

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

Université 8 mai 1945 Guelma  
Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière

Département des Sciences de la Matière

## Thèse de Doctorat

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de  
Doctorat

---

*Etude computationnelle des complexes d'inclusion de Métobromuron, Paeonol  
avec la  $\beta$ -Cyclodextrine*

---

Spécialité : Chimie  
Option : Analyse

Par

**SAKINA HAIACHEM**

Soutenue le: 12 / 05 / 2013 devant le jury composé de:

Président:	<b>D. Khatmi</b>	Professeur	Université 08 Mai 45 Guelma
Directeur de thèse:	<b>L. Nouar</b>	Professeur	Université 08 Mai 45, Guelma.
Examineurs :	<b>L. Belkhiri</b>	Professeur	Université Mantouri, Constantine.
	<b>S. Belaidi</b>	Professeur	Université Mohamed Khider, Biskra

*Année 2013*

## Remerciements

---

### Remerciements

Je voudrais tout d'abord exprimer ma gratitude à Allah qui ma donner le pouvoir pour faire ce Modeste travail. Je remercie Mme L.Nouar Pr (U.G), directrice de cette thèse qui m'a encadré, conseillé et soutenu durant ces quatre années. Toujours disponible, quelque fois contrariant et souvent de bons conseils, je suis honorée d'avoir pu mener ce travail sous sa direction.

J'adresse mes plus vifs remerciements à monsieur Djamel Eddine Khatmi, professeur à l'université du 08Mai 45 de Guelma, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Je tiens aussi à exprimer mes sincères remerciements à Messieurs, BELKHIRI Lotfi, professeur à l'université Mentouri Constantine et BELAIDI Salah professeur à l'université Mohamed Khider Biskra pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'être les rapporteurs scientifiques de cette thèse. Qu'ils trouvent ici l'expression de mon profond respect.

Je n'oublierai pas d'adresser un remerciement tout particulier à Mme MADI Fatiha

Enfin, Je n'oublierai pas mes amis et mes proches pour leurs encouragements au cours de toutes ces années. Merci pour avoir su me divertir et me soutenir jusqu'au bout.

# *Dédicace*

---

## *Dédicace*

*A la Mémoire de Ma Chère Mère que Dieu paix à son*

*âme,*

*A Mon Père,*

*A mes frères et sœurs et leurs enfants,*

*A toute Ma Famille,*

*Je dédie Ce Modeste Travail*

# *Dédicace*

---

*A Alaelddine, Ossama,*

*Zakaria, Minatellahe, Ciline,*

*Loudjaine, Layene,*

*Yahia.*

# Sommaire

---

## Sommaire

Liste des abréviations .....	i
Liste des figures .....	iv
Liste des tableaux .....	vii
Résumé .....	ix
Avant-propos .....	xii
Introduction générale.....	1
Partie A : Etude Bibliographiques .....	
Chapitre I : Molécules Hôte et invitée.....	3
1. Les cyclodextrines (CDs) .....	3
1.1. Historique des CDs .....	3
1.2. Structure des CDs .....	3
1.3. Propriétés des CDs.....	6
1.4. Toxicité des cyclodextrines .....	7
1.5. Applications des cyclodextrines. ....	7
2. Les molécules invitées .....	8
2.1. Métobromuron (MB).....	8
2.1.1. Structure moléculaire.....	8
2.2 Paeonol .....	9
2.2.1.Histoire et structure du Paeonol.....	9
2.2.2.Les effets biologiques .....	10
Références bibliographiques... ..	11
Chapitre II : Les complexes d'inclusion .....	14
1.Généralités.....	14
2. Facteurs influençant le procédé d'inclusion .....	16
2.1 Taille de la cavité.....	16
2.2 Influence du PH .....	16
2.3 Influence de la température .....	16
2.4 Forces stabilisantes les complexes d'inclusions .....	16
2.5 Interactions de Van der Waals .....	17
2.6 Formation des liaisons hydrogène .....	17
2.7 Energie de transfert de charge .....	18
Références bibliographiques... ..	19

# Sommaire

---

Chapitre III : La modélisation moléculaire .....	20
1. Introduction .....	20
2. Méthodes de la modélisation moléculaire .....	21
3. La Mécanique moléculaire (MM) .....	21
3.1. Champ de force.....	22
3.2. Terme du champ de force .....	26
3.2.1. Terme des atomes liés.....	26
3.2.2. Terme des atomes non liés.....	28
3.4. Minimisation de l'énergie.....	31
3.5. Algorithmes de minimisation.....	31
4. La mécanique quantique.....	32
4.1. L'approximation Born-Oppenheimer (BO).....	33
4.2. Les méthodes Ab-initio .....	34
4.3. Méthodes semi-empiriques .....	39
4.4. Méthodes DFT .....	40
a) Introduction.....	40
b) La fonctionnelle B3LYP.....	41
4.5. Méthodes hybrides : La méthode ONIOM. ....	43
4.6. L'analyse NBO (Natural bond orbital. ....	48
Références bibliographiques .....	49
Partie B : Résultats et Discussions .....	
Chapitre IV : Etude du docking moléculaire de l'interaction entre la $\beta$ et MB .....	55
Introduction .....	55
1. Méthode de calcul .....	57
2. Calculs ONIOM .....	60
3. Résultats et discussions .....	61
3.1. L'énergie de liaison du complexe $\beta$ -CD /MB.....	61
3.2. Calculs semi-empiriques et de mécanique moléculaire.....	64
3.3. Analyse thermodynamique du processus de complexation de la $\beta$ -CD /MB.....	66
3.4. Structure géométrique .....	67
3.5. Analyse NBO .....	72
Conclusion.....	73
Références bibliographiques .....	74

# Sommaire

---

Chapitre V : Complexe d'inclusion hôte-invité entre la $\beta$ -cyclodextrine et le Paeonol : Une approche théorique .....	77
1. Introduction .....	77
2. Méthodologie de calcul .....	78
3. Résultats et discussions .....	81
3.1. Le processus de calcul .....	81
3.2. L'énergie de complexation du complexe $\beta$ -CD /PAE .....	83
3.2. 1. Les paramètres HOMO et LOMO .....	86
3.2. 2. Changements dipolaires .....	86
3.3. Structure géométrique .....	86
4. Analyse thermodynamique du processus de complexation de la $\beta$ -CD /PAE .....	89
5. Calculs ONIOM .....	90
6. Analyse NBO .....	92
7. Conclusion .....	93
Références bibliographiques .....	94
Conclusion générale .....	95
Liste des publications personnelles .....	97
Annexes .....	99

## Liste des abréviations

---

### Liste des abréviations :

$\alpha$  -*CD* : Alpha-Cyclodextrine.

$\beta$  -*CD*: Beta-Cyclodextrine.

$\gamma$  -*CD*: Gamma- Cyclodextrine.

AM1: Austin Model 1.

AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement.

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

BO: Approximation de Born-Oppenheimer.

BP86: Becke, Perdew1986.

BSSE: Basis set superposition error.

CC: Méthode Cluster Couplé.

*CD* : Cyclodextrine.

CGTase: Cyclodextrine Glycosyl Transférase.

CNDO: Complete Neglect of Differential Overlap.

CHARMM: Chemistry at HARvard Molecular Mechanics.

CI: Méthode d'Interaction de Configuration.

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

GGA: Generalized Gradient Approximation.

GTO: Gaussian Type Orbital.

HF: Hartree Fock.

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital.



## Liste des abréviations

---

INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap.

LCAO: Linear Combination of Atomic Orbital.

LDA: Local Density Approximation.

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

MB: Métobromuron.

M05-2X: Minnesota Family of the hybrid functionals of Truhlar and Zhao

MM: Molecular Mechanics (Mécanique moléculaire).

NBO: Natural bond orbital

NDDO: Neglect of Diatomic Differential Overlap.

NDO: Neglect of Differential Overlap.

MNDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap.

MP2: Moller Pelesset d'ordre 2.

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

OPLS: Optimized Potentials for Liquid Simulations.

PAE: Paeonol.

PM3: Parameterized Model number 3.

PW91: Perdew- Wang 1991.

QM: Quantum Mechanics (Mécanique quantique).

QM/MM: Quantum Mechanics / Molecular Mechanics.

SCF: Self Consistent Field.

## Liste des abréviations

---

STO: Slater Type Orbital.

SV-DZ: Split Valence-Double Zeta.

UFF: Universal Force Field.

VdW: Van der Waals.

VWN: Volko-Wilkes-Nusair.

ZDO: Zero Differential Overlap.

ZPE: Zero Point Energy.

# Liste des figures

## Liste des Figures

N°	Intitulé de la figure	Page
<i>Figure I.1.1</i>	Structure des CDs.	4
<i>Figure I.2.2</i>	Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine	5
<i>Figure I.2.1</i>	Structure du Métobromuron	9
<i>Figure I.2.2</i>	Structure du Paeonol	10
<i>Figure II.1</i>	Complexe d'inclusion entre le MB et la cyclodextrine	14
<i>Figure II.2</i>	Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée telle le p-xylène.	15
<i>Figure III.1</i>	Energie de liaison.	26
<i>Figure III.2</i>	Energie de déformation des angles de valence.	27
<i>Figure III.3</i>	Energie de torsion	27
<i>Figure III.4</i>	Energie des angles impropres.	28
<i>Figure III.5</i>	Courbe $E = f(r_{ij})$ représentative de la fonction d'énergie de van der Waals entre deux atomes i et j (potentiel de Lennard-Jones).	29
<i>Figure III.6</i>	Représentation schématique de la partition du système en deux régions, à niveaux de calcul différents, dans la méthode ONIOM (QM:MM).	44
<i>Figure III.7</i>	Schéma d'extrapolation pour un système moléculaire, lors d'un calcul ONIOM2 et ONIOM3 [76].	45
<i>Figure III.8</i>	Représentation schématique du modèle de l'atome lié dans la méthode ONIOM (QM:MM).	47
<i>Figure IV.1</i>	Les structures géométriques de la $\beta$ -CD (a) et du Métobromuron (b) Optimisées respectivement par PM3 et DFT (B3LYP/6-31G*).	57
<i>Figure IV.2</i>	Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion du MB dans la $\beta$ -CD.	58

## Liste des figures

<i>Figure IV.3</i>	Variation de l'énergie d'interaction au cours du processus d'inclusion du MB dans la $\beta$ -CD pour différentes positions (Z), (a) orientation A (b) orientation B calculées par la méthode MM+.	62
<i>Figure IV.4</i>	Structures géométriques du MB/ $\beta$ -CD obtenues par PM3 (a), DFT (B3LYP 6-31G*) (b) et RHF (6-31G*) (c) pour l'orientation B.	67
<i>Figure IV.5</i>	La structure géométrique de la $\beta$ -CD (a) avant et (b) après l'inclusion optimisée par la méthode semi empirique PM3	68
<i>Figure IV.6</i>	Structures géométriques du complexe d'inclusion MB/ $\beta$ -CD : (a) et (b) correspondent respectivement à l'orientation B obtenue à partir des calculs ONIOM2 (B3LYP/6-31G*:PM3) et ONIOM2 : (RHF/6-31G+:RPM3).	70
<i>Figure V.1</i>	Les structures géométriques de la $\beta$ -CD (a) et du Paeonol (b) optimisées respectivement par PM3 et DFT (B3LYP/6-31G*).	78
<i>Figure V.2</i>	Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion. (a) le modèle 1 et (b) le modèle 2.	79
<i>Figure V.3</i>	Energies de stabilité de la complexation par inclusion de PAE en $\beta$ -CD à différentes positions (Z) des modèles: (a) le modèle 1, (b) le modèle 2. Les points A, B, C, D, E, F représentent $Z_A = -9^\circ$ , $Z_B = -6^\circ$ , $Z_C = -4^\circ$ , $Z_D = 0^\circ$ , $Z_E = 2^\circ$ , $Z_F = 8^\circ$ , respectivement. Points a, b, c, d, e, f représentent $Z_a = -9^\circ$ , $Z_b = -8^\circ$ , $Z_c = -6^\circ$ , $Z_d = -1^\circ$ , $Z_e = 2^\circ$ , $Z_f = 6^\circ$ , respectivement.	82
<i>Figure V.4</i>	Structures géométriques obtenues par le calcul PM3 pour les complexes d'inclusion PAE/ $\beta$ -CD. (a) et (c) vue de face des hydroxyles secondaires de la cavité de la $\beta$ -	88

## Liste des figures

	CD correspondant respectivement aux modèles 1 et 2, (b) et (d) vue du côté de la paroi de $\beta$ -CD correspondant respectivement aux modèles 1 et 2. Les lignes en pointillées sont les liaisons d'hydrogène.	
<i>Figure V.5</i>	Structures géométriques du complexe d'inclusion PAE / $\beta$ -CD pour le modèle 1 calculée par la méthode ONIOM2 (RB3LYP/6-31G *: RPM3) (a) et ONIOM2 RHF/6-31G *: RPM3) (b).	91

## Liste des tableaux

### Liste des tableaux

N°	Titre du Tableau	Page
<i>Tableau I.1</i>	Caractéristiques physico-chimiques de $\alpha$ -, $\beta$ - et $\gamma$ -cyclodextrines.	6
<i>Tableau IV.1:</i>	Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes MB/ $\beta$ -CD calculées par la méthode MM+.	63
<i>Tableau IV.2:</i>	Caractéristiques énergétiques, thermodynamiques et résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode PM3 et Energies "Single point" évaluées aux niveaux B3LYP et HF pour les complexes d'inclusion MB/ $\beta$ - CD.	65
<i>Tableau IV.3</i>	$E^{\text{ONIOM2}}$ et $E_{\text{liaison}}$ du complexe MB/ $\beta$ -CD calculés pour les deux orientations A et B.	69
<i>Tableau IV.4:</i>	Paramètres géométriques du MB avant et après inclusion dans la $\beta$ -CD pour le complexe le plus stable en orientation 'B' calculés par les méthodes PM3 RHF6-31G*/B3LYP6-31G*et ONIOM2.	71
<i>Tableau IV.5</i>	Orbitales donneurs et accepteurs d'électrons, énergies correspondantes $E^{(2)}$ , pour l'orientation B.	72
<i>Tableau V.1</i>	Caractéristiques énergétiques, et résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode PM3 pour les deux modèles 1 et 2 du complexe d'inclusion PAE / $\beta$ -CD.	84
<i>Tableau V.2</i>	Energies "Single point" évaluées aux niveaux B3LYP et HF pour les deux modèles 1 et 2 du complexe d'inclusion PAE / $\beta$ -CD dans le vide et dans le solvant.	85

## Liste des tableaux

<i>Tableau V.3</i>	Quelques paramètres géométriques de la molécule invitée dans la forme libre et complexée (modèle 1 et le modèle 2). $\theta_1$ , $\theta_2$ et $\theta_3$ sont définis respectivement par C4-C3-C7-C10, C3-C2-C1-H13 et C1-C6-O9-C12,	89
<i>Tableau V.4</i>	Energies calculées selon la méthode ONIOM2 pour les complexes PAE/ $\bar{\square}$ CD dans les deux modèles.	91
<i>Tableau V.5</i>	L'orbitale proton-accepteur, orbitale proton-donneur, énergies correspondantes E(2), distances et angles obtenus avec le calcul ONIOM2 (RB3LYP/6-31G*: RPM3)/ (RHF/6-31G*: RPM3) pour le modèle 1.	92

## Résumé

---

### Résumé:

Dans ce travail, nous avons étudié la complexation des molécules Métobromuron (MB) et Paeonol avec la  $\beta$ -cyclodextrine. Dans cette étude nous avons tenu compte seulement de la stœchiométrie 1:1.

Dans la première partie de l'étude, nous avons simulé l'inclusion du Métobromuron dans la  $\beta$ -CD en utilisant la mécanique moléculaire MM+, la méthode semi empirique PM3, B3LYP, les méthodes HF, ONIOM2 et NBO. Les énergies de complexation et d'interaction pour les deux orientations considérées sont rapportées. Nous avons trouvé que l'orientation B ou le cycle aromatique est profondément à l'intérieur de la cavité hydrophobe de la  $\beta$ -CD est plus stable, les calculs thermodynamique statistique à 1 atm et 298.15K ont démontré que dans le vide, le processus de complexation est exothermique et enthalpiquement favorable.

Dans la deuxième partie de l'étude, nous avons simulé l'inclusion du Paeonol dans la  $\beta$ -CD en utilisant la méthode semi empirique PM3, B3LYP, les méthodes HF, ONIOM2 et NBO. Les résultats obtenus avec la méthode PM3 indiquent clairement que les complexes formés sont énergétiquement favorisé avec ou sans solvant, le modèle 1 (PAE entrer dans la cavité de la  $\beta$ -CD de son côté large par OCH3 groupe) se trouve plus favorisé que le modèle2 (PAE entrant dans la cavité de  $\beta$ -CD de son côté large par COCH3 groupe). Enfin, l'analyse NBO a été réalisée sur des complexes optimisés à la base de la méthode ONIOM2 pour quantifier les interactions donneur accepteur entre PAE et  $\beta$ -CD.

Mots-clés:  $\beta$ -Cyclodextrine, MM +, métobromuron, Paeonol, PM3, DFT, HF, ONIOM2, NBO.



## Résumé

---

### Abstract:

In this work, we studied the complexation of molecules metobromuron (MB) and Paeonol with  $\beta$ -cyclodextrin. In this study we considered only the stoichiometry of 1:1.

In the first part of the study, we simulated the inclusion of metobromuron in the  $\beta$ -CD using the MM + molecular mechanics, semi-empirical method PM3, B3LYP, HF methods, ONIOM2 and NBO. The energies of complexation and interaction for both orientations considered are reported. We found that the orientation of the aromatic ring or B is deeply inside the hydrophobic cavity of  $\beta$ -CD is more stable, statistical thermodynamics calculations at 1 atm and 298.15K have shown that in a vacuum, the process complexation is exothermic and enthalpically favorable.

In the second part of the study, we simulated the inclusion of Paeonol in the  $\beta$ -CD using the semi-empirical method PM3, B3LYP, HF methods, ONIOM2 and NBO. The results obtained with the PM3 method clearly indicate that the complexes are energetically favored with or without solvent, Model 1 (EAP into the cavity of the  $\beta$ -CD by its broad side OCH<sub>3</sub> group) is more favored than the model2 (EAP entering the cavity of CD- $\beta$  broad side by COCH<sub>3</sub> group). Finally, natural bond orbital (NBO) was performed on the basis of optimized complex ONIOM2 quantify the interactions between donor acceptor EAP and  $\beta$ -CD.

Keywords:  $\beta$ -Cyclodextrin, MM+, Metobromuron, Paeonol, PM3, DFT, HF, ONIOM2, NBO.

### ملخص:

في هذا البحث, قمنا بدراسة تكوين معقدات الإدخال بين جزئ الميتوبروميرون مع جزئ  $\beta$ -ديكسترين الحلقي ذو الارتباط 1:1

في الجزء الأول من البحث, قمنا بدراسة نظرية لعملية احتواء جزئ الميتوبروميرون مع جزئ  $\beta$ -ديكسترين الحلقي استعملت الميكانيك+MM وميكانيكا الكم باستعمال الطريقة الشبه التجريبية MP3 والكثافة الوظيفية TFD و FH و MOINO و OBN.

إن طاقات التعقيد و التجاذبات لكلا الاتجاهين تم حسابها. إن كل الطرق المستعملة تبين أن الاتجاه ب- هو الأكثر تفضيلاً من الناحية الطاقوية حيث أن الحلقة العطرية في جزئ الميتوبروميرون تكون جهة التجويف الضيق ل  $\beta$ -ديكسترين الحلقي و الحسابات الإحصائية القيم التارموديناميكية تمت عند الضغط الجوي و درجة حرارة 298.15 كالفن اثبت تام تشكيل المعقد ممكن من الناحية الطاقوية.

في الجزء الثاني من البحث, قمنا بدراسة تكوين معقدات الإدخال بين جزئ البايونول مع جزئ  $\beta$ -ديكسترين الحلقي استعملت ميكانيكا الكم باستعمال الطريقة الشبه التجريبية MP3 و الكثافة الوظيفية TFD و FH و MOINO و OBN. النتائج المحصل عليها عن طريق الطريقة الشبه التجريبية MP3 بينت أن المعقد المشكل أكثر تفضيلاً من الناحية الطاقوية داخل الماء أو بدون ماء و ان الاتجاه 1 أين يكون البايونول داخل حلقة  $\beta$ -ديكسترين من الجانب الواسع (بمجموعة  $\text{HCO}_3$ ) الأكثر تفضيلاً من الناحية الطاقوية بالنسبة للاتجاه 2 أين يكون البايونول داخل حلقة  $\beta$ -ديكسترين من الجانب الواسع (بمجموعة  $\text{CHCO}_3$ ). و اخيراً OBN المطبقة على المعقد المحسوب بطريقة MOINO 2 حددت التجاذبات المعطية و الآخذة بين جزئ البايونول مع جزئ  $\beta$ -ديكسترين الحلقي.

**الكلمات الدالة:**  $\beta$ -ديكسترين الحلقي, الميتوبروميرون, البايونول, MM+, MP3, TFD, FH, MOINO, OBN.

## Avant-propos

---

### Avant-propos

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

Molecular docking study on  $\beta$ -cyclodextrin Interactions of metobromuron [3-(p-bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea].

Haiahem Sakina • Bouhadiba Abdelaziz • Nouar Leila • Djilani Imene • Madi Fatiha • Khatmi Djamel Eddine Journal of J Incl Phenom Macrocycl Chem (2012) 74:191–200.

