

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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



Thèse de Doctorat

Présentée à l'université 08 mai 1945 Guelma

Faculté des Mathématiques et de L'informatique et des Sciences de la Matière

Département de Sciences de la Matière

Spécialité : **Chimie**

Présenté par : **BOUHADIBA Abdelaziz**

**Etude par investigation théorique basée sur les calculs PM3MM et
ONIOM2 des complexes de la β -cyclodextrine avec la diphenylamine**

Soutenu le : 24 / 04 / 2014 devant le jury :

Président:	D. Khatmi	Professeur	Université 08 Mai 45, Guelma
Directeur de thèse:	L. Nouar	Professeur	Université 08 Mai 45, Guelma
Examineurs :	F.Madi	MCA	Université 08 Mai 45, Guelma
	L.Belkhiri	Professeur	Université Constantine 1
	M.Medjram	Professeur	Université 20 août 1955, Skikda
	A .Gheid	Professeur	Université Mohamed Chérif Messaadia, Souk-Ahras

Année 2014

A mes parents, je les remercie avec affection pour leurs sacrifices, leurs encouragements et pour le soutien moral qu'ils m'ont toujours apporté ; sans eux je ne serai jamais arrivé jusque là.

A ma femme et ma fille Roua

A mes frères et mes sœurs

A ma grande mère

A mes amis

A toutes la famille

A tous ceux que j'aime et m'aiment

Je dédie Ce Modeste Travail

Remerciements

Je voudrais tout d'abord, exprimer ma reconnaissance envers madame le professeur **L.Nouar**, directrice de cette thèse pour la cofinance qu'elle m'a accordé en me proposant ce travail. Je la remercie pour sa disponibilité, sa patience, sa gentillesse et pour tout ce qu'elle m'a apporté durant ces années.

Je présente mes sincères remerciements à monsieur le professeur **D. Khatmi, directeur du laboratoire de chimie computationnelle et nanostructure** à l'université de Guelma, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury.

Mes vifs remerciements vont également à Messieurs, **BELKHERI Lotfi**, professeur à l'université Mentouri Constantine, **M.Medjram**, Professeur à l'Université 20 août 1955, Skikda, **A .Gheid**, Professeur à l'Université Mohamed Chérif Messaadia, Souk-Ahras et Mme. **F.Madi** Docteur à l'université à l'université du 08Mai 45 de Guelma pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'être les rapporteurs scientifiques de cette thèse.

Je remercie également Docteur S. Haiahem Docteur à l'Université Mohamed Chérif Messaadia, Souk-Ahras pour sa disponibilité et son aide précieuse.

Un grand merci à mes parents pour leurs encouragements et leur soutien.

Je remercie mes collègues qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Enfin, je ne peux pas oublier de remercier Dieu, le grand puissant, de m'avoir aidé à terminer ce travail.

Sommaire

Introduction générale	1
CHAPITRE I : Modélisation moléculaire et méthodes de chimie théorique	
I. Introduction	5
I.1 Méthodes de chimie quantique	6
I.2 Les méthodes auto cohérentes (SCF)	7
I.2.1 Les méthodes ab-initio	7
I.2.1.1 Méthode Hartree-Fock	7
I.2.1.2 Méthodes post-Hartree-Fock	8
I.2.2 Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	9
I.2.2.1 La fonctionnelle B3LYP	10
I.2.2.2 La fonctionnelle M05-2X.....	11
I.2.3 Bases d'orbitales atomiques	11
I.2.4 Méthodes semi-empiriques.....	14
I.3 La mécanique classique moléculaire	15
I.4 Dynamique moléculaire	17
I.5 La méthode de Monte Carlo	17
I.6 La méthode hybride ONIOM.....	20
I.7 L'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO)	22
CHAPITRE II : Les Complexes d'inclusion	
II. Présentation des éléments acteurs du sujet	28
II.1 Les cyclodextrines.....	28

II.2 La diphénylamine	30
II.2.1 Définition.....	30
II.2.2 Préparation et réactivité	31
II.2.3 Utilisation	31
II.3 Complexes d'inclusion.....	32
II.3.1 Conséquences de la complexation.....	33
II.3.2 Mécanisme de complexation.....	33

Chapitre. III : Résultats & Discussions

III. Introduction	38
III.1 Description de la structure de diphénylamine	38
III.2 Méthodologie de calcul.....	41
III. 3 Analyse des résultats.....	44
III.3.1 Recherche du minimum.....	44
III.3.2 Effet de solvant	49
III.4 Analyse des résultats ONIOM2	50
III.4.1 Les paramètres géométriques.....	54
III.5 Analyse NBO	57
III.6 Etude des complexes d'inclusions de diphénylamine dans β -CD par la méthode Monte Carlo.....	62
III.6.1 Résultats de l'inclusion par la méthode MC.....	63
Conclusion générale.....	70

Résumé

En se basant sur des résultats expérimentaux des données spectrales de FT-IR et l'analyse d'images MEB., nous avons fait l'étude computationnelle du processus d'inclusion de diphénylamine (DPA) dans la bêta cyclodextrine au moyen de la chimie computationnelle en utilisant plusieurs techniques à savoir la méthode statistique de Monte Carlo , la méthode semi empirique PM3MM , les méthodes HF et la DFT ainsi que l'approche ONIOM2. En déterminant le complexe d'inclusion le plus stable, nous avons pu étudier les différentes interactions entre les molécules par la méthode NBO.

Mots clés: β -Cyclodextrine, diphénylamine (DPA), PM3MM, DFT, HF, ONIOM2, NBO.

Abstract

Based on experimental results of FT-IR spectral data, and image analysis we study the computational process of inclusion of diphenylamine (DPA) in the beta cyclodextrin using molecular mechanics with the statistical method of Monte Carlo , semi empirical PM3MM method, quantum mechanics (DFT et HF) and ONIOM2 approach . When the most stable of inclusion complex is determined, a study of interactions between different molecules was performed using the NBO method.

Keywords: β -Cyclodextrin, diphenylamine (DPA), PM3MM, DFT, HF, ONIOM2, NBO.

ملخص

استنادا على النتائج التجريبية من البيانات الطيفية FT-IR و تحليل الصور MEB ، قمنا بدراسة تكوين معقدات الإدخال بين ثنائي فينيل أمين (DPA) في β ديكسترين الحلقي باستخدام الطريقة الإحصائية مونتني كارلو ,والطريقة الشبه التجريبية PM3MM ,ميكانيكا الكم (HF, DFT) و طريقة (ONIOM) و عند تحديد المعقد الأكثر استقرارا، أجرينا دراسة التفاعلات بين الجزيئات المختلفة للمعقد باستخدام طريقة NBO.

الكلمات الدالة : β ديكسترين الحلقي, ثنائي فينيل أمين. NBO, ONIOM, HF, DFT, PM3MM.

Préambule

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

Titre: Etude par investigation théorique basée sur les calculs PM3MM et ONIOM2 des complexes de la β -cyclodextrine avec la diphénylamine.

Ref : Bouhadiba Abdelaziz • Nouar Leila • Haiahem Sakina • Djilani Imene • Madi Fatiha Khatmi DjamelEddine , J Incl Phenom Macrocycl Chem (2013) 77:455–462.

Liste des Figures

N°	Intitulé de la figure	page
Figure I.1	Configurations dans les méthodes RHF, UHF, ROH.	8
Figure I.2	Présentation graphique de l'algorithme Métropolis.	19
Figure I.3	Représentation schématique de la partition du système en deux régions, à niveaux de calcul différents, dans la méthode ONIOM (QM:MM).	20
Figure I.4	Schéma d'extrapolation pour un système moléculaire, lors d'un calcul ONIOM2 et ONIOM3.	21
Figure II.1	Présentation schématique des α , β et γ -Cyclodextrines.	28
Figure II.2	Représentation d'un cycle α -D glucose en conformation chaise et structure tridimensionnelle des CDs.	29
Figure II.3	Structure de diphénylamine.	31
Figure II.3	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.	32
Figure II.4	Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion.	34
Figure III.1	Structure moléculaire de Diphénylamine.	39
Figure III. 2	Structure cristalline de diphénylamine (Les hydrogènes sont omis pour la clarté) .	39
Figure III.3	Longueurs de liaisons expérimentales (Å) de la molécule Diphénylamine.	40
Figure III.4	Les structures géométriques de la β -CD (a) et de diphénylamine (b) optimisées par PM3MM.	41
Figure III.5	Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion. (a) le modèle A et (b) le modèle B.	43
Figure III.6	Les énergies de complexation du complexe d'inclusion DPA / β -CD à différentes positions (Z) pour les deux modèles, calculées avec la méthode PM3MM.	45
Figure III.7	Les énergies de complexation à différents angles $\theta(^{\circ})$ selon la rotation de la molécule DPA dans la β -CD, (a) le modèle A, (b) le modèle B, calculées par PM3MM.	46
Figure III.8	La structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM3MM	47
Figure III.9	Partition ONIOM2 adaptée dans le complexe DPA/ β -CD.	51

Figure III.10	Structures géométriques du complexe d'inclusion DPA / β -CD pour le modèle 1 calculée par la méthode ONIOM2 (RB3LYP/6-31G(d): RPM3) (a), ONIOM2 (RMPW1PW91/6-31G(d): RPM3) (b) et ONIOM2 (R M05-2X /6-31G(d): RPM3).	53
Figure III.11	Structure de la β -CD optimisée par PM3MM (a) et la structure de β -CD après l'inclusion de l'invité (b, c). b, c sont des modèles A et B, respectivement, après l'enlèvement de la structure de DPA.	57
Figure III.12	Structures géométriques du complexe d'inclusion DPA/ β -CD pour le modèle A : (a),(b) et le modèle B :((c),(d)) calculée par la méthode NBO (B3LYP/6-31G(d): (a,c), et (MPW1PW91/6-31G(d): (b,d) .	61
Figure III.13	Courbes d'énergie potentielle représentatives de la simulation du docking de DPA dans la β -CD selon la méthode MC pendant 500000 steps, pour les deux modèles ; A et B). Les configurations instantanées sont représentées à 0, 35000 et 100000 et nous mentionnons par "final" la configuration la plus stable obtenue dans chaque cas.	64

Lise des tableaux

Tableau II.1	Caractéristiques physico-chimiques de α -, β - et γ -cyclodextrines.	30
Tableau III.1	Optimisation géométrique de l'angle dièdre entre les cycles phényles de diphénylamine par calculs DFT et MP2.	40
Tableau III.2	Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes DPA/ β -CD dans le vide.	48
Table III.3	Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes DPA/ β -CD dans l'eau (CPCM model).	50
Tableau III.4	Energies relatives calculées selon la méthode ONIOM2 pour les complexes DPA / β -CD dans les deux modèles.	52
Tableau III.5	Paramètres géométriques de DPA avant et après l'inclusion dans la β -CD, Longueurs de liaison (Å) et Angles dièdres (°) calculés par la méthode PM3MM.	54
Tableau III.6	Distances (Å) entre les atomes d'oxygène dans la β -CD avant et après l'inclusion, calculées par la méthode PM3MM.	56
Tableau III.7	orbitales donneurs d'électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergie correspondantes $E^{(2)}$ pour le modèle A.	59
Tableau III.8	orbitales donneurs d'électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour le modèle B.	60
Tableau III.9	Valeurs énergétiques calculées lors des simulations MC pour le DPA : β -CD dans le vide pour les modèles A et B.	66

Liste des abbreviations

AM1: Austin Model 1
DFT: Density Functional Theory
HF: Hartree-Fock
B3LYP: Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr.
MP2: Moller Plesset d'ordre 2
OM: Orbitale Moléculaire
ONIOM: Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics
NBO: Natural Bond Orbital
RHF: Restricted Hartree-Fock
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
MM : mécanique moléculaire
DM : dynamique moléculaire
SE : semi empirique
CNDO: complete Neglect of Differential Overlap
MNDO: modified Neglect of diatomic Overlap
NDDO: neglect diatomic differential overlap
STO: Slater Type Orbital
GTO: Gaussian Type Orbital
GGA : General Gradient Approximation.
IR : Infra-Rouge
UV : Ultra-Violet
SCF: Self-Consistent Field
PM3MM : Parametric Method 3 Molecular mechanics
M05-2X: Minnesota Family of the hybrid functionals of Truhlar and Zhao
 α -CD : Alpha-Cyclodextrine.
MC: Monte Carlo
HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital.
LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
DPA: Diphenylamine
AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement.
CHARMM: Chemistry at HARvard Molecular Mechanics.
OPLS: Optimized Potentials for Liquid Simulations.

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Le développement incessant de l'outil informatique et l'apparition d'ordinateurs équipés de processeurs de plus en plus puissants ont rendu possible l'accès à des ressources de calcul intensif performantes et l'accomplissement des simulations assez sophistiquées sur de gros systèmes dans les sciences computationnelles et notamment la chimie supramoléculaire.

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

À l'heure actuelle, il existe un grand nombre de méthodes théoriques utilisées en modélisation moléculaire pour des systèmes supramoléculaire. Parmi ces méthodes, la mécanique moléculaire (MM), la dynamique moléculaire (MD), les méthodes semi-empiriques (AM1, PM3MM, PM3, entre autres) et la méthode hybride (ONIOM) qui sont largement utilisées pour des systèmes de grande taille.

Cependant, les méthodes de la mécanique moléculaire ne traitent pas explicitement les électrons, donc elles ne peuvent pas prédire les propriétés électroniques moléculaires. Aussi, elles ne peuvent décrire avec précision les géométries ou l'énergie des interactions intermoléculaires si le champ de force pour une molécule n'est pas judicieusement choisi.

Pour cela, un niveau de théorie plus élevé est requis pour approfondir nos connaissances et améliorer la description des systèmes moléculaires.

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

Marokuma et al ont proposé une méthode de combinaison entre les deux approches, la mécanique moléculaire et la mécanique quantique, dans le but d'atteindre des résultats convenables avec un coût de calcul raisonnable. Cette méthode dénommée au départ, QM/MM, consiste à traiter les parties importantes d'un système avec la mécanique quantique et le reste avec de la mécanique moléculaire. Par la suite elle a été généralisée où il est devenu

possible de coupler même les méthodes quantiques entre elles, QM/QM'. Actuellement elles sont connues sous le nom de « méthodes hybrides » ou les méthodes « ONIOM ».

Nous nous sommes proposés dans cette thèse d'étudier le phénomène d'inclusion de diphénylamine dans la cavité de la β -cyclodextrine en utilisant différentes théories, les méthodes semi-empiriques, les méthodes hybrides « ONIOM » et la méthode Monte Carlo.

Notre objectif principal dans cette thèse est de proposer la géométrie la plus stable du complexe d'inclusion étudié et de déterminer les différentes interactions intermoléculaires existantes entre la molécule hôte et la molécule invitée.

Notre travail se résume comme suit :

Nous décrivons d'abord la formation des complexes Hôte-invité entre la β -CD et DPA, à l'aide de la méthode semi-empirique PM3MM pour localiser le minimum d'énergie des structures, qui sont utilisées en tant que structures de départ pour les optimisations ultérieures. Après cela, les structures sont soumises à des calculs de niveau supérieur, avec les méthodes HF, DFT et ONIOM2 afin de déterminer la géométrie idéale et donner une meilleure description du processus de la complexation de DPA avec β -CD.

Une fois la géométrie la plus stable, du complexe d'inclusion est déterminée, une étude à l'aide de la technique NBO (Natural Bond Orbital) nous permettra de caractériser les différentes interactions donneur-accepteur entre les atomes du complexe d'inclusion.

Ainsi, cette thèse est divisée en trois chapitres.

Un bref aperçu bibliographique sur les différentes méthodes de calculs théoriques généralement utilisées dans la modélisation moléculaire, est exposé dans le premier chapitre.

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

Le troisième chapitre présente une analyse des résultats computationnels obtenus dans cette étude.

Finalement une conclusion générale est tirée des résultats obtenus.

Partie Théorique

CHAPITRE I

MODÉLISATION MOLÉCULAIRE

ET

MÉTHODES DE CHIMIE THÉORIQUE

I. Introduction

Le Développement important des moyens de calcul scientifique au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à l'étude de diverses propriétés physico-chimiques des molécules. Ainsi une nouvelle discipline est apparue permettant à tout chimiste de mieux s'affranchir des problèmes liés au domaine moléculaire: la Modélisation Moléculaire.

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

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

Les principaux objectifs de la modélisation moléculaire sont :

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

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

- Des banques de données: PDB (Brookhaven Protein Data) et CSD (Cambridge Structural Data).
- Des données expérimentales: issues des spectroscopies IR, RMN, UV ...etc.

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

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

I.1 Méthodes de chimie quantiques

Les travaux effectués au début du vingtième siècle par Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger, et Heisenberg ont abouti à l'élaboration de la mécanique quantique. L'application des principes de cette mécanique aux systèmes chimiques (molécules) a donné naissance à une nouvelle discipline, appelée aujourd'hui, chimie quantique.

La chimie quantique concerne le développement et l'utilisation de méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger [1], décrivant le mouvement des électrons et des noyaux constitutifs de tout système moléculaire. En résolvant l'équation (indépendante du temps):

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

Cette équation est une équation fondamentale de la chimie quantique qui contrôle le comportement des électrons et des noyaux dans la molécule et elle relie la fonction d'onde Ψ , à l'énergie E pour un état stationnaire du système.

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

I.2 Les méthodes auto cohérentes (SCF)

I.2.1 Les méthodes ab-initio

Elles n'utilisent aucune information empirique, sauf pour les constantes physiques fondamentales, telles que la masse de l'électron, la constante de Planck, la célérité de la lumière etc... et ne sont donc pas limitées à une classe spécifique de systèmes. En ab initio, on tient compte de tous les électrons de la molécule ou du solide et on vise une solution rigoureuse de l'Hamiltonien. Dans les méthodes 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.

I.2.1.1 Méthode Hartree-Fock

C'est la méthode ab initio la plus simple, incluant un terme d'échange électronique, utilisée pour le calcul de structure électronique. La répulsion électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte, seul son effet moyen est inclus. On parle d'approximation du champ moyen [2] qui consiste à remplacer l'interaction d'un électron avec les autres électrons par son interaction avec un champ moyen créé par la totalité des autres électrons.

Notons en outre qu'on peut considérer plusieurs variantes pour la méthode HF [3,4]:

❖ Hartree-Fock Restreint (RHF)

C'est la méthode HF avec contrainte de spin, elle concerne les systèmes à couches électroniques complètes. Les orbitales moléculaires sont doublement occupées, par un électron α (spin up) et un électron β (spin down) formant une paire. Ils définissent les états électroniques singulets.

❖ HF sans contraintes de spin: Pour les systèmes à couches électroniques incomplètes,

On distingue entre:

a- Restricted Open-Shell HF (ROHF): Mêmes OA pour différents spins.

Certains des spins sont non appariés

b- Unrestricted HF (UHF): Calculs séparés des orbitales α et β .

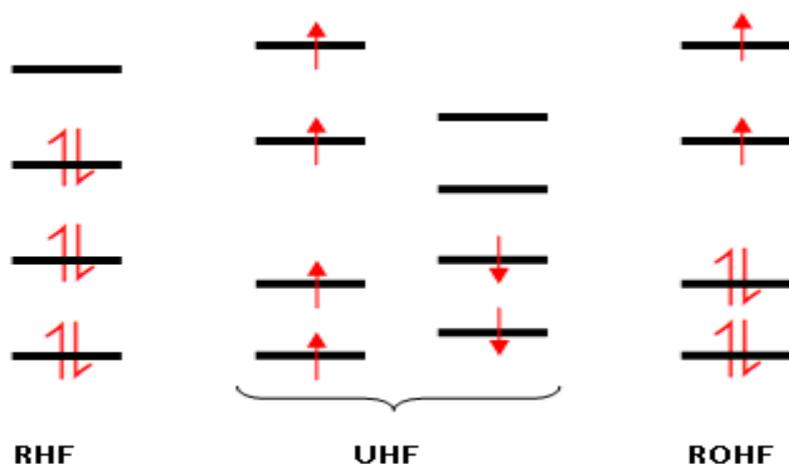


Figure I.1 : Configurations dans les méthodes RHF, UHF, ROHF.

La fonction HF possède certains défauts qui limitent son utilisation d'une manière brute. D'un côté, elle décrit toute liaison homonucléaire comme étant à 50% covalente et 50% ionique, et ceci à toutes distances, ce qui conduit à de très mauvais résultats concernant la dissociation des liaisons. D'un autre côté, la répulsion entre électrons n'est traitée que de façon moyennée, c'est-à-dire que chaque électron ne ressent qu'un champ électrique moyenné sur tout l'espace exercé par les autres électrons. Ceci conduit à une augmentation de la probabilité d'avoir deux électrons au même endroit et augmente par conséquent le terme de répulsion inter-électronique. On dit que la fonction HF néglige, en partie, la corrélation entre le mouvement des électrons.

I.2.1.2 Méthodes post-Hartree-Fock

Les méthodes post-HF tentent de corriger ces problèmes en introduisant des fonctions d'onde basées sur la fonction d'onde HF mais en tenant compte de configurations électroniques autres que celles de l'état fondamental (dites « configurations excitées »). Or ces méthodes sont très coûteuses en temps de calcul et deviennent vite impraticables pour de grosses molécules ayant un intérêt chimique, ne pouvant traiter que des systèmes contenant une centaines d'atomes. Une alternative très efficace à ces méthodes consiste à utiliser des méthodes DFT qui permettent de tenir compte d'une partie des effets de corrélation électronique et avec un coup de calcul moins élevé que celui des méthodes post-HF.

I.2.2 Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

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

La DFT trouve ces origines dans le modèle développé par Thomas et Fermi à la fin des années 1920, néanmoins il faudra attendre le milieu des années 1960 et les contributions de Hohenberg, Kohn et Sham [5,6] pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode DFT.

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

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

L'énergie électronique du système moléculaire est répartie en différents termes énergétiques selon l'équation (I.2) [7]:

$$\mathbf{E} = \mathbf{E}^T + \mathbf{E}^V + \mathbf{E}^J + \mathbf{E}^{XC} \quad (\text{I.2})$$

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

L'évaluation de l'énergie échange-corrélation E^{XC} est obtenue en combinant une fonctionnelle d'échange et une fonctionnelle de corrélation. Les fonctionnelles les plus fréquemment utilisées en théorie DFT sont :

1- Les fonctionnelles locales (local density approximation, LDA) : cette méthode est dite locale, dans la mesure où la valeur de la fonctionnelle en un point de l'espace ne dépend que de la densité électronique en ce point. Les résultats obtenus sont correctes si la densité électronique ne présente pas de zones inhomogènes. Par contre, ils restent du même ordre de fiabilité que ceux obtenus par HF (par exemple la fonctionnelle VWN [8] nommée du nom de ses trois auteurs Volko-Wilkes-Nusair).

2- Les fonctionnelles non-locales (approximation des gradients généralisés, GGA) : dans le cas où la densité électronique présente des zones inhomogènes, il faudrait inclure des corrections aux méthodes locales. Celles-ci utilisent le gradient de la densité électronique aux points considérés, qui représentent une mesure de l'inhomogénéité en ces points là. Les méthodes les plus utilisées sont la BLYP [9] (Nommée du nom de ses auteurs Becke, Lee, Yang, Parr) et la BP86 (Becke, Perdew) [10].

