientation ( $\Delta H = -10.77$  kcal/mol), indicating that B orientation is the most thermodynamically favorable. Negative values for the standard Gibbs energy changes  $\Delta G$  indicate that inclusion reactions were spontaneous in vacuum (Table 1).

However, since the inclusion reaction happened in aqueous solution, the influence of water molecules on the

inclusion process should be very important, and the effect of  $H_2O$  molecules mainly concentrates on  $\Delta S$  by our calculation. Because of the limitation of our computer, it can hardly calculate at high level the interaction of  $\beta$ -CD systems in aqueous solution. Fortunately, we can get an idea on the solvation effect if we take into account the originally included or interacting water molecules inside the free cyclodextrin cavity. It is well known from experimental [27, 28] and theoretical studies [29–36] that there are approximately seven water molecules encapsulated in the cavity of  $\beta$ -CD even though the cavity is big to accommodate up to 11 of them [37, 38].

This reasonable model built to calculate  $\Delta S$  of the inclusion complex in aqueous solution [39, 40] is based on the following assumption: The effect of  $H_2O$  molecules on the entropy change of the DCF/ $\beta$ -CD system is mainly determined by the  $H_2O$  molecules in the cavity of  $\beta$ -CD, and the effect of  $H_2O$  out of the cavity is less important and thus can be negligible [41].

The seven water molecules were placed in the cavity according to the literature [36] as (W1–W7) and were distributed over eight positions by forming hydrogen bonds with glycosidic oxygen atoms, oxygen atoms of the secondary, and the primary hydroxyl groups as following: ( $O_{72}$ -W1- $O_{65}$ ), (W2- $O_{75}$ ), ( $O_{61}$ -W3- $O_{75}$ ), (W4- $O_{57}$ ), (W5- $O_{45}$ ), ( $O_{46}$ -W6- $O_{78}$ ), and ( $O_{58}$ -W7- $O_{66}$ ). Therefore, the thermodynamic quantity values for the hydrated complex were calculated according to:



So, the entropy changes in aqueous solution become -65.25 and -99.17 cal/K mol for orientation A and B, respectively. This indicates that the formation of the complex becomes an entropy co-driven process in aqueous solution (Table 1). Furthermore, in aqueous solution, we observed that the enthalpy change values increase and the Gibbs free energy remained negative in both orientations, which indicates that the complexation in aqueous solution is endothermic and spontaneous.

#### HOMO–LUMO parameters

In simple molecular orbital theory approaches, the HOMO energy ( $E_{\text{HOMO}}$ ) is related to the IP by Koopmann's theorem and the LUMO energy ( $E_{\text{LUMO}}$ ) as electron affinity (EA) [42] is used for calculating the electronic chemical potential ( $\mu$ ), which is half the sum of energies of the HOMO and LUMO:

$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2 \quad (5)$$

The gap energy (G) is the difference between the HOMO and LUMO; the hardness ( $\eta$ ) is half of the energy gap between LUMO and HOMO.

**Table 2** HOMO–LUMO calculations for diclofenac,  $\beta$ -CD, and DCF:  $\beta$ -CD complex calculated by PM3 and PM6 calculations

Properties	DCF	$\beta$ -CD	A orientation	B orientation
PM3 calculation				
$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	−8.564	−10.792	−8.488	−8.637
$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	−0.307	1.644	−0.234	−0.377
$E_{\text{HOMO}}$ (eV) − $E_{\text{LUMO}}$ (eV)	−8.256	−21.436	−8.253	−8.260
$\mu$	−4.435	−4.574	−4.361	−4.507
$\eta$	4.128	6.218	4.127	4.130
$\omega$	2.382	1.682	2.304	2.460
PM6 calculation				
$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	−8.712	−10.500	−8.086	−8.468
$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	−0.538	0.226	−0.597	−0.365
$E_{\text{HOMO}}$ (eV) − $E_{\text{LUMO}}$ (eV)	−8.174	−10.727	−8.086	−8.468
$\mu$	−4.625	−5.136	−9.282	−9.199
$\eta$	4.087	5.363	8.086	8.468
$\omega$	2.617	2.459	5.327	5.00

$$\text{Gap} = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}} \quad (6)$$

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})/2 \quad (7)$$

The electrophilicity( $\omega$ )of the drug molecules and their complexes is calculated using the following equation.