Host-guest inclusion complex between  $\beta$ -cyclodextrin and paeonol: A theoretical approach.

Sakina Haiahem, Leila Nouar \*, Imen Djilani, Abdelazize Bouhadiba, Fatiha Madi, Djamel Eddine Khatmi journal of Compte Rendus Chimie C. R. Chimie 16 (2013) 372–379.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2012.11.008>.

# Introduction générale

## **Introduction générale:**

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

Une molécule est correctement décrite par sa géométrie et ses propriétés thermodynamiques. La visualisation doit rendre compte de l'ensemble de ces caractéristiques.

La question essentielle est de représenter une molécule sur l'écran de la façon la plus proche possible de la "réalité".

L'utilisation de l'informatique a permis de mettre au point un outil performant : la modélisation moléculaire.

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

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

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

Les cyclodextrines sont des molécules intéressantes dans le domaine de la Technologie Pharmaceutique vu leur capacité à former des complexes avec des molécules peu hydrosolubles. Elles sont notamment utilisées pour favoriser la solubilité de substances actives insolubles en milieu aqueux, pour augmenter leur biodisponibilité, pour améliorer dans certains cas la stabilité (de molécules ou de formulations), pour diminuer des effets indésirables ainsi que pour leurs propriétés promotrices d'absorption.

Nous avons utilisé lors de ces études, une variété de méthodes à différents niveaux de calcul allant des méthodes de la mécanique moléculaire à celles semi-empiriques, quantiques et hybrides ONIOM2. Pour le choix de la méthode, on a tenu

## Introduction générale

---

compte d'un compromis entre la fiabilité de celle ci et le cout de calcul qui dépend de l'importance du nombre d'atomes traités. Les logiciels que nous avons utilisés sont Hyperchem 7.5 [86] pour la mécanique moléculaire et Gaussian 03W [77] avec comme interface graphique GaussView 3.07 pour les calculs quantiques. Nous avons structuré le travail en deux parties:

La première correspond à l'étude bibliographique. Elle englobe trois chapitres, le premier correspond à une recherche bibliographique sur les cyclodextrines et les molécules invitées.

Le deuxième chapitre présente les complexes d'inclusion.

Le troisième chapitre présente des généralités sur différentes méthodes de modélisation moléculaire utilisées dans les calculs numériques.

Dans la deuxième partie, les chapitres quatre et cinq correspondant aux travaux de simulations effectués, nous présentons en détails, la méthodologie suivie, les résultats obtenus ainsi que leur discussion pour chacun des complexes d'inclusion de MB et de PAE dans la  $\beta$ -CD.

On achève le travail par une conclusion générale.

# Partie A

## Etude bibliographiques

# Chapitre I

Molécules Hôte et invitée



## 1. Les cyclodextrines (CDs)

### 1.1. Historique des cyclodextrines (CDs) :

La cyclodextrine (CD) a été découverte par Villiers en 1891[1], a été isolée en une substance cristalline à partir de la dégradation de l'amidon et déterminé sa composition ( $C_6H_{10}O_5$ ),  $3H_2O$ . Villiers a nommé ce produit "cellulosine", puisqu'il ressemble à la cellulose par sa résistance à l'hydrolyse acide et ses propriétés non réductrices. Il distingue deux formes cristallines qui seront identifiées plus tard comme étant les formes  $\alpha$ - et  $\beta$ -CD.

En 1904, Schardinger a isolé la bactérie responsable de la production de dextrines [2]. Il distingue deux produits différents, la dextrine  $\alpha$  et la dextrine  $\beta$ , à l'aide d'une solution d'iode.

En 1930, Freudenberg et coll. démontrent que les dextrines sont constituées d'un enchaînement d'unités D-glucopyranoses liées par des liaisons glucosidiques  $\alpha$  1-4 et qu'elles sont cycliques [3]. En 1949, French s'intéresse à la production de  $\alpha$ -,  $\beta$ -, et  $\gamma$ -cyclodextrine et à leur caractérisation physico-chimique [4]. Dans les années 50, Cramer a étudié [5] les propriétés de complexes d'inclusion formés par les cyclodextrines.

### 1.2. Structure des cyclodextrines (CDs)

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques de forme torique contenant six à douze unités de glucose. Chaque unité de D-glucose en conformation chaise est liée par son carbone monomérique à l'autre unité par des liaisons glucosidiques  $\alpha$  1-4. Les CDs sont obtenues industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase). Les plus utilisées sont l' $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ -CD qui sont constituées respectivement de 6, 7, et 8 unités de D- glucopyranosyl. A titre d'exemple, la figure *1.1.1* représente les CDs.

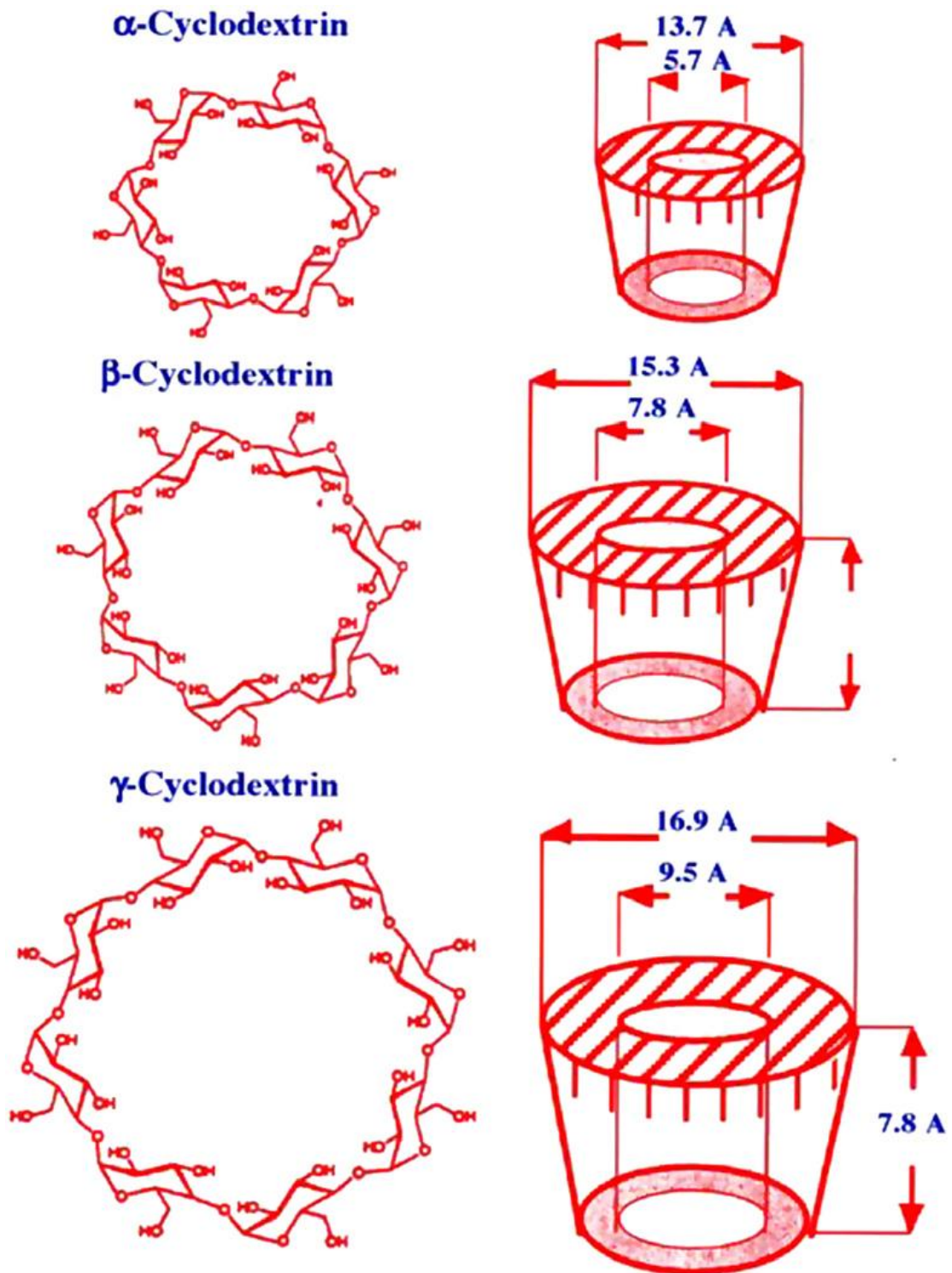


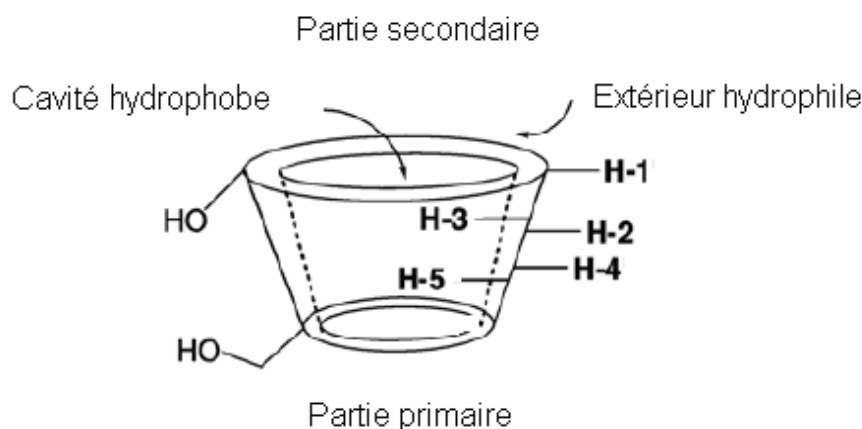
Figure I.2.1 : Structure des CDs.

## Molécules Hôte et invitée

Les cyclodextrines ont une structure en tronc de cône, délimitant une cavité en leur centre. Cette cavité présente un environnement carboné apolaire donc hydrophobe avec un squelette carboné et oxygène en liaison éther, tandis que l'extérieur du tore présente de nombreux groupements hydroxyles qui rendent la molécule plus soluble dans l'eau (figure).

Les groupes hydroxyles primaires (OH-6) de chaque unité de glucose sont localisés dans la face primaire (petite ouverture) de la cyclodextrine et sa face secondaire (grande ouverture) est tapissée par les deux groupes hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3).

La structure des cyclodextrines est stable grâce aux liaisons hydrogènes établies entre les hydroxyles secondaires (C-2-OH, C-3-OH) des unités glucosidiques adjacentes.



**Figure I.1.2 :** Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine.

Le caractère amphiphile des CDs, à la fois hydrophile à l'extérieur et hydrophobe à l'intérieur, leur permet d'inclure dans leur cavité plusieurs types de molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau.

### 1.3. Propriétés physico-chimiques

Comme nous l'avons déjà mentionné, les cyclodextrines les plus utilisées dans le domaine industriel sont l'  $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ -CD. Ce sont des produits cristallins, homogènes et non hygroscopiques, leurs caractéristiques physico-chimiques les plus importantes sont décrites dans le *Tableau I.1*.

**Tableau I.1:** Caractéristiques physico-chimiques de  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -cyclodextrines [6]

	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire ( $g \cdot mol^{-1}$ )	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau à 25 <sup>0</sup> C (g/l)	145	18.5	232
$[\alpha]_D^{25^0}C$	150 $\pm$ 0.5	162.5 $\pm$ 0.5	177.4 $\pm$ 0.5
Point de fusion ( <sup>0</sup> 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 <sup>3</sup> )	0.174	0.262	0.427

Les cyclodextrines sont solubles dans l'eau et leur solubilité augmente avec la température. La  $\beta$ -CD est la moins soluble des cyclodextrines natives, à cause de l'orientation et l'intensité des liaisons hydrogènes établies entre les groupes hydroxyles (C2-OH) et (C3-OH) des entités glucoses adjacentes car ces groupes interagissent moins avec l'eau [7].

Pour l'  $\alpha$ -CD, les liaisons hydrogène sont incomplètes, car l'une de ces unités de glucopyranose est distordue, par conséquent il n'y a que 4 liaisons hydrogènes formées au lieu de 6. La  $\gamma$ -CD est non coplanaire, a une structure plus flexible et se caractérise par un faible degré d'interaction entre les hydroxyles, sa solubilité dans l'eau est donc plus grande que celle de l'  $\alpha$ -CD et la  $\beta$ -CD [8].

En ce qui concerne les solvants organiques, l'  $\alpha$ - et la  $\beta$ -CD sont insolubles dans le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, le chloroforme et le tétrahydrofurane.

En revanche le diméthylformamide est un bon solvant pour l'  $\alpha$ -CD et la  $\beta$ -CD.

Un autre caractère important des cyclodextrines est la chiralité due à leurs unités D(+)-glucopyranose. Chaque unité de glucose contient 5 centres chiraux. La combinaison entre le pouvoir complexant des CD et ces centres chiraux fournit l'énantiosélectivité.

### 1.4. Toxicité des cyclodextrines:

Les cyclodextrines naturelles, tout comme l'amidon, sont hydrolysées lentement en unités glucoses dans le colon. Cependant, la structure cyclique et l'absence d'extrémité réductrice confèrent à ces dérivés une résistance aux enzymes amylolytiques (amylases salivaire et pancréatique) supérieure à celle des amidons natifs. Elles sont inoffensives lorsqu'elles sont administrées par voie orale car elles ne diffusent quasiment pas au travers des membranes biologiques et ne sont pas absorbées lors du transit intestinal. Par contre, elles se révèlent toxiques ( $\alpha$  - ,  $\beta$  -CD) par injections intraveineuses ou intramusculaires. En effet, l'administration parentérale de ces CD présente des effets secondaires hémolytiques liés à la chélation du cholestérol et des acides biliaires [9] et une néphrotoxicité [10].

### 1.5. Applications des cyclodextrines :

Les cyclodextrines entrent dans la composition de nombreux produits industriels. Elles peuvent être utilisées dans le domaine alimentaire en qualité de support d'arômes :

- préservation lors du stockage
- pour réduire ou éliminer les odeurs, goûts indésirables, contaminations bactériologiques
- stabilisation du goût des plats déshydratés
- prolongation de la durée gustative des chewing-gums

- dans l'industrie des tabacs (arômes artificiels piégés par la cyclodextrine et libérés lors de la combustion du tabac, complexation de la nicotine et des goudrons dans les filtres). [11]

L'industrie des produits destinés à l'agriculture utilise les cyclodextrines pour optimiser le temps d'action des herbicides, fongicides et hormones. En cosmétologie, les cyclodextrines permettent d'améliorer l'émulsion dans l'eau de certaines substances peu solubles, de stabiliser le goût et la couleur des dentifrices et de réduire l'effet irritant de certains shampoings.

La chimie pharmaceutique est très avide de cyclodextrines pour la formulation de ses médicaments :

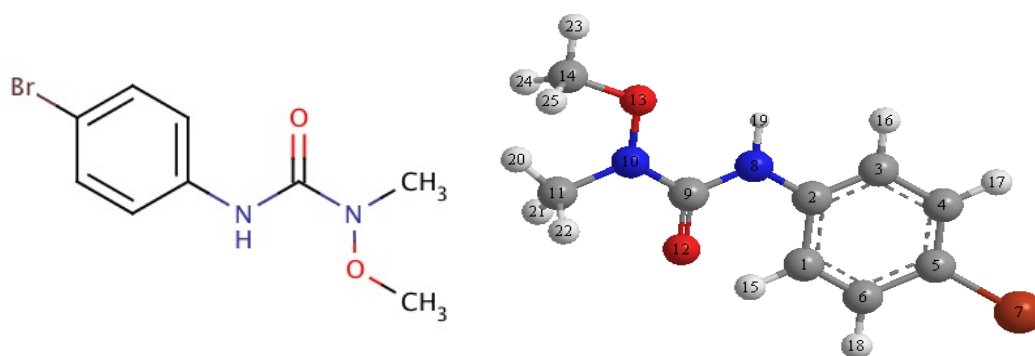
- amélioration de leur biodisponibilité
- renforcement de leur efficacité
- retarder leur libération dans l'organisme
- réduction de certains de leurs effets secondaires
- amélioration de leur stabilité à la lumière, la chaleur, l'acidité gastrique, l'oxydation...

## 2. Les molécules invitées :

### 2.1. Le Métobromuron :

#### 2.1.1. Structure moléculaire :

Le métobromuron (3 - (p-bromophényl) -1 -méthoxy-1-méthylurée) (*Figure I.2.1*) est un herbicide du type phénylurée utilisé pour le contrôle des mauvaises herbes à feuilles larges dans les céréales et les cultures maraîchères, agissant par l'intermédiaire de l'inhibition de la photosynthèse [12, 13]. Le composé a une faible solubilité dans l'eau ( $3.3 \cdot 10^{-4}$  g / ml à 25° C).



*Figure I.2.1* : Structure du Métabromuron.

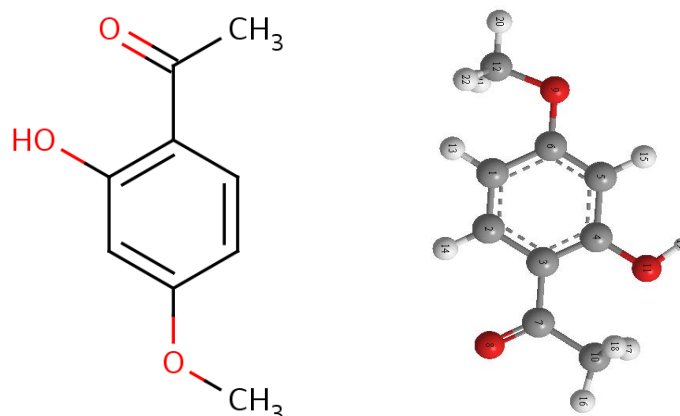
## 2.2. PAEONOL :

### 2.2.1. Histoire et structure du Paeonol:

Paeonol est un composé phénolique dans la pivoine comme *Paeonia suffruticosa* (moutan cortex) [14]. Il s'agit d'un composant trouvé dans de nombreux remèdes traditionnels de médecine chinoise [15].

Paeonol est un principe actif isolé de *Paeonia suffruticosa* Andr. Ses fonctions comprennent pharmacologiques antiagrégant, anti-inflammatoire et anti-ischémique des lésions de reperfusion et les effets peroxydation des anti- lipides [16]

L'espèce *Paeonia* (*Paeoniaceae*), une herbe traditionnelle chinoise, a été utilisée comme un médicament analgésique et anti-inflammatoire et a également un effet bénéfique dans la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques (Zhang et al. 1996). Paeonol (2'-hydroxy-4'-méthoxyacétophénone), le principal composé actif de la racine de *Paeonia suffruticosa*, a été signalé à inhiber l'agrégation plaquettaire de thromboxane A<sub>2</sub> (Hirai et al. 1983) et formation de radicaux libres (Zhang et al. 1999). En conséquence, paeonol peut être un agent thérapeutique potentiel pour le traitement d'infections associées à l'inflammation, comme la douleur inflammatoire.



*Figure I.2.2* : Structure du Paeonol.

### 2.2.2 Les effets biologiques :

Paeonol augmente les niveaux du cytochrome oxydase et l'actine corticale vasculaire et améliore le comportement dans un modèle de rat de la maladie d'Alzheimer. [17] Le Paeonol réduit également l'infarctus cérébral impliquant l'anion superoxyde et activation de la microglie dans d'ischémie-reperfusion chez le rat ont été blessés. [18]

Il augmente les activités antimutagènes. [19] [20] Il a aussi des effets anti-inflammatoires et analgésiques de la carragénine évoqué l'hyperalgésie thermique. [21]. Anti-irritant, utilisé dans les soins cosmétiques. Anti-bactérien et anti-inflammatoire il a l'odeur de la menthe.



### Références bibliographiques

- [1] A. Villiers, Sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique, C.R. Acad science, 112, (1891), ,536.
- [2] F. Schardinger, Wien. Klin. Wochschr, 17, (1904), 207.
- [3] K. Freudenberg, G. Blomquist, L. Ewald, K. Soff, Ber.Dtsch. Chem.Ges, 69, (1936), 1258.
- [4] D. French, Adv. Carbohydrate Chemistry, 12, ( 1957), 189
- [5] F. Cramer, Einschlussverbindungen, Springer, Berlin, (1954).
- [6] J. Szejtli, Cyclodextrin Technology, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, (1988), p 450
- [7] K-H. Frömring, J. Szejtli, Cyclodextrin inclusion complexes, cyclodextrins in pharmacy, Klumer Academies Publischers, Dodrecht/Boston/London,( 1994)
- [8] K.B. Lipkowitz, Chemistry Review, 98, (1998, 1829-1873
- [9] M. Zhang, D. C. Rees, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 9, (1999) 1697-1717.
- [10] T. Irie, K. Uekama,. J. Pharm. Sci., 86, (1997) 147–162.
- [11] A. Douhal, Cyclodextrin Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology, volume 1, (2006) Elsevier B.V; p 29-30, 83-84.
- [12] Zhang, Q.F., Jiang, Z.T., Guoand, Y.X., Li, R.: Complexation study of brilliant cresyl blue with b-cyclodextrin and its derivatives by UV–vis and fluorospectrometry. Spectochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrsc. 9, (2008), 65–70.