3- Les fonctionnelles hybrides : cette dénomination provient du fait qu'un terme d'échange Hartree-Fock (HF) est introduit en plus des fonctionnelles classiques décrivant l'énergie d'échange. La plus connue est B3LYP (Beck-3 paramètres-Lee, Yang, Parr) [11].

1.2.2.1 La fonctionnelle B3LYP

B3LYP représente la fonctionnelle hybride la plus populaire de la chimie computationnelle. Elle a été introduite par l'équipe de Becke en 1993 [12]. La particularité de cette fonctionnelle est de présenter une combinaison linéaire entre des fonctionnelles d'échange-corrélation GGA et de l'échange Hartree-Fock. L'énergie d'échange calculée par cette méthode est composée de 80% de DFT et de 20% HF.

Néanmoins, cette méthode présente quelques limitations telles que :

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

Malgré ces problèmes, cette fonctionnelle est couramment utilisée pour la plupart des composés chimiques en modélisation moléculaire.

I.2.2.2 La fonctionnelle M05-2X

Cette fonctionnelle a été proposée en 2006 par Truhlar et ses collaborateurs [13]. Elle appartient à la famille des fonctionnelles dites méta-GGA qui, en plus de considérer le gradient de la densité électronique (comme dans les méthodes GGA), font intervenir dans les équations de Laplace (c'est-à-dire la dérivée seconde) de la densité électronique. Celles-ci permettent un gain de précision dans la détermination des propriétés moléculaire mais posent certains problèmes au niveau de la stabilité numérique. Contrairement à la fonctionnelle B3LYP, le taux de la contribution HF dans le calcul de l'énergie d'échange est plus élevé (56% contre 20% pour B3LYP).

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

I.2.3 Bases d'orbitales atomiques

Le choix de la base de fonctions représentant les orbitales atomiques est important car il peut influencer tant la précision des résultats obtenus que les temps de calculs. Il y a deux sortes de fonctions de base qui sont d'un usage courant. Le premier type de bases sont les orbitales de type Slater STO [14] qui sont les meilleures OA analytiques définies par:

$$\Psi_{nlm} = N_n r^{n^*-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (\text{I.3})$$

Où N_n est le facteur de normalisation et z est l'exponentielle orbitale (exposant de Slater, déterminant la taille de l'orbitale.), $Y_{lm}(\theta, \phi)$ sont les harmoniques sphériques.

Les fonctions de types Slater (STOs) présentent une forme analytique simple mais elles ne sont pas utilisées à grande échelle dans les programmes moléculaires ab initio. Cela est dû à la complexité du calcul d'intégrales moléculaires sur la base STO.

Les programmes ab initio de chimie quantique (Gaussian par exemple), utilisent le second type de bases, fonctions gaussiennes (GTOs) proposées par Boys [15].

$$g(\alpha, \vec{r}) = c x^i y^j z^k \exp(-\alpha r^2) \quad (\text{I.4})$$

Dans cette équation, α est une constante déterminant la taille de la fonction, N constante de normalisation et i, j, k sont des nombres simulant les nombres, quantiques.

Par exemple :

$$\text{Fonction } s : \begin{cases} i = 0 \\ j = 0 \\ k = 0 \end{cases} \quad \text{Fonction } P_x : \begin{cases} i = 1 \\ j = 0 \\ k = 0 \end{cases}$$

Les gaussiennes sont des fonctions très populaires en chimie quantique, spécialement pour les méthodes ab initio [16], car le produit de deux gaussiennes centrées sur deux atomes A et B différents peut s'écrire à l'aide d'une seule gaussienne centrée en un point situé sur le segment AB. Le calcul des intégrales bioélectroniques en ressort ainsi considérablement simplifié.

Les bases gaussiennes ont, par contre, une assez mauvaise représentation des orbitales atomiques car elles n'ont pas un comportement exact à l'origine (dérivée devant être nulle), ni aux grandes distances (décroissance trop rapide avec r). Pour compenser la représentation incomplète des orbitales atomiques des fonctions gaussiennes, on utilise donc des combinaisons linéaires de gaussiennes comme fonctions de base. Ces fonctions sont appelées « fonctions gaussiennes contractées ». Il faut en général utiliser trois fonctions gaussiennes pour que l'ajustement des parties radiales soit satisfaisant.

$$G^{CGTO} = \sum_{\lambda=1}^k d_{\lambda} g_{\lambda}^{PGTO} \quad (\text{I.5})$$

d_{λ} étant le coefficient de contraction de la gaussienne primitive g_{λ} .

La plus simple des bases gaussiennes est la base **STO-3G**, aussi appelée « base minimale ». Le sigle « 3G » signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes. La base **3-21G** est une Split Valence-Double Zeta (SV-DZ), ou chaque orbitale atomique des couches internes est décrite par une contraction de 3 gaussiennes primitives. Les orbitales de la couche de valence sont réparties en deux groupes : les orbitales proches du noyau sont décrites par une contraction de 2 primitives, et les orbitales éloignées par une seule gaussienne primitive.

La base **6-311G** est une Split Valence-Triple Zeta (SV-TZ) dans laquelle les orbitales de cœur (couches internes) sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives. Les orbitales de la split couche de valence sont exprimées par des contractions de 3, 1 et 1 primitives respectivement.

Pour une plus grande flexibilité on peut encore rajouter des fonctions de *polarisation* (déformation du nuage électronique, et des distorsions dues à l'environnement). La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (par exemple 6-31G*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : 6-31G(d). La base 6-31G(d) ou 6-31G(d) signifie ainsi qu'un jeu de fonctions « d » a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, alors que 6-31G** ou 6-31G (p, d) signifie qu'un jeu de fonctions « p » a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions « d » ont été ajoutées aux autres atomes.

Un autre type de fonctions est indispensable à inclure dans la base d'orbitale atomique chaque fois que le phénomène physique décrivant la propriété étudiée nécessite une bonne description de l'espace situé au-delà des orbitales de valence (espace diffus). Ce sont les fonctions diffuses, qui augmentent la taille du nuage électronique. Pour les espèces ayant des doublets libres et les espèces chargées (anions), la présence d'orbitales diffuses est indispensable. On note par le signe (+) la présence d'orbitales diffuses, et par un astérisque (*) les orbitales de polarisation.

Par exemple la base **6-31+G(d)** désigne une base SV-DZ 6-31G avec des orbitales diffuses, et de polarisation sur les atomes lourds ; **6-311++G(d)** est une base SV-TZ 6-311G avec des orbitales diffuses sur tous les atomes, et des orbitales de polarisation uniquement sur les atomes lourds. D'autres bases gaussiennes ont été proposées par Dunning et Huzinaga

[17,18]. Malgré les divers perfectionnements apportés à la base gaussienne, l'utilisation de ces bases présente plusieurs inconvénients [19].

I.2.4 Méthodes semi-empiriques

Ce sont des méthodes quantiques permettant des calculs HF simplifiés en négligeant ou en paramétrisant certaines intégrales (biélectroniques..). Les paramètres sont ajustés de manière à reproduire des données expérimentales pour un jeu de molécules sélectionnées et permettent indirectement de tenir compte d'une partie de la corrélation électronique. Les calculs se limitent aux électrons de valence du système et la base considérée par défaut est la STO-3G. Conséquence, les méthodes semi-empiriques sont très rapides, applicables à de grosses molécules et donnent des résultats précis lorsqu'elles sont appliquées à des molécules similaires à celles ayant servi à la paramétrisation. La différence entre ces méthodes réside principalement dans les approximations utilisées lors du traitement des interactions électron-électron ainsi que l'approche suivie lors de la paramétrisation de la méthode.

La plus simple et la moins précise de ces méthodes est celle de "**Huckel Etendue**" [20] puisqu'elle néglige le traitement explicite de toutes les interactions électron-électron. Les méthodes **NDO** acronyme de Neglect of Differential Overlap permettent d'obtenir des calculs plus précis en négligeant seulement quelques intégrales électroniques. On a ainsi trois niveaux d'approximation des intégrales [21, 22]: Complete Neglect of Differential Overlap "**CNDO**" [23, 24], Intermediate Neglect of Differential Overlap "**INDO**" [25] et Neglect of Diatomic Differential Overlap "**NDDO**" [26]. La dernière approximation est la meilleure puisqu'elle tient compte, en plus, des interactions entre deux électrons appartenant à des orbitales atomiques situées sur deux atomes différents. Parmi les méthodes basées sur l'approximation NDDO, citons :

- "**MNDO**" pour **M**odified **N**eglect of **D**ifferential **O**verlap [27]:
- La paramétrisation des intégrales bioélectroniques à un centre est basée sur des données spectroscopiques d'atomes isolés et l'évaluation du reste d'intégrales bioélectroniques se fait à partir de l'idée d'interaction multipôle-multipôle de l'électrostatique classique.
- "**AM1**" acronyme de **A**ustin **M**odel 1 [28]: cette approximation utilise la même approche que MNDO dans l'approximation des intégrales bioélectroniques mais une expression modifiée pour la répulsion noyau-noyau. Ce qui nécessite une nouvelle paramétrisation du modèle.

- **"PM3"** acronyme de **Parametric Model number 3 [29]**: Utilise le même Hamiltonien que celui de AM1 mais la paramétrisation est différente. PM3 est paramétrisée par un plus grand nombre de données atomiques de sorte à reproduire plus de propriétés moléculaires. La paramétrisation différente ainsi que la petite variation dans le traitement de la répulsion nucléaire ont permis à PM3 de traiter les interactions non liantes de manière moins répulsive que AM1. La précision des prédictions thermochimiques est meilleure avec PM3. Le modèle a été récemment étendu pour inclure les métaux de transition (PM3/tm) [30].

D'autres paramétrisations de la PM3 ont donné naissance à la méthode PM6 qui englobe plus de 70 éléments [31,32].

- **"PM3MM"**

L'approche PM3MM spécifie le modèle PM3 avec l'ajout d'un terme de correction de la mécanique moléculaire pour les liaisons HCON

I.3 La mécanique classique moléculaire

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

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

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

L'énergie potentielle comprend des termes d'interaction entre les atomes liés et non liés celle ci peut s'écrire généralement comme suit:

$$E_{\text{Totale}} = \underbrace{E_{\text{liaison}} + E_{\text{flexion}} + E_{\text{torsion}}}_{E_{\text{liés}}} + \underbrace{E_{\text{electrostatique}} + E_{\text{Van der Waals}} + E_{\text{liaison H}}}_{E_{\text{non-liés}}} \quad (\text{I.6})$$

Avec :

$E_{\text{liés}}$ = Energie des interactions entre atomes liés par covalence.

$E_{\text{non-liés}}$ = Energie des interactions entre atomes non liés par liaisons covalentes.

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

- **AMBER** (Assisted Model Building with Energy Refinement): Principalement conçu pour l'étude des biomolécules telles que les protéines et les acides nucléiques. Il existe plusieurs versions de ce champs de force: Amber2, Amber3, Ambers, Amber94, Amber96 et Amber99. En effet, les multiples révisions de Amber, ont permis d'ajouter un ensemble de paramètres spécifiques aux carbohydrates et polysaccharides depuis Ambers, pour les versions suivantes, le terme explicite caractéristique des liaisons hydrogène dans l'expression du potentiel a été éliminé et inclus dans celui de Van derWaals [33].
- **CHARMM** (Chemistry at HARvard Molecular Mechanics): Champ de forces utilisé dans les études biologiques et pharmaceutiques [34].
- **MM2**: Développé par N. Allinger dans un premier temps pour l'analyse conformationnelle des hydrocarbures et autres petites molécules organiques. Il comprend un grand ensemble de paramètres continument redéfinis et mis à jour pour différentes classes de composés organiques (MM3 et MM4). MM+ est aussi une extension de MM2, il est plus général et englobe en plus les peptides et d'autres classes de molécules [35-37].
- **OPLS** (Optimized Potentials for Liquid Simulations): Champ de forces pour les protéines ainsi que pour certaines classes de molécules organiques. Il convient particulièrement pour la description des simulations en présence de solvant explicite et interactions non liantes importantes [38].

I.4 Dynamique moléculaire

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

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

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

$$F_i = m_i a_i = d^2 r_i / dt^2 \quad (I.7)$$

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

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

I.5 La méthode de Monte Carlo

Les méthodes de Monte Carlo consistent en des simulations expérimentales de problèmes mathématiques dans lesquelles des nombres aléatoires sont utilisés pour trouver une solution qui peut ne pas être aléatoire.

Cette procédure est une méthode stochastique (au hasard) qui consiste à générer un enchaînement (série) de conformations où les propriétés thermodynamiques et structurales sont obtenues par moyennage. Il faut générer un très grand nombre de conformations ou de configurations. Contrairement à une minimisation d'énergie, l'approche Monte Carlo ne trouve pas un minimum d'énergie mais échantillonne un ensemble d'états moléculaires avec des états énergétiques croissants avec la température.

Dans ces calculs, le comportement dynamique d'une molécule est simulé par des variations au hasard imposées aux systèmes comme une modification de rotation des angles dièdres. L'énergie de cette nouvelle entité est calculée et conservée dans une nouvelle configuration si son énergie est inférieure à la configuration précédente. Si l'énergie est supérieure, l'algorithme Metropolis est utilisé pour décider si cette nouvelle configuration est acceptée. Ainsi, le comportement de la molécule est simulé par des modifications locales du système. Une perturbation locale peut par exemple être un petit déplacement de direction aléatoire d'un atome. La succession des modifications aléatoires imposées à une structure tridimensionnelle initiale forme un ensemble de configurations.

La procédure d'échantillonnage peut être décrite de la façon suivante: utilisant un générateur de nombres aléatoires, un atome choisi au hasard est déplacé dans une direction aléatoire, suivant un des axes cartésiens choisi au hasard suivant les coordonnées polaires. L'énergie d'une configuration obtenue à un moment donné est ensuite calculée. Si elle est inférieure à celle de la configuration précédente, la nouvelle configuration sera acceptée. Si par contre, l'énergie de la configuration est supérieure après les modifications aléatoires, l'algorithme Metropolis sert à déterminer si la nouvelle configuration était retenue ou non.

A la fin, le conformère le plus bas en énergie est présumé être au minimum global.

Algorithme de Metropolis

Dans la pratique les tentatives (ou essais) de passage de l'état i à l'état j sont acceptés ou rejetés

- a) proposition de passage de i à j (a_{ij}).
- b) $U_{j+i+1} > U_i$ la tentative doit être acceptée avec une probabilité :

$$P_{ij} = \exp[-\beta (U_j - U_i)]$$

Pour décider, il faut générer un nombre aléatoire ξ dans l'intervalle $<0,1>$ dans une distribution uniforme.

La probabilité est que $\xi \leq P_{ij}$

Par conséquent :

- On accepte si $\xi \leq P_{ij}$.

- On refuse si $\xi \geq P_{ij}$.

Cette règle garantit que l'acceptation de la tentative $i \longrightarrow j$ ait la probabilité P_{ij}

c) $U_{j=i+1} \leq U_i$ on accepte toujours puisque dans ce cas $P_{ij}=1$.

Ces étapes sont montrées sur la Figure I.2

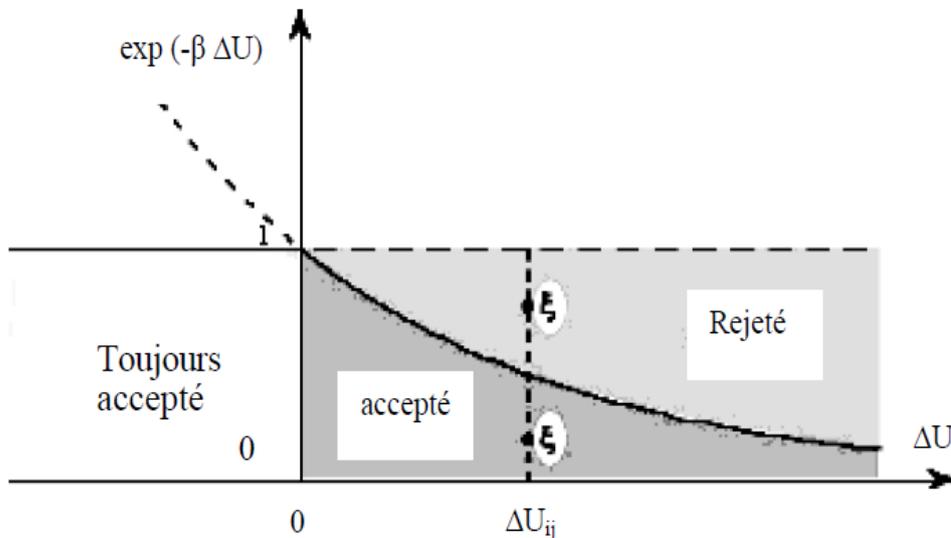


Figure I.2 : présentation graphique de l'algorithme Métropolis.

En modélisation moléculaire, l'algorithme Métropolis est :

1. Sélection au hasard d'un atome et déplacement au hasard de Δx , Δy , Δz .
2. Calcul du changement ΔE_{pot} , après le déplacement de l'atome.
3. Si $\Delta E < 0$: accepte nouvelle conformation.
4. Si $\Delta E > 0$: on choisit un nombre i au hasard dans l'intervalle $[0,1]$
 - a) Si $\exp(\Delta E/kT) < 1$: on accepte la nouvelle conformation.
 - b) Si $\exp(\Delta E/kT) > 1$: on garde conformation originale et on retourne à (1).

L'avantage de la méthode Monte-carlo :

- Elle peut simuler des changements relatifs à ΔG (énergie de Gibbs) et elle prend une moyenne de conformation.
- Elle est plus efficace à converger vers un minimum global
- Elle échantillonne un espace discret de variables et à une hypersurface.

I.6 La méthode hybride ONIOM

Au cours de ces dernières années des méthodes dites "hybrides" ont été développées pour assurer un traitement plus aisé des molécules de taille importante. L'idée de base est le partage du système en différentes régions selon l'activité ciblée, la partie active, importante, nécessitant une description fine, est traitée par le niveau de calcul élevé, en revanche des méthodes moins exigeantes en temps de calcul sont simultanément appliquées au reste du système. La conséquence est l'obtention de résultats précis, quasi-identiques à ceux quantiques de hauts niveaux, avec un coût computationnel plus faible. Les variétés de méthodes hybrides diffèrent simplement par quelques détails, la plupart peuvent seulement combiner les méthodes de mécanique quantique avec celles de mécanique moléculaire, elles sont nommées "QM/MM". En revanche d'autres peuvent, en plus, combiner une méthode quantique avec une autre quantique, on y fait référence par la notation QM/QM'. La seconde distinction implique la description de l'interaction entre les régions ou la manière dont elles sont connectées.

Actuellement, la plus importante et la plus utilisée est la méthode **ONIOM** (our **O**wn **N**layer **I**ntegrated molecular **O**rbital and molecular **M**echanics) développée par Morokuma et al [39,40] et implémenté dans le code commercial Gaussian [41]. Cette méthode hybride peut en général partager le système en deux ou trois couches, similaires aux couches d'un oignon. Dans un système à 2 couches, on parle de l'hybride ONIOM2, qui est aussi notée ONIOM (QM:MM) ou ONIOM (QM:QM') selon les niveaux de théorie combinés (**Figure II.3**)



Figure I.3 : Représentation schématique de la partition du système en deux régions, à niveaux de calcul différents, dans la méthode ONIOM (QM:MM).

L'extrapolation de l'énergie totale est obtenue à partir de trois calculs indépendants

(Figure I.4):

$$E^{ONIOM} = E(\text{high, model}) + E(\text{low, real}) - E(\text{low, model}) \quad (\text{I.8})$$

"high" et "low" correspondent respectivement au niveau de théorie supérieur et inférieur, "real" au système réel contenant tous les atomes et calculé au niveau bas et "model" au système modèle représentant la partie active traitée au niveau supérieur et qui doit être aussi traitée au niveau inférieur. Ainsi, la différence entre les deux derniers termes $E(\text{low, real}) - E(\text{low, model})$ permet à la fois, la description de la région de bas niveau ainsi que l'interaction entre les deux régions considérées [42].

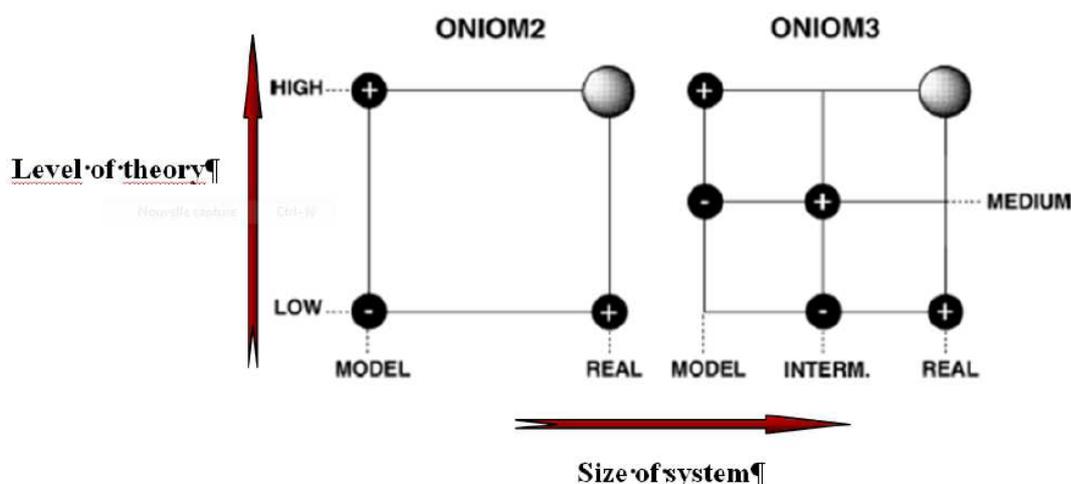


Figure I.4 : Schéma d'extrapolation pour un système moléculaire, lors d'un calcul ONIOM2 et ONIOM3 [39].

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

$$E_{(ONIOM3,real)} = E_{(high, model)} + E_{(medium, middle)} + E_{(low, real)} - E_{(low, model)} - E_{(low, middle)} \quad (\text{I.9})$$

Dans le cas de la méthode ONIOM (QM:MM), l'équation ((I.8) devient:

$$E^{ONIOM} = E(QM, model) + E(MM, real) - E(MM, model) \quad (\text{I.10})$$

En général, dans ce type de calcul, le couplage entre les régions MM et QM doit être capable de traiter les interactions liantes et non-liantes (Van der Waals et électrostatiques). Deux approches ont été développées en se basant sur la nature du traitement des interactions électrostatiques entre les deux régions [43, 44], nous avons:

❖ **Approche de l'Enfoncement Mécanique** en anglais "Mechanical Embedding" (ME):

L'interaction électrostatique entre les deux couches est calculée à un niveau MM, et le calcul QM n'implique pas le potentiel de la région MM.

❖ **Approche de l'Enfoncement Electronique** en anglais "Electronic Embedding"

(EE): Elle inclut les charges partielles de la région MM dans l'Hamiltonien du calcul quantique. Cette technique permet une meilleure description de l'interaction électrostatique entre les régions QM et MM puisqu'elle est traitée au niveau QM et permet à la fonction d'onde QM d'être polarisée [45]. Cette approche est optionnelle dans le logiciel Gaussian 05.