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (8)$$

From the Table 2, it can be observed that the stabilities of the DFC complex with  $\beta$ -CD are almost same. The chemical potential of the inclusion complex is negative, which indicate that the inclusion process is spontaneous. However, B orientation is more negative than A orientation, suggesting this complexation process is more spontaneous than other orientation.

The ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ )gap is an important scale of stability [43], and chemicals with large ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ )values tend to have higher stability. So, we investigated the electronic structure of this complex using the PM3 and PM6 methods. The HOMO and LUMO energies of this drug and their inclusion complex are shown in Table 2, which exposed the energy gap and the chemical activity of the molecules. The LUMO as an electron acceptor represents the ability to obtain an electron, and HOMO represents the ability to donate electron [44]. Moreover, a lower HOMO–LUMO energy gap explained the eventual stability of the complex, i.e., isolated molecule had lower stability than complex molecule.

The HOMO–LUMO of the B orientation was slightly higher than A orientation. The energy gap between HOMO and LUMO of each orientation suggested that there will be

a significant change in the electronic structures of this guest molecule while molecular recognition and binding. The HOMO–LUMO gap for B orientation was more negative, which advocates that this orientation is more stable than other orientation. Furthermore, the large values of electrophilicity  $\omega$  are the characteristics of the most electrophilic systems. We can say from results shown in Table 2, that the B orientation is more stable than A orientation.

The structure parameters of inclusion complexes

The conformations of DCF were significantly altered during complexation. So DCF molecule adopts a specific conformation during inclusion to form the most stable inclusion complex; the main geometrical change of guest was obtained by using PM3 and PM6 methods shown in Table 3. The distance between C10 and C15 atom could be used to denote the size of DCF, as the dihedral angles of C5–C6–N11–C12 and C6–N11–C12–C13, and angles of C12–N11–C6, C13–C12–N11, and N11–C6–C5 in DCF molecule could be used to describe molecular shape of DCF. These primary configuration parameters of DCF after interacting with  $\beta$ -CD are listed in Table 3.

It can be found that these configuration parameters of DCF molecules have changed obviously after interacting with  $\beta$ -CD (Fig. 5). It is demonstrated that the conformational flexibility is a feature of DCF and  $\beta$ -CD molecules. Based on the views of Rekharsky et al. [45], the flexibility of DCF and  $\beta$ -CD can favor interaction because they can modify their conformations to ensure a better inclusion and enhance the complexation entropy.