- [13] Bonnemoy, F., Lave´drine, B., Boulkamh, A.: Influence of UV irradiation on the toxicity of phenylurea herbicides using Microtox\_ test. *Chemosphere* 54, (2006), 1183–1187.
- [14] Determination of paeonol in rat plasma by high-performance liquid chromatography and its application to pharmacokinetic studies following oral administration of Moutan cortex decoction. Xinan Wu, Hongli Chen, Xingguo Chen and Zhide Hu, *Biomedical Chromatography*, 17, (December 2003), issue 8, p504–508.
- [15] Development of microwave-assisted extraction followed by headspace single-drop microextraction for fast determination of paeonol in traditional Chinese medicines. Deng C, Yao N, Wang B and Zhang X, *Journal of Chromatography A*, 1103 (1), (2006), p 15-21.
- [16] Harada M, Yamashita A, Aburada M. *J Pharm Soc Japan* 92, (1972), 750-756. Hirai A, Terano T, Hamazaki T et al. *Throm Res.* 31, (1983)29-40. Zhang WG, Zhang ZS. *Acta Pharm Sinica* 29, (1994) ,145-148.
- [17] Paeonol increases levels of cortical cytochrome oxidase and vascular actin and improves behavior in a rat model of Alzheimer's disease. Zhou J, Zhou L, Hou D, Tang J, Sun J and Bondy SC, *Brain Res.*, 1388 (2011 May 4), p 141-147.
- [18] Paeonol reduced cerebral infarction involving the superoxide anion and microglia activation in ischemia-reperfusion injured rats. Hsieh C.-L., Cheng C.-Y., Tsai T.-H., Lin I.-h., Liu C.-H., Chiang S.-Y., Lin J.-G and Tang N.-Y., *Journal of Ethnopharmacology*, 106 (2),2006, p 208-215.
- [19] Antimutagenic Activity of (+)- $\beta$ -Eudesmol and Paeonol from *Dioscorea japonica*. Mitsuo. Miyazawa, Hideo Shimamura, Sei-ichi Nakamura and Hiromu Kameoka, *J. Agric. Food Chem.*, 44 (7), (1996), p1647–1650.
- [20] Paeonol: a bio-antimutagen isolated from a crude drug, moutan cortex. Fukuhara Y and Yoshida D, *Agricultural and biological chemistry*, 51, (1987), number 5, p 1441-1442.

- [21] Antimutagenic Activity of (+)- $\beta$ -Eudesmol and Paeonol from *Dioscorea japonica*. Mitsuo Miyazawa, Hideo Shimamura, Sei-ichi Nakamura and Hiromu Kameoka, *J. Agric. Food Chem.*, 44 (7), (1996), p1647–1650.

# Chapitre II

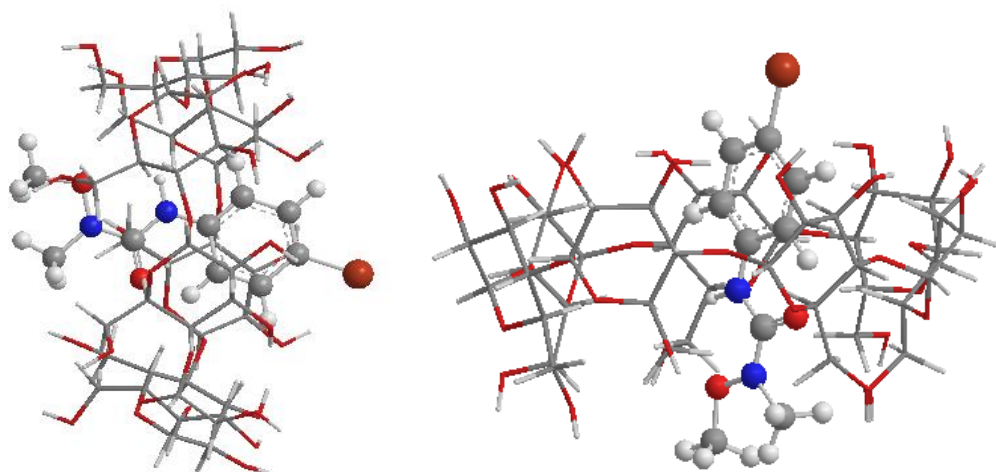
Les complexes d'inclusion

# Les complexes d'inclusion

---

## 1. Généralités :

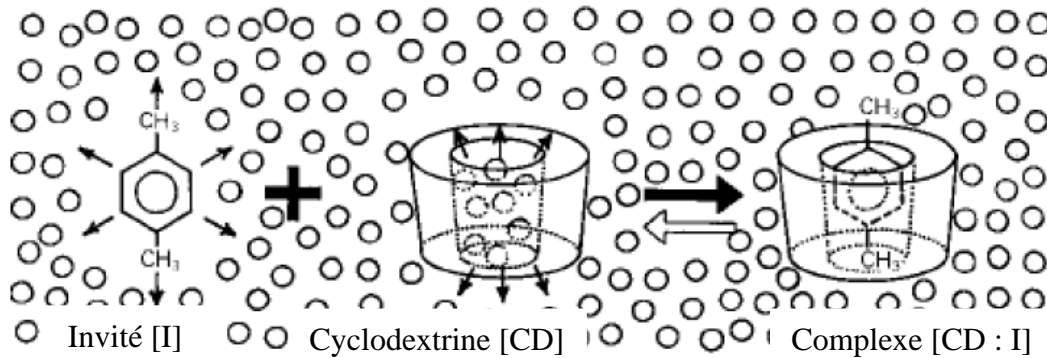
Un complexe d'inclusion est une espèce chimique constituée par l'association de deux ou plusieurs molécules. La molécule hôte est capable d'inclure la molécule invitée dans sa cavité, ce qui résulte en une encapsulation stable sans formation de liaison covalente. La *Figure II.1* est un schéma représentant le complexe d'inclusion de Métobromuron/cyclodextrine



*Figure II.1:* Complexe d'inclusion entre MB et la cyclodextrine [1].

En phase aqueuse, la cavité des cyclodextrines contient des molécules d'eau mais cette situation est énergétiquement peu favorable (interactions polaire-apolaire). Ainsi, un complexe d'inclusion peut être formé facilement par substitution des molécules d'eau par les molécules invitées. Ces molécules pénètrent dans la cavité par la plus grande ouverture et le côté le plus accessible. La molécule invitée est incluse d'une manière à éloigner sa portion non polaire pour avoir un maximum de contact avec la cavité hydrophobe, et sa partie polaire interagit avec la surface hydrophile de la CD (*Figure II.2*) [2].

## Les complexes d'inclusion



**Figure II.2:** Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée telle le p-xylène.

Le phénomène de complexation peut faire intervenir une ou plusieurs molécules de cyclodextrine pour une ou plusieurs molécules invitées. La stoechiométrie la plus fréquemment rencontrée est de type 1:1 mais d'autres associations peuvent exister avec des stoechiométries plus élevées telles que 2:1 ou 3:1. La stoechiométrie des complexes est déterminée en utilisant la méthode de Job. Le complexe d'inclusion peut parfois être isolé sous forme d'une substance cristalline. Après dissolution, un équilibre s'établit entre la forme dissociée et associée.



La stabilité du complexe d'inclusion 1/1 CD.A est décrite par la constante d'association  $K_{1:1}$ .

$$K_{1:1} = \frac{[CD.A]}{[CD][A]} \quad (2)$$

$[CD.A]$  est la concentration du complexe,  $[CD]$  et  $[A]$  sont les concentrations de CD et de la molécule invitée non complexée. Plus  $K_{1:1}$  est grand, plus le complexe est stable.

## 2. Facteurs influençant le procédé d'inclusion :

### 2.1 Taille de la cavité :

Le type de la CD peut influencer la formation, la nature et la stabilité des complexes des CDs. Pour la complexation, la taille de la cavité de la CD devrait convenir pour adapter aux molécules des médicaments de taille particulière. Les trois types des CDs diffèrent dans la taille des leurs cavités et la solubilité. La taille de la cavité dans l' $\alpha$ -CD est trop petite pour beaucoup de médicaments et la  $\gamma$ -CD est relativement cher. [3]

### 2.2 Influence du pH :

Le pH des solutions influence évidemment la nature (neutre ou ionisée) des molécules ionisables (selon leur constante d'acidité pKa).

Pour les électrolytes faibles, la force d'interaction à la CD dépend de l'état ionique de la molécule invité, de la constante de dissociation de la molécule invité et du pH de l'environnement. Pour la plupart des molécules, la forme ionisée de la molécule invitée à une interaction plus faible au CD comparé aux molécules non ionisées ou neutres particulièrement si la CD est neutre.

### 2.3 Influence de la température :

Évidemment, la variation de la température peut affecter le procédé de complexation. Dans la plupart des cas l'augmentation de la température diminue l'importance de la constante apparente de la stabilité du complexe formé. L'effet a été expliqué par la réduction possible des forces d'interaction internes.

### 2.4 Forces stabilisantes les complexes d'inclusions :

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

### 2.5 Interactions de Van der Waals :

Les forces de Van der Waals (VDW), du nom du Hollandais Johannes Diderik Van der Waals, (1837 -1923), prix Nobel de physique 1910, sont des forces électromagnétiques résiduelles faibles, d'origine quantique, s'exerçant entre des molécules et même des atomes neutres.

Elles avaient initialement été introduites sous forme de termes phénoménologiques dans l'équation d'état des gaz de VDW dit réels car ne se comportant plus selon la loi des gaz parfaits. Il a fallu attendre la découverte de l'équation de Schrödinger pour modéliser plus précisément ces forces dont la loi ne varie plus en  $1/R^2$ , comme pour l'électrostatique, mais  $1/R^7$ .

En fait, il s'agit de la combinaison pour l'essentiel de trois types de forces distinctes résultant de différents effets :

- Force de Keesom (effets d'orientation) ;
- Force de Debye (effets d'induction) ;
- Force de London (effets de dispersion).

### 2.6 Formation des liaisons hydrogène :

Parmi les molécules polaires, celles qui comportent des atomes d'hydrogène présentent parfois des interactions plus fortes que celles des forces de Van der Waals.

L'atome d'hydrogène « fait le pont » entre deux atomes ou plus alors qu'il n'a qu'un électron. Cette liaison hydrogène n'est donc pas une liaison ordinaire. Elle ne se manifeste qu'avec des atomes très électronégatifs.

Une liaison hydrogène peut s'établir entre un atome d'hydrogène lié par covalence à un atome A très électronégatif (F, O, N) et un atome B très électronégatif porteur d'un doublet non liant. La longueur de la liaison hydrogène est de 200 pm environ.



### 2.7 Energie de transfert de charge :

Lorsque deux molécules interagissent, une faible quantité d'électrons circulent de l'une vers l'autre. Par exemple, dans l'équilibre géométrique d'un dimère linéaire de molécules d'eau HO-H...OH<sub>2</sub>, la molécule d'eau accepteuse de protons a transféré environ 0.05e à la molécule d'eau donneuse de protons. L'énergie attractive associée à ce transfert de charge est appelée énergie de transfert de charge.

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

## Références bibliographiques :

- [1] Haiahem Sakina, Bouhadiba Abdelaziz, Nouar Leila, Djilani Imene, Madi Fatiha, Khatmi Djamel Eddine, *J Incl Phenom Macrocycl Chem* ; 2011.
- [2] J. Szejtli, Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry, *Chemical Review*, 98, (1998), 1743-1753.
- [3] A. Douhal, *Cyclodextrin Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology*, volume 1, (2006) Elsevier B.V; p 29-30, 83-84.

# Chapitre III

## La modélisation moléculaire

## 1. Introduction

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire.

Grâce au développement informatique de ces dernières années et à l'essor du calcul parallèle intensif en particulier, la modélisation moléculaire est devenue un véritable enjeu.

En effet les systèmes moléculaires qui sont amenés à être étudiés tendent à devenir de plus en plus complexes. Cette complexité est bien sûr liée à la taille des molécules envisagées (plusieurs centaines de milliers d'atomes pour les molécules biologiques par exemple) ainsi qu'à la structure intrinsèque des atomes eux-mêmes, mais aussi au degré de précision exigé pour le calcul de certaines grandeurs physiques [1].

La modélisation moléculaire consiste en la construction de modèles tridimensionnels à partir des données. Elle trouve sa raison d'être d'une part dans les limitations expérimentales des méthodes de détermination de structure de protéines et d'autre part dans l'incapacité actuelle de prédire la structure 3D à partir de la seule information de séquence. En outre, elle permet d'investiguer les changements de conformations liées à des mutations à partir de structures 3D expérimentales.

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [2]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un super-ordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables [3].

## 2. Méthodes de la modélisation moléculaire

Les trois méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories

[2] :

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

## 3. La Mécanique moléculaire (MM)

L'expression Mécanique moléculaire désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, d'obtenir des résultats de géométrie d'énergie moléculaires en se basant sur la mécanique classique.

La mécanique moléculaire est apparue en 1930 [4], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performant.

Le concept est apparu, à un moment où la théorie quantique de la liaison chimique était déjà reconnue depuis longtemps, et où les premiers calculs quantiques de molécules organiques par ordinateur étaient réalisées. C'est que la MM n'est pas une méthode de chimiste théoricien mais a été mise au point par la communauté des spectroscopistes, à un moment où il devenait admis que la fréquence d'absorption IR pouvait correspondre à la vibration d'une liaison particulière, d'une molécule à l'autre [5].

La mécanique moléculaire est une méthode non quantique, mais elle a un intérêt pour les grands systèmes ; comme dans le cas des systèmes biologiques qu'on ne peut aborder avec les méthodes quantiques [6]. La mécanique moléculaire (MM), appelée parfois « calcul par champ de force empirique » [7-8], nous permet de minimiser l'énergie afin d'obtenir des conformations à basse énergie de notre système moléculaire et de réduire des forces initiales trop grandes qui aboutiront à une trajectoire aberrante [9].

La mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type « tiges et boule ». Elle a pour but de calculer l'énergie potentielle d'une molécule (ou d'un système de molécule) en fonction de coordonnées des atomes :

$$E_p = f(r_1, r_2 \dots \dots \dots r_n) \quad (3)$$

Où  $r$  représente le vecteur position de l'atome  $i$ .

La mécanique moléculaire utilise les approximations suivantes ;

- ✓ chaque atome constitue une particule ;
- ✓ l'atome est considéré comme une sphère rigide ayant un rayon et une charge déterminée ;
- ✓ les énergies sont calculées par des formules dérivées de la mécanique classique [3].

Un calcul de mécanique moléculaire aboutit à une disposition des noyaux telle que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée ; ses résultats concernent surtout la géométrie et l'énergie du système. L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le « CHAMP DE FORCE », qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire [10].

### 3.1. Champ de force

Compte tenu de la taille des systèmes étudiés en biologie, l'utilisation de la mécanique quantique n'est pas possible (voir tableau ci-dessus). Les macromolécules sont représentées comme un ensemble d'atomes ponctuels dont les interactions sont décrites par un potentiel semi-empirique ou champ de force.

On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire.

Le champ de force exprime réellement à la moyenne les interactions électroniques entre les atomes [11].

Le champ de force permet d'accéder à l'hypersurface énergétique d'une molécule en établissant un lien entre les déformations structurales du système et son énergie potentielle. Il désigne à la fois l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle) et les paramètres qui la composent [12]. La fonction d'énergie potentielle définit une énergie empirique, l'énergie totale étant décomposée en une somme de termes additifs représentant chacun des interactions inter atomiques. Elle est exprimée comme une somme de contributions de plusieurs types d'interaction [13-14-15-16-17-18]. Elle peut se décomposer en termes d'interaction intramoléculaire et un terme d'interaction intermoléculaire.

Les interactions intramoléculaires ne dépendent que des coordonnées internes des molécules c'est-à-dire des liaisons, des angles de valence, et de torsions. En fait pour affiner l'expression du terme potentielle est rendre plus fidele la description du système, des termes de couplages entre différents atomes ont été introduit. Le potentielle intramoléculaire peut s'écrire de façon générale.

$$V_{intra} = \sum_{liaison} V_{elongation} + \sum_{angle} V_{courbure} + \sum_{angles\ di\ edres} V_{torsion} + \sum V_{crois\ e} \quad (4)$$

Les interactions intermoléculaires prennent en compte les interactions qui n'interagissent pas par des termes de liaison, d'angle de courbure et d'angle de torsion. Le potentiel non liant s'exprime en deux termes : un terme de Van der Walls et un terme d'énergie électrostatique. On a donc ;

$$V_{intermol\ eculaire} = \sum_{atomes\ nonli\ es} V_{Van\ der\ Walls} + \sum_{atome\ nonli\ es} V_{el\ ectr\ ostaticue} \quad (5)$$

Donc l'énergie stérique s'exprime par l'équation suivante :

$$E = E_{stretching} + E_{bending} + E_{torsion} + E_{VdW} + E_{elec} + E_{hydrogen} \quad (6)$$

Le terme « Stretching » représente l'élongation des liaisons.

Le terme « Bending » représente la variation des angles.

Le terme « Torsion » se rapporte à l'énergie de torsion des angles dièdres.

Le terme « VdW » rend compte des énergies d'interaction non covalente entre atome non liés.

Le terme « Elec » rend compte des énergies d'interaction électrostatiques entre atomes non liés.

Le terme « Hydrogen » rend compte des liaisons d'hydrogènes.

Il est important de noter que les champs de forces constituent une approche purement empirique. Ils sont paramétrés de manière à ce que l'ensemble des différentes contributions permette de reproduire une série de résultats expérimentaux. Un champ doit donc toujours être considéré comme une entité indivisible et il est exclu de combiner les termes et/ou les paramètres de deux champs dans l'espoir d'obtenir un meilleur ensemble [19]. En outre, le paramétrage vise souvent à ce que le champ de forces puisse traiter de manière réaliste une catégorie particulière de composés. On peut ainsi trouver des champs destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques [20] de macromolécule [20], de nucléotides [21] ou encore de complexes organométalliques [20]. Il est donc dans un premier temps important de vérifier si le champ choisi est adapté au système à étudier.

### *Différents champs de force en mécanique moléculaire*

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais paramétrés de manières différentes. Les champs de forces en MM peuvent être groupés en trois classes principales [22] :

- ❖ Champs de force contenant uniquement les termes harmoniques.
- ❖ Champs de force utilisant les termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique,...).



- ❖ Champs de force suggères par Allinger et col. [23] ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.

### - MM2/MM3/MM4 :

MM2 est le premier champ de force développé par Allinger et col. [24-25-26]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcanes, alcènes, alcynes non conjugués, amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [27] et MM4 (1996) [28] lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

### - OPLS :

Le programme OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [29].

### - GROMOS :

GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren

[30] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.

### - CHARM (Bio+) :

Développé par Karplus et col [31-32-33-34], pour le calcul de biomolécules. Son concept est semblable à celui d'AMBER. Bien qu'au début, ce champ de force est conçu pour les aminoacides et les protéines, maintenant il traite d'autres biomolécules.

### - SPASIBA :

(Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating bimolecular conformational Adaptability), élaboré par Gerard Vergoten et col. (1995).

Il combine le champ de force spectroscopique modifié de Urey-Bradly-Shimanouchi [35] et le champ de force AMBER. Il permet de trouver les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [36].

### - Emo :

Le programme Emo (Energy Of Molecule), est développé par B. Blaive [37-38-39-40], il est basé sur le champ de force MM2. Il est articulé autour de trois menus :

- ✓ Menu 1 : entrée de la molécule à l'aide d'un clavier.

✓ Menu 2 : manipulation géométrique sur la molécule.

✓ Menu 3 : minimisation de l'énergie par mécanique moléculaire.

- AMBER:

AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement), a été écrit par Kollman [41].

## 3.2. Terme du champ de force :

### 3.2.1. Terme des atomes liés :

Chacun des termes d'Energie atomes liés est décrit et illustré :

Energie de liaisons :

$$\sum k_r (r - r_0)^2 \quad (7)$$

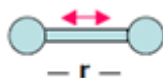
$r_0$ : Longueur de liaison à l'équilibre.

$k_r$  : Constante de force.

Description :

Définit l'énergie mise en jeu par les variations de la longueur  $r$  des liaisons après extension et compression à partir de leurs valeurs d'équilibre.

Illustration :



**Figure III.1** : Energie de liaison.

Energie de déformation des angles de valence :

$$\sum k_{\theta}(\theta - \theta_0)^2 \quad (8)$$

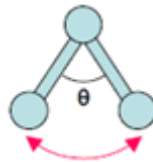
$\theta_0$ : Angle à l'équilibre.

$k_{\theta}$  : Constante de force.

Description :

Définit l'énergie impliquée dans les variations d'angle  $\theta$  entre deux liaisons contigües, autour d'une valeur d'équilibre  $\theta_0$ .

Illustration :



**Figure III.2 :** Energie de déformation des angles de valence.

Energie de torsion :

$$\sum k_{\phi} (1 + \cos n\phi) \quad (9)$$

$k_{\phi}$  : Constante de force.

$n$ : Périodicité ( $n = 1,2,3,4,6$ ).

Description :

Définit l'énergie impliquée dans la rotation d'une partie d'une molécule autour d'une liaison.

Illustration :



**Figure III.3 :** Energie de torsion.

Energie des angles impropres :

$$E_{\omega} = \sum k_{\omega} (\omega - \omega_0)^2 \quad (10)$$

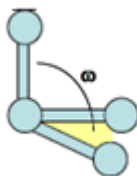
$k_{\omega}$  : Constante de force.

$\omega_0$  : Valeur idéale définie dans le champ de force.

Description :

Assure le maintien de la planéité ou de la chiralité d'un groupe d'atomes déterminés.