I.7 L'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO)

L'objectif de la méthode NBO est de proposer un schéma de partition de l'espace fonctionnel associé à la fonction d'onde permettant de décrire la structure électronique de la molécule à l'aide du formalisme simple proposé par Lewis :

- doublets d'électrons de cœur
- doublets non-liants dans la couche de valence
- doublets de liaison résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons situés dans des orbitales hybrides.

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

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur–accepteur (liant–antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupées (donneurs) type de Lewis et les NBOs vacantes (accepteurs) non-Lewis et l'estimation de leurs énergies par la théorie de la perturbation de deuxième ordre.

Pour chaque NBO (i) donneur et NBO (j) accepteur, l'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j, est explicitement estimée par l'équation suivante [46]:

$$E^2 = \Delta E_{ij} = q_i F(i, j)^2 / \epsilon_j - \epsilon_i \quad (\text{I.11})$$

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

Références bibliographiques

- [1] E. Schrodinger, *Ann. Phys. Leipzig*, 76 (1926) 361-376.
- [2] V. Minkine, B. Simkine, R. Minaev, "Théorie de la structure moléculaire ", Edition Mir, Moscou (1982).
- [3] P. Chaquin, "Pratique de la Chimie Théorique" (LCT-UPMC).
- [4] V. Fock, *Zeitschrift für Physik*, 61(1930) 126-148.
- [5] (a) J. C Slater, *Phys. Rev.* 34 (1929), 1293(1931) 38-38.
- [6] C. C. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, (1951) 23- 69.
- [7] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* (1971) 55- 716.
- [8] Vosko, S. J.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* (1980) 58-1200.
- [9] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* (1988) 37-785.
- [10] Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* 33 (1986) 8822.
- [7] I. Shavitt, "Methods of Electronic Structure Theory" H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York, p189 (1977).
- [8] A. Jugl, "Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique ", (1978).
- [9] C. Moller et M.S. Plesset, *Phys. Rev.*, 46 (1934) 618-622.
- [10] J. L. Rivail, *Eléments de chimie quantique*, Inter Editions/CNRS Editions, Paris (1994).
- [11] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* (1993) 98- 1372.
- [12] Zhao, Y.; Gonzalez-Garcia, N.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* (2005) 109-2012.
- [13] T. Irie, K. Uekama, *J. Pharm. Sci.*, 86 (1997) 147–162.
- [14] J. C. Slater, *J. Chem. Phys.* (1930) 36-57.
- [15] S. F. Boys, *Proc. Roy. Soc.* (1950) 200-542.
- [16] E. Clementi, Ed., "Modern Techniques in Computational Chemistry", MOTECCTM 89, (ESCOM, Leiden), (1989).
- [17] S. Huzinaga, *J. Chem. Phys.* (1965) 42-1293.
- [18] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* (1971) 55-716.
- [19] S. M. Mekelleche, "Thèse de doctorat d'état ", Université de Tlemcen, (2000).
- [20] R. Hoffmann, *J. Chem. Phys.*, 39(6) (1963) 1397-1412.
- [21] J.A. Pople, D.L. Beveridge, "Approximate Molecular Orbital Theory", Academic Press, New York (1970).
- [22] J.A. Pople, D.P. Santry, G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43 (1965) S129 -S135.
- [23] J. A Pople, G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43 (1965) S136 - S149.
- [24] J. A. Pople, G. A. Segal, *J. Chem. Phys.* (1966) 44 - 3289.
- [25] J.A. Pople, D.L. Beveridge, P.A. Dobosh, *J. Chem. Phys.*, 47 (18) (1967) 2026-2033.

- [26] M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 4899-4907.
- [27] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 107(1985) 3902-3909.
- [28] M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 4907-4917.
- [29] (a) J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 10 (1989) 209-220.(b) J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 10 (1989) 221-264.
- [30] SPARTAN 4.0 (1995), Wavefunction Inc., 18401 Von Karman Avenue, Irvine.
- [31] J. J. P. Stewart, *J. Mol. Modelling*, 10 (2004) 6-12.
- [32] J. J. P. Stewart, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 33(3) (2004) 713-724.
- [33] S.J. Weiner, P.A. Kollman, D.A. Case; U.C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Jr. Profeta; P.Weiner, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 765-784.
- [34] A. D. Jr. MacKerell., D. Bashford, M. Bellott, R.L. Dunbrack, J.D. Evanseck, M.J. Field, S.Fischer, J. Gao, H. Guo, S. Ha, L. Kuchnir, K. Kuczera, C. Mattos, S. Michnick, T. Ngo,D.T. Nguyen, B. Prodhom, M. Schlenkrich, J.C. Smith, R. Stote, J. Straub, M. Watanabe,J. Wiorcikiewicz-Kuczera, D. Yin, M. Karplus, *J. Phys. Chem. B*, 102 (1998) 3586-3616.
- [35] A. Hocquet, M. Langgard, *J. Mol. Model.*, 4 (1998) 94-112.
- [37] K. B. Lipkowitz, *QCPE Bulletin*, Indiana University,12 (1992) 1.
- [38] W.L. Jorgensen, J. Tirado-Rives., *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988)1657-1666.
- [39] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, *J. Phys.Chem.*, 100 (1996) 19357-19363.
- [40] S. Dapprich, I. Komarómi, K. S. Byun, K. Morokuma, M. J. Frisch, *J. Mol. Struct.(THEOCHEM)*, 1-21 (1999) 461- 462.
- [41] Gaussian 03, Revision B.01, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria,M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant,J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B.Mennucci,M. Cossi, G. Scalmani, N.Regá, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada,M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J.Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E.Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann,O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K.Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. K. Raghavachari, J.B.Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G.Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W.Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh.

- [42] T. Vreven, K. Morokuma, *Annual Reports in Comp. Chem.*, 2 (2006) 35-51.
- [43] A.R. Leach, "Molecular Modelling: Principles and Applications", 2nd ed. Prentice Hall. (2001).
- [44] H. Lin, D. G. Truhlar, Contribution to the Proceedings of the 10th Electronic Computational Chemistry Conference, to be published in *Theoretical Chemistry Accounts* (2005).
- [45] T. Vreven, K. S. Byun, I. Komáromi, S. Dapprich, J. A. Montgomery Jr., K. Morokuma, M.J. Frisch, *J. Chem. Theory and Comput.*, 2 (2006) 815-26.
- [46] Mirabdullah S. Sadjadi , Babak Sadeghi, K. Zare, *THEOCHEM* 817, (2007) 27–33.

CHAPITRE II

Les Complexes d'inclusion

II. Présentation des éléments acteurs du sujet

II.1 Les cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs, obtenues industriellement par la dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase), d'origine bactérienne (*Bacillus macerans*, *Alkalophylic bacillus*,...). Les trois CDs les plus fréquemment rencontrées sont l' α -, la β - et la γ -CD constituées respectivement de 6, 7 et 8 sous unités D-glucopyranosiques, liées entre elles par des liaisons glycosidiques α (1 \rightarrow 4) (figure II.1). Il existe des CDs de plus grandes tailles (δ -CD, ϵ -CD... respectivement constituées de 9, 10... unités) et de taille plus petite (la cyclo- α (1 \rightarrow 4)-glucopentaoside) qui ont été isolées ou totalement synthétisées. [1].

Les CDs ont une structure tridimensionnelle en forme de cylindre conique dont la paroi est constituée par les unités glucoses, en conformation chaise 4C_1 [2,3] (figure II.2).

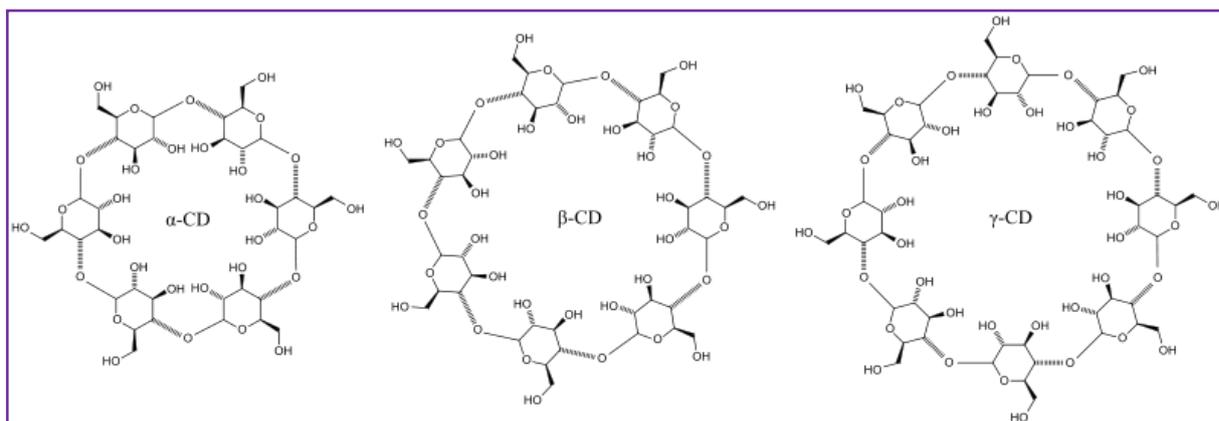


Figure II.1: Présentation schématique des α , β et γ -Cyclodextrines

Tous les hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3) sont situés sur le côté le plus grand du tronconique alors que les hydroxyles primaires (OH-6) sont localisés sur le petit côté (Figure II.2). La présence de ces groupements hydroxyles sur les deux bords de la couronne confère à la partie extérieure de la CD un caractère hydrophile (surface en contact avec le solvant), alors que l'intérieur de la cavité, tapissé d'atomes d'hydrogène (H-3, H-5, H-6) et de l'oxygène

inter-glycosidique (O-4), est hydrophobe (surface en contact avec la molécule invitée). De plus, les paires d'électrons non liantes des oxygènes inter-glycosidiques sont dirigées vers l'intérieur de la cavité, y produisant une densité électronique élevée et conférant à la cavité un caractère de base de Lewis.

La structure des CDs est stabilisée par une véritable ceinture de liaisons hydrogène inter résidus entre les OH-2 d'une unité glucose et les OH-3 de l'unité voisine. Dans le cas de la β -CD, cette ceinture de liaisons hydrogène rend sa structure très rigide et peut justifier de sa faible solubilité dans l'eau par rapport aux autres CDs. Par contre, elle n'empêche pas la déformation de la cavité de la γ -CD. Cette déformation va en s'accroissant avec les CDs dont le nombre d'unités glucose est supérieur à 8 et agit de façon défavorable sur leurs propriétés d'inclusion.

Les principales caractéristiques structurales et physico-chimiques de l' α -, la β - et la γ -CD sont reportées dans le tableau II.1

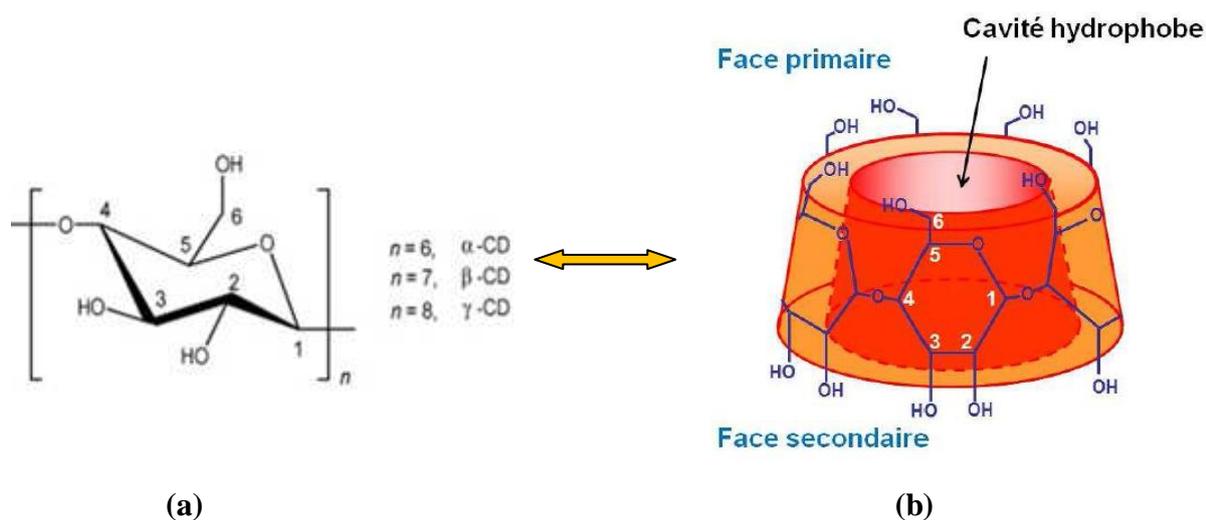


Figure II.2 (a) Représentation d'un cycle α -D glucose en conformation chaise et (b) structure tridimensionnelle des CDs.

Tableau II.1 Caractéristiques physico-chimiques de α -, β - et γ -cyclodextrines [4]

	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau à 25 ⁰ C (g/l)	145	18.5	232
$[\alpha]_D^{25^0C}$	150±0.5	162.5±0.5	177.4±0.5
Point de fusion (⁰ C)	275	280	275
Diamètre de la cavité (nm)	0.47-0.53	0.60-0.65	0.75-0.83
Diamètre externe (nm)	1.4-1.5	1.5-1.6	1.7-1.8
Hauteur du tore (nm)	0.8	0.8	0.8
Volume de cavité (nm ³)	0.174	0.262	0.427

Les cyclodextrines sont entourées de molécules d'eau d'hydratation qui sont relativement la biles et peuvent être éliminées par séchage, et de molécules d'eau d'inclusion dans la cavité qui ne peuvent être que remplacées, mais non éliminées.

Le caractère amphiphile des CDs, lié à leur structure spatiale, leur confère leur propriété majeure : celle de former des complexes supramoléculaires en solution aqueuse avec une ou des molécules invitées hydrophobes.

II.2 La diphenylamine

II.2.1 Définition

La diphenylamine est un composé organique de formule chimique $(C_6H_5)_2NH$ (**Figure II.3**) appartenant à la classe des aromatiques amines . La molécule est "aromatique" en raison de la présence d'un noyau benzénique , dans sa structure, et une "amine" en raison de la présence de l'atome d'azote. Le composé existe sous forme solide incolore à la température ambiante ordinaire, mais les échantillons sont souvent jaunes à cause des impuretés oxydées. La diphenylamine se dissout bien dans de nombreux solvants organiques courants, mais est insoluble dans l'eau.

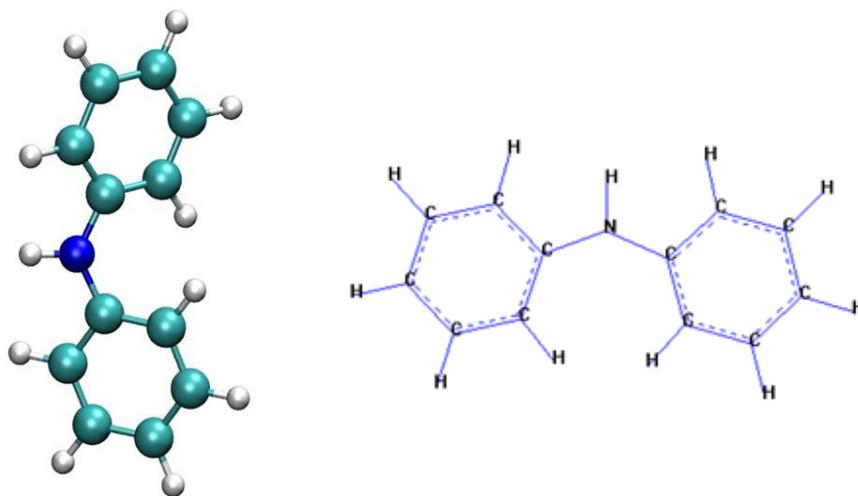


Figure II.3 Structure de Diphénylamine.

II.2. 2 Préparation et réactivité

La diphénylamine est fabriquée par la désamination thermique de l'aniline sur oxyde de catalyseurs :



Il s'agit d'une base faible, avec un K_b de 10^{-14} . Avec des acides forts, il forme des sels (par exemple réaction avec l'acide sulfurique donne le bisulfate $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NH}_2]^+ [\text{HSO}_4]^-$ sous forme de poudre blanche ou jaunâtre.

II.2.3 Utilisation

La diphénylamine comme un produit chimique industriel est largement utilisé en raison de ses propriétés anti oxydantes. Ses principales utilisations sont:

- Contrôle échaudure superficielle dans les pommes [5]
- Contrôle les pourritures fongiques dans des combinaisons avec des fongicides [6]

- La fabrication de colorants, la stabilisation des explosifs contenant de la nitrocellulose ou du celluloïd.
- La détection des nitrates, des chlorates et autres substances oxydantes avec lesquels il donne une couleur en présence d'acide sulfurique
- La fabrication de produits en caoutchouc, en raison de la nature des antioxydants dérivés de l'aniline. Le composé est soumis à des réactions diverses cyclisation. Avec le soufre, il donne phénothiazine, un précurseur de certains produits pharmaceutiques.

II.3 Complexes d'inclusion

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

Les complexes formés entre la (les) cyclodextrine(s) "hôte(s)" et la (les) molécule(s) "invitée(s)" peuvent être de plusieurs types [7-8] (comme illustré sur la **figure II.3**) d'inclusion.

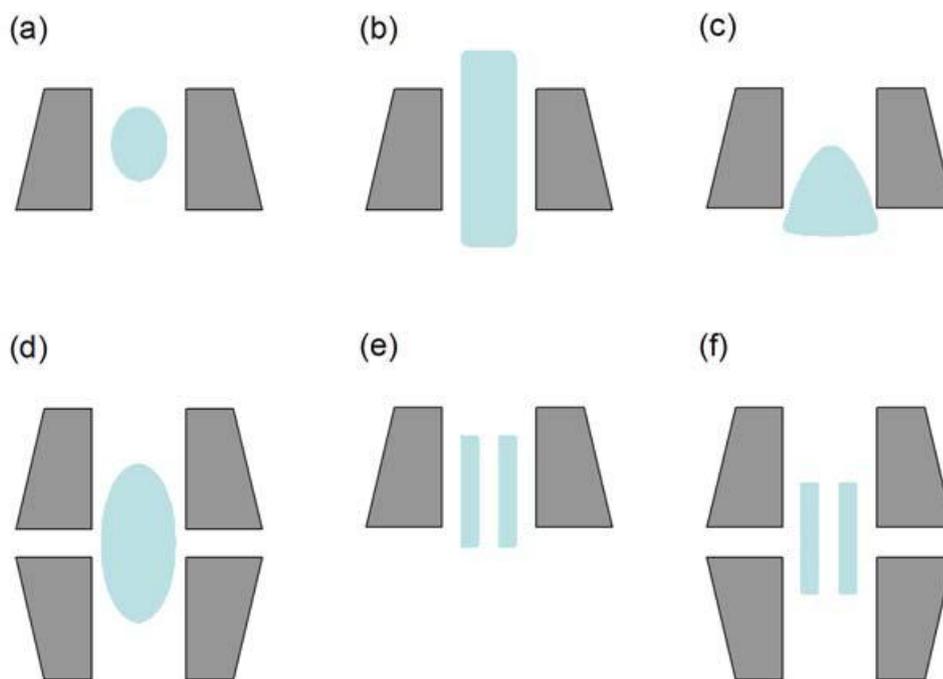


Figure II.3 Diverses structures de complexes d'inclusion en solution aqueuse. a) inclusion complète, b) inclusion axiale, c) inclusion partielle, d) complexe 1:2; e) complexe 2:1; f) complexe 2:2.

II.3.1 Conséquences de la complexation

La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée confère à ce complexe des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la CD et de la molécule incluse prises séparément [9-11]:

- Modification de la solubilité dans l'eau ;
- Modification des propriétés spectrales ;
- Modification de la réactivité chimique due à la molécule hôte (protection à l'oxydation, réduction chirale,...) et à la molécule invitée (orientation de la régiosélectivité) ;
- Diminution de la diffusion et de la volatilité (dans le cas de substances volatiles) ;
- Modification des propriétés chirales ;
- Modification des propriétés biologiques (par exemple, le caractère hémolytique).

L'exploitation des capacités d'inclusion et la biocompatibilité des CDs ont entraîné un accroissement du nombre et de la diversité des applications scientifiques et industrielles.

II.3.2 Mécanisme de complexation

- La formation d'un complexe peut se faire en plusieurs étapes [12]
- Approche de l'invité vers la cyclodextrine;
- Rupture de la structure de l'eau à l'intérieur de la cavité de la CD et éviction de certaines de ces molécules, car elles sont énergétiquement défavorisées (ΔH élevé en raison de l'interaction polaire –apolaire);
- Rupture de la structure de l'eau autour de la molécule invitée et transport de molécules d'eau vers la solution;
- Interaction des groupements non polaires de la molécule invitée avec la cavité hydrophobe de la cyclodextrine (modification entropique et enthalpique);
- Eventuellement, création de la liaison hydrogène entre l'invité et la cyclodextrine;
- Reconstitution de la structure de l'eau autour des parties exposées de l'invité après l'inclusion (**Figure II.4**).

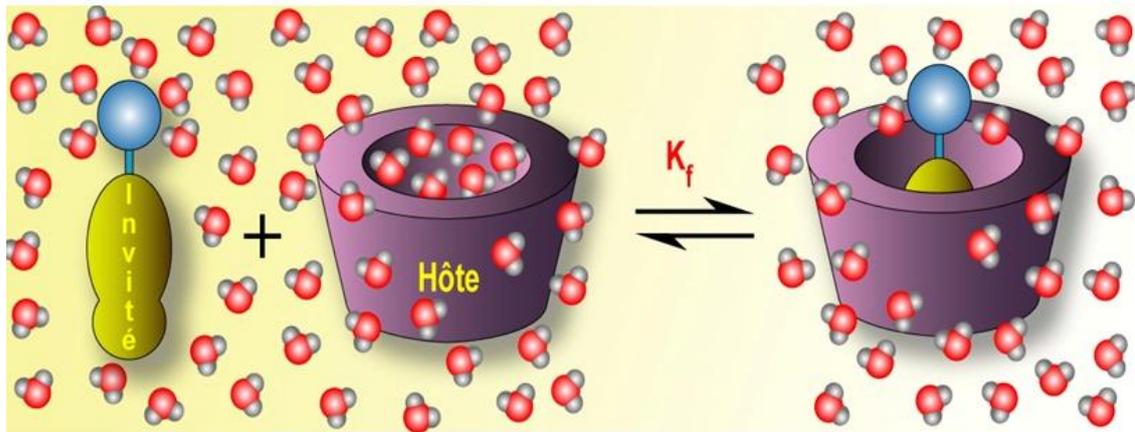


Figure II.4 Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion.