ONIOM calculations and natural bond orbital (NBO) analysis

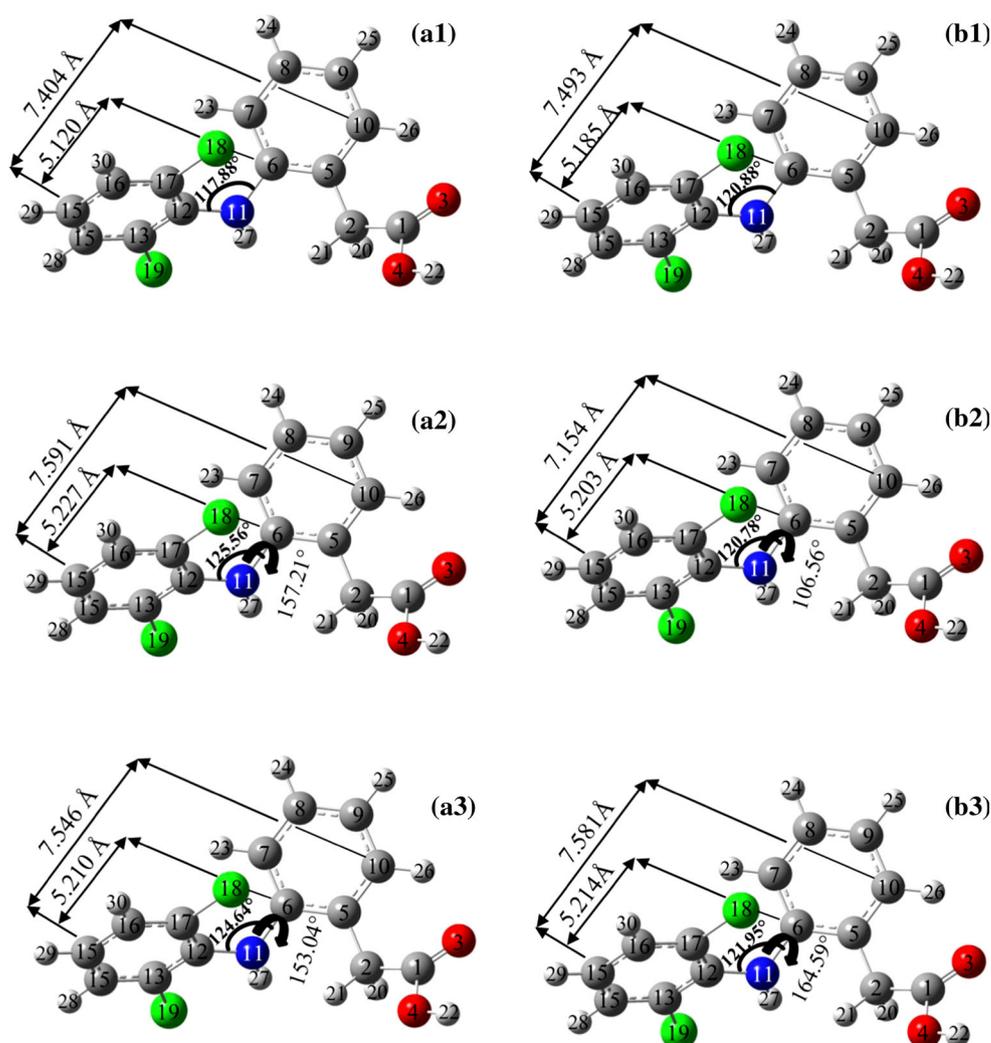
In order to obtain more accurate geometries of DCF/ $\beta$ -CD complex, the hybrid ONIOM method was adopted to further optimize the geometry of the most stable DCF/ $\beta$ -CD complex obtained by PM3 and PM6 methods. The inner layer (DCF) and outer layer ( $\beta$ -CD) were treated by B3LYP/3-21g level of DFT theory and PM3 and PM6 methods, respectively. The total stabilization energies ( $E^{\text{ONIOM}}$ ) of the A orientation and B orientation calculated by ONIOM (B3LYP/3-21g: PM3 and B3LYP/3-21g: PM6) methods are (−1,041,353.20, −1,041,354.86 kcal/mol) and (−1,041,400.35, −1,041,401.28 kcal/mol), respectively. The ONIOM results follow the same trend as the results of PM3 and PM6 optimizations, further indicating that the B orientation is more stable than A orientation.

In NBO analysis, the delocalization of electron density between occupied Lewis-type NBO orbitals and formally unoccupied non-Lewis NBO orbitals corresponds to a stabilizing donor–acceptor interaction. In other words, the

**Table 3** The configuration parameters of DCF conformation before and after interacting with  $\beta$ -CD, calculated by PM3 and PM6 methods