Illustration :



**Figure III.4 :** Energie des angles impropres.

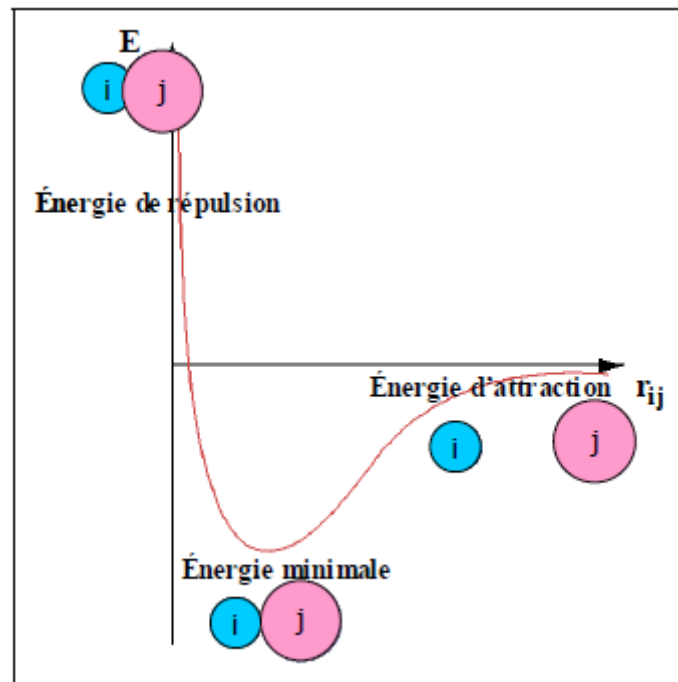
### 3.2.2. Terme des atomes non liés :

L'expression générale de ces termes est reportée :

Energie de Van der Waals :

$$E_{\text{Van\_der\_Waals}} = \sum_{i,j} \left[ \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] \quad (11)$$

$A_{ij}, B_{ij}$  : Paramètres dépendant de la nature des atomes  $i$  et  $j$ , distants de  $r_{ij}$ .



**Figure III.5 :** Courbe  $E = f(r_{ij})$  représentative de la fonction d'énergie de van der Waals entre deux atomes  $i$  et  $j$  (potentiel de Lennard-Jones).

Energie des interactions électrostatiques :

$$E_{\text{électrostatique}} = \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}} \quad (12)$$

$q_i, q_j$  : Charge partielle des atomes  $i$  et  $j$ , distants de  $r_{ij}$ .

$\epsilon_{ij}$  : Constante diélectrique rendant compte de l'atténuation de l'interaction électrostatique par l'environnement (solvant ou molécule elle-même).

Energie des liaisons hydrogène :

$$E_{\text{liaisons\_hydrogène}} = \sum \left[ \frac{A'}{r_{AD}^{12}} - \frac{B'}{r_{AD}^{10}} \right] \cos^m \theta_{A-H-D} \cos^n \theta_{AA-A-H} \quad (13)$$

$A', B'$  : Paramètres dépendant de la nature du donneur et de l'accepteur de liaisons H, distants de  $r_{AD}$ ,  $\theta_{A-H-D}$  : Angle formé par l'accepteur (A), l'hydrogène (H) et donneur (D)

$\theta_{AA-A-H}$  : Angle formé par l'antécédent de l'accepteur (AA), A et H,  $m, n$  : exposants donnés par le type de D et,  $m=0, 2, 4$  ;  $n=0, 2$ .

La fonction d'énergie de van der Waals,  $E_{\text{van\_der\_Waals}}$ , traduit l'attraction et la répulsion entre deux atomes constituant un dipôle. Elle s'exprime sous la forme d'un potentiel de Lennard-Jones, constitué d'un terme d'énergie attractive en  $1/r_{ij}^6$  et d'un terme d'énergie répulsive en  $1/r_{ij}^{12}$ . Les interactions de van der Waals ont donc lieu entre atomes relativement proches. Lorsque la distance qui sépare les deux atomes est inférieure à la somme des rayons de van der Waals, c'est le terme répulsif qui prédomine et inversement pour une distance supérieure, c'est le terme attractif qui agit principalement (*Figure III.5*). L'énergie des interactions électrostatiques,  $E_{\text{électrostatique}}$ , s'écrit sous la forme d'un potentiel coulombien entre les atomes considérés comme porteurs d'une charge nette. L'énergie impliquée dans les liaisons hydrogène,  $E_{\text{liaisons\_hydrogène}}$ , est exprimée sous la forme d'un potentiel de Lennard-Jones avec un terme attractif qui diminue plus rapidement que celui des interactions de Van der Waals. En réalité, ce terme n'est généralement pas utilisé dans les champs de force destinés aux protéines. L'énergie impliquée dans les liaisons hydrogène est prise en compte dans le terme de van der Waals, avec un ajustement approprié des charges partielles.

### 3.4. Minimisation de l'énergie

La mécanique moléculaire nous permet de minimiser l'énergie calculée [9]. Le rôle de la minimisation est essentiellement de relaxer la structure initiale et d'éliminer les mauvais contacts interatomiques.

Les structures « minimisées » correspondent généralement au minimum local le plus proche de la structure de départ plutôt qu'au minimum global d'énergie.

La minimisation permet aussi de trouver le minimum d'énergie potentielle dans le champ de force étudié et sous les contraintes imposées. Ces méthodes autorisent généralement des changements de conformation plus importants grâce à la réduction du nombre et de la nature des variables ou la simplification du champ de force.

Les méthodes de minimisation sont basées sur le calcul des dérivées de la fonction d'énergie et utilisent des processus itératifs : à partir de l'énergie potentielle et du gradient, calculés pour un jeu de coordonnées, ces algorithmes génèrent un nouveau jeu de coordonnées correspondant à une énergie potentielle plus basse.

### 3.5. Algorithmes de minimisation

L'optimisation de la géométrie d'un système moléculaire consiste à trouver la géométrie de ce système qui correspond à l'énergie la plus basse du système. C'est pourquoi ces méthodes sont dites de minimisation. Il est important de préciser que ces dernières s'appliquent au voisinage des points stationnaires, donc pour des petites variations de la géométrie. Ceci est dû au fait que ces méthodes partent toutes du développement de l'énergie en série de Taylor qui n'est valable que pour un petit écart de la position d'équilibre recherchée. Elles peuvent être en défaut et déceler un minimum global englobant ainsi plusieurs minimums locaux, si la géométrie de départ est trop éloignée de celle de l'état d'équilibre [42]. Plusieurs méthodes de minimisation existent, elles sont citées succinctement ci-après.

### ➤ La méthode de Steepest Descent :

Cette méthode appelée aussi méthode de la plus grande pente, se base sur le calcul de la dérivée première de la fonction énergétique  $\partial E / \partial r$  par rapport aux coordonnées géométriques afin de déterminer la distance au minimum énergétique le plus proche et dans quelle direction modifier les coordonnées de chaque atome de la structure.

Cette méthode est souvent utilisée en première approximation, dans le but de dégrossir les calculs. Elle marche bien lorsque le gradient est grand et possède une faible convergence car ce dernier devient vite faible à l'approche du minimum [43].

### ➤ La méthode du gradient conjugué :

Elle trouve un minimum en moins d'étapes que la méthode de « Steepest Descent ».

- Elle nécessite des temps de calcul importants lorsque la structure est éloignée du minimum.

### ➤ La méthode de Newton-Raphson :

Cette méthode se base sur le calcul de la dérivée seconde de la fonction énergétique par rapport aux coordonnées géométriques.

- Elle peut trouver le minimum plus vite que les méthodes du gradient seul.

- On peut rencontrer des problèmes lorsque la conformation initiale est éloignée du minimum [44].

## 4. La mécanique quantique :

Le but des méthodes de mécanique quantique (ab initio et semi-empirique) est de résoudre l'équation de Schrödinger [45]. Cette équation consiste à décrire la structure électronique d'un système à plusieurs noyaux et électrons :

$$H\psi = E\psi \quad (14)$$

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



## 4.1. L'approximation Born-Oppenheimer

C'est la première et la plus fondamentale des approximations utilisées dans toutes les méthodes de mécanique quantique (MQ). Elle consiste à négliger le couplage entre les mouvements des noyaux et ceux des électrons. Ainsi, l'énergie cinétique des noyaux sera considéré comme négligeable par rapport à celle des électrons (un noyau est en effet 1836 fois plus lourd qu'un électron) et par conséquent l'énergie potentielle répulsive entre les noyaux est considérée comme constante pour une géométrie donnée (les noyaux sont figées) [46]. Une telle approximation équivaut à supposer que la fonction d'onde totale d'une molécule s'exprime sous forme d'un produit des fonctions électroniques  $\Psi_{(électrons)}$  et nucléaire  $\Psi_{(noyaux)}$  :

$$\Psi_{Tot} = \Psi(électrons)\Psi(noyaux) \quad (15)$$

$$E_{Tot} = E(électrons) + E(noyaux) \quad (16)$$

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

$$H_{el}\Psi_{el}(e, R) = E_{eff}(R)\Psi_{el}(r, R) \quad (17)$$

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

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

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

En introduisant les unités atomiques, l'hamiltonien électronique  $H_{ele}$  peut être décrit d'une manière plus simple :

$$H_{ele} = - \sum_{n=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^N \frac{Z\alpha}{r_{i\alpha}} + \sum_{i<j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (18)$$

$\nabla_i^2$  : représente l'opérateur laplacien, il est décrit dans l'espace cartésien par l'équation (18)

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (19)$$

### 4.2. Les méthodes Ab initio

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

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

#### La méthode Hartree-Fock (HF)

L'hamiltonien décrit précédemment (eq 18) renferme le terme lié aux répulsions inter-électroniques et la contribution de ce terme à l'énergie totale du système n'étant pas faible et doit être introduite et prise en compte (il est négligé dans la méthode de Huckel). Ce terme bi électronique rend impossible la résolution analytique de l'équation de Schrödinger.

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

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

Dans le cas des systèmes à couches fermées, les équations de Hartree-Fock [47] ont été simplifiées sous la forme suivante qui ne prend en compte que les orbitales spatiales  $\chi$ .

$$F_i(1)\chi_i(1) = \varepsilon_i\chi_i(1) \quad (20)$$

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

$$F_i = h(1) + \sum_j [2J_j(1) - K_j] \quad (21)$$

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

$$h(1) = \frac{1}{2} \nabla_i^2 \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \quad (22)$$

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

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

$$E = 2 \sum_{i=1}^n H_{ii} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (23)$$

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

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

$J_{ij}$  représente l'interaction coulombienne moyenne entre deux électrons dans les orbitales  $\chi_i$  et  $\chi_j$  sans tenir compte de leur spin. L'intégrale d'échange  $K_{ij}$  réduit l'interaction coulombienne entre deux électrons situés dans les orbitales  $\chi_i$  et  $\chi_j$  ayant des spins parallèles. Ce terme est une conséquence directe du principe de Pauli et conduit à une valeur d'énergie plus basse, donc à une stabilisation. L'opérateur coulombien auquel correspond l'intégrale de coulomb ainsi que l'opérateur d'échange sont déterminés de la manière suivante par rapport à l'orbitale  $\chi_i(\mathbf{1})$  :

$$J_j \chi_i = \chi_i(1) \int dr_2 \frac{\chi_j^*(2)\chi_j(2)}{r_{12}} \quad (24)$$

$$K_j \chi_i = \chi_j(1) \int dr_2 \frac{\chi_j^*(2)\chi_i(2)}{r_{12}} \quad (25)$$

Les équations de Hartree-Fock sont donc un jeu d'équations intégral-différentielles couplées, et ne peuvent être résolues que par une méthode itérative. Le couplage se constate par le fait que les intégrales  $J_{ij}$  et  $K_{ij}$  sont définies en fonctions des orbitales  $\chi_i$  et  $\chi_j$  ce qui veut dire que pour déterminer  $F_i(1)$  dans l'équation (21) on a besoin de connaître les résultats pour les autres orbitales  $\chi_j$ .

Pour résoudre ces équations un jeu d'orbitales d'essais est donc choisi, l'opérateur de Fock est ensuite construit et le système d'équations (30) est résolu de façon à obtenir un nouveau jeu d'orbitales. Cette procédure est appelée « *méthode à champ auto-cohérent* » (SCF : *Self Consistent Field*) car les itérations sont continues jusqu'à ce que le champ électrique ressenti par un électron reste stationnaire (convergence).

### L'approximation (LCAO) et les équations de Hartree-Fock-Roothaan

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

L'approximation LCAO (Linear Combinaison Atomic Orbital) proposée par Mulliken [48] consiste à construire un jeu limité d'orbitales atomiques  $\phi_\mu$  qui constituera la base sur laquelle seront développées les orbitales moléculaires  $\Psi_i$  (seule la partie spatiale des spinorbitales est considérée).

$$\psi_i(r) = \sum_{\mu=1}^m c_{\mu i} \phi_\mu \quad (26)$$

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

Hall et indépendamment Roothaan ont démontrés qu'en introduisant un jeu de fonctions spatiales connues, les équations de HF peuvent être converties en un système d'équations algébriques et résolues par des méthodes matricielles standard, très commodes pour le traitement informatique.

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

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

$$FC = SC\varepsilon \quad (27)$$

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

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

$$F_{\mu\nu} = \int \phi_\mu F \phi_\nu d\tau \quad (28)$$

S est la matrice de recouvrement avec les éléments suivants :

$$S_{\mu\nu} = \int \phi_\mu \phi_\nu d\tau \quad (29)$$

L'équation (27) est résolue d'une manière analogue à celle utilisée dans les équations HF. Un premier essai est fait en prenant une valeur pour les coefficients. La matrice de Fock est construite puis elle est diagonalisée pour obtenir de nouveaux coefficients et de nouvelles énergies. Les nouveaux coefficients sont utilisés pour construire une nouvelle matrice de Fock et la procédure est répétée jusqu'à convergence des énergies ou des coefficients.

### Les méthodes post Hartree-Fock

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

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

D'après Löwdon l'énergie de corrélation d'un système correspond à la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie exacte du système [49]:

$$E_{corr} = E_{HF} - E_{exa} \quad (30)$$

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

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

- Méthode de perturbation Moller-Plesset [50] aux différents ordres (MP2, MP3, MP4 et MP6).
- Méthode de configuration-interaction (CI) [51].

- Méthode Coupled-Cluster (CC) [52].

### 4.3. 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. En 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 "[53] 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 [54, 55]: Complete Neglect of Differential Overlap "CNDO"[55-57], Intermediate Neglect of Differential Overlap "INDO"[58] et Neglect of Diatomic Differential Overlap "NDDO"[59, 60]. 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 Modified Neglect of Differential Overlap [58,60]: La paramétrisation des intégrales biélectroniques à un centre est basée sur des données spectroscopiques d'atomes isolés et l'évaluation du reste d'intégrales biélectroniques se fait à partir de l'idée d'interaction multipôle-multipôle de l'électrostatique classique.
- ❖ "AM1" acronyme de Austin Model 1 [60]: Utilise la même approche que MNDO dans l'approximation des intégrales biélectroniques mais une

expression modifiée pour la répulsion noyau-noyau. Ce qui nécessite une nouvelle paramétrisation du modèle.

- ❖ "PM3" acronyme de Parametric Model number 3 [61]: 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) [62]. D'autres paramétrisations de la méthode PM3 ont donné celle PM6 englobant plus de 70 éléments [63,64].

### 4.4. Méthodes DFT

#### a) Introduction

Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) reposent sur le théorème d'Hohenberg-Kohn [65] décrit en 1964. Ce théorème stipule que toutes les propriétés électroniques d'une molécule peuvent être déterminées à partir de sa densité électronique. Un an plus tard, en introduisant des orbitales dans l'expression de la fonctionnelle d'énergie, Kohn et Sham [66] ont développé l'algorithme auto-cohérent (SCF) de la résolution de l'équation de Schrödinger. L'équation ci-dessous est une représentation des équations de Kohn-Sham :

$$F\phi_i = \varepsilon_i\phi_i \quad (31)$$

Avec :

$$F(\rho) = T_s(\rho) + V_{coul}(\rho) + \mu_{xc}(\rho) \quad (32)$$

Où  $\Phi_i$  est une fonction mono-électronique appelée orbitale de Kohn-Sham ;  $\rho$  est la densité électronique ;  $\varepsilon_i$  est l'énergie associée à l'orbitale  $\Phi_i$  ;  $T$  est l'énergie cinétique des électrons ;  $V$  potentiel coulombien ;  $\mu_{xc}(\rho)$  est le potentiel d'échange-corrélation.

Trois grandes familles de fonctionnelles sont distinguées :



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  $\rho$  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 [67] nommée du nom de ses trois auteurs Volko-Wilkes-Nusair).

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 [68] (nommé du nom de ses auteurs Becke, Lee, Yang, Parr) et la BP86 [69] (signifie Becke, Perdew).

3- Les fonctionnelles hybrides : cette dénomination provient du fait qu'un terme d'échange Hartree-Fock (HF) est introduit en plus des fonctionnelles classiques décrivant l'énergie d'échange. La plus connue est B3LYP [70] (signifie Beck-3 paramètres-Lee, Yang, Parr).

### b) La fonctionnelle B3LYP :

B3LYP représente la fonctionnelle hybride la plus populaire de la chimie computationnelle. Elle a été introduite par l'équipe de Becke en 1993 [71]. 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. L'énergie totale d'échange-corrélation peut être représentée par l'équation suivante :

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + a_0(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + a_{0x}(E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + a_c(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad (33)$$

- Les indices x et c désignent l'énergie d'échange et de corrélation respectivement.
- LDA et GGA désignent les termes énergétiques calculées par la DFT.

- HF désigne la contribution calculée par la théorie HF.
- $a_0$ ,  $a_x$  et  $a_c$  sont des coefficients constants définis empiriquement fixant le poids de chaque terme (0,2 ; 0,72 et 0,81 respectivement).

Néanmoins, cette méthode présente quelques limitations telles que :

- ▶ La sous-estimation des hauteurs de barrière énergétique [30].
- ▶ 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 reste la base de calculs pour la plupart des composés chimiques et l'outil le plus utilisé en modélisation moléculaire.

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

1- Les bases minimales : dans ces bases, les orbitales de coeur et de valence comprennent le même nombre de primitives gaussiennes. Les résultats obtenus sont moins coûteux en temps de calcul mais restent insuffisants pour la recherche et les comparaisons avec les analyses expérimentales. Les bases les plus utilisées dans cette catégorie sont la STO-3G (Slater Type Orbital-3 gaussienne), la STO-4G.

Les bases de Pople [74] : ce sont des bases à valence séparée qui ont été introduites par l'équipe de John Pople et sont typiquement en forme de « X-YZG ». Dans ce cas, X représente le nombre de gaussiennes utilisées pour décrire chaque orbitale atomique de coeur. Le Y et le Z indiquent que les orbitales de valence sont composées chacune de deux fonctions, la première étant composée d'une combinaison linéaire de Y fonctions gaussiennes primitives, l'autre d'une combinaison linéaire de Z fonctions gaussiennes. Dans ce cas, la présence de deux nombres après le trait d'union indique que la base est une base double zêta à valence séparée. La différence entre deux fonctions Y et Z réside essentiellement dans les exposant  $\xi$  des fonctions gaussiennes, plus grands pour Y (la fonction Y est plus contractée que Z). Les bases les plus utilisées dans cette catégorie sont la 6-31G et la 3-21G.

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

### - Base 6-31G :

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

- La base 6-31G.

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

Le signe « + » indique que des fonctions diffuses sont ajoutées au système et le signe \* indique que des fonctions de polarisation y sont ajoutées. Ainsi par exemple, la seule fonction de base localisée sur un atome d'hydrogène dans une base minérale serait une fonction approximant l'orbitale atomique 1s. Lorsque la polarisation est ajoutée au système, une fonction p est également ajoutée à cette base donnant ainsi une flexibilité supplémentaire au système atomique.

### 4.5. Méthodes hybrides : La méthode ONIOM

Pour parer aux inconvénients discutés plus haut et assurer un traitement plus aisé des molécules de taille importante, des méthodes dites "hybrides" ont été développées au cours de ces dernières années. L'idée de base est le partage du système en différentes régions selon l'activité à étudier, 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'.

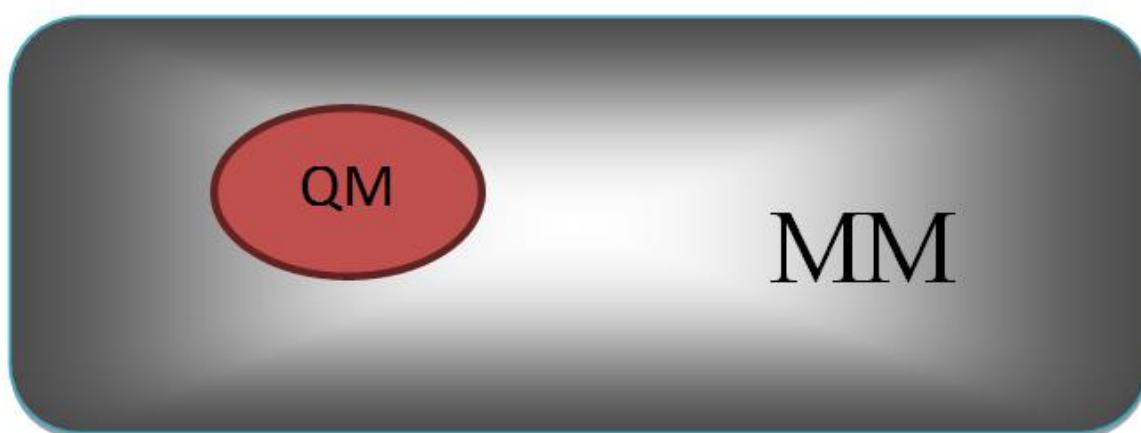
La seconde distinction implique la description de l'interaction entre les régions ou la manière dont elles sont connectées.