Références bibliographiques

- [1] Stéphane MOUTARD. Thèse de doctorat. Université de Picardie Jules Verne.
- [2] Cyclodextrin News (2003) 17(4).
- [3] Saenger W., Jacob J., Gessler K., Steiner T., Hoffmann D., Sanbe H., Koizumi K., Smith S. M., Takaha T., Chem. Rev. (1998) 98(5), 1787-1802.
- [4] French D., Levine M. L., Pazur J.H., Norberg E., J. Am. Chem. Soc. (1949) 71, 353-356.
- [5] F.E. Huelin, J. Sci. Food.Agricult. 19 (1968) 294-296.
- [6] C.R. Little, J.D. Faragher, R.L. Brohier, J.H. Whan, Sci. Horticult. 14 (1981)35–45.
- [7] Wenz G., Angew. Chem. Int. Ed. Engl.33 (1994) 803-822.
- [8] Schneider H.-J., Hacket F., Rüdiger V., Ikeda H., Chem. Rev. (1998) 98(5), 1755-1786
- [9] Rekharsky M. V., Inoue Y., Chem. Rev. (1998) 98(5), 1875-1918 256.
- [10]Szente L., Comprehensive Supramolecular Chemistry, Atwood J.L., Davies J.E.D., Mac Nicol D.D., Vögtle F., Lehn J.-M., Eds., vol. 3, Cyclodextrins, chap. 8, Pergamon : Oxford, U.K. (1996) 253-278.
- [11] D. Kois, U.H. Brinker, J. Am. Chem. Soc., 120(45) (1998) 4314-4319.
- [12]Szetjli J., Cyclodextrins and their inclusions complexes (1982), Académiai Kiadó,Budapest.

Partie

Computationnelle

CHAPITRE III
RESULTATS & DISCUSSIONS

III. Introduction

Au cours de la dernière décennie, les calculs de la chimie quantiques ont joué un rôle majeur dans la prédiction des nouvelles structures aux côtés de l'expérience.

Le calcul à l'aide des méthodes de la chimie quantiques telles les approches semi-empiriques et ONIOM2 pourraient fournir un outil puissant pour la conception des systèmes supramoléculaires et les phénomènes d'inclusion [1-13].

Dans une étude expérimentale, Rajamohan et col [14] ont proposé un modèle d'inclusion du complexe diphénylamine / β -cyclodextrine. Selon cette étude, basée sur des observations UV et l'étude spectrale FT-IR, les auteurs ont confirmé la formation du complexe d'inclusion avec une stœchiométrie 1 :1.

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

Nous nous sommes proposés donc, d'envisager une étude théorique du complexe DPA / β -CD en utilisant un ensemble de méthodes de calculs computationnels.

Première partie

Calculs avec les méthodes de la mécanique quantique

III.1 Description de la structure de diphénylamine

À l'état solide, la structure de diphénylamine $C_{12}H_{11}N$ [15] consiste en deux cycles phényles liés à l'atome central d'Azote. Ces deux cycles phényles ne sont pas coplanaires et présentent un angle dièdre moyen de 43.4° . (Figure III.1)

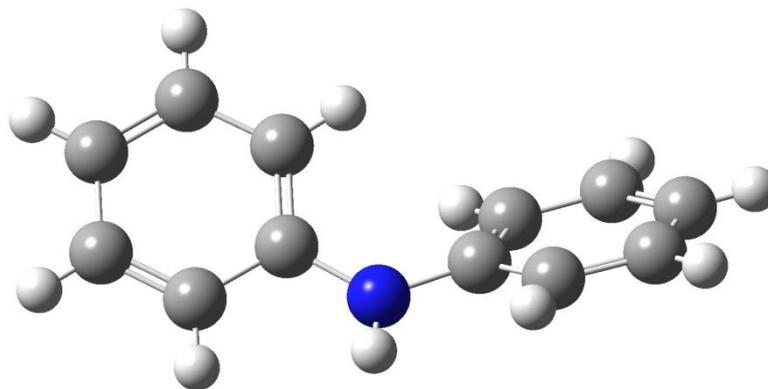


Figure III.1 : Structure moléculaire de Diphenylamine

La diphenylamine cristallise dans le groupe d'espace $P\bar{1}$ du système triclinique avec les paramètres de maille suivants : (**Figure III. 2**).

$$a = 9,853 \text{ \AA} \quad b = 9,882 \text{ \AA} \quad c = 37,944$$

$$\alpha = 83,845^\circ \quad \beta = 88,531^\circ \quad \gamma = 89,856^\circ \text{ et } Z = 16$$

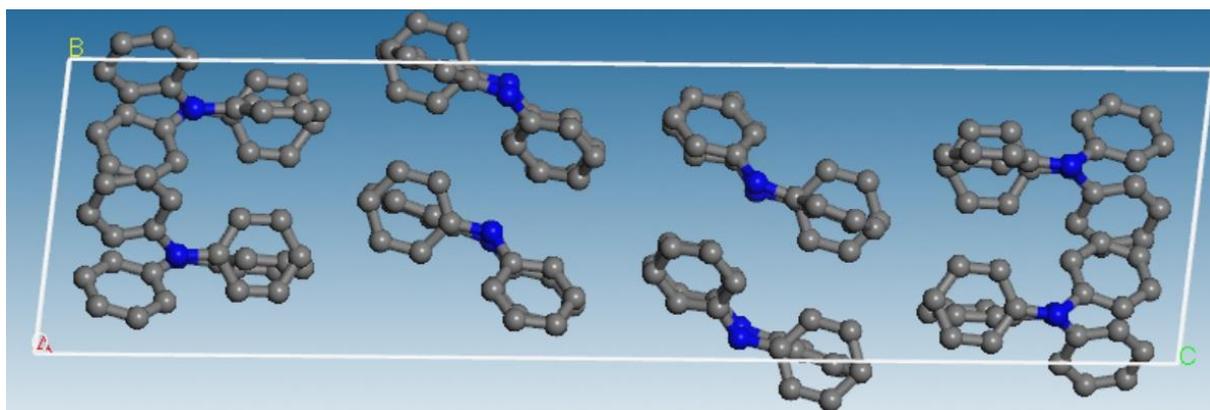


Figure III. 2 : Structure cristalline de diphenylamine (Les hydrogènes sont omis pour la clarté)

La maille cristalline peut être décrite comme un arrangement de 16 molécules diphenylamine. Chaque molécule dans l'unité asymétrique qui sont au nombre de huit, présente un angle dièdre différent entre les cycles phényle, à savoir, 47° , 40° , 41° , 47° , 38° , 48° , 49° et 37° . La valeur moyenne est 43.4° .

Les longueurs de liaisons obtenues par étude expérimentale de la diphenylamine sont structurées dans la (**Figure III.3**).

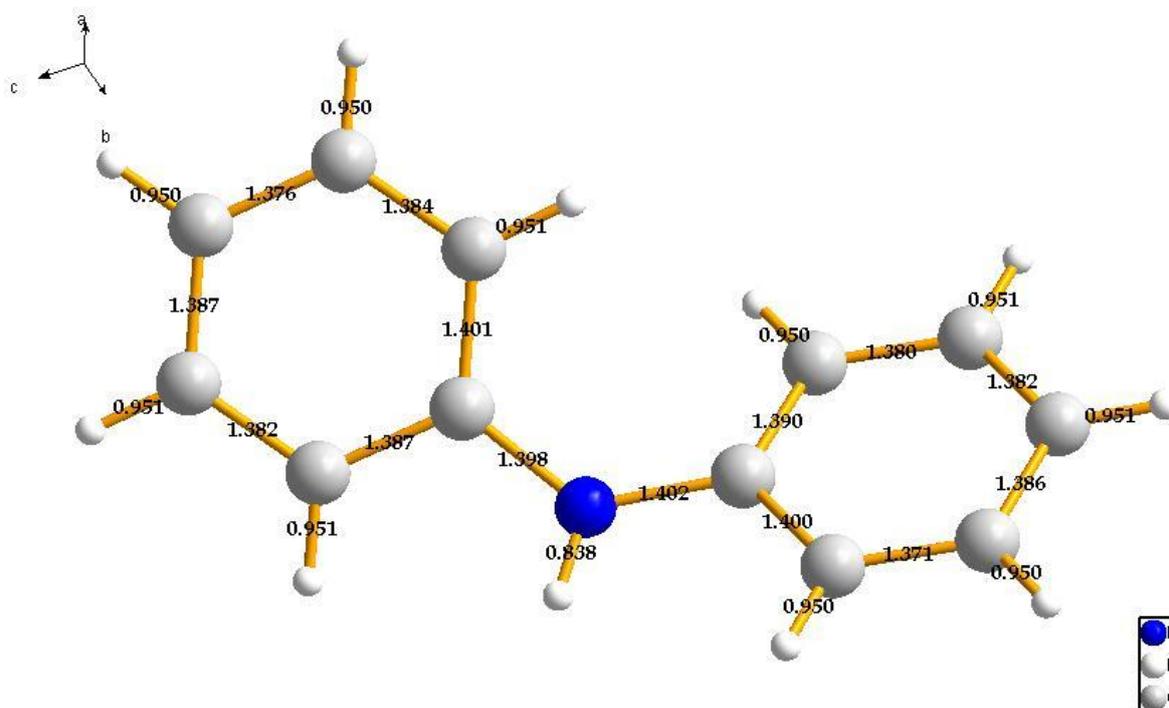


Figure III.3 : Longueurs de liaisons expérimentales (Å) de la molécule Diphenylamine.

L'optimisation géométrique de l'angle dièdre entre les cycles phényles de diphenylamine par calculs DFT et MP2 sont représentées dans le **Tableau III .1**.

Tableau III .1 optimisation géométrique de l'angle dièdre entre les cycles phényles de diphenylamine par calculs DFT et MP2.

Méthode	Angle dièdre calculé	Angle dièdre expérimental moyen
DFT/B3P86/6-31G(d)	25° (E = -520.275 a.u)	≈ 43.4°
DFT/WB97XD/6-31G(d)	32.9° (E= -518.474 a.u)	
DFT/B3PW91/6-31G(d)	25.4° (E= -518.455 a.u)	
MP2/6-31G(d)	48.9° (E = -516.949 a.u)	
DFT/CAM-B3LYP/6-31G(d)	25.7° (E = -518.350)	

III.2 Méthodologie de calcul

Tous les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel Gaussien 09 [16]. La structure initiale de la β -CD (**Figure III.4a**) est construite avec CS Chem3D Ultra (version 10, logiciel Cambridge) à partir de la structure cristalline [17] et entièrement optimisée par la méthode semi empirique PM3MM, tandis que la structure initiale de diphénylamine (DPA) a été construite avec Hyperchem [18]. (**Figure III.4b**) et ensuite optimisée avec la méthode PM3MM.

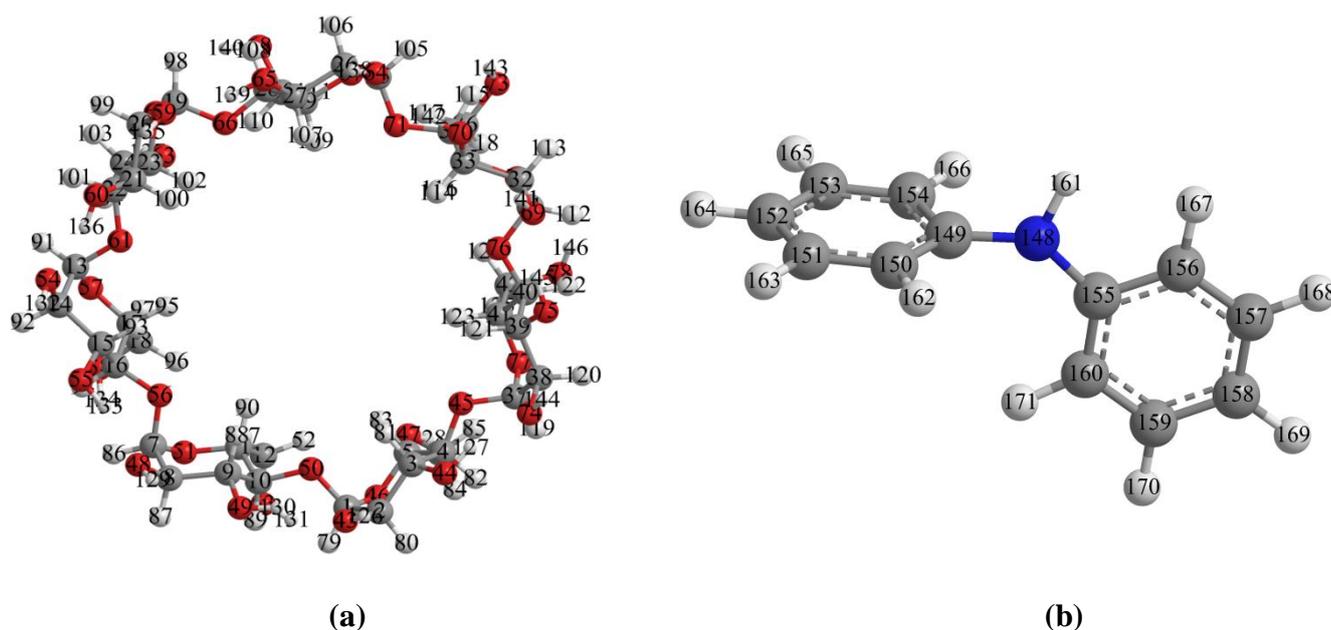


Figure III.4: Les structures géométriques de (a) la β -CD et (b) de diphénylamine optimisées par PM3MM.

Le processus d'inclusion suivi dans notre travail a été décrit dans les travaux de Liu et col [19] dans lesquels les oxygènes glycosidiques de la molécule hôte (β -CD) sont placés dans le plan XY, et leur centre est défini comme le centre d'origine des coordonnées du système total.

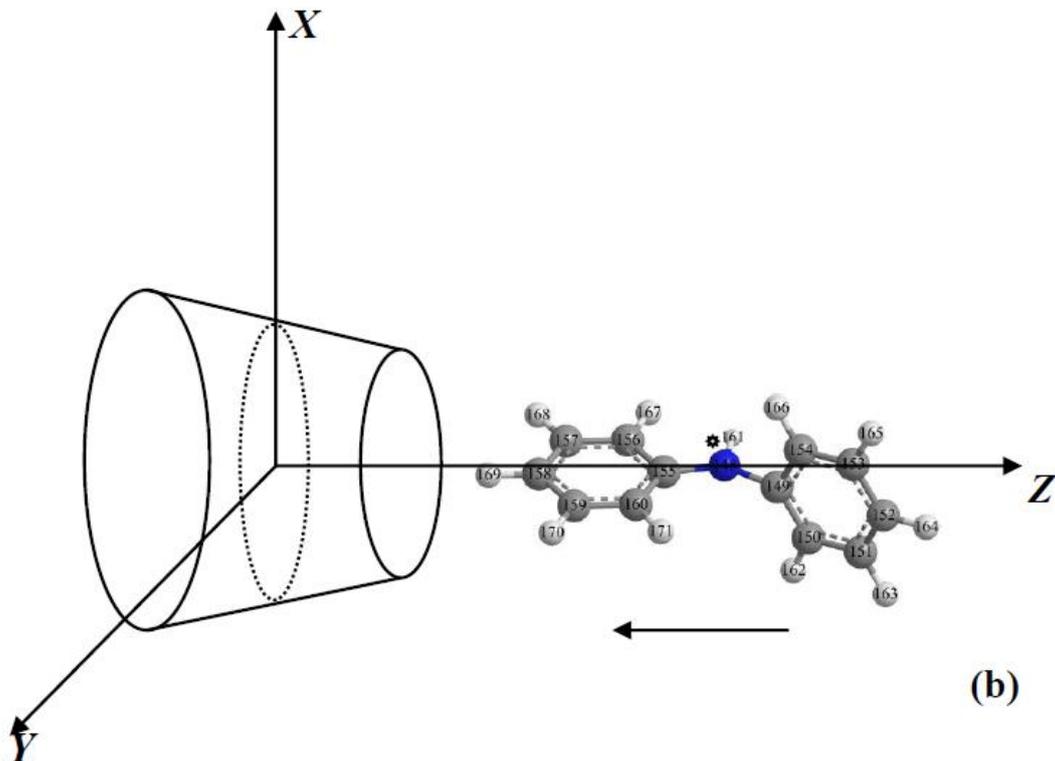
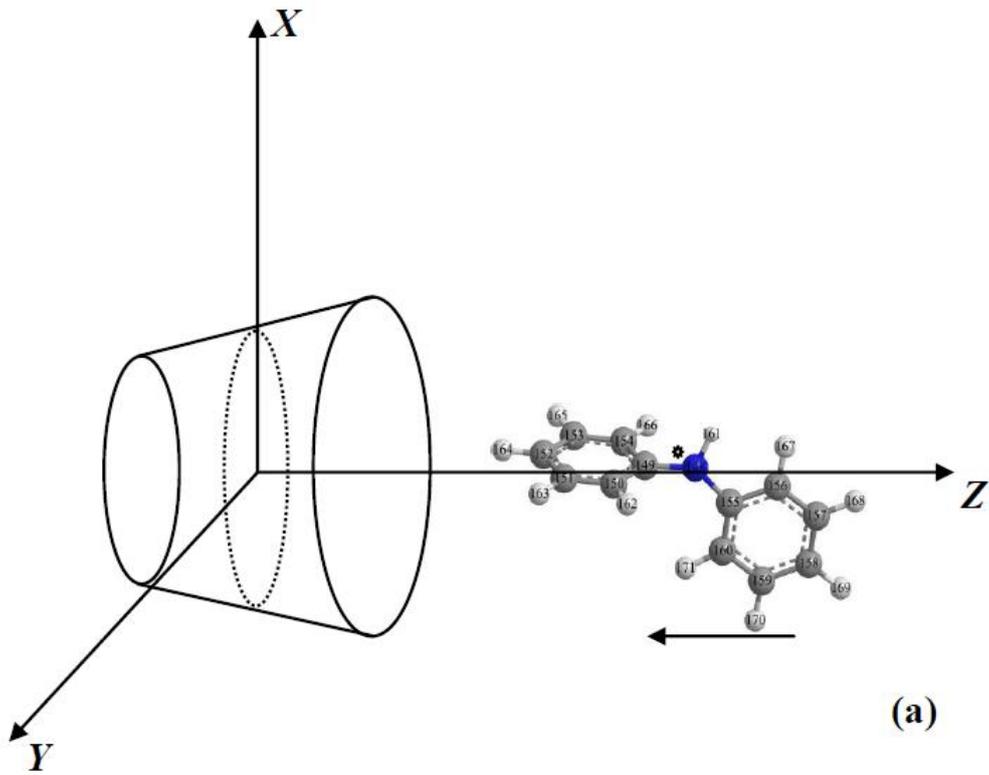
Le procédé d'inclusion est exécuté en maintenant fixe les coordonnées de la β -CD et en déplaçant la molécule invitée, placée sur l'axe OZ, par translation. Les différentes positions relatives entre la DPA et la β -CD sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de référence (N) dans la molécule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

Nous avons envisagé deux modèles d'inclusion pour s'introduire dans la cavité de la β -CD et cela pour permettre de voir l'influence des deux types des hydroxyles (**Figure III.5**).

- L'orientation dans laquelle la DPA face aux hydroxyles secondaires de la β -CD est nommée le « **modèle A** »
- L'orientation dans laquelle la DPA est pointée vers les hydroxyles primaires de la β -CD est nommée le « **modèle B** »

La DPA située à une distance de 12Å de l'origine des coordonnées cartésiennes, est rapprochée manuellement de la cavité de la β -CD tout au long de l'axe OZ, par pas de 1Å jusqu' au point -12Å. Après la localisation du minimum dans la translation, la molécule DPA a subi des rotations autour de l'axe OZ par angle de 30° de 0° à 360° afin d'explorer plus d'espace conformationnel. À chaque position le système est optimisé sans restriction en utilisant la méthode semi empirique PM3MM. Ainsi il est possible de localiser le minimum absolu.

On note que l'utilisation de ces minimums locaux permet à la fois de tracer les courbes de l'énergie de complexation en fonction de la distance entre l'atome de référence et le centre de la β -CD et entre l'énergie de complexation et l'angle de rotation selon l'axe OZ.



III.5 : Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion (a) le modèle A et (b) le modèle B.

III. 3 Analyse des résultats

On rappelle que l'énergie de complexation est obtenue à partir de l'équation (III.1) [20]:

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

$E_{\beta\text{-CD}}$: L'énergie de la β -CD avant la complexation.

$E_{\text{invitée}}$: L'énergie de la molécule invitée avant la complexation.

E_{complexe} : L'énergie du complexe.

III.3.1 Recherche du minimum

La recherche préliminaire du minimum global a été réalisée par la méthode semi empirique PM3MM car un grand nombre d'études théoriques sur les complexes d'inclusions ont été réalisés avec cette approche qui s'est avérée adéquate pour le traitement des macromolécules.

Le processus d'inclusion est illustré sur la **figure III.6**. Pour le modèle A le minimum est localisé au point $Z = 3\text{\AA}$, position pour laquelle la molécule DPA est totalement encapsulée dans la cavité de la β -CD ($E = -22.23$ kcal/mol).

Pour le modèle B, le minimum est localisé à la distance $Z=4$ Å, l'énergie de complexation est de -16.85 kcal/mol. On note que dans le processus d'inclusion, l'énergie de complexation est négative, ce qui nous permet d'affirmer que la complexation de DPA dans la β -CD est thermodynamiquement favorable.

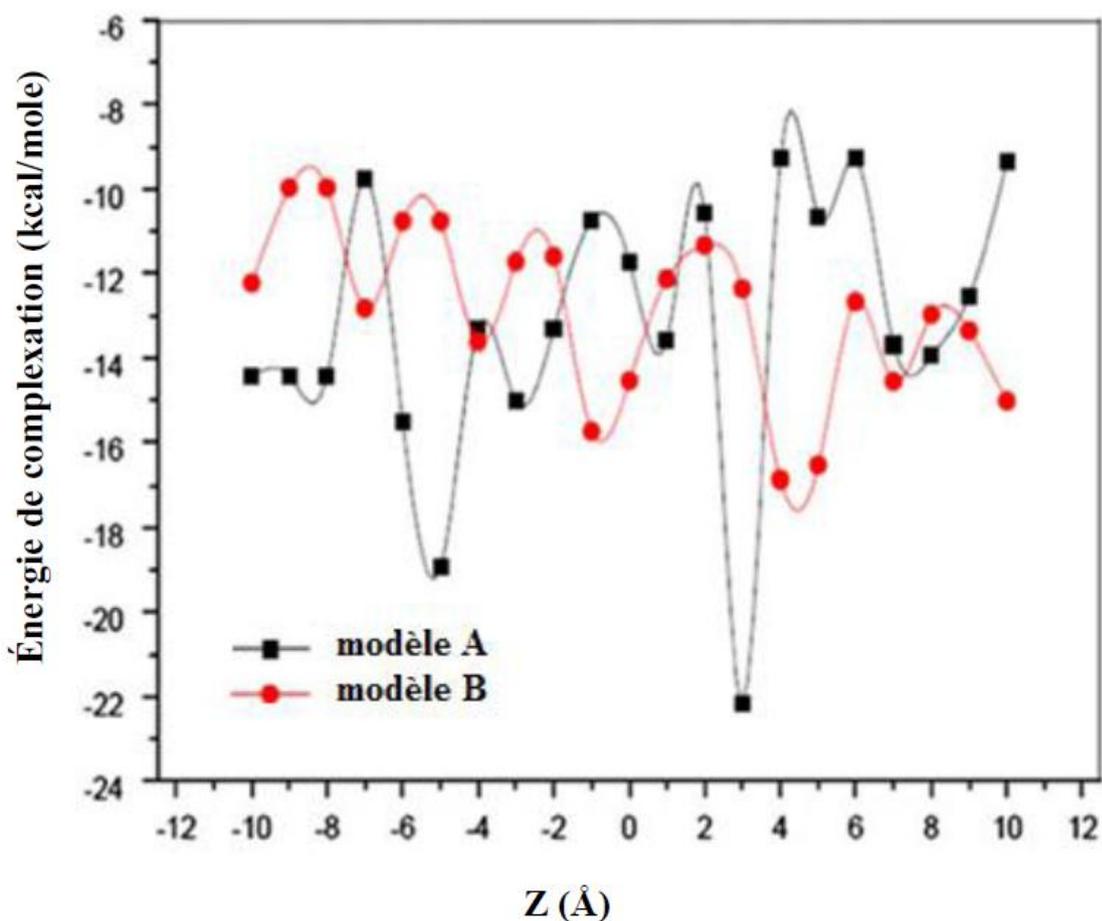


Figure III.6: Les énergies de complexation du complexe d'inclusion DPA / β -CD à différentes positions (Z) pour les deux modèles, calculées avec la méthode PM3MM.