	Free DCF		A orientation		B orientation	
	PM3	PM6	PM3	PM6	PM3	PM6
Distance between atoms (Å)						
C10–C15	7.404	7.493	7.591	7.154	7.546	7.581
C6–C12	2.477	2.489	2.506	2.493	2.499	2.501
C7–C12	2.937	2.974	3.002	3.247	2.994	2.955
C6–C15	5.120	5.185	5.227	5.203	5.210	5.214
Angle (°)						
C12–N11–C6	117.888	120.881	125.566	120.789	124.643	121.959
C13–C12–N11	121.837	121.578	121.325	123.681	121.558	121.884
N11–C6–C5	120.281	118.149	118.667	119.057	118.921	117.631
Dihedral angle (°)						
C5–C6–N11–C12	−146.766	150.187	157.210	106.561	153.043	164.599
C6–N11–C12–C17	−90.661	−47.586	−50.674	−31.933	−51.433	−52.870
C7–C6–N11–C12	37.483	−31.049	−24.840	−75.748	−28.182	−15.458
C6–N11–C12–C13	93.562	138.486	132.439	154.411	131.611	133.724

**Fig. 5** Geometrical structures of the DCF before and after interacting with  $\beta$ -CD. **a1** Corresponds to free DCF (PM3). **a2** DCF after interacting A orientation (PM3). **a3** DCF after interacting B orientation (PM3). **b1** Corresponds to free DCF (PM6). **b2** DCF after interacting A orientation (PM6). **b3** DCF after interacting B orientation (PM6)



information about a stabilizing donor–acceptor interaction in both filled and virtual orbital obtained by the NBO analysis could help the analysis of intra- and intermolecular interactions. In NBO analysis, a stabilization energy ( $E^{(2)}$ ) is used to characterize the interaction between occupied Lewis-type NBO orbitals and formally unoccupied non-Lewis NBO orbitals, which reflects the delocalization trend of electrons from the bonding (BD) or non-bonding orbitals (LP) to the antibonding orbitals (BD\*) [25]. Therefore, the stabilization energy ( $E^{(2)}$ ) is also usually used to characterize the hydrogen bond interaction between a lone pair [LP(Y)] of an atom Y and an antibonding orbital [BD\*(X–H)]. It is suggested, in general, that the  $E^{(2)}$  value is larger than 2 kcal/mol for strong H-bond interaction and from 2 to 0.5 kcal/mol for weak H-bond interaction [46].

NBO analysis was carried out to estimate the delocalization of electron density between occupied Lewis-type NBO orbitals and formally unoccupied non-Lewis NBO orbitals. The stabilization energies ( $E^{(2)}$ ) associated with the primary interaction between a lone pair [LP(Y)] of an atom O or bonding orbital [BD(X–H)] and an antibonding orbital [BD\*(X–H)] are listed in Table 4, which quantify the extent of intramolecular and intermolecular hydrogen bonding for the two orientations obtained by ONIOM method. It can be seen from Table 4 that the  $E^{(2)}$  values of C–H...O hydrogen bond interactions between DCF and  $\beta$ -CD in both orientations are smaller than 2 kcal/mol, suggesting that there is one weak hydrogen bond and three very weak H-bonds in B orientation DCF/ $\beta$ -CD complex, as there are merely eight very weak hydrogen bonds in A orientation DCF/ $\beta$ -CD complex. Here, the H...O distances and angles at H atom in these hydrogen bonds (C–H...O) range from 2.590 to 3.157 Å and from 127.657° to 159.500°, respectively, which just fall in the reported data (<3.2 Å and >90°) [47]. However, it can be observed from Table 4 that there are three very weak intermolecular electron donor–acceptor orbital interactions corresponding to the C–H and O–H (in  $\beta$ -CD)...O151 (in DCF) contact in B orientation DCF/ $\beta$ -CD complex and two stronger intramolecular donor–acceptor orbital interaction corresponding to the C157–H173...O150 (in DCF) contact in A orientation DCF/ $\beta$ -CD complex, as there are also two stronger intramolecular donor–acceptor orbital interaction corresponding to the C157–H173...O150 (in DCF) contact in B orientation DCF/ $\beta$ -CD complex. The  $E^{(2)}$  values of intramolecular electron donor–acceptor orbital interactions for (DCF) contact in A and B orientations DCF/ $\beta$ -CD complexes are much greater than that of all intermolecular electron donor–acceptor orbital interactions, which indicating that the OH moiety of (DCF) in (A/B orientations)-DCF/ $\beta$ -CD complexes mainly forms stronger intramolecular hydrogen bond (Fig. 6).