## La modélisation moléculaire

---

Actuellement, la plus importante et la plus utilisée est la méthode ONIOM (our Own Nlayer Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics) développée par Morokuma et al [75,76] et implémenté dans le code commercial Gaussian 03 [77]. Cette méthode hybride peut en général partager le système en deux ou trois couches, similaire 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 III.7*).

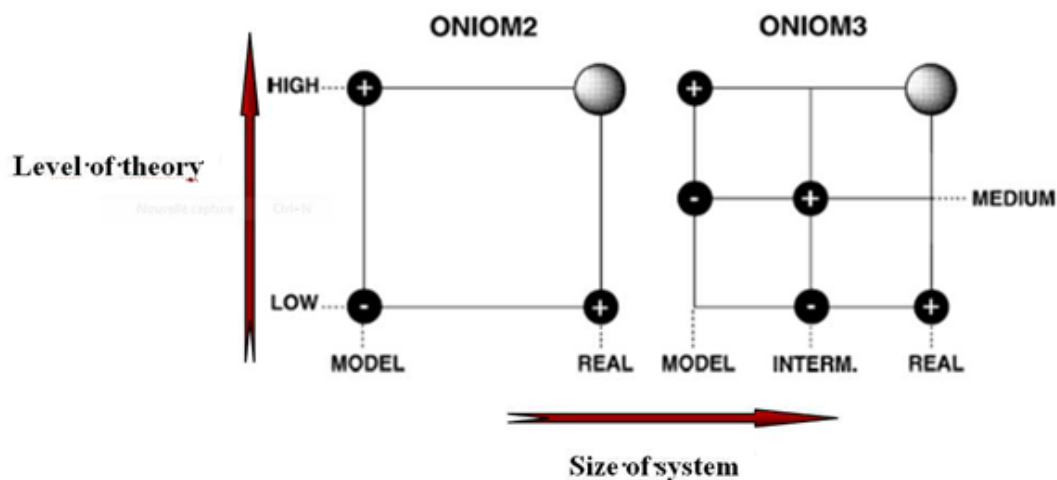


**Figure III.6:** Représentation schématique de la partition du système en deux régions, à niveaux de calcul différents, dans la méthode ONIOM (QM:MM).

L'extrapolation de l'énergie totale est obtenue à partir de trois calculs indépendants comme le montre la *Figure III.8*.

$$E_{oniom} = E(high, model) + E(low, real) - E(low, model) \quad (34)$$

"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 traité au niveau supérieur et qui doit être aussi traité au niveau inférieur. Ainsi, la différence entre les deux derniers termes  $E(low, real) - E(low, model)$  permet à la fois, la description de la région de bas niveau ainsi que l'interaction entre les deux régions considérées [78].



**Figure III.7:** Schéma d'extrapolation pour un système moléculaire, lors d'un calcul ONIOM2 et ONIOM3 [76].

Dans le cas de la méthode ONIOM (QM:MM), l'équation (34) devient:

$$E^{oniom} = E(QM, model) + E(MM, real) - E(MM, model) \quad (35)$$

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 [79,80], 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 [81]. Cette approche est optionnelle dans le logiciel Gaussian 03.

Néanmoins, il s'avère que dans beaucoup de cas, la précision de l'approche ME est suffisante et l'expression simplifiée facilite l'implémentation de méthodes pour explorer les surfaces de potentiel.

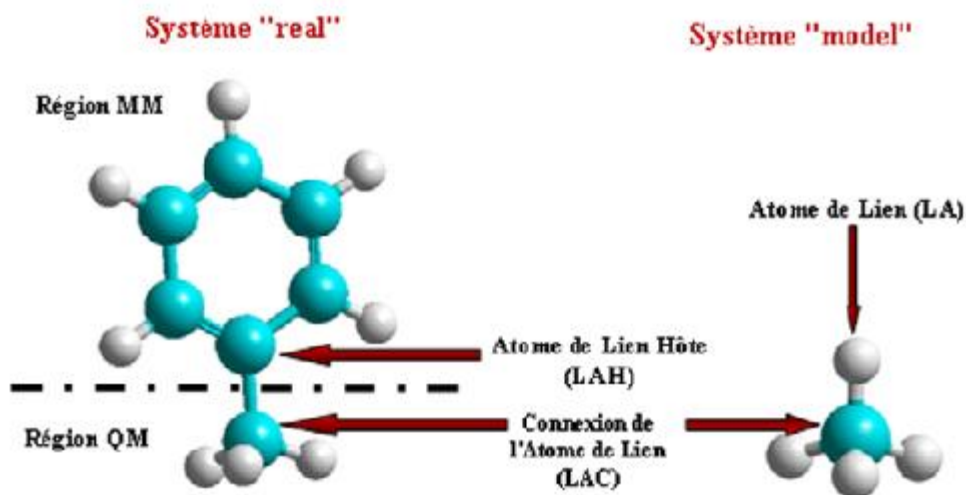
- **Traitement de la zone frontière QM:MM:**

La partie la plus délicate d'un calcul hybride QM:MM est le traitement des zones frontières lorsque des liaisons covalentes servent de connexion entre les deux régions définies.

Les liaisons coupées doivent être prises en compte dans les calculs quantiques. La solution la plus simple, qui est d'ailleurs utilisée par la méthode ONIOM, est celle de "l'Atome de Lien" ou en anglais "Link Atom" (LA). La *Figure III.8*. Nous donne un aperçu sur ce modèle. Il s'agit de substituer l'atome lourd du système "real" à la frontière (Atome de Lien Hôte "LAH") par un atome d'hydrogène (Atome de Lien "LA») lorsque les calculs sont réalisés dans le système

"Model". Les coordonnées de celui-ci ne devraient pas introduire de degrés de liberté additionnels afin de bien décrire la surface de potentielle. Ainsi, l'atome de lien est placé sur la ligne entre celui auquel il est relié (Connexion de l'Atome de Lien "LAC") et celui qu'il remplace (LAH).

Nous obtenons la distance LAC-LA par ajustement de la distance LAC-LAH [76,82]. Outre le nombre correct de degrés de liberté, ce schéma présente l'avantage de transférer les effets du mouvement de compression/élongation sur la liaison LAC-LAH de la partie MM aux calculs QM à travers la compression/élongation de la liaison LAC-LA.



**Figure III.8 :** Représentation schématique du modèle de l'atome lié dans la méthode ONIOM (QM:MM).

En ce qui concerne la procédure d'optimisation de géométrie par la méthode ONIOM (QM:MM), elle s'effectue selon un des deux algorithmes [81, 83,84]. Quand à l'expression du gradient d'énergie intégré, elle est définie de manière générale comme suit:

$$G^{oniom} = G(low, real) - G(low, model) \times J + G(high, model) \times J \quad (36)$$

Où  $J$  correspond au jacobien qui projète les forces des atomes de lien "LA" sur ceux Hôtes "LAH".  $J$  est la fonction des coordonnées atomiques du système "model" et des atomes "LAH".

En outre, le logiciel Gaussian 03 traite aussi la méthode ONIOM3. Celle ci consiste à définir en plus des couches définies dans la méthode ONIOM2, une couche intermédiaire composée d'un plus vaste sous-ensemble de la molécule entière que celui de la région de haut niveau de théorie. Elle sera traitée avec une méthode intermédiaire dans la précision entre celles de haut et de bas niveau de théorie notée "medium" dans l'équation (37). Celle ci permet la modélisation des effets électroniques de l'environnement moléculaire sur la couche supérieure.

La combinaison de cette couche avec celle de bas niveau de théorie est appelée "système modèle intermédiaire" que l'on notera "intermediate". L'énergie est extrapolée conformément au schéma de la figure 8 comme suit:

$$E^{oniom} = E(\text{high, model}) + E(\text{medium, intermediate}) + E(\text{low, real}) - E(\text{low, intermediate}) - E(\text{medium, model}) \quad (37)$$

### 4.6. L'analyse NBO (Natural bond orbital)

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur–accepteur (liant–antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupés (donneurs) type de Lewis et les NBOs inoccupés (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 [85]:

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (38)$$

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



## Références bibliographiques

- [1] C. Audouze, Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique, Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud, (2003) ,1-8.
- [2] D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling*,1, Ed. JAI Press, (1988).
- [3] J. Debord, *Introduction a la modelisation moleculaire*, (2004), 37-41.
- [4] Andrews, D. H. *Phys.Rev.* 36, (1930), 544.
- [5] G, Grant, W. Richards, *Computational Chemistry*, Oxford Primers, Oxford, (1995).
- [6] P. Chaquin, *Manuel de chimie theorique, application a la structure et la reactivite en chimie moleculaire*, (2000), 190.
- [7] J. E. Williams, P. von R. Schleyer, *Ann.Rev.Phys.Chem.*, 19, (1968), 531.
- [8] U. Burkert et N. L. Allinger, “*Molecular Mechanics*”, American Chemical Society, Washington, D.C., (1982).
- [9] M. Baaden, *Outils pour etudier la structure et la dynamique des peptides et des proteines*, (Institut de Biologie Physico-Chimique, PARIS) CNRS UPR9080, (2003), 36.
- [10] J. S. Lomas, *l’actualite chimique, La Mecanique Moleculaire, une methode non quantique pour le calcul de la structure et de l’energie d’entite moleculaire*, (1986), 7.Académie des sciences Paris.
- [11] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, (1999).
- [12] G. Monard, *Introduction a la Modelisation Moleculaire, Formation continue CNRS- Nancy*, (2003).

- [13] J. P. Browen, N. L. Allinger, in: K. B. Boyd (Eds.), reviews in computational chemistry, VCH, New York, 2, (1991), 81.
- [14] J. R. Maple, in: P. v. R. Schleyer (Ed.), "Encyclopedia of Computational Chemistry", Wiley, Chichester, 2, (1998), 1015.
- [15] F. Jensen, "Introduction to Computational Chemistry", Wiley, Chichester, (1999).
- [16] J. Goodman, "Chemical Applications of Molecular Modelling", Royal society of Chemistry, Cambridge, UK, (1998).
- [17] U. Burkert, N. L. Allinger, "Molecular Mechanics", ACS Monograph 177, ACS, Washington, D. C, (1982).
- [18] P. Comba, T. W. Hambley, "Molecular Modelling of Inorganic Compounds", VCH, New York, (1995).
- [19] K. B. Lipkowitz, Abuses of molecular mechanics: Pitfalls to avoid. *J. Chem.* 72, (1995), 1070-1075.
- [20] Biosym/MSI, Discover, user guide, ed. Biosym/MSI. (1995), San Diego.
- [21] S. J. Weiner, P. A. Kollman, D.T. Nguyen, D. A. Case, An all-atom force field for simulations of proteins and nucleic acids. *J. Comp. Chem.*, 7, ( 1986), 230.
- [22] U. Dinur, A. Hagler, Reviews in computational Chemistry, (K. B. Lipkowitz, D. B. boyd, Eds). VCH, Weinheim. 2, (1991), 99.
- [23] N. L. Allinger, K. Chen, J. A. Katzenellenbogen, S. R. Willson, G. M. Anstead, *J. Como. Chem.*, 17, (1996), 747.
- [24] N. L. Allinger, *Adv. Phys .Org. Chem*, 13, (1976), 1.
- [25] N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Sos*, 99, (1977), 8127.
- [26] U. Burkert, N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, (1982).

- [27] N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J-H. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, (1989), 8522.
- [28] N. L. Allinger, K. Chen, J-H. Lii, *J. Comp. Chem.*, 17, (1996), 642.
- [29] W. L. Jorgensen, J. T. Rives, *J. Am. Chem. Soc.* 110, (1988), 1657.
- [30] W. F. Van Gunsteren, M. Karplus, *Macromolecules*. 15, (1982), 1528.
- [31] B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comp. Chem.*, 4, (1983), 187.
- [32] I. K. Roterman, M. H. Lambert, K. D. Gibson, H. A. Scheraga, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 7, (1989), 421.
- [33] F. A. Momany, R. Ronte, *J. Comp. Chem.* 13, (1992), 888.
- [34] J. C. Smith, M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* 114, (1992), 805.
- [35] T. Shimanouchi, *Pure Appl. Chem.* 7, (1963), 131.
- [36] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton, *Journal of Molecular Structure.*, 378, (1996), 249-259.
- [37] A. Bouraoui, M. Fathallah, B. Blaive, R. Gallo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2, (1990), 1211-1214.
- [38] A. Bouraoui, M. Fathallah, F. M'Henni, B. Blaive, R. Gallo, "Modeling of Molecular Structures and Properties". *Proceeding of an International Meeting Nancy, France, 11-15, Septembre (1989)*, ed, J.L. Rivail., *Studies in Physical and Theoretical chemistry*, 71, 381-393.
- [39] A. Zinelabidine, A. Bouraoui, M. Fathallah, F. M'Henni, B. Blaive, R. Gallo, *J. Mol. Struct. (Theochem)*., 286, (1993), 267-274.
- [40] B. Blaive, G. Legsai, R. Lai, *J. Mol. Struct.* 354, (1995), 245-250.
- [41] S. J. Weiner, P. A. Kollman, T. Nguyen, D. A. Case, *J. Comput. Chem.* 7, (1986), 230.
- [42] S. Djennane-bousmaha, *These de doctorat, USTHB Alger*, (1999).

- [43] « Modelisation moleculaire» Cours du professeur G. Vergoten a l'Universite des Sciences et Technologies de Lille.
- [44] E. Leontidis, J. J. de Pablo, M. Laso, U. W. Suter, *Adv. Plym. Sci*, 116, (1994), 283.
- [45] Schrödinger, E. *phys. Rev.* 1926, 28, 1049.
- [46] Born M., Oppenheimer R., *Annalen der Physik*, 1927, 84, 457-484.
- [47] (a) Hartee D.R., *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 1928, 24, 89. (b) Fock V., *Zeitschrift für Physik*, 1930, 61, 126-148.
- [48] Mulliken R.S., *J. Chem. Phys.*, 1955, 23, 1833-1846.
- [49] Rivail J.L., « *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes* », 2<sup>ème</sup> édition 1998.
- [50] Møller C., Plesset M.S., *Phys. Rev.* 1934, 46, 618-622.
- [51] Hehre W.J., Radom L., Schleyer P.V.R., Pople J.A., "*Ab Initio Molecular Orbital Theory*", 1986, New York. Cizek J., *Journal of Chemical Physics*, 1966, 45, 4256-4268.
- [52] R. Hoffmann, *J. Chem. Phys.*, 39(6) (1963) 1397-1412.
- [53] J.A. Pople, D.L. Beveridge, "*Approximate Molecular Orbital Theory*", Academic Press, New York (1970).
- [54] J.A. Pople, D.P. Santry, G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43 (1965) S129 -S135.
- [55] J. A Pople, G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43 (1965) S136-S149.
- [56] J. A. Pople, G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 44, 3289(1966).
- [57] J.A. Pople, D.L. Beveridge, P.A. Dobosh, *J. Chem. Phys.*, 47 (18) (1967) 2026-2033.
- [58] M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 4899-4907.
- [59] 19. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 3902-3909.

- [60] M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 4907-4917.
- [61] (a) J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 10 (1989) 209-220. (b) J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 10 (1989) 221-264.
- [62] SPARTAN 4.0 (1995), Wavefunction Inc., 18401 Von Karman Avenue, Irvine.
- [63] J. J. P. Stewart, *J. Mol. Modelling*, 10 (2004) 6-12.
- [64] J. J. P. Stewart, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 33(3) (2004) 713-724.
- [65] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* 136, (1964), B864.
- [66] Kohn, W.; Sham, J. L. *Phys. Rev. A*, 140, (1965), 1133.
- [67] Vosko, S. J.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* 58, (1980), 1200.
- [68] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* 37, (1988), 785.
- [69] Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* 33, (1986), 8822.
- [70] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 98, (1993), 1372.
- [71] Zhao, Y.; Gonzalez-Garcia, N.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* 109, (2005), 2012.
- [72] Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* 2, (2006), 364.
- [73] Mulliken R.S., *J. Chem. Phys.*, 23, (1955), 1833-1846.
- [74] Hehre, W. J. ; Lathan, W. A.; Ditchfield, R.; Newton, M. D.; Pople, J. A. *Gaussian* 70,
- [75] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, J. *Phys. Chem.*, 100, (1996) 19357-19363.
- [76] S. Dapprich, I. Komáromi, K. S. Byun, K. Morokuma, M. J. Frisch, *J. Mol. Struct.(THEOCHEM)*, 1-21 (1999) 461-462.
- [77] 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. Rega, 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. 79.

- [78] T. Vreven, K. Morokuma, *Annual Reports in Comp. Chem.*, 2, (2006) 35-51.
- [79] A.R. Leach, "Molecular Modelling: Principles and Applications", 2nd ed. Prentice Hall. (2001).
- [80] H. Lin, D. G. Truhlar, Contribution to the Proceedings of the 10th Electronic Computational Chemistry Conference, to be published in *Theoretical Chemistry Accounts* (2005).
- [81] 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.
- [82] E. Derat, J. Bouquant, S. Humbel, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 632, (2003) 61-69.
- [83] T. Vreven, K. Morokuma, Ö. Farkas, H. B. Schlegel, M. J. Frisch, *J. Comp. Chem.*, 24, (2003) 760-69.
- [84] T. Vreven, M. J. Frisch, K. N. Kudin, H. B. Schlegel, and K. Morokuma, *Mol. Phys.*, 104 (2006) 701-14.
- [85] Mirabdullah S. Sadjadi, Babak Sadeghi, K. Zare, *THEOCHEM* 817, (2007) 27-33.

# Partie B

## Résultats et discussions

# Chapitre IV

Etude du docking moléculaire de  
l'interaction entre  $\beta$ -cyclodextrine et  
métobromuron [3 - (p-bromophényl)-1-  
méthoxy-1-méthylurée]



### Chapitre IV : Etude du docking moléculaire de l'interaction entre $\beta$ -cyclodextrine et métobromuron [3 - (p-bromophényl)-1-méthoxy-1-méthylurée]

#### Introduction :

Les complexes d'inclusion formés entre la  $\beta$ -cyclodextrine et le métobromuron peuvent induire des modifications des propriétés physico-chimiques de la molécule invitée, en particulier en termes de solubilité dans l'eau et la stabilité en solution [1]. Par conséquent, il est important de clarifier les structures des complexes d'inclusion du point de vue des enzymes-substrats hydrophobes à l'intérieur des cavités de la CD [2].

L'application pratique et la formulation de pesticides sont souvent rendus difficiles à cause de leurs propriétés physico-chimiques telles que la faible solubilité, l'instabilité thermique, toxique pour les mammifères, les mauvaises odeurs, la volatilité, la mobilité élevée du sol, la persistance et la mauvaise mouillabilité. La complexation entre les pesticides et les cyclodextrines peut donner des produits avec des performances supérieures. [3].

Récemment, Smith et al. [4] ont étudié expérimentalement l'encapsulation de l'herbicide métobromuron phénylurée (MB) avec la  $\beta$ -CD pour tester son affinité pour les CD. À notre connaissance, la complexation de CD avec MB n'a pas encore été étudiée théoriquement. Donc, le but de cette investigation est d'étudier le complexe d'inclusion entre le MB et la  $\beta$ -CD avec la stoechiométrie 1:1 spécifiquement pour déterminer sa structure géométrique optimale, décrire la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôte et invitée, les changements subis par le MB suite de la complexation, ainsi que quelques propriétés électroniques et thermodynamiques.

À l'heure actuelle il y'a un grand intérêt pour l'étude théorique des systèmes supramoléculaires. La mécanique moléculaire (MM) [5] ou les méthodes semi empiriques [6, 7] sont les plus largement utilisées car les méthodes *ab initio* et la Théorie de la densité Fonctionnelle (DFT) sont coûteuses dans le traitement de ces grands systèmes. Malheureusement Les méthodes de la mécanique moléculaire ne traitent pas explicitement les électrons, donc ne peuvent pas prédire les propriétés électroniques moléculaires. Aussi, elles ne peuvent décrire avec précision les géométries ou l'énergétique des interactions intermoléculaires si le champs de force pour une molécule n'est pas valable ou est mal défini

## Résultats et Discussions

---

[8]. Les méthodes empiriques utilisent des approximations pour accélérer la solution des équations Roothan-Hall; par conséquent, la mécanique quantique est une amélioration par rapport aux méthodes de la MM dans la comptabilisation des phénomènes quantiques.

Cependant, les solutions empiriques sont remplacées par le grand nombre d'intégrales d'électrons multiples, et ceux-ci sont paramétrés pour reproduire les observations expérimentales pour un grand nombre de molécules. Ces approximations limitent considérablement la précision des méthodes semi empiriques, en particulier pour traiter les systèmes qui n'étaient pas présents dans la première procédure de paramétrage [9]. Pour parer aux inconvénients discutés plus haut et assurer un traitement plus aisé des molécules de taille importante, des méthodes dites "hybrides" ont été développées au cours de ces dernières années. Parmi ces approches hybrides, la méthode hybride ONIOM mise au point par Morokuma et ses collègues [10] est particulièrement intéressante car elle peut combiner la mécanique quantique / mécanique quantique (QM / QM) ou QM / MM [11].