Pour obtenir le minimum absolu, la DPA a subi des rotations autour de l'axe Z, avec un angle de balayage de 30° à partir de 0° jusqu'à 360° . Les changements d'énergies des modèles A et B sont illustrés dans la (figure III.7). Nous constatons que l'énergie dépend fortement de l'angle de balayage ; elle varie de $-14,76$ à $-22,23$ kcal/mole pour le modèle A et de $-3,35$ à $-21,14$ kcal/mole pour le modèle B. Les conformations les plus stables pour les modèles A et B correspondent respectivement à l'angle 0 et 270° .

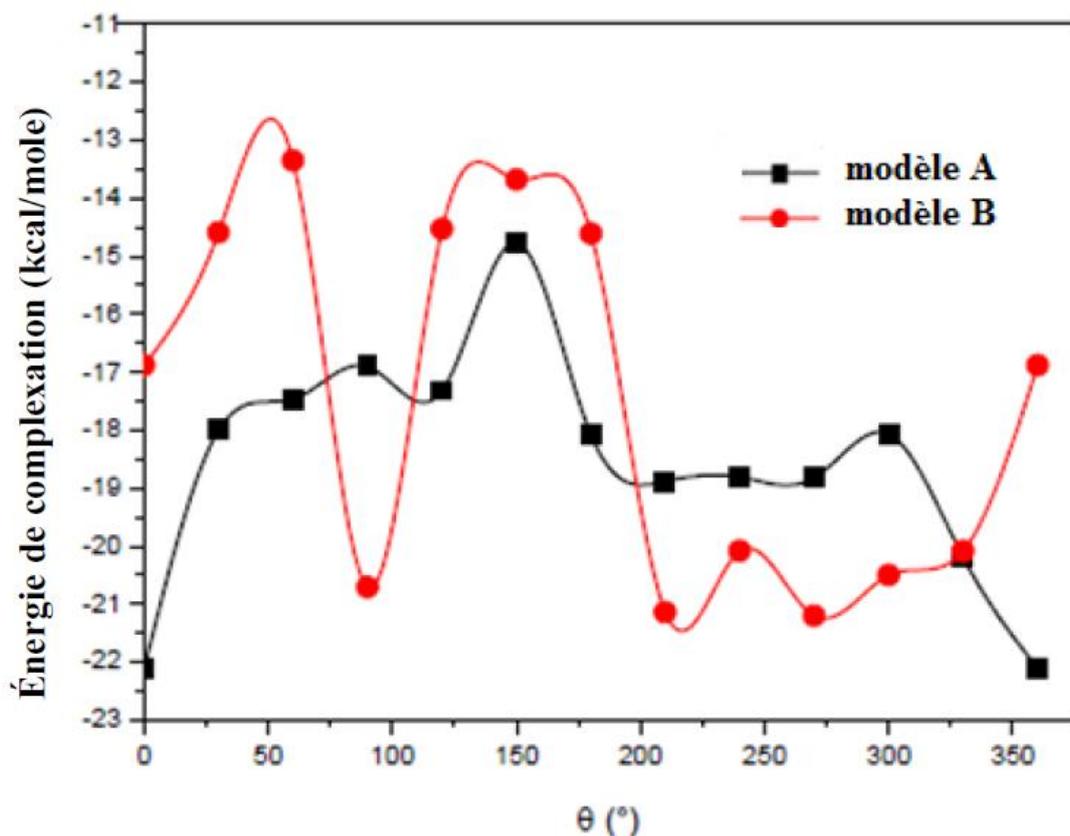


Figure III.7: Les énergies de complexation à différents angles θ (°) selon la rotation de la molécule DPA dans la β -CD, (a) le modèle A, (b) le modèle, calculées avec la méthode PM3MM.

Les structures qui correspondent au minimum d'énergie dans les modèles A et B obtenues avec PM3MM sont présentées sur la (**Figure.III.8**). Pour le modèle A, la molécule invitée est encapsulée totalement dans la cavité de la β -CD. L'analyse structurale du modèle A correspond à la présence d'une liaison hydrogène formée entre l'atome d'hydrogène H (161) du groupe amine (NH) de DPA et l'atome d'oxygène O (56) glycosidique de la β -CD avec une distance de 2,9 Å (**Figure.III.8**). Dans le cas du modèle B aucune liaison hydrogène n'a été observée et la molécule invitée est encapsulée partiellement dans la cavité de la β -CD, ce qui explique pourquoi l'énergie de complexation dans le modèle A est inférieure à celle du modèle B.

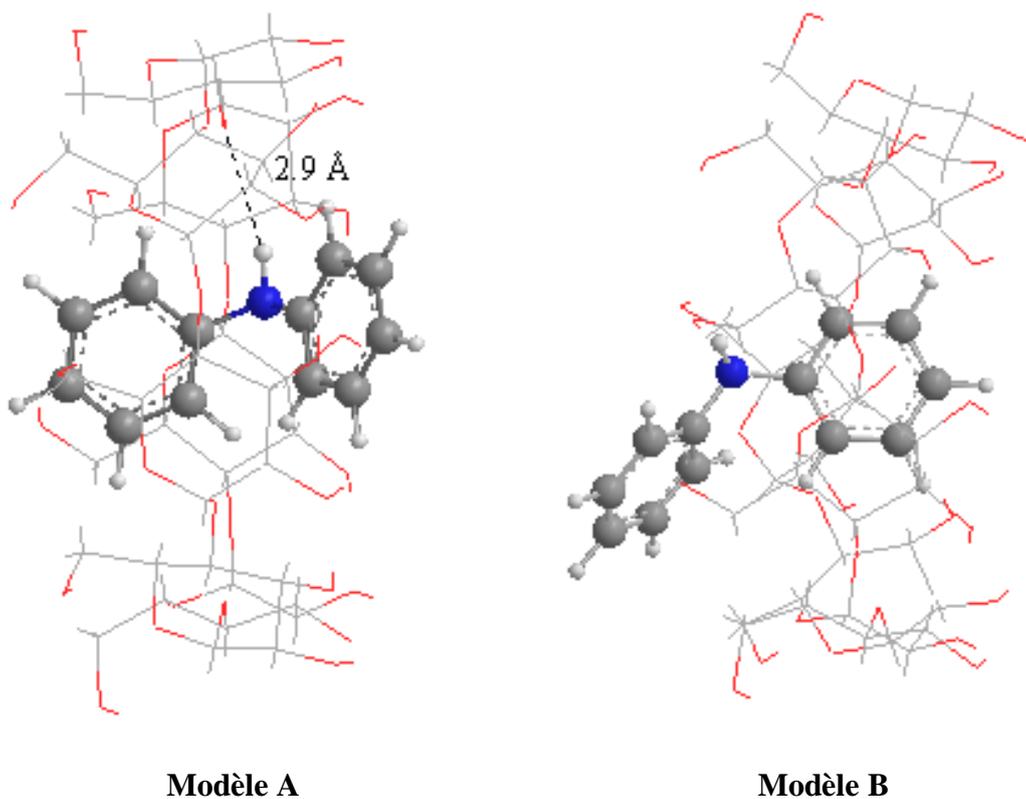


Figure III.8: La structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM3MM pour les deux modèles.

Le calcul de l'énergie de ces structures dans le vide et dans le solvant ainsi que les résultats du calcul "single point" effectué par les méthodes DFT et HF avec différentes bases sont récapitulés dans les **tableaux.III.2** et **III.3** respectivement.

Tableau III.2 : Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes DPA/ β -CD dans le vide.

	DPA	β -CD	modèle A	modèle B
PM3MM				
E (Kcal/mol)	56.84	-1449.15	-1414.54	-1409.16
E (Kcal/mol)			-22.23	-16.85
E _{HOMO} (eV)	-10.1	-10.621	-10.55	-10.428
E _{LUMO} (eV)	-0.441	18.352	-1.065	-1.086
(E _{HOMO} -E _{LUMO}) (eV)	-9.659	-28.973	-9.485	-9.342
μ (D)	1.39	3.73	2.57	5.77
B3LYP/6-31G (d)				
E (Kcal/mol)	-323677.13	-2667956.18	-2991629.05	-2991586.71
BE (Kcal/mol)			4.26	46.6
MPW1PW91/6-31G (d)				
E (Kcal/mol)	- 323599.25	-2667372.10	-2990966.90	-2990926.08
BE (Kcal/mol)			4.45	45.27
HF/6-31G(d)				
E (Kcal/mol)	-321538.36	-2652913.34	-2974437.01	-2974398.56
BE (Kcal/mol)			14.69	53.14
M05-2X/6-31G (d)				
E (Kcal/mol)	-323597.50	-2667397.63	-2990999.41	-2990961.91
BE (Kcal/mol)			- 4.28	33.22

Les énergies de complexation dans le vide sont égales à -22,23 kcal/mol pour le modèle A et -16,85 kcal/mol pour le modèle B. On constate une différence d'énergie de 5,38 kcal/mol entre les deux modèles. En général, le complexe ayant la valeur d'énergie la plus négative est considéré comme le plus favorisé (modèle A). Les méthodes B3LYP/6-31G (d), MPW1PW91/6-31G (d), M05-2X/6-31G (d) et HF/6-31G (d) confirment ce résultat, mais la différence énergétique devient respectivement 42,34 40,82 38,45 40,50 et 37,50 kcal/ mol.

Cependant, les valeurs positives de l'énergie de complexation ne signifient pas nécessairement que la complexation est défavorable puisque à ce niveau, nous n'avons pas procédé à des optimisations énergétiques mais plutôt à des calculs de type "single point". Des résultats similaires ont été trouvés par d'autres chercheurs.

En outre, l'écart énergétique HOMO-LUMO montre un index de stabilité important [21], les substances chimiques possédant un important écart HOMO-LUMO tendent à avoir une stabilité plus élevée, alors nous avons étudié la structure électronique des complexes dans les deux modèles en utilisant la méthode PM3MM. Les résultats sont rapportés dans le tableau III.2. En effet, avec l'augmentation de l'écart ($E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$) pour les complexes formés dans le modèle A, nous confirmons que les complexes d'inclusion DPA / β -CD sont plus stables lorsque la molécule DPA pénètre dans la grande ouverture de la cavité de la β -CD, ce qui est en bon accord avec les résultats des calculs d'énergies de complexation décrits ci-dessus.

Enfin, en se basant sur les résultats de l'étude semi-empirique, nous notons que les valeurs du moment dipolaire de la β -CD et de DPA libre changent suite à la complexation, indiquant une augmentation de la polarité.

III.3.2 Effet de solvant

Les deux minimums globaux obtenus sont soumis à l'optimisation par le calcul semi empirique PM3MM en incluant l'effet de solvant, en l'occurrence l'eau. Le model PCM (polarized continuum model) est choisi.

Les résultats des calculs reportés dans le **tableau III.3** confirment ceux déjà obtenus dans le vide. L'écart énergétique entre les deux modèles calculé avec PM3MM est de l'ordre de 6,21 kcal/mol. Le calcul "single point" avec les fonctionnelles B3LYP/6-31G (d), mPW1PW91/6-31G(d), HF/6-31G(d) et M05-2X/6-31G(d) montre que la l'écart énergétique devient respectivement de 45,04 44,06 41,54 et 40.50 kcal/mol.

Tableau III.3 : Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes DPA/ β -CD dans l'eau (Modèle CPCM).

	DPA	β -CD	modèle A	modèle B
PM3MM				
E (Kcal/mol)	54.79	-1475.22	-1441.93	-1435.72
BE (Kcal/mol)			-21.5	-15.29
B3LYP/6-31G (d)				
E (Kcal/mol)	-323683.32	-2667996.59	-2991672.97	-2991627.93
BE (Kcal/mol)			6.94	51.98
MPW1PW91/6-31G (d)				
E (Kcal/mol)	- 323560.69	-2667039.42	-2990587.61	-2990543.55
BE (Kcal/mol)			12.5	56.56
HF/6-31G (d)				
E (Kcal/mol)	-321545.72	-2652965.47	-2974493.73	-2974452.19
BE (Kcal/mol)			17.46	59.00
M05-2X/6-31G (d)				
E (Kcal/mol)	-323604.88	-2667442.73	-2991048.63	-2991008.13
BE (Kcal/mol)			-1.02	39.48

Les structures de départ des complexes d'inclusion (modèle A et modèle B) pour le calcul ONIOM2 sont les minimums énergétiques les plus stables obtenus par l'analyse conformationnelle réalisée à l'aide de la méthode semi empirique PM3MM.

III.4 Analyse des résultats ONIOM2

Dans cette approche notre complexe d'inclusion est réparti en deux régions distinctes. Comparée à la molécule invitée, la β -Cyclodextrine comprend un nombre important d'atomes (147 atomes), elle joue le rôle d'environnement dans le complexe d'inclusion, elle peut donc être traitée avec un calcul quantique QM de bas niveau telle que la méthode semi empirique PM3MM.

En revanche la partie de taille moins importante (diphénylamine) sera l'objet d'un calcul de haut niveau avec la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

Dans le but de rechercher la meilleure méthode permettant de mieux prédire les énergies et les géométries des complexes d'inclusion nous avons appliqué différentes variantes d'ONIOM2 incluant différentes fonctionnelles hybrides. En plus de la B3LYP, nous avons appliqué les nouvelles fonctionnelles hybrides MPW1PW91 et M05-2X sur la diphénylamine avec la base 6-31G(d). La (**figure III.9**) illustre la répartition adaptée selon la méthodologie ONIOM2.

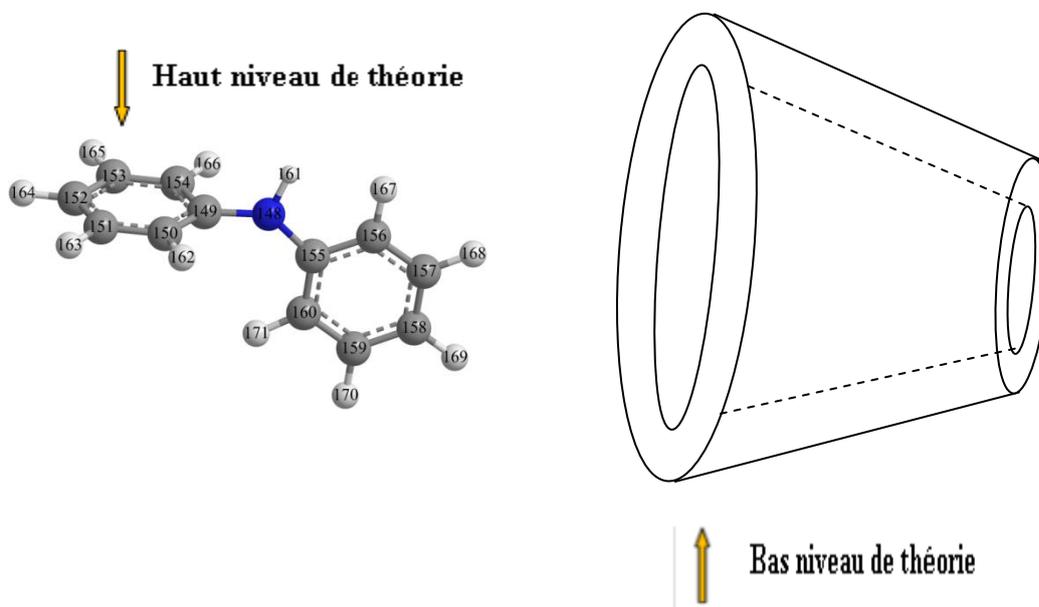


Figure III.9 : Partition ONIOM2 adaptée dans le complexe DPA/ β CD.

Dans le **tableau III.4**, nous avons présenté et comparé les valeurs énergétiques calculées avec la méthode ONIOM2 à celles obtenues à partir de calculs PM3MM. Plusieurs commentaires peuvent être formulés à partir des résultats regroupés dans le **tableau III.4**

- Dans tous les cas le modèle A est le plus favorable.
- La méthode [MPW1PW91/6-31G(d):PM3MM] a donné l'écart énergétique le plus bas, de l'ordre de 4.09 kcal/mol.

La méthode M05-2X a donné un écart énergétique élevé par rapport à B3LYP, elle prend en compte avec plus de précision les interactions à longues distances, en particulier les interactions de type Van der Waals.

Tableau III.4 : Energies relatives calculées selon la méthode ONIOM2 pour les complexes DPA / β -CD dans les deux modèles.

	modèle A	modèle B	ΔE
E (PM3MM)	-1414.54	-1409.16	-5.38
d (H161-O56)	2.9		
E ^{ONIOM} (B3LYP/6-31G(d):PM3MM)	-326929.01	-326924.83	- 4.18
d (H161-O56)	2.7		
E ^{ONIOM} (MPW1PW91/6-31G(d):PM3MM)	-326853.34	-326849.25	- 4.09
d (H161-O56)	2.8		
E ^{ONIOM} (M05-2X/6-31G(d):PM3MM)	-326893.31	-326888.67	- 4.64
d (H161-O56)	2.75		

Toutes les valeurs énergétiques sont exprimées en Kcal/mole.

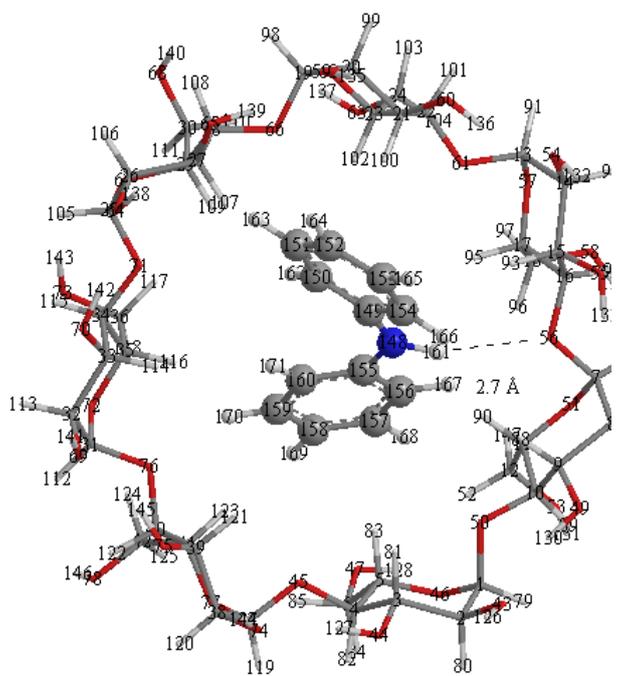
ΔE est la différence d'énergie relative des complexes optimisés en modèle A et B;

$$\Delta E = E (A) - E (B)$$

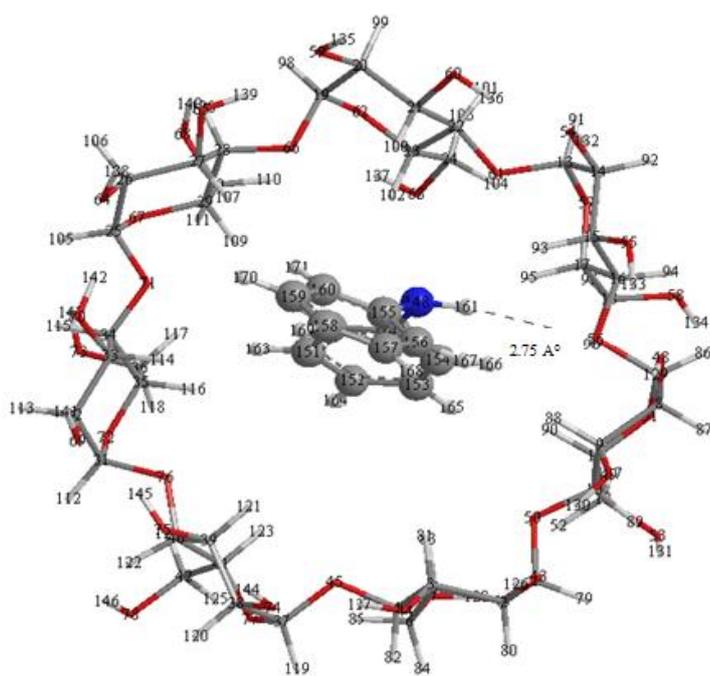
E est l'énergie calculée selon la méthode PM3MM.

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

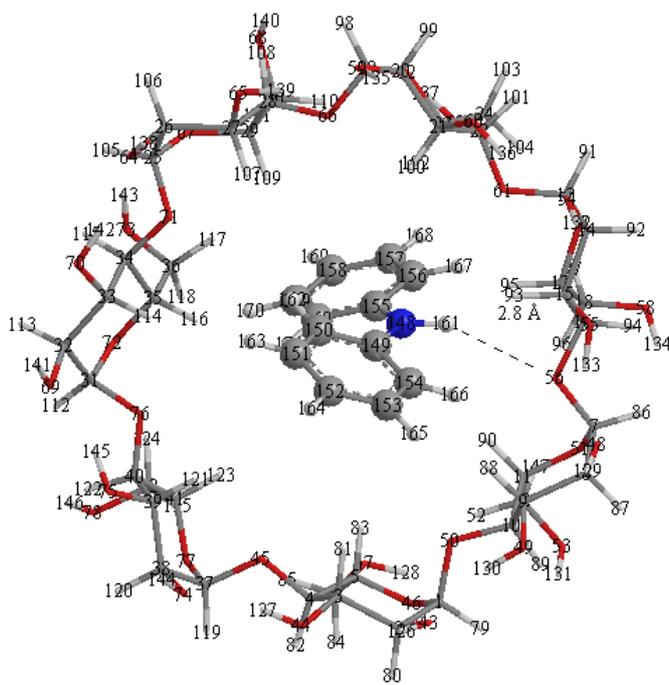
Les structures géométriques du complexe d'inclusion DPA / β -CD pour le modèle A calculée par la méthode ONIOM2 sont représentées dans la (**figure III.10**).



(a)



(b)



(c)

Figure III.10: Structures géométriques du complexe d'inclusion DPA / β -CD pour le modèle A calculée par la méthode ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d): PM3MM) (a), ONIOM2 (MPW1PW91/6-31G(d): PM3MM) (b) et ONIOM2 (M05-2X /6-31G(d): PM3MM) (c).