Additionally, it was interestingly found that although the hydrogen bond interaction in (B orientation)-DCF/ $\beta$ -CD is

**Table 4** The partial electron donor orbitals, electron acceptor orbitals and the corresponding  $E^{(2)}$  energies, distances and angles for DCF/ $\beta$ -CD complexes optimized by ONIOM method

Electron		D (Å)	Angle (°)	$E^{(2)}$ (kcal/mol)
Donor	Acceptor			
<i>A orientation</i>				
Within DCF				
LP(1) O150	BD*(1) C157–H173	2.119	126.002	2.87
LP(2) O150	BD*(1) C157–H173	2.119	126.002	3.36
From DCF to $\beta$ -CD				
LP(1) O150	BD*(1) C27–H107	2.928	159.500	0.08
LP(2) O150	BD*(1) C27–H107	2.928	159.500	0.06
LP(1) O151	BD*(1) C21–H100	2.670	136.596	0.22
LP(2) O151	BD*(1) C21–H100	2.670	136.596	0.11
BD(1) C156–H172	BD*(1) C39–H121			2.98
BD(1) O151–H169	BD*(1) C21–H100			1.65
From $\beta$ -CD to DCF				
LP(1) O59	BD*(1) O151–H169	2.817	128.374	0.31
LP(2) O59	BD*(1) O151–H169	2.817	128.374	0.13
LP(1) O45	BD*(1) C156–H172	3.157	152.500	0.07
LP(2) O44	BD*(1) C155–H171	2.827	127.657	0.36
BD(1) C21–H100	BD*(1) O151–H169			3.43
BD(1) C39–H121	BD*(1) C156–H172			2.25
<i>B orientation</i>				
Within DCF				
LP(1) O150	BD*(1) C157–H173	2.127	125.735	2.77
LP(2) O150	BD*(1) C157–H173	2.127	125.735	3.28
From DCF to $\beta$ -CD				
LP(1) O151	BD*(1) C30–H110	2.703	142.585	0.18
LP(1) O151	BD*(1) O63–H137	2.590	143.958	0.73
LP(2) O151	BD*(1) C23–H102	3.018	144.635	0.18
LP(2) O151	BD*(1) O63–H137	2.590	143.958	0.15
BD(1) O151–H169	BD*(1) C30–H110			1.84
BD(1) C156–H172	BD*(1) O47–H128			0.17
From $\beta$ -CD to DCF				
BD(1) C18–H97	BD*(1) C149–H167			3.40
BD(1) C23–H102	BD*(1) O51–H169			0.11
BD(1) C30–H110	BD*(1) O151–H169			4.08
BD(1) C42–H125	BD*(1) C156–H172			2.34

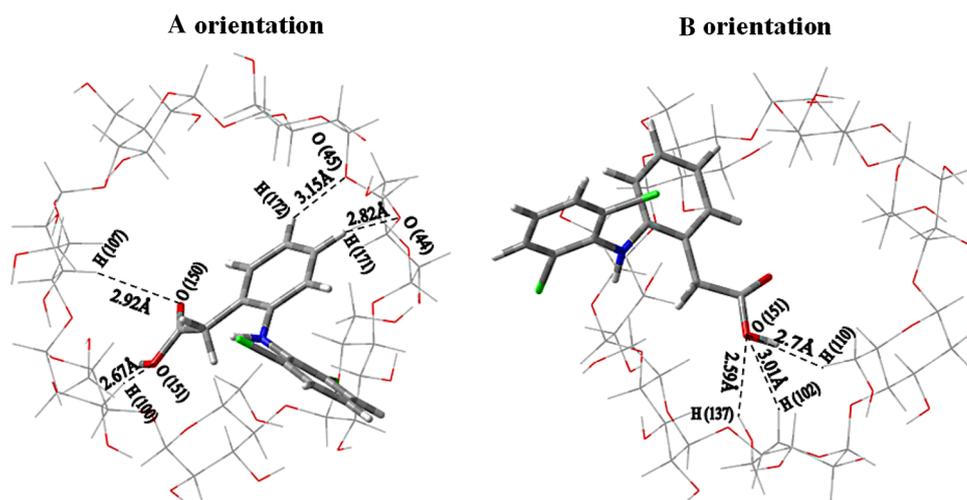
BD denotes  $\sigma$  bonding orbital, BD\*denotes  $\sigma^*$  antibonding orbital, LP denotes valence lone pair. For BD and BD\*, (1) denotes  $\sigma$  orbital, (2) denotes  $\pi$  orbital. For LP, (1) and (2) denote the first and the second lone pair electron, respectively.  $E^{(2)}$  denotes the stabilization energy