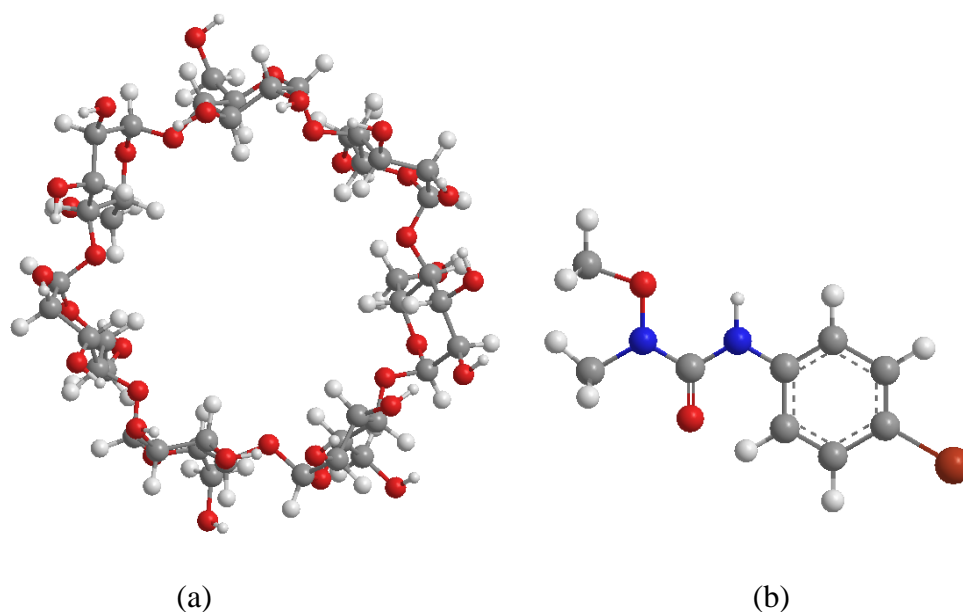
L'idée de base est le partage du système en différentes régions selon l'activité à étudier, la partie active, importante, nécessitant une description fine, est traitée par le niveau de calcul élevé, en revanche des méthodes moins exigeantes en temps de calcul sont simultanément appliquées au reste du système. La conséquence est l'obtention de résultats

Précis, quasi-identiques à ceux quantiques de haut niveau, avec un coût computationnel plus faible.

Pour cet effet, nous avons effectué une étude avec la méthode ONIOM pour les complexes d'inclusion de la  $\beta$ -CD avec l'herbicide MB. Les complexes ont été divisés en deux couches. La couche interne (la molécule herbicide MB) a été traité par la DFT B3LYP ou ab initio Hartree-fourches (HF), tandis que la couche externe ( $\beta$ -CD) par la méthode semi empirique PM3.

### 1. Méthode de calcul :

Tous les calculs ont été effectués en utilisant les logiciels Hyperchem 7.51 [12] et Gaussian 03W version 6.0, respectivement, pour les méthodes de mécanique moléculaire et quantique. Les géométries de départ de la  $\beta$ -CD et le MB ont été construites avec l'aide de Chem-office 3D ultra (Version 6.0, Cambridge logiciel). Le MB est optimisé avec la méthode B3LYP au niveau 6-31G \* tandis que la  $\beta$ -CD a été optimisée par la méthode semi empirique PM3 [13] (*Figure IV.1.*)



**Figure IV.1 :** Les structures géométriques de la  $\beta$ -CD (a) et du Métobromuron (b) Optimisées respectivement par PM3 et DFT (B3LYP/6-31G\*).

Pour la construction du complexe MB /  $\beta$ -CD les atomes d'oxygène glycosidiques de la  $\beta$ -CD ont été placés sur le plan XY; leur centre a été défini comme étant l'origine du système de coordonnées. Les hydroxyles secondaires sont orientés pointant vers l'axe positif de Z. La molécule invitée est placée sur l'axe Z a été autorisé à s'approcher de l'ouverture large de la  $\beta$ -CD à une distance de 8 Å qui sépare le plan équatorial de la  $\beta$ -CD et l'atome de référence (N-8) de la molécule MB (*Figure IV.2.*). Le processus d'inclusion est alors achevé le long de l'axe Z à -8 Å avec un pas de 1Å.

## Résultats et Discussions

Chaque structure générée subit une optimisation géométrique en maintenant fixe les coordonnées spatiales de la  $\beta$ -CD et celles de l'atome de référence (N8).

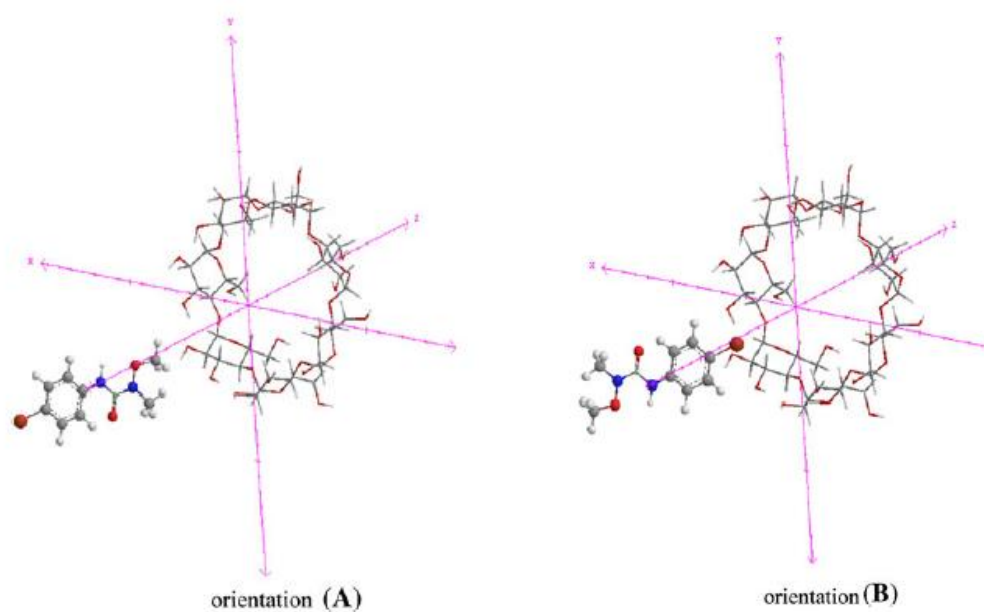
Une fois que le minimum d'énergie préliminaire a été déterminé pour chaque orientation, nous avons ré-optimisé le système en enlevant toutes les restrictions.

Afin d'explorer plus d'espace conformationnel et de trouver une structure encore plus stable du complexe, le MB a subi des rotations autour de l'axe OZ par angle de  $30^\circ$  de  $0^\circ$  à  $360^\circ$  et le système a été ré-optimisé à chaque position, sans imposer aucune restriction.

Deux orientations possibles ont été envisagées (voir *Figure IV.2.* ).

\* Dans la première, le groupement aliphatique est orienté initialement face à l'ouverture large de la  $\beta$ -CD, on la note par orientation A.

\* Dans la seconde, c'est le noyau aromatique phényle qui est disposé du côté large de la cavité du macrocycle, on la note par orientation B.



**Figure IV.2.** Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion du MB dans la  $\beta$ -CD.

## Résultats et Discussions

---

Les complexes stables de plus basses énergies obtenus à partir des calculs MM+ pour chacune des deux orientations sont ré-optimisés en utilisant la méthode semi-empirique PM3.

Afin de quantifier l'interaction entre l'hôte et l'invitée des géométries optimisées, nous avons évalué les énergies de liaison ( $E_{liaison}$ ) et de complexation ( $E_{complexation}$ ) en utilisant les formules suivantes [14, 15]:

$$E_{liaison} = E_{MB/\beta-CD} - (E_{MB \text{ libre}} + E_{\beta-CD \text{ libre}}) \quad (1)$$

$$E_{complexation} = E_{complex} - (E_{opt, \beta-CD} + E_{opt, MB}) \quad (2)$$

Selon la relation (2), l'énergie de complexation est définie comme la différence d'énergie entre le complexe optimisé et les énergies de l'hôte et l'invitée isolées.

L'énergie de déformation de chaque composant, hôte et invitée tout au long de la formation du complexe a été définie comme étant la différence de l'énergie du composant totalement optimisés par rapport à l'énergie dans le complexe (Eq. 3) [16].

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

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

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

### 2. Calculs ONIOM :

Pour une meilleure compréhension de la reconnaissance moléculaire, les géométries d'équilibres des deux complexes MB /  $\beta$ -CD ont été également complètement optimisées en utilisant la méthode ONIOM.

La méthode ONIOM est une méthode hybride de calcul de haut niveau, qui permet à différents niveaux de théorie d'être appliquée à différentes parties d'un système moléculaire. Dans la méthode 'ONIOM à deux couches, le système moléculaire à l'étude est divisé en une couche interne et une couche externe.

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

Dans la terminologie de Morokuma et ses collègues [10], le système complet est appelé 'real' est traité avec un faible niveau de la théorie. La couche interne se nomme "model" est traité à la fois au niveau de théorie supérieur et inférieur.

L'énergie totale est donnée par :

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

Où E (High ; model) est l'énergie de la couche interne (MB) au niveau de théorie élevé, E (low, real) est l'énergie du système réel au bas niveau de théorie (le complexe) et E (low, model) est l'énergie du système "modèle" MB au bas niveau de théorie, la  $\beta$ -CD représente la couche externe.

## Résultats et Discussions

---

Dans cette étude, les complexes MB / $\beta$ -CD générés après optimisation avec la méthode PM3 ont été divisés en deux niveaux, le haut niveau de calcul RHF/6-31G\*, RHF/3-21G\*, RB3LYP/6-31G\* et RB3LYP/3-21G\* est réalisé sur le MB et le bas niveau de théorie ( $\beta$ -CD) est traité avec la méthode semi empirique PM3. Enfin, le transfert de charge entre l'hôte et l'invité a été étudié à l'aide de l'analyse (NBO).

Dans l'approche NBO [17], 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 LP(Y) du donneur de protons et l'orbitale anti liante  $\sigma^*(X-H)$  de l'accepteur de protons.

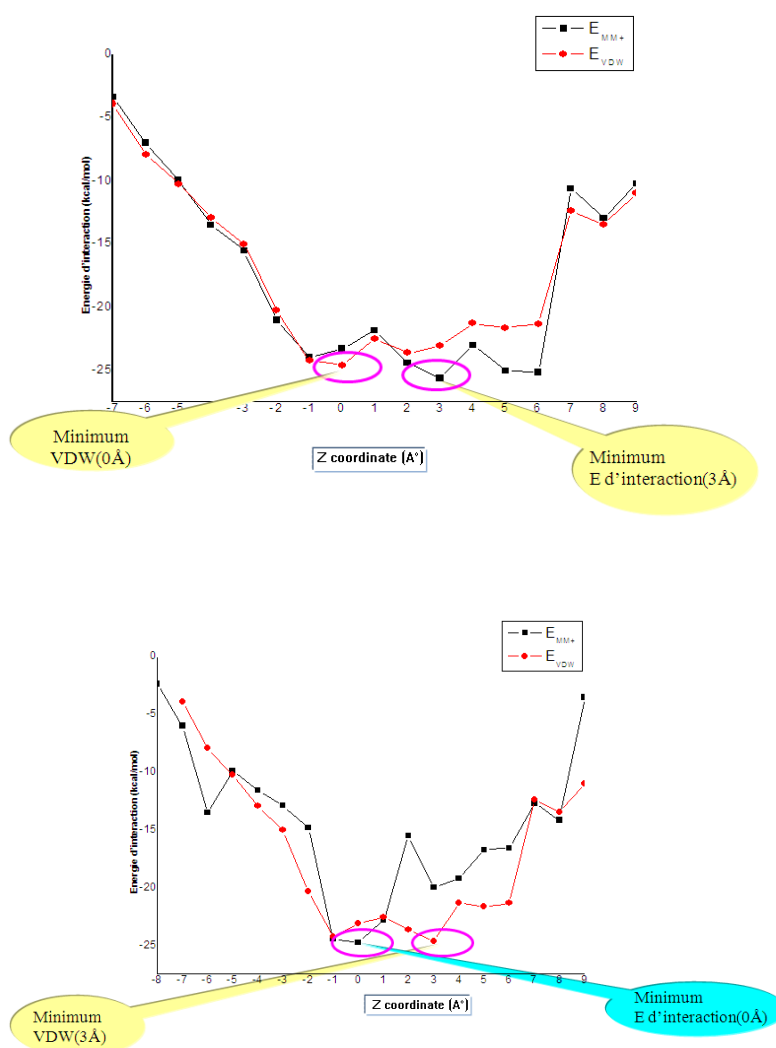
### 3. Résultats et discussions:

#### 3.1. L'énergie de liaison du complexe $\beta$ -CD/MB.

Dans cette étude, nous avons considéré seulement les complexes d'inclusion de stœchiométrie 1:1 formés entre une molécule de la  $\beta$ -CD et une molécule de MB. Nous avons adapté la méthode MM+ pour rechercher des structures de plus basse énergie.

Différents minimas ont été localisés pour l'ensemble du système. La représentation graphique de l'énergie de liaison impliquée dans le processus d'inclusion pour les deux orientations est représentée sur la *Figure IV.3*.

## Résultats et Discussions



**Figure IV.3 :** Variation de l'énergie d'interaction au cours du processus d'inclusion du MB dans la  $\beta$ -CD pour différentes positions (Z), (a) orientation A (b) orientation B calculées par la méthode MM+.

Le minimum d'énergie pour l'orientation A est localisé à 3Å°, tandis que pour l'orientation B se trouve à 0 Å °. Les résultats résumés dans le *Tableau IV.1* pour les structures de plus basses énergies obtenues par MM+ confirment que les énergies de complexation, de liaison et Van der Waals sont en faveur de l'orientation B et la différence d'énergie des complexes dans les deux orientations correspondent respectivement à -0,9, -0,15 et -0,41 kcal / mol.



## Résultats et Discussions

Il est important de noter que l'énergie de liaison et l'énergie VDW présentent des résultats similaires, ce qui signifie que le processus d'inclusion est régi par les interactions de Van der Waals.

**Tableau IV.1:** Valeurs énergétiques caractéristiques des structures les plus stables des complexes MB/ $\beta$ -CD calculées par la méthode MM+.

Termes énergétiques	MB	$\beta$ -CD	Orientation A	Orientation B	$\Delta E^a$
MM+					
$E_{\text{complex}}$ (kcal/mol)	-1.27	113.01	85.98	85.08	
$\Delta E_{\text{complex}}$ (kcal/mol)			-25.76	-26.66	-0.90
$E$ (kcal/mol)	2.61	108.13	84.18	84.03	
$BE$ (kcal/mol)			-26.56	-26.71	-0.15
$E_{\text{VDW}}$ (kcal/mol)	0.83	-53.35	-77.18	-77.59	
$\Delta E_{\text{VDW}}$ (kcal/mol)			-24.66	-25.07	-0.41

$\Delta E^a = E \text{ complexation (B)} - E \text{ complexation (A)}$ .

### 3.2. Calculs semi-empiriques et de mécanique quantique:

Les interactions intermoléculaires et les liaisons hydrogène ne peuvent pas être estimées avec précision par l'approche MM+, car cette méthode ne traite pas explicitement les électrons [18]. Pour cela, nous avons réalisé des calculs semi-empiriques et de mécanique quantique afin de nous aider à avoir une compréhension plus profonde.

Les géométries d'équilibre des complexes MB/ $\beta$ -CD des deux orientations ont été ré-optimisées par la méthode semi-empirique PM3 et les structures d'énergie minimale obtenues sont illustrées dans la *Tableau IV.2*. Les valeurs des énergies de liaison calculées (BE) sont négatives, cela démontrent clairement que le  $\beta$ -CD peut former des complexes stables avec le MB, ce résultat est confirmé expérimentalement [4]. L'orientation B est nettement plus favorable que l'orientation A par une différence d'énergie de 1,02 kcal / mol selon le calcul par la méthode PM3. Le même résultat est également obtenu avec le calcul single point B3LYP/6-31G\* et HF/6-31G\*[19], dans lequel la différence d'énergie devient -4,00 et -5,48 kcal / mole, respectivement. Les différences d'énergies pour les deux orientations A et B sont respectivement -7,59 et -4,72 Kcal / mol avec la correction BSSE. En outre, l'écart ( $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ ) est un index important de stabilité [20] et les produits chimiques avec de plus grandes ( $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ ) valeurs tendent à avoir de forte stabilité, ainsi nous avons étudié la structure électronique des complexes dans les deux orientations avec la méthode PM3. Les résultats sont rapportés dans la *Tableau IV.2*.

En fait, avec l'augmentation de l'écart ( $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ ) pour le complexe formé dans l'orientation B, nous présentent une nouvelle confirmation que les complexes d'inclusion de MB/  $\beta$ -CD sont plus stables quand le groupement aliphatique du MB entre dans la cavité par son grand côté, qui est en bon accord avec les résultats calculés des énergies de liaison discutées ci-dessus.

## Résultats et Discussions

**Tableau IV.2:** Caractéristiques énergétiques, thermodynamiques et résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode PM3 et Energies "Single point" évaluées aux niveaux B3LYP et HF pour les complexes d'inclusion MB/ $\beta$ -CD.

	MB	$\beta$ -CD	Orientation A	Orientation B	$\Delta E^a$
<b>PM3</b>					
$E^a$ (kcal/mol)	-0.54	-1475.10	-1474.38	-1475.40	
$BE^a$ (kcal/mol)			-16.74	-17.76	-1.02
$E_{\text{complex}}$ (kcal/mol)	-6.68	-1454.67	-1474.30	-1475.40	
$\Delta E_{\text{complex}}$ (kcal/mol)			-12.54	-14.05	-1.51
$E_{\text{déformation}} (MB)$			0.02	6.35	6.33
$E_{\text{déformation}} (\beta\text{-CD})$			1.50	2.43	0.93
$E^b_{\text{HOMO}}$ (eV)	-8.08	-10.54	-8.04	-8.19	
$E^c_{\text{LUMO}}$ (eV)	-0.54	1.47	-0.71	-0.83	
$E_{\text{HOMO-LUMO gap}}$	-7.54	-12.01	-7.33	-7.46	
$\mu^d$ (D)	3.45	5.46	8.57	9.28	
$H^\circ$ (kcal/mol)	124.92	-667.31	-555.04	-555.98	
$\Delta H^\circ$ (kcal/mol)			-12.65	-13.59	-0.86
$G^\circ$ (kcal/mol)	90.09	-784.46	-696.59	-697.60	
$\Delta G^\circ$ (kcal/mol)			-2.22	-3.23	
$S^\circ$ (cal/molK)	116.82	406.38	474.75	474.55	
$\Delta S^\circ$ (cal/molK)			-48.45	-48.65	-0.20
<b>B3LYP/6-31G*</b>					
$E^a$ (kcal/mol)	-1995976.53	-2681832.20	-4677880.93	-4677884.93	
			(-4677870.91) <sup>f</sup>	(-4677878.50) <sup>f</sup>	
$BE^a$ (kcal/mol)			-72.20	-76.20	-4.00
			(-62.18) <sup>f</sup>	(-69.77) <sup>f</sup>	(-7.59) <sup>f</sup>
<b>RHF/6-31G*</b>					
$E^a$ (kcal/mol)	-1992532.88	2666495.63	-4659088.51	-4659093.99	
			(-4659078.26) <sup>f</sup>	(-4659083.86) <sup>f</sup>	
$BE^a$ (kcal/mol)			-60.00	-65.48	-5.48
			(-50.63) <sup>f</sup>	(-55.35) <sup>f</sup>	(-4.72) <sup>f</sup>

<sup>a</sup> E est l'énergie totale optimisée (chaleurs de formation),

DEF est l'énergie de déformation du substrat, BE est l'énergie de liaison à complexe,

$$BE = E[C]_{opt} - E[S]_{opt} - E[CD]_{opt} \quad (5)$$

$E^b_{HOMO}$  l'énergie de l'orbitales moléculaire occupée,

$E^c_{LUMO}$  l'énergie de l'orbitales moléculaire non occupée,

$\mu^d$  moment dipolaire

$$\Delta E = \Delta E_{compB} - \Delta E_{compA} \quad (6)$$

$f$  (BSSE)

### 3.3. Analyse thermodynamique du processus de complexation de la $\beta$ -CD avec MB :

Pour étudier la thermodynamique du processus d'inclusion, les calculs thermodynamique ont été effectués à 1 atmosphère et à 298,15 K par la méthode semi empirique PM3. Les quantités thermodynamiques, la variation de l'enthalpie ( $\Delta H$ ), l'énergie de Gibbs ( $\Delta G$ ) et la contribution d'entropie ( $\Delta S$ ) sont indiquées dans le *Tableau IV.2*.

D'après le *Tableau IV.2*. Nous avons remarqué que la méthode PM3 prédise, que les réactions de complexation de MB avec la  $\beta$ -CD sont exothermiques en jugeant d'après les variations d'enthalpie négatives qui suggèrent que ces processus d'inclusion sont exclusivement conduits enthalpiquement. D'un autre côté, le processus de complexation est plus exothermique pour l'orientation B (les variations d'enthalpie étant plus négatives) cela est attribué à de plus fortes interactions de Vander Waals.