III.4.1 Les paramètres géométriques

Dans le **tableau III.5**, nous présentons les paramètres géométriques (Longueurs de liaison et angles dièdres) de la molécule DPA avant et après complexation, calculés par la méthode PM3MM pour les structures les plus stables dans les modèles A et B. À partir des résultats de DPA complexée, il est clair que la structure géométrique est complètement altérée. Cette altération est très significative à travers la grande variation des angles dièdres de DPA qui a subi une grande distorsion pour adopter une conformation spécifique menant à la formation du complexe le plus stable. Ces changements conformationnels de la molécule invitée sont dictés par l'adaptation stérique.

Tableau.III.5: Paramètres géométriques de DPA avant et après l'inclusion dans le β -CD, Longueurs de liaison (Å) et Angles dièdres ($^{\circ}$) calculés par la méthode PM3MM.

	DPA libre	modèle A	modèle B
Longueurs de liaison (Å)			
N148–H161	1.01	1.01	1.01
N148–C155	1.40	1.39	1.38
C155–C156	1.41	1.40	1.40
C157–C158	1.41	1.40	1.40
C159–C160	1.40	1.39	1.39
C148–C149	1.40	1.39	1.39
C149–C150	1.41	1.40	1.40
C149–C154	1.41	1.40	1.40
C152–C153	1.40	1.39	1.39
Angles dièdres ($^{\circ}$)			
C156–C155–N148–C149	180.00	152.49	152.80
C148–C155–C160–C159	0 .00	-178.07	-178.04
C148–C149–C154–C153	180.00	0.65	0.67
C148–N149–C150–C151	180.00	170.42	169.12
H161–N148–C155–C160	180 .00	157.92	156.54
H161–N148–C149–C150	180 .00	160.18	159.68

Pour illustrer la déformation de la β -CD nous avons calculé les distances entre les oxygènes des hydroxyles primaires, secondaires et glycosidiques, car ces derniers sont très sensibles dans la complexation. Les résultats sont reportés sur le **tableau III.6**.

Les interactions entre la DPA et la β -CD conduisent à une distorsion significative de la cavité de la β -CD.

Pour les hydroxyles primaires et comparativement à la β -CD libre, la distance O73–O68 (6.25Å) devient plus courte dans le modèle A (5.40Å) et plus longue dans le modèle B (7.74 Å). La même remarque a été faite pour les autres distances soit qu'on observe une augmentation ou une diminution des distance après la complexation.

Pour les hydroxyles secondaires, étant moins flexibles les variations des distances sont moins importantes.

Les modifications géométriques de la β -CD après l'inclusion de l'invité sont présentées sur la (**Figure III.11**) (a, b, c). La cavité circulaire (**Figure. III.11a**) de la β -CD se transforme en une cavité de forme ovale (**Figure. III.11 b, c**). Les atomes O48-O54 et O64-O69 appartiennent aux groupements des hydroxyles secondaires de la de la β -CD. Quant aux atomes O53-O47, O78-O73, O73-O68, O68-O63 et O58-O53, ils se situent dans les groupements des hydroxyles primaires de la β -CD. Pour les atomes d'oxygène glycosidique la distorsion de la CD est moins importante. Par conséquent, les groupements des hydroxyles secondaires et primaires de la β -CD jouent un rôle important dans la fixation de DPA.

Tableau.III.6: Distances (Å) entre les atomes d'oxygène dans la β -CD avant et après l'inclusion, calculée par la méthode PM3MM.

	β -CD libre	β -CD dans modèle A	β -CD dans modèle B
Hydroxyle Primaire			
O53–O47	4.22	4.67	3.53
O47–O78	6.05	6.23	6.28
O78–O73	5.54	6.44	5.28
O73–O68	6.25	5.40	7.74
O68–O63	4.12	4.85	3.44
O63–O58	6.07	6.08	6.21
O58–O53	5.65	5.77	7.38
Hydroxyle Secondaire			
O74–O43	5.61	5.56	5.60
O43–O48	5.60	5.57	5.95
O48–O54	5.59	5.60	6.04
O54–O59	5.61	5.59	5.52
O59–O64	5.59	5.58	5.98
O64–O69	5.60	5.59	6.04
O69–O74	5.59	5.60	5.97
Atomes d'oxygène glucosidiques			
O76–O71	4.22	4.52	4.13
O71–O66	4.44	4.30	4.23
O66–O61	4.29	4.29	4.32
O61–O56	4.39	4.42	4.17
O56–O50	4.40	4.40	4.36
O50–O45	4.28	4.31	4.26
O45–O76	4.42	4.26	4.38

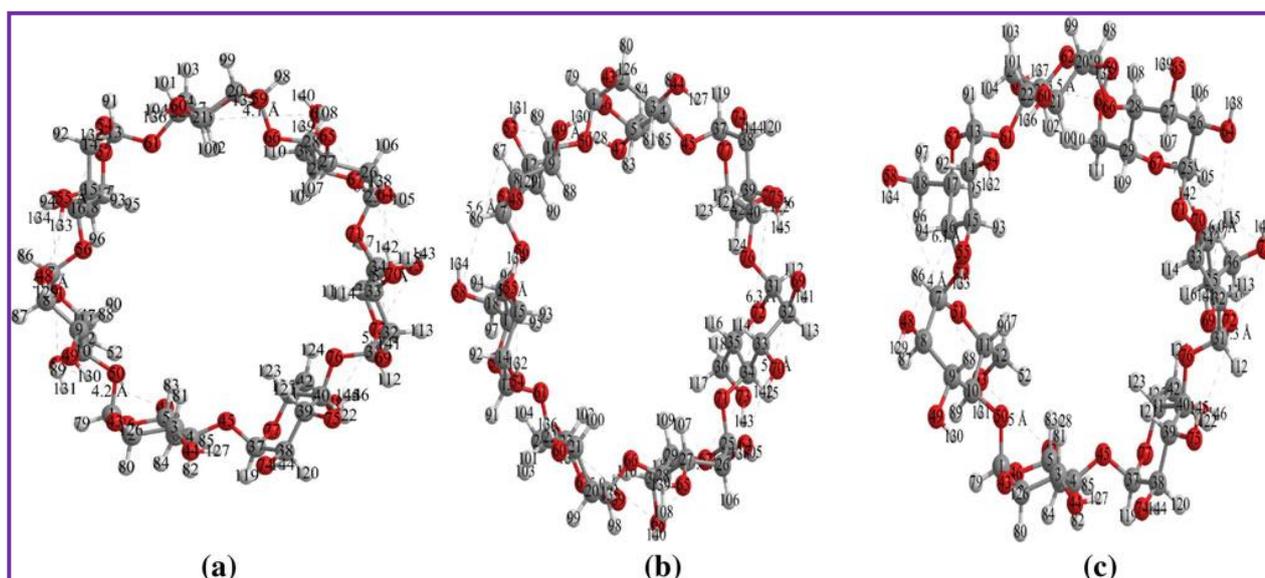


Figure III.11: La structure de la β -CD optimisée par PM3MM (a) la structure de β -CD après l'inclusion de l'invité (b, c). b, c sont des modèles A et B, respectivement, après l'enlèvement de la structure de DPA.

III.5 Analyse NBO

L'analyse NBO a été réalisée pour identifier les différentes interactions entre les orbitales occupées et les orbitales vacantes dans les deux partenaires DPA et la β -cyclodextrine.

Les résultats des calculs NBO sur le complexe DPA: β -CD sont reportés sur les **tableaux III.7 et III.8** et la (**figure III.12**).

Dans la pratique de l'analyse NBO la quantification de l'énergie de la liaison d'hydrogène intermoléculaire de type Y...HX se fait par l'évaluation de l'énergie de perturbation de stabilisation $E^{(2)}$ entre le doublet libre σ (Y) de l'accepteur de protons et l'orbitale antiliante $\sigma^*(X-H)$ du donneur de protons.

L'analyse des résultats NBO obtenus avec les deux fonctionnelles B3LYP/6-31G(d) et MPW1PW91/6-31G(d) appliquées sur le complexe DPA : β - CD, nous permet de regrouper les interactions les plus importantes.

D'après les **tableaux III.7** et **III.8** pour les modèle A et B, nous remarquons la présence de nombreuses interactions entre les orbitales σ C-H (orbitale donneuse de proton) et σ^* C-H (orbitale acceptrice de proton) de la molécule invitée et la molécule hôte.

Les énergies d'interactions entre les deux partenaires sont comprises entre 1.16 et 3.17 Kcal/mol.

Plusieurs commentaires peuvent être formulés à partir des résultats regroupés dans les **tableaux III.7** et **III.8**.

Lorsque la DPA joue le rôle de donneur de protons plusieurs interactions sont observées, les plus importantes sont les suivantes :

La première entre σ C 159 - H 170 et σ^* C 41 - H 123 (3.17Kcal/mol), la deuxième entre σ C 154 - H 166 et σ^* C15 - H93 (2.85 Kcal/mol) et la troisième entre σ C 153 - C 154 et σ^* C 21 - H 100 (1.45 Kcal/mol) pour le modèle A **tableau III.7**.

Pour le modèle B les interactions sont observées entre σ C157 - H168 et σ^* C15 - H93 (3.03 Kcal/mol), σ C 159 - H 170 et σ^* C 33 - H 114 (3.10 Kcal/mol) et entre σ C 160 - H 171 et σ^* C 41 - H 123 (2.06 Kcal/mol) **tableau III.8**.

Quand la β -CD joue le rôle de donneur de protons :

Les orbitales vacantes σ^* C-H de la β -CD interagissent avec les orbitales donneuses σ C-H de la molécule invitée, dont les plus importantes interactions sont les suivantes

Pour le modèle A

La première entre σ C15 - H 93 et σ^* C 154 - H 166 (2.78 Kcal/mol), la deuxième entre σ C 41 - H 123 et σ^* C 159 - H 170 (2. 8 Kcal/mol), la troisième entre σ C 17 - H 95 σ^* C 156 - H 167 (1.38Kcal/mol) et la quatrième est l'établissement de la liaison hydrogène conventionnelle entre O61 et N148- H 161 (1.32 Kcal/mol)) **tableau III.7**.

Pour le modèle B

La première entre σ C12 - H 147 et σ^* N 148 - H 161(4.40 Kcal/mol), la deuxième entre σ C 15 - H 93 et σ^* C157 - H 168 (2.45 Kcal/mol) et la troisième entre σ C 33 - H 114 et σ^* C 159 - H 170 (2. 5 Kcal/mol) **tableau III.8**.

Tableau III.7: orbitales donneurs d'électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergie correspondantes $E^{(2)}$ pour le modèle A.

Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$ B3LYP/6-31G(d)	$E^{(2)}$ MPW1PM91/6-31G(d)
Modèle A			
DPA donneur de protons et la β-cyclodextrine acceptrice de protons			
σ N 148 - H 161	σ^* C 17 - H 95	1.28	1.25
σ C 151 - C 152	σ^* C 27 - H 107	1.17	1.17
σ C 153 - C 154	σ^* C 21 - H 100	1.45	1.38
σ C 154 - H 166	σ^* C 15 - H 93	2.85	2.79
σ C 156 - H 167	σ^* C 17 - H 95	1.65	1.64
σ C 158 - C 159	σ^* C 5 - H 83	1.19	1.16
σ C 159 - H 170	σ^* C 41 - H 123	3.17	3.10
La β-CD donneuse de protons et DPA accepteur de protons			
σ C 15 - H 93	σ^* C 154 - H 166	2.78	2.7
σ C 17 - H 95	σ^* N 148 - H 161	2.13	2.12
σ C 17 - H 95	σ^* C 156 - H 167	1.38	1.35
σ C 41 - H 123	σ^* C 159 - H 170	2.88	2.82
LPO61	σ^* N148- H 161	1.32	1.30

Tableau III.8 : orbitales donneurs d'électrons, orbitales accepteurs d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour le modèle B.

Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$ B3LYP/6-31G(d)	$E^{(2)}$ MPW1PM91/6-31G(d)
Modèle B			
DPA donneur de proton et la β-cyclodextrine acceptrice de proton			
σ C 157 - H 168	σ^* C 15 - H 93	3.03	2.98
σ C 159 - H 170	σ^* C 33 - H 114	3.10	3.08
σ C 160 - H 171	σ^* C 41 - H 123	2.06	2.04
La β-CD donneuse de proton et DPA accepteur de proton			
σ C 12 - H 147	σ^* N 148 - H 161	4.40	4.36
σ C 15 - H 93	σ^* C 157 - H 168	2.45	2.43
σ C 33 - H 114	σ^* C 159 - H 170	2.50	2.52
σ C 41 - H 123	σ^* C 160 - H 171	1.81	1.80

Selon l'analyse NBO ci-dessus, nous pouvons confirmer que la liaison hydrogène intermoléculaire est la principale force motrice de la formation du complexe d'inclusion.

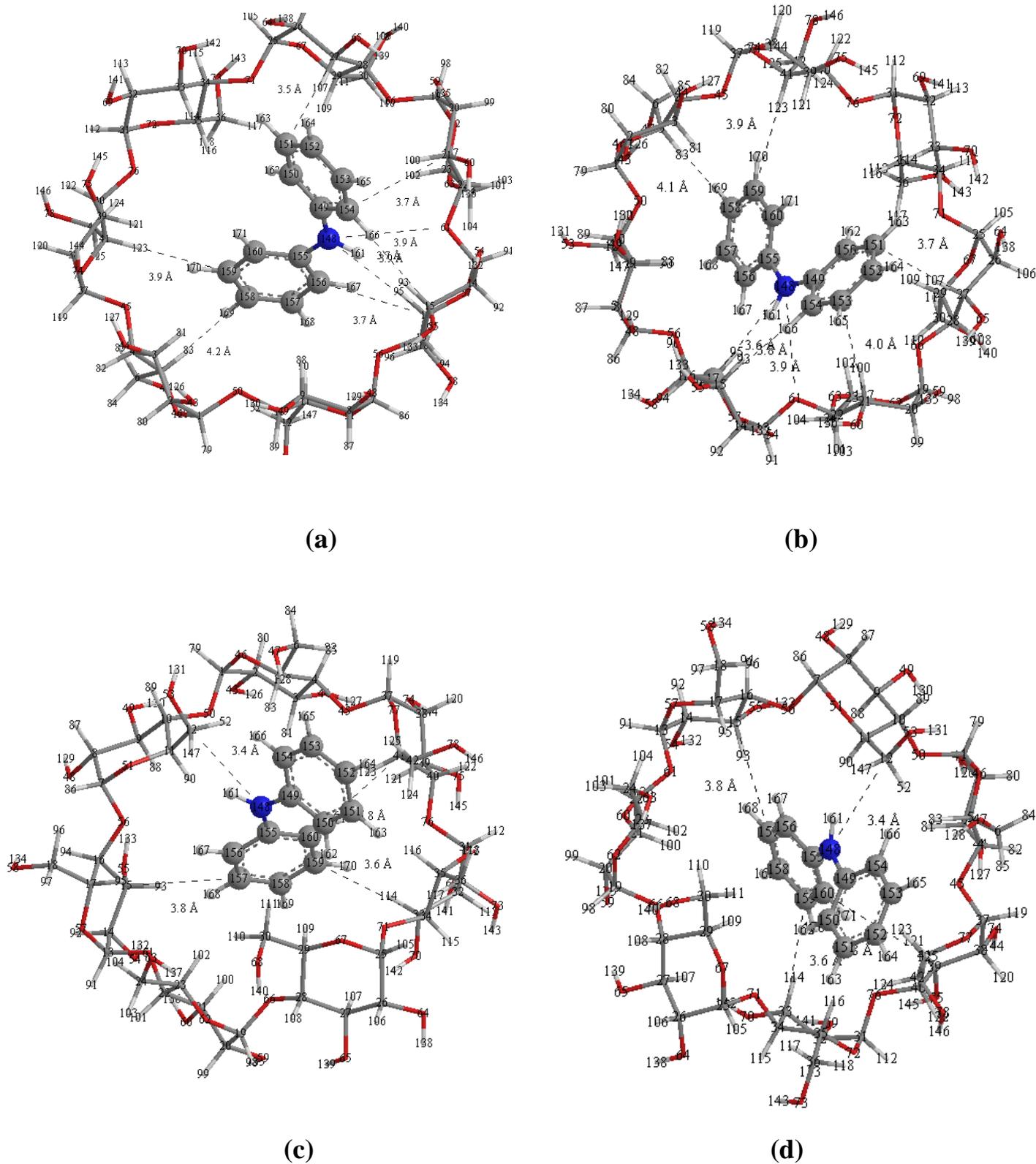


Figure III.12: Structures géométriques du complexe d'inclusion DPA/ β -CD pour le **modèle A** : (a),(b) et le **modèle B** :((c) ,(d)) calculée par la méthode NBO (B3LYP/6-31G(d): (a,c), et (MPW1PW91/6-31G(d): (b,d).

La deuxième partie

Calculs de la mécanique moléculaire : méthode Monte Carlo

III.6 Etude des complexes d'inclusions de diphénylamine dans β -CD par la méthode Monte Carlo

La deuxième partie consiste en une simulation du docking de diphénylamine dans la β -CD par la méthode Monte Carlo (MC) qui a prouvé son efficacité dans un large éventail de problèmes de reconnaissance moléculaire [22-24]. Cette méthode est donc très appropriée pour la recherche de propriétés d'équilibre structurales des systèmes complexes interagissants. Elle se base sur un échantillonnage d'un ensemble de configurations stochastiquement à partir de la distribution de Boltzmann menant ainsi aux valeurs moyennes de propriétés thermodynamiques observables.

Donc on fait la simulation d'environ 500000 structures à l'aide du champ de force Amber 99 qui est une version développée du champ Amber (Assisted Model Building and Energy Refinement) [22,23] distribué originellement par le groupe Kollman. Initialement conçu pour les protéines et les acides nucléiques, il est actuellement dédié à l'étude des macromolécules. Les dernières versions incluent également les saccharides [24]. Il présente l'avantage d'un compromis entre la durée du calcul et la fiabilité des résultats surtout pour les grands systèmes complexes comme c'est le cas pour **diphénylamine : β - CD** [25].

Complexe diphénylamine : β - CD

Dans la procédure de docking par la méthode MC pour la stoechiométrie 1:1, nous avons placé la molécule invitée face à la β -CD de sorte que la distance entre le centre de masse de la CD et l'atome de référence (N) de la molécule diphénylamine soit de 12Å. Nous avons envisagé deux modèles :

- **Modèle A:** La molécule diphénylamine est placée du côté des hydroxyles secondaires de la β -CD.
- **Modèle B:** La molécule diphénylamine est placée du côté des hydroxyles primaires de la β -CD.

Tout au long de la simulation MC la molécule hôte est maintenue fixe et une restriction est imposée de sorte que la distance de séparation initiale diminue jusqu'à $\approx 0.1 \text{ \AA}$. Ainsi, l'espace conformationnel est stochastiquement exploré pour assurer la formation et l'équilibration des complexes. Dans le vide, les simulations MC ont lieu sous $T= 300\text{K}$ pendant **500000 steps** Les paramètres thermodynamiques étudiés sont l'énergie potentielle et totale.

III.6.1 Résultats de l'inclusion par la méthode MC

Nous notons une diminution de la valeur de l'énergie potentielle due à une tendance générale de la molécule invitée à former le complexe d'inclusion.

Au cours de la simulation, pour les deux modèles, la courbe peut être divisée en trois phases:

- ❖ **Phase initiale:** De l'essai 1 à 35000; l'énergie décroît rapidement et nécessite peu de pas. Elle correspond au rapprochement de la molécule invitée vers la cavité de la cyclodextrine.
- ❖ **Phase intermédiaire:** De l'essai 35000 à 100000; c'est la phase où la molécule invitée est à la périphérie de la cavité de la cyclodextrine et s'insère plus profondément dedans. L'abaissement de l'énergie potentielle est plus faible et plus lent.
- ❖ **Phase finale:** De l'essai 100000 à 500000; c'est la phase où la molécule invitée incluse dans la cavité tend à s'équilibrer en cherchant une configuration plus stable. La courbe tend à être constante car l'énergie potentielle atteint une valeur d'équilibre et fluctue autour de manière stable. Pour cette raison, nous considérons les états >100000 pas comme états d'équilibres et calculons l'énergie potentielle moyenne dans cette phase [26].

Cependant, la géométrie la plus stable pour chaque arrangement est obtenue suite à une minimisation énergétique d'un grand nombre de conformations instantanées enregistrées après atteinte de l'équilibration [27].

La (**figure III.13**) montre la courbe d'énergie potentielle représentative de la simulation du docking de DPA dans la β -CD selon la méthode MC.