stronger than that in (A orientation)-DCF/ $\beta$ -CD, the geometry of (B orientation)-DCF/ $\beta$ -CD is more stable than (A orientation)-DCF/ $\beta$ -CD complex because the phenylacetate moiety tightly inserts into the cavity of  $\beta$ -CD.

## Conclusion

The geometries of DCF/ $\beta$ -CD complex were characterized theoretically using PM3, PM6, ONIOM methods, and NBD analysis.

**Fig. 6** The intermolecular hydrogen bond between  $\beta$ -CD and DCF



The results showed that B orientation of DCF/ $\beta$ -CD complex is energetically favorable.

When the phenylacetate moiety is included inside the hydrophobic cavity of  $\beta$ -CD, then the B orientation is the most stable explained by the binding energy and stabilization energy  $E^{\text{ONIOM}}$ . The thermodynamic parameters were calculated in vacuum and in water. The results obtained indicate that the inclusion complexation is an enthalpy-driven process in vacuum and enthalpy–entropy co-driven in water. Finally, it can be deduced from the results obtained by NBO analysis that the main driving forces of DCF/ $\beta$ -CD are weak hydrogen bonding.

## References

- Ficarra R, Ficarra P, Di Bella MR, Raneri D, Tommasini S, Calabro ML, Villar A, Coppolino S (2000) *J Pharm Biomed Anal* 23:231–236
- Shah M, Sancheti P, Vyas V, Karekar P, Pore Y (2010) *Drug Discov Ther* 4(2):70–76
- Fernandes CM, Carvalho RA, Pereira da Costa S, Veiga FJB (2003) *Eur J Pharm Sci* 18:285–296
- Stella VJ, Rajewski RA (1997) *Pharm Res* 14:556–567
- Loftsson T, Hreinsdottir D, Masson M (2005) *Int J Pharm* 302:18–28
- Aleem O, Kuchekar B, Pore Y, Late S (2008) *J Pharm Biomed Anal* 47:535–540
- Doiphode D, Gaikwad S, Pore Y, Kuchekar B, Late S (2008) *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 62(1–2):43–50
- Quintino MSM, Araki K, Toma HE, Angnes L (2006) *Talanta* 68:1281–1286
- Astilean S, Ionescu C, Cristea G, Farcas S, Bratu I, Vitoc R (1997) *Biospectroscopy* 3:233–239
- Iliescu T, Baia M, Miclăuș V (2004) *Eur J Pharm Sci* 22:487–495
- Bratu I, Astilean S, Ionescu Corina, Iluvenne JP, Legrand P (1998) *Spectrochim Acta Part A* 54:191–196
- Vieira ACF, Serra AC, Carvalho RA, Gonsalves A, Figueiras A, Veiga FJ, Basit AW, Rocha Gonsalves AM (2013) *Carbohydr Polym* 93:512–517
- Abdoh AA, Zughul MB, Eric J, Davies D, Badwan A (2001) *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 57:503–510
- Morari C, Bogdan D, Rom Bogdan M (2005) *J Phys* 50:995–1002
- Bogdan D, Morari C (2007) *Phys Lett A* 366:454–459
- Whittaker D, Penkler L, Glintenkamp L, Van Outhoorn M, Wessels P (1996) *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 25:177