Cependant, les changements d'entropie calculés sont négatifs ceci peut être expliqué par une perte dans la liberté de rotation et de translation de l'invité suite à la complexation impliquant une augmentation de l'ordre dans le système.

Les deux réactions de complexation ont des valeurs négatives de  $\Delta G$  cela montre que le processus d'inclusion est spontanés. [21]. L'enthalpie et l'énergie de Gibbs sont en bon accord avec les résultats expérimentaux [4].

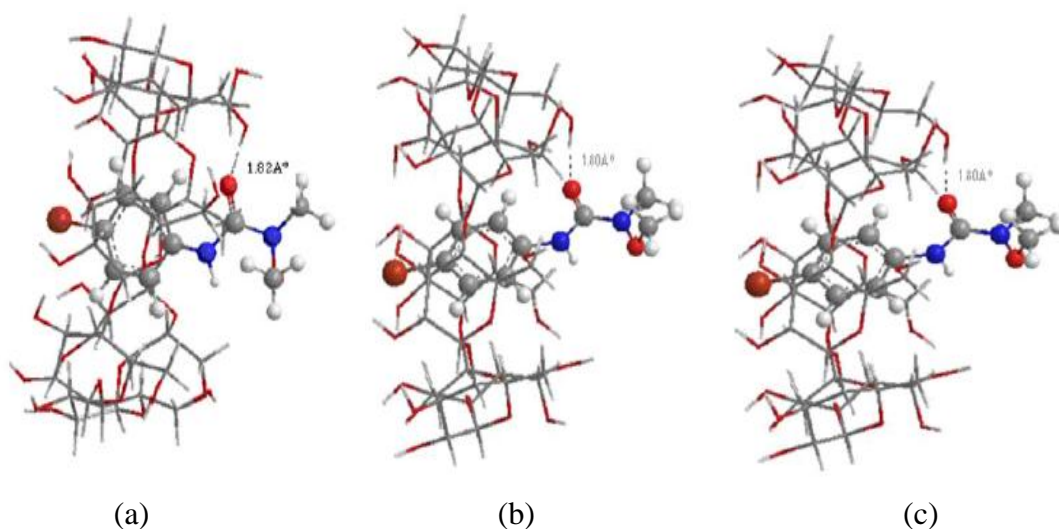
D'autre part, les résultats obtenus de l'énergie de déformation dans le *Tableau IV.2* montrent que la molécule MB dans l'orientation B exige un peu plus d'énergie pour adapter sa structure à l'intérieur de la cavité de la cavité de la  $\beta$ -CD. Les valeurs correspondantes sont respectivement 0,02 et 6,35 kcal / mol.

## Résultats et Discussions

Enfin en se basant sur les résultats de l'étude semi-empirique, nous notons que les valeurs du moment dipolaire de la *CD* et du *MB* libre augmentent suite à la complexation ce qui est une indication de l'augmentation de la polarité.

### 3.4. Structure géométrique :

Les principales caractéristiques de la structure favorable obtenue par la méthode PM3 sont, le cycle aromatique est entré pleinement dans la cavité de la  $\beta$ -CD et une liaison hydrogène intermoléculaire dans l'orientation B est formée entre l'oxygène O12 du groupe CO de l'atome du MB et un hydroxyle primaire de la  $\beta$ -CD est représentée sur la *Figure IV.4* (a, b et c).



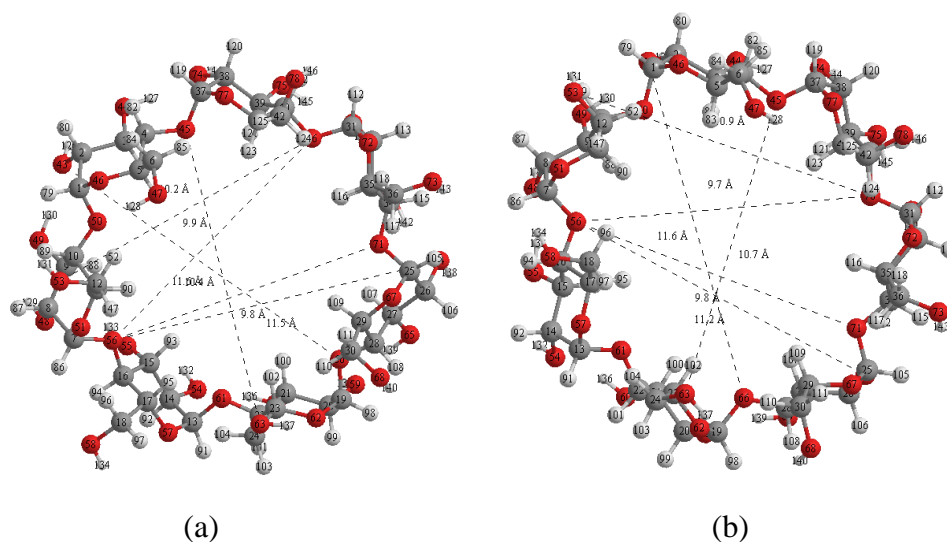
**Figure IV.4:** Structures géométriques du MB/  $\beta$ -CD obtenues par PM3 (a), DFT (B3LYP 6-31G\*) (b) et RHF (6-31G\*) (c) pour l'orientation B.

Cela explique pourquoi l'énergie de complexation de l'orientation B est plus favorisée que celle de l'orientation A. D'après le calcul par les méthodes B3LYP et HF, on a observé deux liaisons hydrogène intermoléculaires. La première liaison H est définie entre l'atome d'azote N (18) et un hydroxyle primaire, et la seconde est formée entre l'oxygène O12 du groupe CO de l'atome du MB et un autre hydroxyle primaire de

## Résultats et Discussions

la  $\beta$ -CD, la longueur de la liaison H est de 3,16 Å et 1,80 Å, respectivement. Dans l'orientation A il n'y a pas de liaison d'hydrogène a signalé.

En outre, les modifications géométriques de  $\beta$ -CD avant et après inclusion sont présentées sur la *Figure IV.5* (a et b). Les liaisons sont données par des lignes en pointillées. Les longueurs des liaisons dans la *Figure IV.5* (b) sont plus courtes que celles dans la *Figure IV.5a*. La cavité ronde de  $\beta$ -CD se transforme en forme ovale. Les atomes O53 et O73 font partie des hydroxyles secondaires de la  $\beta$ -CD. Les atomes O44 et O64 sont des hydroxyles primaires de la  $\beta$ -CD. Par conséquent, les hydroxyles secondaires / hydroxyles primaires de la cavité de la  $\beta$ -CD jouent un rôle important dans la fixation du MB.



**Figure IV.5 :** La structure géométrique de la  $\beta$ -CD (a) avant et (b) après l'inclusion optimisée par la méthode semi empirique PM3.

Enfin pour mieux comprendre la reconnaissance moléculaire entre l'invité et l'hôte, nous avons fait des calculs par la méthode ONIOM2. Les géométries des deux complexes obtenues par des calculs PM3 ont été optimisées à deux niveaux différents de la théorie [(RHF/6-31G \*: RPM3), (RHF/3-21G \*: RPM3)] et [(RB3LYP/3-21G \*: RPM3), (RB3LYP/6-31G \*: RPM3)] sont représentées sur la *Figure IV.6*.

Dans le *Tableau IV.3*, nous avons présenté et comparé les résultats obtenus par la

## Résultats et Discussions

méthode ONIOM2 pour chacune des deux orientations étudiées et à ceux issus des calculs PM3.

**Tableau IV.3 :**  $E^{\text{ONIOM2}}$  et  $E_{\text{liaison}}$  du complexe MB/ $\beta$ -CD calculés pour les deux orientations A et B.

Termes énergétiques	orientation A	orientation B	$\Delta E$
E (PM3)	-1,474.38	-1,475.40	-1.02
d (O12-H128)	1.82		
$E^{\text{ONIOM}}$ (RB3LYP/6-31G*:RPM3)	-1,997,571.86	-1,997,578.14	-6.28
d (O12-H128)	1.81		
$E^{\text{ONIOM}}$ (RB3LYP/3-21G*: RPM3)	-1,997,571.32	-1,997,577.62	-6.30
d(O12-H128)	1.81		
$E^{\text{ONIOM}}$ (RHF/6-31G*:RPM3)	-1,994,057.75	-1,994,064.02	-6.27
d(O12-H128)	1.81		
$E^{\text{ONIOM}}$ (RHF/3-21G*:RPM3)	-1,991,464.40	-1,991,458.16	-6.24
d(O12-H128)	1.81		

E est l'énergie totale optimisée par la méthode PM3.

$E^{\text{ONIOM}}$  est l'énergie totale ONIOM.

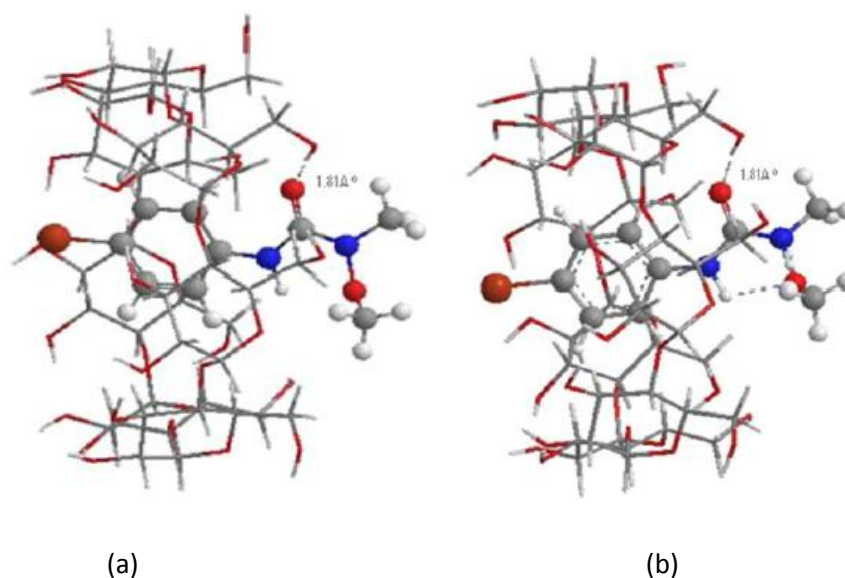
$$E^{\text{ONIOM}} = E(\text{high, model}) + E(\text{low, rael}) - E(\text{low, model}) \quad (4)$$

$\Delta E$  est la différence d'énergie relative,  $\Delta E = E(\text{orientation B}) - E(\text{orientation A})$

## Résultats et Discussions

Les calculs ONIOM2 confirment les résultats obtenus par la méthode PM3. En fait les deux ONIOM [ (RHF/6-31G \*: RPM3), (RHF/3-21G \*: RPM3) ] et ONIOM[ (RB3LYP/6-31G \*: RPM3) , (RB3LYP /3-21G \*: RPM3) ] prédisent que l'orientation B est la plus favorable que l'orientation A et que l'écart énergétique est respectivement de 6,27, -6,24, -6,28 et -6,30 kcal / mol.

Le cycle aromatique de la molécule MB est totalement inséré dans la cavité hydrophobe de la structure la plus favorable (B orientation) , positionné face aux hydroxyles secondaires et le groupement aliphatique est plus proche aux hydroxyles primaires et une liaison d'hydrogène intermoléculaire dans l'orientation B est formée entre l'oxygène O12 du groupe CO de l'atome du MB et un H primaire de la  $\beta$ -CD est représentée sur la *Figure IV.6*.



**Figure IV.6 :** Structures géométriques du complexe d'inclusion MB/ $\beta$ -CD : (a) et (b) correspondent respectivement à l'orientation B obtenue à partir des calculs ONIOM2 (B3LYP/6-31G\*:PM3) et ONIOM2 : (RHF/6-31G+:RPM3).



## Résultats et Discussions

Dans le Tableau IV.4, nous résumons quelques caractéristiques géométriques: longueurs de liaison, angles valentiels et les plus intéressants angles dièdres dans la molécule MB avant et après complexation, calculées par les méthodes PM3, HF/6-31G\*, B3LYP/6-31G\* et ONIOM2 pour le complexe le plus stable (orientation B). À partir des résultats du MB complexé, il est clair que la structure géométrique est complètement altérée. Cette altération est très significative à travers la grande variation des angles dièdre du MB qui a subi une grande distorsion pour adapter une conformation spécifique menant à la formation du complexe le plus stable.

**Tableau IV.4:** Paramètres géométriques du MB avant et après inclusion dans la  $\beta$ -CD pour le complexe le plus stable en orientation 'B' calculés par les méthodes PM3 RHF6-31G\*/B3LYP6-31G\*et ONIOM2.

	MB libre	orientation B	orientation B
	PM3/RHF6-31G*/B3LYP6-31G*	PM3/RHF6-31G*/B3LYP6-31G*/PM3	ONIOM2 <sup>a</sup> /ONIOM2 <sup>b</sup>
Longueurs de liaison (Å)			
O13–C14	1.3906/1.42996/1.4300	1.40197/1.41063/1.41061	1.4720/1.4432
O13–N10	1.51665/1.3600/1.3600	1.49095/1.33272/1.33267	1.4400/1.4700
N10–C11	1.46732/1.47004/1.4700	1.47377/1.46139/1.46145	1.4500/1.4600
N10–C9	1.4194/1.31995/1.3200	1.44401/1.38060/1.38060	1.3723/1.3910
Angles Valences(°)			
C14–O13–N10	115.361/109.469/109.47	114.763/112.82/112.832	112.718/110.31
O13–N10–C11	122.848/119.999/120.00	114.722/119.48/119.478	115.180/113.981
O13–N10–C9	114.81/120.001/120.00	114.756/121.916/121.921	121.781/114.651
Angles dièdres (°)			
C14–O13–N10–C11	0/0/0	54.6071/78.0844/78.088	90.2421/81.70
C14–O13–N10–C9	180/180/180	-88.5737/-100.059/-100.057	-121.4510/-122.02
C11–N10–C9–N8	180/180/180	-167.44/173.217/173.22	153.8312/153.4912
O13–N10–C9–N8	0/0/0	-25.9446/-8.62352/-8.61872	8.1021/10.0230

## Résultats et Discussions

<sup>a</sup>: ONIOM2: (RHF/6-31G\*:RPM3).

<sup>b</sup>: ONIOM2 : (RB3LYP/6-31G\*:RPM3).

### 3.5. Analyse NBO :

l'analyse NBO consiste à 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 LP(Y) du donneur de protons et l'orbitale anti liante  $\sigma^*(X-H)$  de l'accepteur de protons. Les valeurs sont indiquées dans le *Tableau IV.5* pour l'orientation B.

**Tableau IV.5:** Orbitales donneurs et accepteurs d'électrons, énergies correspondantes  $E^{(2)}$ , pour l'orientation B.

Donneur NBO (i)	Accepteur NBO (j)	E(2) kcal/mol	
		6-31G*	3-21G*
LP (O 136)	$\bar{\sigma}_x$ (H119–O173)	3.60	3.20
LP (O 46)	$\bar{\sigma}_x$ (C151–H166)	0.85	0.82
LP (O 169)	$\bar{\sigma}_x$ (C25–H91)	0.60	0.60
LP (O 60)	$\bar{\sigma}_x$ (C159–H171)	1.62	1.64

En effet comme on peut le voir les énergies d'interactions significatives sont obtenues pour les liaisons hydrogène prévues, particulièrement pour la liaison O173-H119...O136.

Ces liaisons d'hydrogène sont également accentuées par les populations de NBO, les accepteurs de proton ; la paire O136 la seule qui porte une charge électronique égale à 1,879 (au lieu de 2) et de LP (O60) une charge de 1,904, indiquant le transfert d'électron prévu.

Comme il a été prévu les énergies d'interaction des liaisons hydrogène C151-H166... O46 et C25-H91... O169 sont faibles et égales respectivement à 0,6 et 0,85 kcal /

## Résultats et Discussions

---

mol; ces valeurs sont typique pour les liaisons hydrogène faibles pour lesquels les énergies varient entre 0,5 et 2 kcal / mol.

### **Conclusion :**

En général, la présente étude théorique fournit une meilleure image et donne un meilleur aperçu des interactions intermoléculaire sur le complexe d'inclusion MB /  $\beta$ -CD. Les résultats obtenus montrent que les forces motrices principales dans le processus complexe sont les forces hydrophobes et la liaison d'hydrogène. Bien que la méthode MM+ permet d'atteindre un minimum acceptable ; elle s'est avéré très limité e pour l'estimation des liaisons hydrogène. La méthode ONIOM2 s'est montrée très efficace pour évaluer ce type d'interaction. En outre, les calculs NBO présentent aussi un moyen très utile pour quantifier les énergies l'interaction des liaisons hydrogène. En outre, les calculs thermodynamiques indiquent que la formation des le complexe d'inclusion est un processus thermodynamiquement favorable.

### Références bibliographiques

- [1] Lyng, S.M.O., Passos, M., Fontana, J.D.: Bixin and  $\alpha$ -cyclodextrin inclusion complex and stability tests. *Process Biochem.* 40, 865–872 (2005)
- [2] Breslow, R., Dong, S.D.: Biomimetic reactions catalyzed by cyclodextrins and their derivatives. *Chem. Rev.* 98, 1997–2012 (1998)
- [3] Dodziuk, H.: (2006) Cyclodextrins and their complexes: chemistry, analytical methods, applications pp. 459–466. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
- [4] Smith, V.J., Rougier, N.M., de Rossi, R.H., Caira, M.R., Bujan, E.I., Fernandez, M.A., Bourne, S.A.: Investigation of the inclusion of the herbicide metobromuron in native cyclodextrins by powder X-ray diffraction and isothermal titration calorimetry. *Carbohydr. Res.* 344, 2388–2393 (2009).
- [5] Ding, H.-Y., Chao, J.-B., Zhang, G.-M., Shuang, S.-M., Pan, J.-H.: Preparation and spectral investigation on inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrin with rutin. *Spectrochim. Acta A* 59, 3421–3429 (2003)
- [6] Dos Santos, H.F., Duarte, H.A., Sinisterra, R.D., De Melo Mattos, S.V., De Oliveira, L.F.C., De Almeida, W.B.: Quantummechanical study of the interaction of  $\alpha$ -cyclodextrin with methyl mercury chloride. *Chem. Phys. Lett.* 319, 569–575 (2000)
- [7] Avakyan, V.G., Nazarov, V.B., Alfimov, M.V., Bagatur Oyants, A.A., Voronezheva, N.I.: The role of intra- and intermolecular hydrogen bonds in the formation of  $\beta$ -cyclodextrin head-to-head and head-to-tail dimers. The results of *ab initio* and semi empirical quantum-chemical calculations. *Russ. Chem. Bull.* 50, 206–216 (2001)
- [8] Halgren, T.A.: MMFF VII. Characterization of MMFF94, MMFF94s, and other widely available force fields for conformational energies and for

- intermolecular-interaction energies and geometries. *J. Comp. Chem.* 20, 730–748 (1999).
- [9] Stewart, J.J.P.: Optimization of parameters for semi empirical methods II. *Appl. J. Comp. Chem.* 209, 221–264 (1989).a. Dapprich, S., Komaromi, I., Byun, K.S., Morokuma, K., Frisch, M.J.: A new ONIOM implementation in Gaussian 98. Part I.The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives. *J. Mol. Struct. (Theochem)* 461–462, 1–21 (1999).
- [10] Liu, L., Guo, Q.-X.: Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 50, 95–103 (2004)
- [11] Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc, Gainesville, (2002).
- [12] Version 6.0, Cambridge software.
- [13] Leila, Nouar, Sakina, Haiahem, Bouhadiba, Abdelazize, Fatiha, Madi, Leila, Lagrate: Molecular modeling investigation of paranitrobenzoic acid interaction in  $\beta$ -cyclodextrin. *J. Mol. Liq.* 160, 1–7 (2011).
- [14] Leila, Nouar, Sakina, Haiahem, Bouhadiba, Abdelaziz, Madi, Fatiha: Theoretical study of inclusion complexation of 3-amino- 5-nitrobenzothiazole with  $\beta$ -cyclodextrin. *J. Mol. Liq.* 160, 8–13 (2011).
- [15] Lelia, N., Sakina, H., Bouhadiba, A., Madi, F.: Theoretical study of the inclusion processes of the phenylurea herbicide metobromuron in  $\beta$ -cyclodextrin. *J.Biol.Sci.* (2011). Doi:[10.3923/jbs.2011.1.9](https://doi.org/10.3923/jbs.2011.1.9).
- [16] Subashchandrabose, S., Krishnan, A.R., Saleem, H., Parameswari, R., Sundaraganesan, N., Thanikachalam, V., Manikandan, G.: Vibrational spectroscopic study and NBO analysis on bis (4-amino-5-mercapto-1, 2, 4-triazol-3-yl) methane using DFT method. *Spectrochim. Acta A* 77, 877–884 (2010).

- [17] Morpurgo, S., Bossa, M., Moepurgo, J.: Critical test of PM3-calculated proton transfer activation energies: a comparison with ab initio and AM1 calculations. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 429, 71–80 (1998).
- [18] Yan, Chunli, Xiu, Zhilong, Xiaohui, Li, Teng, Hu, Hao, Ce: Theoretical study for quercetin/b-cyclodextrin complexes: quantum chemical calculations based on the PM3 and ONIOM2 method. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 58, 337–344 (2007).
- [19] Karelson, M., Lobanov, V.S., Katritzky, R.: Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *Chem. Rev.* 96, 1027–1044 (1996).
- [20] Holdgate, G.A., Ward, W.H.J.: Measurements of binding thermodynamics in drug discovery. *Drug Discov. Today* 10, 1543–1550 (2005).
- [21] Uccello-Barretta, G., Balzano, F., Sicoli, G., Paolino, D., Guccione, S.: Combining NMR and molecular modelling in a drug delivery context: investigation of the multi-mode inclusion of a new NPY-5 antagonist bromobenzenesulfonamide into b-cyclodextrin. *Bioorg. Med. Chem.* 12, 447–458 (2004).