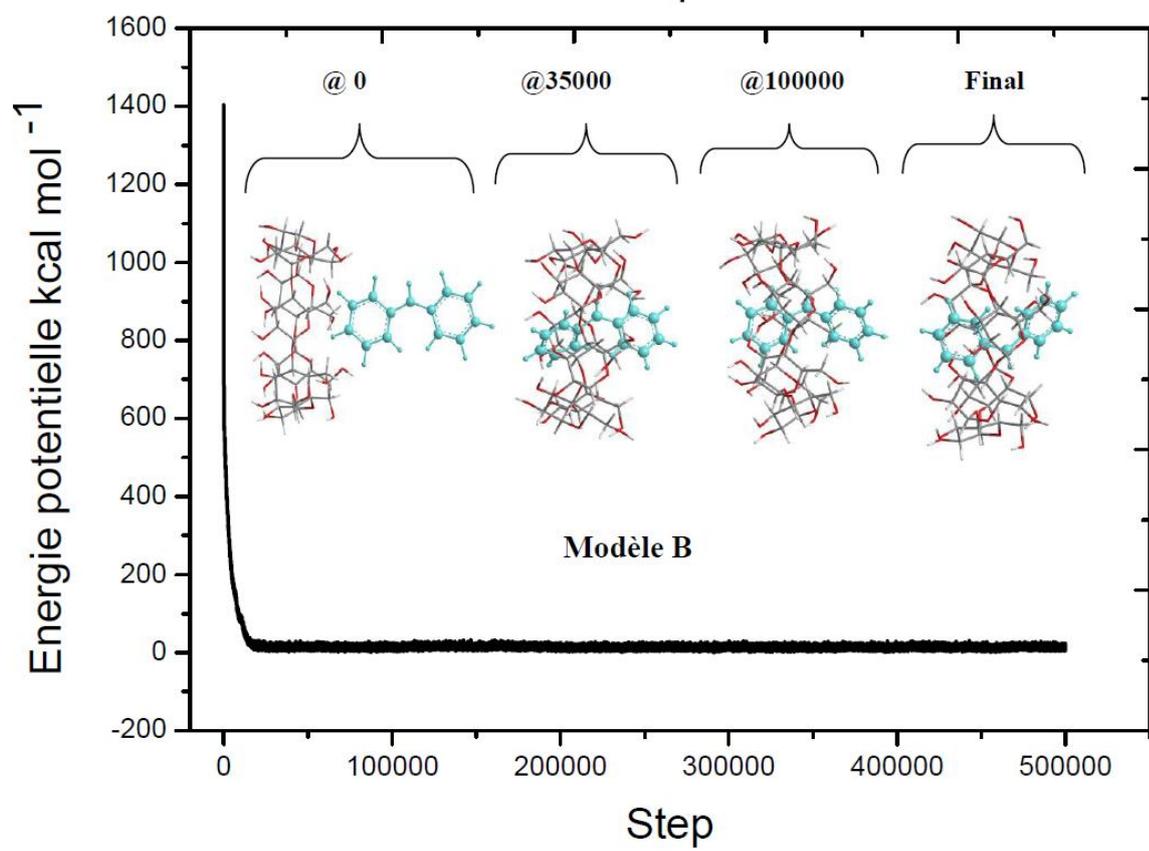
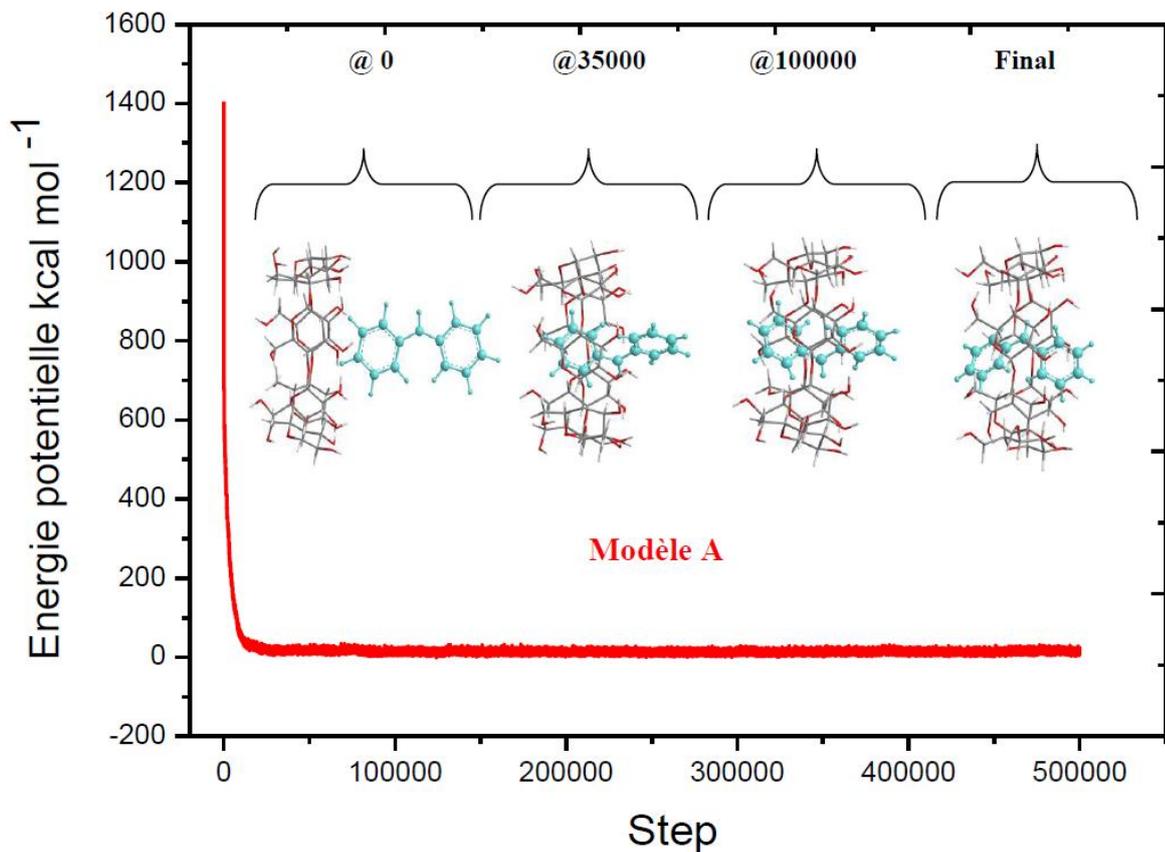


Figure III.13: Courbes d'énergie potentielle représentatives de la simulation du docking de DPA dans la β -CD selon la méthode MC pendant 500000 steps, pour les deux modèles ; A et B. Les configurations instantanées sont représentées à 0, 35000 et 100000 et nous mentionnons par "final" la configuration la plus stable obtenue dans chaque cas.

Les différentes énergies utilisées pour caractériser les complexes d'inclusion sont les suivantes :

- **Energie d'interaction :**

L'énergie d'interaction est définie comme la différence d'énergie du complexe et l'énergie des géométries optimisées des composants individuels à partir du complexe.

$$E_{interaction} = E_{complex} - (E_{opt,\beta-CD} + E_{opt,invité}) \quad (III.2)$$

- **Energie de déformation :**

L'énergie de déformation pour chaque composant, hôte et invité lors de la formation du complexe a été définie comme la différence entre l'énergie du composant totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe : [28]

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

$E(\text{composant})^{opt}$: Énergie du composant libre

$E(\text{composant})_{sp}^{opt}$: Énergie single point du composant pris à partir du complexe optimisé

Le **Tableau.III.9** résume les valeurs énergétiques calculées pour les configurations les plus stables du complexe d'inclusion DPA: β -CD dans le vide. Notons que les plus basses valeurs d'énergie potentielle moyenne, de complexation et d'interaction, ainsi que la plus basse valeur atteinte dans la courbe sont obtenues en modèle A. Les différences entre les valeurs d'énergie potentielle moyenne, de complexation et d'interaction pour les modèles A et B sont 0,83 0,53 et 0,18 Kcal/mole respectivement. Ces résultats indiquent que la formation du complexe d'inclusion en modèle A est énergétiquement plus favorable que celle de B.

D'un autre côté, nous remarquons que l'énergie de déformation de la molécule hôte est plus importante que celle de l'invitée dans tous les arrangements considérés et que la configuration en modèle B demande plus d'énergie que A. Cette déformation confirme le fait que la flexibilité de la β -CD est une des exigences structurales nécessaires lors de la formation du complexe d'inclusion [29]. Tous ces résultats sont en parfait accord avec ceux obtenus dans la première partie du calcul.

Table.III. 9 : Valeurs énergétiques calculées lors des simulations MC pour le DPA : β -CD dans le vide pour les modèles A et B.

	^a $\langle Ep \rangle$	ΔE_C	E_{int}	$E_{def} (DPA)$	$E_{def} (\beta\text{-CD})$	PM3MM
modèle A	11.14	- 29.91	- 24.11	0.03	0.43	-1408.66
modèle B	11.97	- 29.38	- 23.93	0.08	0.73	-1407.04
ΔE^b	0.83	0.53	0.18	0.05	0.30	1.62

Toutes les valeurs énergétiques sont en Kcal/mole

^a $\langle Ep \rangle$ est l'énergie potentielle moyenne, avec $\langle Ep \rangle = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n Ep$

^b ΔE est la variation relative d'énergie des complexes pour les modèles A et B.

$\Delta E = E(B) - E(A)$.

Références bibliographiques

- [1] Huang, M.J., Watts, J.D., Bodor, N. *Int. J. Quantum Chem.* 65 (1997) 11.
- [2] Estrada, E., Lopez, I.P., Torres-Labandeira, J.J. *J. Org. Chem.* 65 (2000) 8510.
- [3] Huang, M.J., Watts, J.D., Bodor, N. *Int. J. Quantum Chem.* 64(1997) 71.
- [4] Yan, C., Xiu, Z., Li, X., Teng, H., Hao, C. *J Incl Phenom Macrocycl. Chem.* 58(2007) 337-344.
- [5] Avakyan, V.G., Nazarov, V.B., Alfimov, M.V., Bagaturyants, A.A., Voronezhcheva, N.L. *Chem. Bull.* 50(2001) 206.
- [6] Dos Santos, H.F., Duarte, H.A., Sinisterra, R.D., De MeloMattos, S.V., De Oliveira, L.F.C., De Almeida, W.B. *Chem. Phys. Lett.* (2000) 319-569.
- [7] Liu, L., Li, X.S., Song, K.S., Guo, Q.X. *THEOCHEM* (2000) 531-127.
- [8] Song, K.-S., Hou, C.-R., Liu, L., Li, X.S., Guo, Q.-X.. *J.Photochem. Photobiol.* A139(2001) 105–109.
- [9] Yang, E.-C., Chen, J., Chen, J. *Russ. Chem. Bull.* 56 (2007), 430.
- [10] Djemil, R., Khatmi, D. *Can. J. Chem.* 89(2011) 1519-1524.
- [11] Holt, J.S. *J. Mol. Struct. (Theochem)* (2010) 965- 31.
- [12] Xing, S.K., Zhang, C., Ai, H.Q., Zhao, Q., Zhang, Q., Sun, D.Z. *J. Mol. Liq.* (2009) 146 -15.
- [13] Sakina, H., Abdelaziz, B., Leila, N., Imene, Djilani, Fatiha, M., Eddine, K.D. *J Incl. Phenom.Macrocycl.Chem.* 74(2012) 191–200.
- [14] Rajamohan, R., Swaminathana, M. *Spectrochimica Acta Part A* 83(2011) 207–212.
- [15] M. A. Rodriguez and S. D. Bunge *Acta Cryst.* (2003). E59, o1123-o1125.
- [16] Frisch, F.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., itao, O.K. 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, O., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., Fox, D. J., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

- [17] Version 6.0, Cambridge software.
- [18] Hyperchem, Release 7.51 for windows (2002) Hypercub. Inc.
- [19] Liu, L.; Guo, Q.X, J. Incl.Phenom. Macrocycl.Chem.(2004) 50- 95.
- [20] Barbiric, D.J.; Castro, E.A.; de Rossi, R.H.; J. Mol. Struct. (Theochem) (2000) 532-171.
- [21] Karelson, M., Lobanov, V.S., Katritzky, R. Chem Rev 96 (1996) 1027–1043.
- [22] S.J. Weiner, P.A. Kollman, D.A. Case, U.C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profetta Jr, P. Weiner, J. Am. Chem. Soc, 106 (1984) 765-784.
- [23] S.J. Weiner, P.A. Kollman, D.T. Nguyen, D.A. Case, J. Comp. Chem., 7 (1986) 230-252.
- [24] W.D. Cornell, P. Cieplak, C.I. Bayly, I.R. Gould, K.M. Merz Jr, D.M. Ferguson, D.C.
- [25] P. Bonnet, I. Bea, C. Jaime, Supramolecular Chemistry, 15 (4) (2003) 251-260.
- [26] Manuel : "HyperChem® Release 7 for Windows® , Tools for molecular modelling",
- [27] G. Raffaini, F. Ganazzoli, J. Phys. Chem. B, 114 (2010) 7133-7139.
- [28] Matei, I.; Nicolae, A.; Hillebrand, M. I. Ind. Phenom. Macrocycl. Chem. (2007) 57-597.
- [29] C.N. Murthy, K.E. Geckeler, Full. Nanotubes and Carb. Nanostructures, 10 (2) (2002)91-98.

Conclusion générale
Et
Perspectives

Conclusion et Perspectives

Dans ce travail nous avons réalisé une étude théorique au niveau moléculaire du processus d'inclusion de diphénylamine dans la β -cyclodextrine, en nous basant sur des résultats expérimentaux qui montrent une inclusion de stoechiométrie 1:1.

Afin de reproduire les données expérimentales et prédire les différentes forces motrices impliquées lors de la formation de ce complexe d'inclusion, plusieurs méthodes théoriques ont été adaptées et mises en l'œuvre.

Notre première démarche a consisté en une recherche systématique suite à laquelle nous avons pu localiser le minimum préliminaire de la complexation avec la méthode semi empirique PM3MM. Nous avons ensuite utilisé des méthodes quantiques poussées telles Hartree-Fock et la DFT ainsi que la méthode hybride ONIOM2 pour l'optimisation des géométries des structures étudiées et la détermination des propriétés physico-chimiques qui régissent le phénomène de complexation.

Les résultats obtenus avec les différentes approches, confirment que l'orientation la plus favorable correspond à celle où la molécule invitée est totalement séquestrée dans la cavité du macrocycle du modèle A avec la formation d'une liaison hydrogène.

L'analyse de la géométrie, montre que la structure de DPA complexée est complètement altérée. Cette altération est très significative à travers la grande variation des angles dièdres de DPA qui a subi une grande distorsion pour adopter une conformation spécifique menant à la formation du complexe le plus stable.

De plus la déformation de la cavité de la β -CD indique que les groupements des hydroxyles secondaires et primaires jouent un rôle important dans la fixation de DPA.

La détermination de l'énergie de stabilisation E^2 via l'analyse NBO a permis aussi de quantifier les interactions de liaisons hydrogène entre la molécule invitée et la molécule hôte qui semblent indiquer qu'elles jouent un rôle important dans le processus de complexation.

L'étude de la complexation en présence du solvant en utilisant le modèle CPCM suit la même tendance que celle dans le vide, favorisant ainsi le modèle A.

Les simulations menées à l'aide de la méthode Monte Carlo sont en accord avec celles obtenues par les méthodes semi-empiriques, quantiques (HF et DFT) et la méthode hybride ONIOM2.

Perspectives

L'étude de ces complexes d'inclusion peut être complétée en étudiant les propriétés des atomes dans les molécules par le biais du logiciel AIM 2000.

Annexe

Theoretical investigation study based on PM3MM and ONIOM2 calculations of β -Cyclodextrin complexes with diphenylamine

Bouhadiba Abdelaziz · Nouar Leila ·
Haiahem Sakina · Djilani Imene · Madi Fatiha ·
Khatmi DjamelEddine

Received: 21 October 2012 / Accepted: 15 November 2012 / Published online: 2 December 2012
© Springer Science+Business Media Dordrecht 2012

Abstract The inclusion complex of β -cyclodextrin (β -CD) and diphenylamine (DPA) was investigated by using PM3MM, DFT, HF and ONIOM2 methods. The most stable structure was obtained at the optimum position and angle. The results indicate that the inclusion complex formed by DPA entering into the cavity of β -CD from its wide side (the secondary hydroxyl group side) is more stable than that formed by DPA entering into the cavity of β -CD from its narrow side (the primary hydroxyl group side). The structures show the presence of several intermolecular hydrogen bond interactions that were studied on the basis of natural bonding orbital (NBO) analysis, employed to quantify the donor–acceptor interactions between diphenylamine and β -CD. A study of these complexes in solution was carried out using the CPCM model to examine the influence of solvation on the stability of the diphenylamine β -CD complex.

Keywords Diphenylamine · β -CD · PM3MM · ONIOM2 · NBO

Introduction

The study of inclusion complexes of organic molecules with cyclodextrins (CDs) has attracted the interest of many experimental and theoretical chemists during the past decades [1, 2].

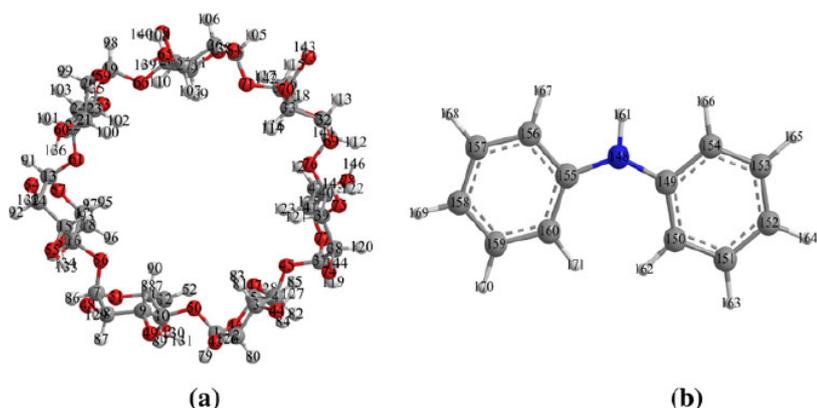
CDs (Fig. 1) are cyclic oligosaccharides obtained by the enzymatic degradation of starch. They are formed by the association of six, seven or eight units of glycopyranose linked by a (1, 4) connections and named respectively α , β and γ -CD. They bear hydrophobic cavities capable of forming inclusion complexes with a variety of organic molecules. CDs are known for their ability to bind organic molecules by noncovalent interactions and it has been reported that the hydrophobic effects, van der Waals interactions, dipole dipole interactions and charge transfer interactions are the possible driving forces for the inclusion complex [3]. In particular, β -cyclodextrin (β -CD) has an internal cavity shaped like a truncated cone of about 8 Å deep and 6.0–6.4 Å in diameter. This cavity possesses a relatively low polarity, so it can accommodate guest organic molecules inside [4]. By this means, β -CD can improve the stability, dispersing and dissolving properties of some drugs, and enhance its physical and chemical activity through the inclusion complexes [5]. Therefore, β -CD is by far the most widely used in pharmaceutical sciences and different fields of chemistry ranging from analytical to synthetic chemistry in CDs [6, 7].

DPA, as a guest molecule, could be easily encapsulated inside β -CD to form 1:1 inclusion complexes.

Experimental results reported by R. Rajamohan and Swaminathana [8] that the ratio between β -CD and DPA complex is of 1:1 type, and our calculation indicate that β -CD and DPA can form 1:1 inclusion complex. This inclusion complex formation from DPA and β -CD was, revealed by UV and confirmed by the FT-IR spectral study and SEM image analysis. In continuation of the work of R. Rajamohan and Swaminathana [8], the current study examines the detailed inclusion complexation of DPA and β -CD by means of PM3MM, DFT, HF and ONIOM2 methods.

B. Abdelaziz · N. Leila (✉) · H. Sakina · D. Imene ·
M. Fatiha · K. DjamelEddine
Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures,
Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical,
Informatics and Material Sciences, University of 08 Mai 1945,
Guelma, Algeria
e-mail: leilanoua@yahoo.fr

Fig. 1 Geometrical structures of β -CD (a) and diphenylamine (b) optimized at PM3MM method



In the last decade, quantum chemical computations have become an established method for the prediction of novel structures and properties and are now being used widely to support experimental work. As such, they could provide a powerful tool for the rotational design of supramolecular systems and inclusion phenomena. Computations using semi-empirical, ONIOM2 and quantum mechanical methods are currently fast enough to make studies of supramolecular and inclusion systems feasible. [9–21].

In the present paper, we describe the structures of DPA/ β -CD inclusion complex as obtained from PM3MM as well as (MPW1PW91/6-31G (d):PM3MM), (M05-2X/6-31G (d):PM3MM) and (B3LYP/6-31G (d):PM3MM) ONIOM2 calculations, in order to approach the ideal geometry and provide further insight of the complexation process of DPA with β -CD.

Computational details

All calculations were performed using Gaussian 09 program [22]. The structure of DPA was constructed using Hyperchem 7.5 molecular modeling package [23]. The starting geometry of β -CD was taken from Chem-Office 3D ultra (version10, Cambridge software). Then the two structures DPA and β -CD were optimized by PM3MM semi-empirical method. The method used by Liu and Guo was employed [24]. The glycosidic oxygen atoms of β -CD are placed in XY plane and their center is defined as the center of the whole system. DPA approaches and passes through the cavity of β -CD from +Z to -Z direction, and the distance between the labeled atom N of DPA and β -CD ranges from -12 to +12 Å. The guest is initially located at a Z-coordinate of 12 Å and is moved through the host cavity along the Z-axis to -12 Å at with a stepwise 1 Å. For each step, the geometry of the complex is fully optimized by PM3MM without imposing any symmetrical

restrictions. In order to find an even more stable structure of the complex, each guest molecule is calculated for all of the structures obtained by scanning θ , clockwise circling around Z-axis, at 30° intervals from 0° to 360°. PM3MM semi-empirical method was firstly used to study the complexation process as describe above. The solvent effects on the conformational equilibrium have been investigated using the PCM model for water ($\epsilon = 78.39$) as a solvent with PM3MM method. For the equilibrium geometries of the DPA/ β -CD complexes, DFT or ab initio HF single point calculations with the split-valence 6-31G(d) basis set were performed for the PM3MM-optimized complexes both in vacuum and in water solution.

Two possible orientations of the guest molecule in complex were considered. The orientation in which the DPA points toward secondary hydroxyl of β -CD was called the “A model”, the other, in which the guest points toward the primary hydroxyl of β -CD was called the “B model”, see Fig. 2.

Several energy expressions were used to characterize the inclusion complexes the binding energy (BE_{binding}) is defined as the difference between the energy of the complex and the energy of the individual components in their optimized geometry ($E_{\text{opt,DPA}}$ or $E_{\text{opt,CD}}$) from the complex,

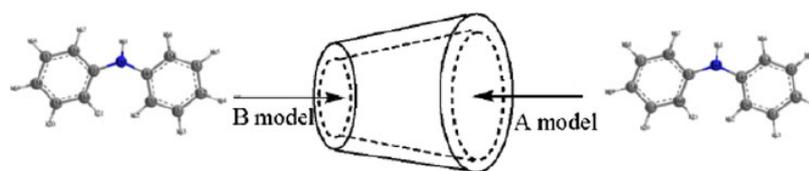
$$BE_{\text{binding}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{opt,DPA}} + E_{\text{opt,CD}}) \quad (1)$$

For a deeper understanding of the molecular recognition, the equilibrium geometries of both DPA/ β -CD complexes were also completely optimized using the ONIOM (B3LYP/6-31G (d):PM3MM), (M05-2X/6-31G (d):PM3MM) and ONIOM (MPW1PW/6-31G (d):PM3MM). The total ONIOM energy E^{ONIOM} is given by eq 2.

$$E^{\text{ONIOM}} = E(\text{high; model}) + E(\text{low; real}) - E(\text{low; model}) \quad (2)$$

where $E(\text{high, model})$ is the energy of the inner layer at the high level of theory (the DPA molecule), $E(\text{low, real})$ is

Fig. 2 The proposed structures of diphenylamine/ β -CD complex for A and B models



the energy of the entire system at the low level of theory (the complexes), and E (low, model) is the energy of the model system at the low level of theory (β -CD).

Finally Charge transfers between host and guest molecules have been studied using the NBO 3.1 program as implemented in the Gaussian 03 W package, calculated with both ONIOM [MPWPW/6-31G (d)] and ONIOM [B3LYP/6-31G (d):PM3MM] methods in order to understand various second-order interactions between the filled orbital of one subsystem and vacant orbital of another subsystem, which is a measure of the intermolecular delocalization or hyper conjugation.

Results and discussion

Structure of the β -CD/DPA inclusion complex

The analysis of the potential energy surfaces corresponding to this closing-up and rotation of the β -CD/DPA complexes shows several energy minima at different combinations of rotation angles and distances. The optimum position and angle for DPA into β -CD at A model and B model can be, respectively, determined according to the binding energy. Other possible locations and angles of DPA were examined using the PM3MM method, but were shown to be energetically less favorable and so they were not listed.

Passing process

Figure 3 depicts BE for the approach of DPA to β -CD with A and B models. The complexation process is energetically favorable. The most stable structure is reached at approximately $Z = 3\text{ \AA}$ and $Z = 4\text{ \AA}$ for the A model and the B model approaches, respectively. The negative BE changes demonstrate that β -CD can form a stable complex with DPA, and the changes are similar to the reports for MM studies on CD systems [25].