- Pose-Vilarnovo B, Santana-Penin L, Echezarreta-Lopez M, Perez-Marcos MB, Vila-Lato JL, Labandeira Torres (1999) *S T P Pharm Sci* 9:231–236
- Mucci A, Schenetti L, Vandelli M, Ruozi B, Forni F (1999) *J Chem Res* J422:1761–1795
- Arancibia JA, Escandar GM (1999) *Analyst* 124:1833–1838
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA, Jr Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels A D, Farkas Ö, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2009) *Gaussian 09*, Revision A.1. Gaussian, Inc, Wallingford CT
- Nagaraju M, Sastry GN (2009) *J Phys Chem A* 113:9533–9542
- Maseras F, Morokuma K (1995) *J Comput Chem* 16:1170–1179
- Svensson M, Humbel S, Froese RDJ, Matsubara T, Sieber S, Morokuma K (1996) *J Phys Chem* 100:19357–19363
- Dapprich S, Komáromi I, Byun KS, Morokuma K, Frisch MJ (1999) *J Mol Struct (THEOCHEM)* 462:1–21
- Reed AE, Curtiss LA, Weinhold F (1988) *Chem Rev* 88:899–926
- Chocholoušová J, Špirko V, Hobza P (2004) *Phys Chem Chem Phys* 6:37–41
- Lindner K, Saenger W (1978) *Angew Chem Int Ed Engl* 96:694–695
- Lindner K, Saenger W (1982) *Carbohydr Res* 99:103–115
- Koehler JEH, Saenger W, van Gunsteren WF (1987) *Eur Biophys J* 15:211–224
- Koehler JEH, Saenger W, van Gunsteren WF (1988) *Eur Biophys J* 16:153–168
- Melani F, Mulinacci N, Romani A, Mazzi G, Vincieri FF (1998) *Int J Pharm* 166:145–155

32. Braesicke K, Steiner T, Saenger W, Knapp EW (2000) *J Mol Graph Model* 18:143–152
33. Momany FA, Willett JL (2000) *Carbohydr Res* 326:210–226
34. Winkler RG, Fioravanti S, Ciccotti G, Margheritis C, Villa M (2000) *J Comput Aided Mol Des* 14:659–667
35. Starikov EB, Bräsicke K, Knapp EW, Saenger W (2001) *Chem Phys Lett* 336:504–510
36. Lawtrakul L, Viernstein H, Wolschann P (2003) *Int J Pharm* 256:33
37. Steiner T, Koellner G (1994) *J Am Chem Soc* 116:5122
38. Zabel V, Saenger W, Mason SA (1986) *J Am Chem Soc* 108:3664–3673
39. Seridi S, Seridi A, Berredjem M, Kadri M (2013) *J Mol Struct* 1052:8–16
40. Holt JS (2010) *J Mol Struct* 96:31–38
41. Xing SK, Zhang C, Ai HQ, Zhao Q, Zhang Q, Sun DZ (2009) *J Mol Liq* 146:15–22
42. Politzer P, Abu-Awwad F (1998) *Theor Chem Acta* 99:83
43. Karelson M, Lobanov VS, Katrizky R (1996) *Chem Rev* 96:1027–1044
44. Venkatesh G, Sivasankar T, Karthick M, Rajendiran N (2013) *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 77:309–318
45. Rekharsky MV, Goldberg RN, Schwarz FP, Tewari YB, Ross PD, amashoji YY, Inoue Y (1995) *J Am Chem Soc* 117:8830–8840
46. Uccello-Barretta G, Balzano F, Sicoli G, Friglola C, Aldana I, Monge A, Paolino D, Guccione S (2004) *Bioorg Med Chem* 12:447–458
47. Leung MK (2004) *Chemistry* 62:43–58 (the Chinese Chem. Soc., Taipei)