Circling process

It should be pointed that the initial structures studied in circling process are the most stables complexes obtained in the passing process. Thus, in circling process, DPA is placed in XY plane and rotated around Z-axis, by 30° from 0° to 360° . The energy changes of A and B models are

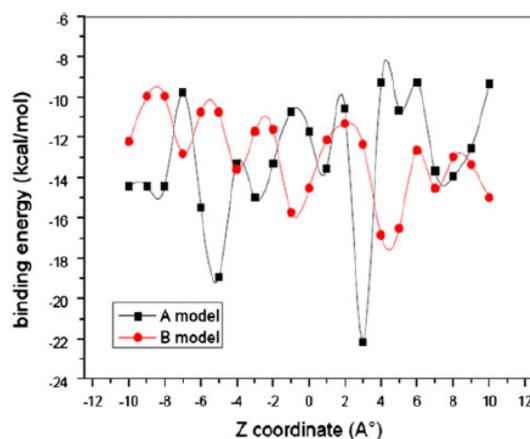


Fig. 3 Stability energies of the inclusion complexation of diphenylamine into β -CD at different positions, PM3MM calculations

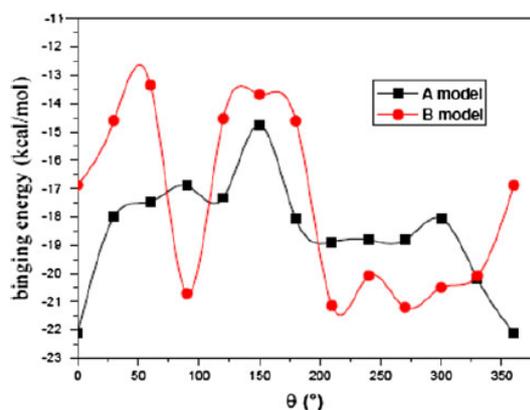


Fig. 4 Stability energies of the inclusion complexation of diphenylamine into β -CD at different scanning θ , PM3MM calculations

exhibited in Fig. 4. As we can see from Fig. 4, the energy undulate in certain scope which ranges respectively from -14.76 to -22.23 kcal/mol in A model and from -3.35 to -21.14 kcal/mol in B model. We can also notice that the lowest energy is obtained when θ is equal to 0° for A model and to 270° for B model.

The structures of the energy minimum in the A and B models obtained with PM3MM optimization are shown in

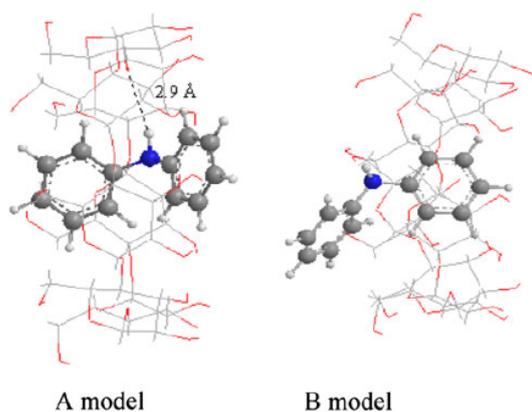


Fig. 5 Structures of the energy minimum obtained by the PM3MM calculations

Fig. 5. For A model, the guest is totally encapsulated in β -CD cavity. The structural analysis of A model show the presence of one hydrogen bonds formed between hydrogen atom H (161) of amine group NH of DPA and oxygen atom O (56) interglycosidic of β -CD with a distance of 2.9 Å. (See Fig. 5). In the case of B model no H–bond was found and the guest molecule is partially encapsulated in β -CD cavity, this explains why the binding energy of the inclusion in the model A is lower than that of the model B.

The calculated binding energy for DPA/ β -CD for A and B models with and without solvents are mentioned in Table 1.

The binding energies in vacuum were found equal to -22.23 kcal/mol for A model and to -16.85 kcal/mol for B model; corresponding to a difference between the two models equal to 5.38 kcal/mol. Generally, the complex with more negative binding energy is considered the most

Table 1 Energies (kcal/mol) and dipole moments (Debye) at PM3MM calculations in vacuum and in water

	DPA	β -CD	A model	B model
PM3MM				
E (Kcal/mol)	56.84	-1449.15	-1414.54	-1409.16
BE (Kcal/mol)			-22.23	-16.85
E _{HOMO} (eV)	-10.1	-10.621	-10.55	-10.428
E _{LUMO} (eV)	-0.441	18.352	-1.065	-1.086
(E _{HOMO} -E _{LUMO}) (eV)	-9.659	-28.973	-9.485	-9.342
μ (D)	1.39	3.73	2.57	5.77
In vacuum				
B3LYP/6-31G (d)				
E (Kcal/mol)	-323677.13	-2667956.18	-2991629.05	-2991586.71
BE (Kcal/mol)			4.26	46.6
Mpw1pw91/6-31G (d)				
E (Kcal/mol)	-323599.25	-2667372.10	-2990966.90	-2990926.08
BE (Kcal/mol)			4.45	45.27
HF/6-31G(d)				
E (Kcal/mol)	-321538.36	-2652913.34	-2974437.01	-2974398.56
BE (Kcal/mol)			14.69	53.14
In water (CPCM model)				
PM3MM				
E (Kcal/mol)	54.79	-1475.22	-1441.93	-1435.72
BE (Kcal/mol)			-21.5	-15.29
B3LYP/6-31G (d)				
E (Kcal/mol)	-323683.32	-2667996.59	-2991672.97	-2991627.93
BE (Kcal/mol)			6.94	51.98
Mpw1pw91/6-31G (d)				
E (Kcal/mol)	-323560.69	-2667039.42	-2990587.61	-2990543.55
BE (Kcal/mol)			12.5	56.56
HF/6-31G (d)				
E (Kcal/mol)	-321545.72	-2652965.47	-2974493.73	-2974452.19
BE (Kcal/mol)			17.46	59.00

favoured one (A model). The same result is also obtained with the B3LYP/6-31G(d), Mpw1pw91/6-31G(d) and HF/6-31G(d) single point calculation in vacuum in which the energy difference becomes 42.34; 40.82 and 38.45 kcal/mol, respectively. From Table 1, the BE computed in vacuum with the HF and DFT methods is positive, this does not necessarily mean that the complexation is unfavorable, for the large complexed system is optimized at the level of PM3MM but not DFT and HF.

Furthermore, the ($E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$) gap is an important stability index [26] and chemicals with larger ($E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$) values tend to have higher stability, so we investigated the electronic structure of the complexes in the two models using PM3MM method. The results are reported in Table 1. In fact, with the increase of the ($E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$) gap for the complexes formed in the A model, we present a new confirmation that DPA/ β -CD inclusion complexes are more stable when the DPA enters the cavity by its large side, which agrees well with the calculated results of the binding energies discussed above.

Compared the dipole moment of the two models in vacuum, we can obtain that the dipole moment of A model is 3.20 D smaller than that of B model, which means that the dipole moment of the complex have a closed relation with the polarity of the guest molecules.

It is well known that generally the formation of the inclusion complexes involving β -CD takes place in aqueous solution; so, the binding behavior of β -CD and DPA in solution seems to be more important than their in vacuum. For this, we under took PM3MM calculations in solutions in order to examine the influence of the solvation effect on the binding energy of the inclusion complexes. The results of calculations listed in Table 1 confirm those obtained in vacuum and the gap energetic between the two models obtained with PM3MM (6.21 kcal/mol) is increased using single point calculations at B3LYP/6-31G(d), Mpw1pw91/6-31G(d) and HF/6-31G(d) level and confirm the preference for A model with 45.04, 44.06 and 41.54 kcal/mol respectively.

Geometrical parameters

We report, in Table 2, the selected geometrical parameters such the bond distances and the most interesting dihedral angles for free and encapsulated DPA molecule before and after complexation as calculated by PM3MM methods for the most stable structures in A and B models. It is evident that in β -CD, the geometry of DPA is completely altered. The alteration is significant in dihedral angles, which, indicates that DPA must adapt a specific conformation to form a more stable inclusion complex.

The geometrical changes of β -CD before and after complexation with diphenylamine, calculated by PM3MM method are shown in Table 3. We note that the interactions

Table 2 Geometrical parameters of DPA before and after inclusion in β -CD, bond distances (Å) and dihedral angles (°) calculate PM3MM methods

	Free DPA	A model	B model
Bond lengths (Å)			
N ₁₄₈ -H ₁₆₁	1.01	1.01	1.01
N ₁₄₈ -C ₁₅₅	1.40	1.39	1.38
C ₁₅₅ -C ₁₅₆	1.41	1.40	1.40
C ₁₅₇ -C ₁₅₈	1.41	1.40	1.40
C ₁₅₉ -C ₁₆₀	1.40	1.39	1.39
C ₁₄₈ -C ₁₄₉	1.40	1.39	1.39
C ₁₄₉ -C ₁₅₀	1.41	1.40	1.40
C ₁₄₉ -C ₁₅₄	1.41	1.40	1.40
C ₁₅₂ -C ₁₅₃	1.40	1.39	1.39
Dihedral angle (°)			
C ₁₅₆ -C ₁₅₅ -N ₁₄₈ -C ₁₄₉	180	152.49	152.807
C ₁₄₈ -C ₁₅₅ -C ₁₆₀ -C ₁₅₉	0	-178.071	-178.045
C ₁₄₈ -C ₁₄₉ -C ₁₅₄ -C ₁₅₃	180	0.652268	0.674386
C ₁₄₈ -N ₁₄₉ -C ₁₅₀ -C ₁₅₁	180	170.42	169.127
H ₁₆₁ -N ₁₄₈ -C ₁₅₅ -C ₁₆₀	180	157.92	156.545
H ₁₆₁ -N ₁₄₈ -C ₁₄₉ -C ₁₅₀	180	160.18	159.689

Table 3 Distances (Å) in β -CD before and after complexation with diphenylamine, calculated by PM3MM methods

	Free β -CD	β -CD in A model	β -CD in B model
Primary hydroxyls			
O53-O47	4.221	4.676	3.533
O47-O78	6.056	6.237	6.286
O78-O73	5.548	6.448	5.287
O73-O68	6.258	5.407	7.748
O68-O63	4.126	4.857	3.443
O63-O58	6.07	6.08	6.217
O58-O53	5.65	5.777	7.385
Secondary hydroxyls			
O74-O43	5.613	5.568	5.607
O43-O48	5.60	5.575	5.954
O48-O54	5.598	5.605	6.04
O54-O59	5.615	5.591	5.529
O59-O64	5.591	5.582	5.989
O64-O69	5.604	5.596	6.043
O69-O74	5.591	5.606	5.976
The glycosidic oxygen atoms			
O76-O71	4.229	4.529	4.139
O71-O66	4.44	4.301	4.235
O66-O61	4.293	4.295	4.329
O61-O56	4.391	4.420	4.175
O56-O50	4.407	4.409	4.364
O50-O45	4.2893	4.31	4.268
O45-O76	4.429	4.265	4.383

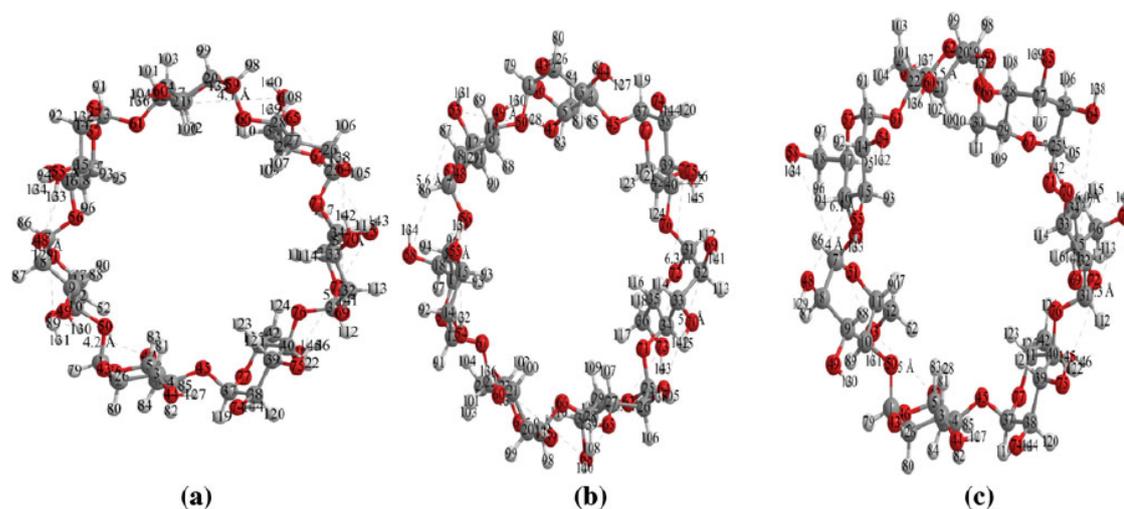


Fig. 6 PM3MM optimized structure of β -CD (a) and structure of β -CD after guest inclusion (b, c). b, c are the A and B models respectively after removal of the structure of the DPA. The dotted lines length represents the distance between numbered atoms

between diphenylamine and β -CD leads to significant distortion of the host cavity compared to the isolated β -CD. The geometrical changes of β -CD after guest inclusion are shown in Fig. 6a, b, c). The round cavity (Fig. 6a) of β -CD turns into an oval shaped cavity (Fig. 6b, c). Atoms O48–O54 and O64–O69 are part of the hydroxyl groups of the top rim of β -CD. Atoms O53–O47, O78–O73, O73–O68, O68–O63 and O58–O53 are the part of the hydroxyl groups of bottom rim of β -CD. For the glycosidic oxygen atoms the distortion of CD is less. Therefore, the hydroxyl groups of the top/bottom and the glycosidic oxygen of the rim of β -CD play a significant role in binding the DPA.

ONIOM calculation

In our hybrid model study, we submitted the host molecule β -CD to the low level of quantum calculations (PM3MM) since we assumed it provides only an environmental effect and contains the larger number of atoms, while the guest molecule DPA is treated at a high level of calculation at a medium basis set corresponding to B3LYP/6-31G(d), M05-2X/6-31G(d) and MPW1PW91/6-31G(d). In Table 4, we reported and compared the energetic values computed with ONIOM2 method to those obtained from PM3MM calculations. We found that the ONIOM calculations confirm PM3MM results. In fact both ONIOM2 ((B3LYP/6-31G(d):PM3MM)), ONIOM2 (Mpw1pw91/6-31G(d):PM3MM) and ONIOM2 (M05-2X/6-31G(d):PM3MM) predicted A model to be more favorable than B model by respectively -4.18 , -4.09 and -4.64 kcal/mol. The relative energy difference of the

Table 4 Relative energy for the optimized structures of complexes DPA/ β -CD in both models as calculated by ONIOM2 method

	A model	B model	ΔE
E (PM3MM)	-1414.54	-1409.16	-5.38
E ^{ONIOM} (B3LYP/6-31G(d):PM3MM)	326929.01	326924.83	-4.18
E ^{ONIOM} (mpw1pw91/6-31G(d):PM3MM)	326853.34	326849.25	-4.09
E ^{ONIOM} (M05-2X/6-31G(d):PM3MM)	326893.31	326888.67	-4.64

ΔE is relative energy difference, $\Delta E = E$ (A model) $- E$ (B model)

optimized complexes has the same order of magnitude than that obtained by PM3MM method.

Considering the binding energy, we can conclude that ONIOM2 (M05-2X/6-31G(d):PM3MM), offers the closest value of the PM3MM method.

NBO analysis

The natural bonding orbital (NBO) analysis was applied for investigating donor–acceptor interactions in the complexes of DPA with β -cyclodextrin. Table 5 shows some of the significant donor–acceptor interactions and their stabilization energies $E^{(2)}$.

It is clear from Table 5 that mainly σ -C–H of DPA plays an important role of electron donation to the vacant σ^* -C–H orbital of β -CD. On the other hand, β -CD shows electron donation from C of glucosidic units to σ^* -C–H vacant orbital of DPA. The obtained stabilization energies

Table 5 Donor–acceptor interactions and stabilization energies $E^{(2)}$ (kcal/mol)

Donor	Acceptor	$E^{(2)}$	$E^{(2)}$
		B3LYP/ 6-31G(d)	MPW1PM91/ 6-31G(d)
A model			
σ (1) C 15–H 93	σ^* (1) C 154–H 166	2.78	2.72
σ (1) C 17–H 95	σ^* (1) N 148–H 161	2.13	2.12
σ (1) C 17–H 95	σ^* (1) C 156–H 167	1.38	1.35
σ (1) C 41–H 123	σ^* (1) C 159–H 170	2.88	2.82
LP (1) O61	σ^* (1) N148–H 161	1.32	1.30
Total		10.49	10.31
B model			
σ (1) C 12–H 147	σ^* (1) N 148–H 161	4.40	4.36
σ (1) C 15–H 93	σ^* (1) C 157–H 168	2.45	2.43
σ (1) C 33–H 114	σ^* (1) C 159–H 170	2.50	2.52
σ (1) C 41–H 123	σ^* (1) C 160–H 171	1.81	1.80
Total		11.16	11.11

$E^{(2)}$ from B3LYP/6-31G(d) were 10.49 and 11.16 kcal/mol for A and B models respectively. For MPW1PM91 results, the stabilization energies were 10.31 and 11.11 kcal/mol for A and B models respectively. Thus, the encapsulation of DPA with β -CD for A model is less demanding in energy than B one.

Conclusion

The stable structures and the inclusion process for DPA/ β -CD inclusion complexes were studied by use of PM3MM, DFT, HF and ONIOM2 methods according two models. The minimum energy structure for each model was localized with the PM3MM method. The DPA guest molecule is enwrapped into the cavity of β -CD, and the inclusion complex formed by DPA entering into the cavity of β -CD from its wide side (the secondary hydroxyl group side) is more stable than that formed by DPA entering into the cavity of β -CD from its narrow side (the primary hydroxyl group side). This result is completely similar to that obtained from HF, DFT and ONIOM2 calculations. To form stable inclusion complex, the conformation of DPA is significantly altered during complexation. The NBO natural bonding orbital population analysis used to quantify the interaction between DPA and β -CD show that the driving forces of DPA– β -CD complexes was due to the intermolecular hydrogen bonds in addition to the hydrophobic interactions. The study in solution by using CPCM model follows the same trend as that in vacuo, thus favoring the A model.

Acknowledgments This study was supported by Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research and General Direction of Scientific Research as a part of projects CNEPRU (N° B01520090002) and PNR (8/u24/4814).

References

- Szejtli, J.: Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem. Rev.* **98**, 1743–1754 (1998)
- Uekama, K., Hirayama, F., Irie, T.: Cyclodextrin drug carrier systems. *Chem. Rev.* **98**, 2045–2076 (1998)
- Rafati, A.A., Hashemianzadeh, S.M., Nojini, Z.B., Safarpour, M.A.: Theoretical study of the inclusion complexes of α and β -cyclodextrins with decyltrimethylammonium bromide (DTAB) and tetradecyltrimethylammonium bromide (TTAB). *J. Mol. Liq.* **135**, 153–157 (2007)
- Vogtle, F.: *Supramolecular Chemistry. An Introduction*. Wiley, New York (1991)
- Anzai, K., Kono, H., Mizoguchi, J., Yanagi, T., Hirayama, F., Arima, H., Uekama, K.: Two-dimensional ^{13}C – ^1H heteronuclear correlation NMR spectroscopic studies for the inclusion complex of cyclomaltoheptaose (β -Cyclodextrin) with a new helicobacter pylori eradicating agent (TG44) in the amorphous State. *Carbohydr. Res.* **341**, 499–506 (2006)
- Saenger, W.: Cyclodextrin inclusion compounds in research and industry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19**, 344–362 (1980)
- Szejtli, J.: *Cyclodextrin Technology*. Kluwer Academic, Dordrecht (1988)
- Rajamohan, R., Swaminathana, M.: Effect of inclusion complexation on the photophysical behavior of diphenylamine in β -cyclodextrin medium: a study by electronic spectra. *Spectrochimica Acta Part A* **83**, 207–212 (2011)
- Huang, M.J., Watts, J.D., Bodor, N.: Theoretical studies of inclusion complexes of α - and β -cyclodextrin with benzoic acid and phenol. *Int. J. Quantum Chem.* **65**, 1135 (1997)
- Estrada, E., Lopez, I.P., Torres-Labandeira, J.J.: Molecular modeling (MM2 and PM3) and experimental (NMR and Thermal Analysis) studies on the inclusion complex of salbutamol and β -cyclodextrin. *J. Org. Chem.* **65**, 8510 (2000)
- Huang, M.J., Watts, J.D., Bodor, N.: Theoretical studies of the inclusion complexes of β -cyclodextrin with methylated benzoic acids. *Int. J. Quantum Chem.* **64**, 711 (1997)
- Yan, C., Xiu, Z., Li, X., Teng, H., Hao, C.: Theoretical study for quercetin/ β -cyclodextrin complexes: quantum chemical calculations based on the PM3 and ONIOM2 method. *J. Incl Phenom Macrocycl. Chem.* **58**, 337–344 (2007)
- Avakyan, V.G., Nazarov, V.B., Alifimov, M.V., Bagaturyants, A.A., Voronezhcheva, N.L.: The role of intra- and intermolecular hydrogen bonds in the formation of β -cyclodextrin head to-tail dimmers. The results of ab initio and semiempirical quantum-chemical calculations. *Russ. Chem. Bull.* **50**, 206 (2001)
- Dos Santos, H.F., Duarte, H.A., Sinisterra, R.D., De Melo Mattos, S.V., De Oliveira, L.F.C., De Almeida, W.B.: Quantum-mechanical study of the interaction of α -cyclodextrin with methyl mercury chloride. *Chem. Phys. Lett.* **319**, 569 (2000)
- Liu, L., Li, X.S., Song, K.S., Guo, Q.X.: PM3 studies on the complexation of α -cyclodextrin with benzaldehyde and acetophenone. *THEOCHEM* **531**, 127 (2000)
- Song, K.-S., Hou, C.-R., Liu, L., Li, X.S., Guo, Q.-X.: A quantum-chemical study on the molecular recognition of β -cyclodextrin with ground and excited xanthenes. *J. Photochem. Photobiol.* **A139**, 105–109 (2001)
- Yang, E.-C., Chen, J., Chen, J.: β -cyclodextrin- α -aminopyridine interaction: a DFT study. *Russ. Chem. Bull.* **56**, 430 (2007)

18. Djemil, R., Khatmi, D.: Theoretical study of inclusion complexes of dopamine with β -cyclodextrin based on PM6, ONIOM, and natural bonding orbital analysis. *Can. J. Chem.* **89**, 1519–1524 (2011)
19. Holt, J.S.: Structural characterization of the Brooker's merocyanine/ β -cyclodextrin complex using NMR spectroscopy and molecular modeling. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **965**, 31 (2010)
20. Xing, S.K., Zhang, C., Ai, H.Q., Zhao, Q., Zhang, Q., Sun, D.Z.: Theoretical study of the interaction of β -cyclodextrin with 2'-hydroxyl-5'-methoxyacetophenone and two of its isomers. *J. Mol. Liq.* **146**, 15 (2009)
21. Sakina, H., Abdelaziz, B., Leila, N., Imene, Djilani, Fatiha, M., Eddine, K.D.: Molecular docking study on β -cyclodextrin Interactions of metobromuron and [3-(p-bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea]. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **74**, 191–200 (2012)
22. Frisch, F.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., itao, O.K., 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, O., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., Fox, D. J., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009
23. Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube, Inc.
24. Liu, L., Guo, Q.-X.: Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **50**, 95 (2004)
25. Alvira, E., Mayoral, J.A., Garcia, J.I.: Molecular modelling study of β -cyclodextrin inclusion complexes. *Chem. Phys. Lett* **271**, 178–184 (1997)
26. Karelson, M., Lobanov, V.S., Katritzky, R.: Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *Chem Rev* **96**, 1027–1043 (1996)