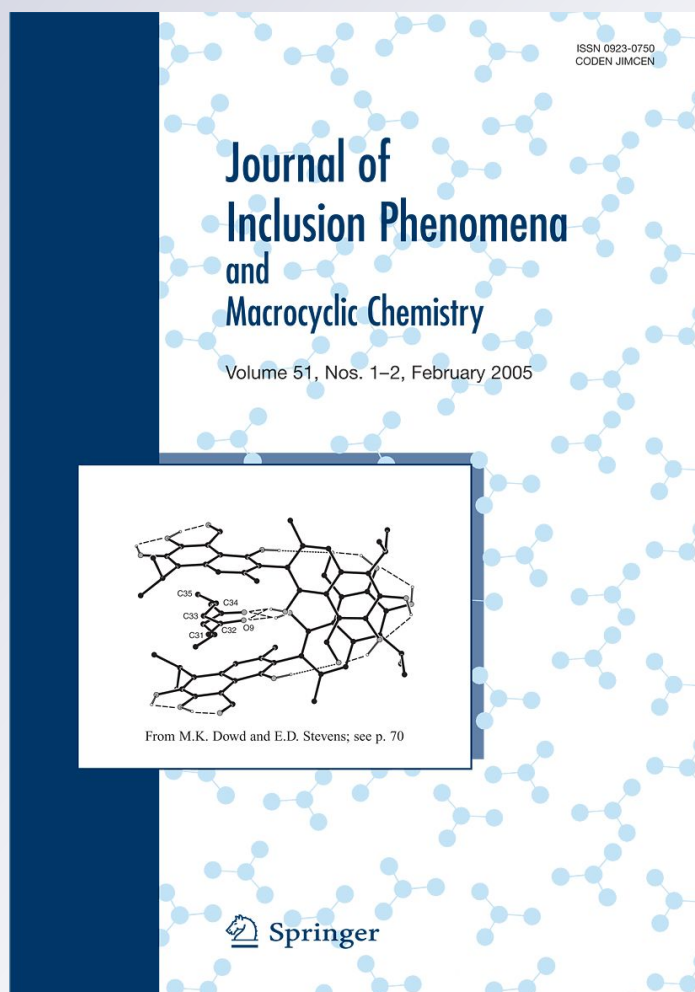
# *Molecular docking study on $\beta$ -cyclodextrin Interactions of metobromuron and [3-(p- bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea]*

**Haiahem Sakina, Bouhadiba Abdelaziz,  
Nouar Leila, Djilani Imene, Madi Fatiha  
& Khatmi Djamel Eddine**

**Journal of Inclusion Phenomena and  
Macrocyclic Chemistry**  
and Macrocylic Chemistry

ISSN 0923-0750  
Volume 74  
Combined 1-4

J Incl Phenom Macrocycl Chem (2012)  
74:191-200  
DOI 10.1007/s10847-011-0100-x



**Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Science+Business Media B.V.. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your work, please use the accepted author's version for posting to your own website or your institution's repository. You may further deposit the accepted author's version on a funder's repository at a funder's request, provided it is not made publicly available until 12 months after publication.**



# Molecular docking study on $\beta$ -cyclodextrin Interactions of metobromuron and [3-(p-bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea]

Haijahem Sakina · Bouhadiba Abdelaziz ·  
Nouar Leila · Djilani Imene · Madi Fatiha ·  
Khatmi Djamel Eddine

Received: 23 December 2010 / Accepted: 15 December 2011 / Published online: 4 March 2012  
© Springer Science+Business Media B.V. 2012

**Abstract** The inclusion process involving  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -cyclodextrin-CD) and phenylurea herbicide metobromuron (MB) has been investigated by using the MM+, PM3, B3LYP, HF, ONIOM2 and NBO methods. The binding and complexation energies for both orientations considered in this research are reported. The geometry of the most stable complex shows that the aromatic ring is deeply self-included inside the hydrophobic cavity of  $\beta$ -CD also an intermolecular hydrogen bond is established between host and guest molecules. This suggests that hydrophobic effect and hydrogen bond play an important role in the complexation process. The statistical thermodynamic calculations by PM3 demonstrate that 1:1 MB/ $\beta$ -CD complex is favored by a negative enthalpy change. Moreover, NBO calculations proved also that are a very useful means to quantify the interaction energies of the hydrogen bonds.

**Keywords**  $\beta$ -cyclodextrin · MM+ · PM3 · DFT · HF · ONIOM2 · NBO

## Introduction

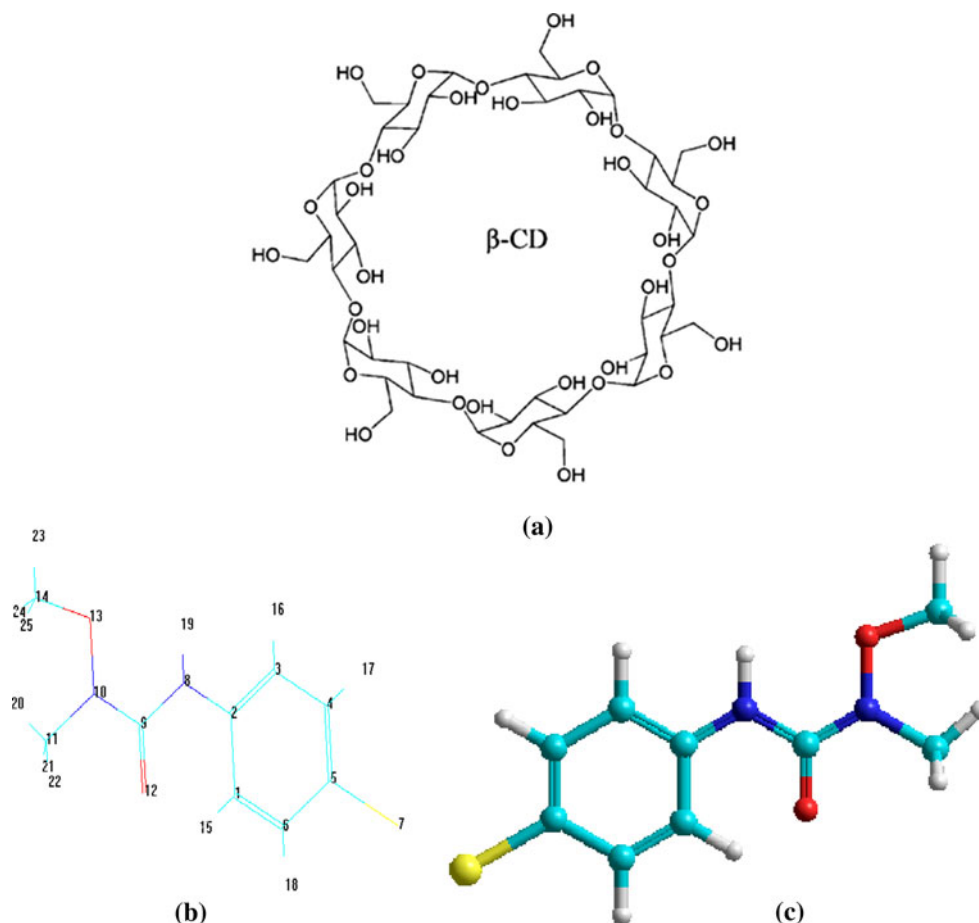
Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides with a small number of glucose units. The most common CDs are  $\alpha$ -,  $\beta$ - (Fig. 1a) and  $\gamma$ -CDs that differ in the number of D-glucopyranose ( $C_6H_{10}O_5$ ) units: 6, 7 and 8, respectively [1]. The resultant inclusion complexes can induce modification of the physicochemical properties of the 'guest'

molecules, particularly in terms of water solubility and solution stability [2]. Therefore, it is important to clarify the structures of the inclusion complexes from a viewpoint of enzyme-substrates within the hydrophobic cavities of CDs [3]. Formulation and practical application of pesticides are often rendered difficult due to their adverse physicochemical properties such as poor solubility, chemical and thermal instability, mammalian toxicity, malodor, volatility, high soil mobility, persistence and poor wettability. Complexation between pesticides and cyclodextrins can result in products with superior performance (e.g., enhanced pesticide solubility and stability, reduction of volatility) [4]. Metobromuron (3-(p-bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea) (Fig. 1b, c) is a phenylurea herbicide that is used for the control of broadleaf weeds in cereal and vegetable crops, acting through the inhibition of photosynthesis [5, 6]. The compound has a relatively low aqueous solubility ( $3.3 \cdot 10^{-4}$  g/mL at 25 °C).

Recently, Smith et al. [7] have studied experimentally the encapsulation of phenylurea herbicide metobromuron (MB) in  $\beta$ -CD to test its affinity for CD. To our knowledge, the complexation of CD with MB has not yet been studied theoretically. So, the aim of this investigation is to study the inclusion complex between MB and  $\beta$ -CD with stoichiometry 1:1 specifically to determine its optimum geometrical structure, to describe the nature of intermolecular binding, the conformational changes of MB inside the  $\beta$ -CD cavity, the stability of the complex as well as the inclusion energetic of the formation process between the guest molecule and the host CD including thermodynamic parameters. Currently, there is great interest in the theoretical study of supramolecular systems. For this purpose, molecular mechanics (MM) [8] or semi empirical methods [9, 10] are the most widely used as ab initio and density functional theory (DFT) methods are prohibitively

H. Sakina · B. Abdelaziz · N. Leila (✉) · D. Imene ·  
M. Fatiha · K. D. Eddine  
Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructure,  
Guelma University, BP: 401, 24000 Guelma, Algeria  
e-mail: leilanoua@yahoo.fr

**Fig. 1** Molecular structures of  $\beta$ -CD (a), phenylurea herbicide metobromuron (b) and B3LYP/6-31G\* optimized structure of MB (c)

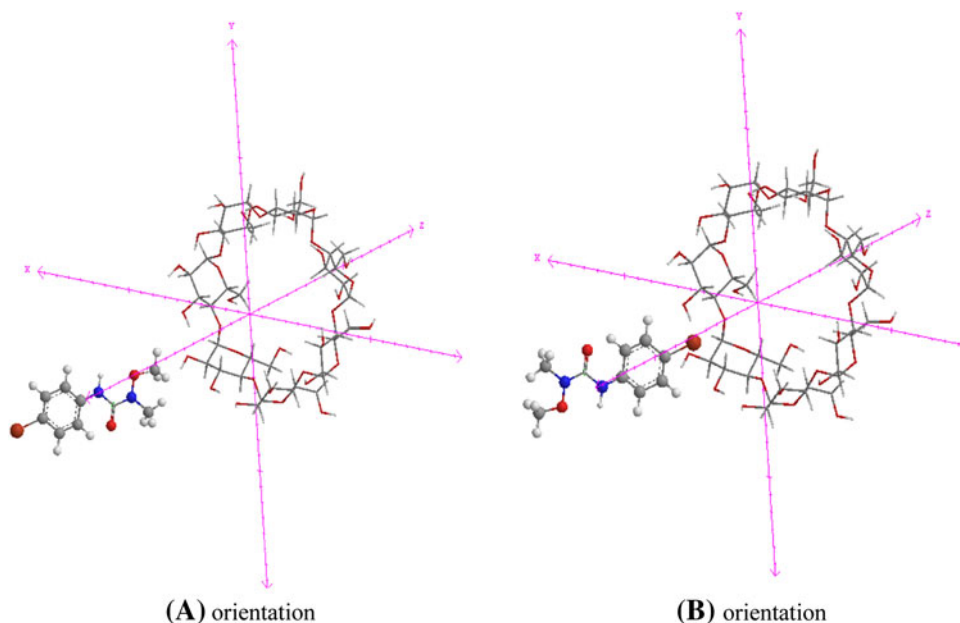


expensive in treating such large systems. Unfortunately, in general, MM methods do not accurately describe the geometries or energetic of intermolecular interactions. With no representation of electron density, many chemically important quantum based effects are missed. Additionally, intermolecular interactions for a number of MM force fields are known to be poorly reproduced [11]. Semi empirical methods employ approximations to accelerate solution of the Roothan–Hall equations; thus, they are quantum mechanical in nature and are an improvement over MM methods in accounting for quantum phenomena. However, empirical solutions are substituted for the large number of multi electron integrals, and these are parametrized to reproduce experimental observables for a large number of molecules. These approximations sharply limit the precision of semi empirical methods, particularly in treating systems that were not present in the initial parametrization procedure [12]. However, such investigation of larger molecular system is limited by the computational effort required and the accuracy of the method used, theoretical chemistry has turned its interest to the so-called hybrid methods that use multiple approaches of varying accuracy and cost to simultaneously treat different parts of a system. The use of hybrid methods is very

important for the study of large molecules or supramolecular systems. Among these hybrid approaches, the hybrid ONIOM method developed by Morokuma and co-workers [13] is especially appealing as it can combine any quantum mechanics/quantum mechanics (QM/QM) or QM/MM method within one other.

In CD chemistry, under many circumstances the CD only provides an environment effect and we are more interested in the chemistry of the guest molecules in the CD environment. Therefore, it appears a promising field to use the ONIOM method to study CD chemistry. To this purpose, we have performed an ONIOM study of the complex reactions of  $\beta$ -CD with the herbicide MB. The complexes were divided into two layers. The inner layer (the herbicide MB molecule) was treated by the DFT B3LYP and ab initio Hartree-Fork (HF) employing the 6-31G\* basis set, respectively, while the outer layer ( $\beta$ -CD) by the semi empirical PM3 method. Liu et al. [14] suggested PM3 should be advantageous in direct structure optimization of  $\beta$ -CD. The inclusion of the outer layer was important for obtaining reasonable results for the proposed complexes configuration. The results offer significant insights into the inclusion interactions between  $\beta$ -CD and the herbicide MB.

**Fig. 2** Coordinate systems used to define the process of complexation for: A and B Orientations



### Computational method

All calculations were carried out using Hyperchem 7.51 [15] and Gaussian 03W version 6.0 [16] packages respectively for molecular and QM methods. Starting geometries of  $\beta$ -CD and MB were built with the help of Chem-office 3D ultra (Version 6.0, Cambridge software). MB was optimized with B3LYP method at 6-31G\* level and the  $\beta$ -CD was optimized by PM3 method [17]. For the construction of MB/ $\beta$ -CD complex, the glycosidic oxygen atoms of  $\beta$ -CD were placed onto the XY plane; their centre was defined as the origin of the coordinate system. The second hydroxyl groups were oriented pointing towards the positive Z axis. The guest molecule placed on the Z axis was allowed to approach the  $\beta$ -CD cavity from the large side at a distance of 8 Å which separates the  $\beta$ -CD equatorial plane and the reference atom (N-8) in MB (Fig. 2). The inclusion process emulation was then achieved along the Z axis to  $-8$  Å with a step of 1 Å. The structure generated at each step is then optimized allowing changes from the initial conformations but keeping the movement of the reference atom (N-8) and  $\beta$ -CD totally restricted. Once the preliminary energy minimum was determined for each orientation, we re-optimized the system removing all restrictions. In order to explore more conformational space and to find an even more stable structure of the complex, MB was rotated in the cavity around the Z axis at 30° intervals from 0° to 360° and the system was re-optimized at each position without imposing any restrictions. Two possible orientations were considered (see Fig. 2).

\*Aliphatic ring orientated to the centre of mass of  $\beta$ -CD, namely A orientation.

\*Aromatic ring orientated to the centre of mass of  $\beta$ -CD, namely B orientation.

The lowest energy complexes obtained by MM+ calculations were in turn fully optimized using a semi-empirical PM3 method. To quantify the interaction between host and guest in the optimized geometries, we have evaluated binding ( $E_{\text{binding}}$ ) and complexation energy ( $E_{\text{complexation}}$ ) using the following formulae [18, 19]:

$$E_{\text{binding}} = E_{\text{MB}/\beta\text{-CD}} - (E_{\text{isolatedMB}} + E_{\text{isolated}\beta\text{-CD}}) \quad (1)$$

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{opt}\beta\text{-CD}} + E_{\text{optMB}}) \quad (2)$$

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

According to the relation (2), the complexation energy is defined as the energy difference between the optimized complex and the energies of isolated host and guest, on their optimized conformations from complex. The deformation energy for each component, host and guest throughout the formation of the complex was defined as the difference in the energy of the totally optimized component compared to its energy in the complex (Eq. 3) [20].

### ONIOM calculations

For a deeper understanding of the molecular recognition, the equilibrium geometries of both MB/ $\beta$ -CD complexes were also completely optimized using the ONIOM method. The ONIOM method is a hybrid computational method that

allows different levels of theory to be applied to different parts of a molecular system. In the two-layered ONIOM method, the molecular system under study is divided into an inner and an outer layer. The inner layer consists of the most critical elements of the system, and the rest of the system comprises the outer layer. In the terminology of Morokuma and co-workers [13], the full system is called ‘‘real’’ and is treated with a low level of theory. The inner layer is termed ‘‘model’’ and is treated with both the low level of theory and a high level of theory. The total ONIOM energy  $E^{\text{ONIOM}}$  is given by

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

Where  $E(\text{high, model})$  is the energy of the inner layer at the high level of theory (the MB molecule),  $E(\text{low, real})$  is the energy of the entire system at the low level of theory (the complexes), and  $E(\text{low, model})$  is the energy of the model system at the low level of theory ( $\beta$ -CD). In this study were used, the MB/ $\beta$ -CD complexes generated from PM3 optimization were divided into two the high level of calculation RHF/6-31G\*, RHF/3-21G\*, RB3LYP/6-31G\* and RB3LYP/3-21G\* are carried out on the MB and the low level on the  $\beta$ -CD is treated with a low level method (PM3).

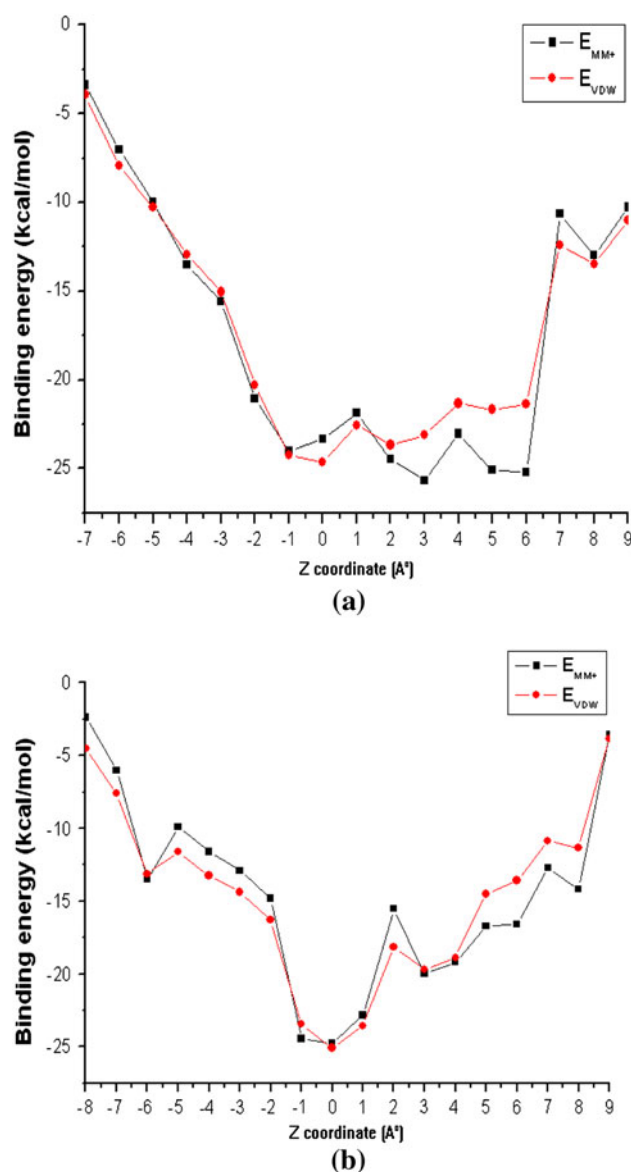
Finally, charge transfers between host and guest molecules have been studied using natural bond orbital (NBO) population analyses. Moreover, in the NBO approach [21], a stabilization energy  $E^{(2)}$  related to the delocalization trend of electrons from donor to acceptor orbital is calculated via perturbation theory. A large stabilization energy  $E^{(2)}$  between a lone pair LP(Y) of an atom Y, and an antibonding  $\sigma^*$  (X–H) orbital, is generally indicative of a X–H...Y hydrogen bond.

## Results and discussion

### Binding energy of the $\beta$ -CD/MB complex

In this study we have considered only the inclusion compounds in molar proportion 1:1 formed between one molecule of  $\beta$ -CD and one molecule of MB. We have adapted MM+ method with a Root mean square gradient of 0.01 kcal/mol; to search for the lowest energy structures. Different minima were localized for the whole system. The graphical representation of the binding energy involved in the inclusion process for the two orientations is displayed (Fig. 3) The energy minimum for the A orientation is located at 6 Å but for the B orientation is located at 0 Å.

The results summarized in Table 1 for the most stable structures obtained by MM+ study confirm that both complexation, binding and van der waals energies are in favor of B orientation and the energy difference of the



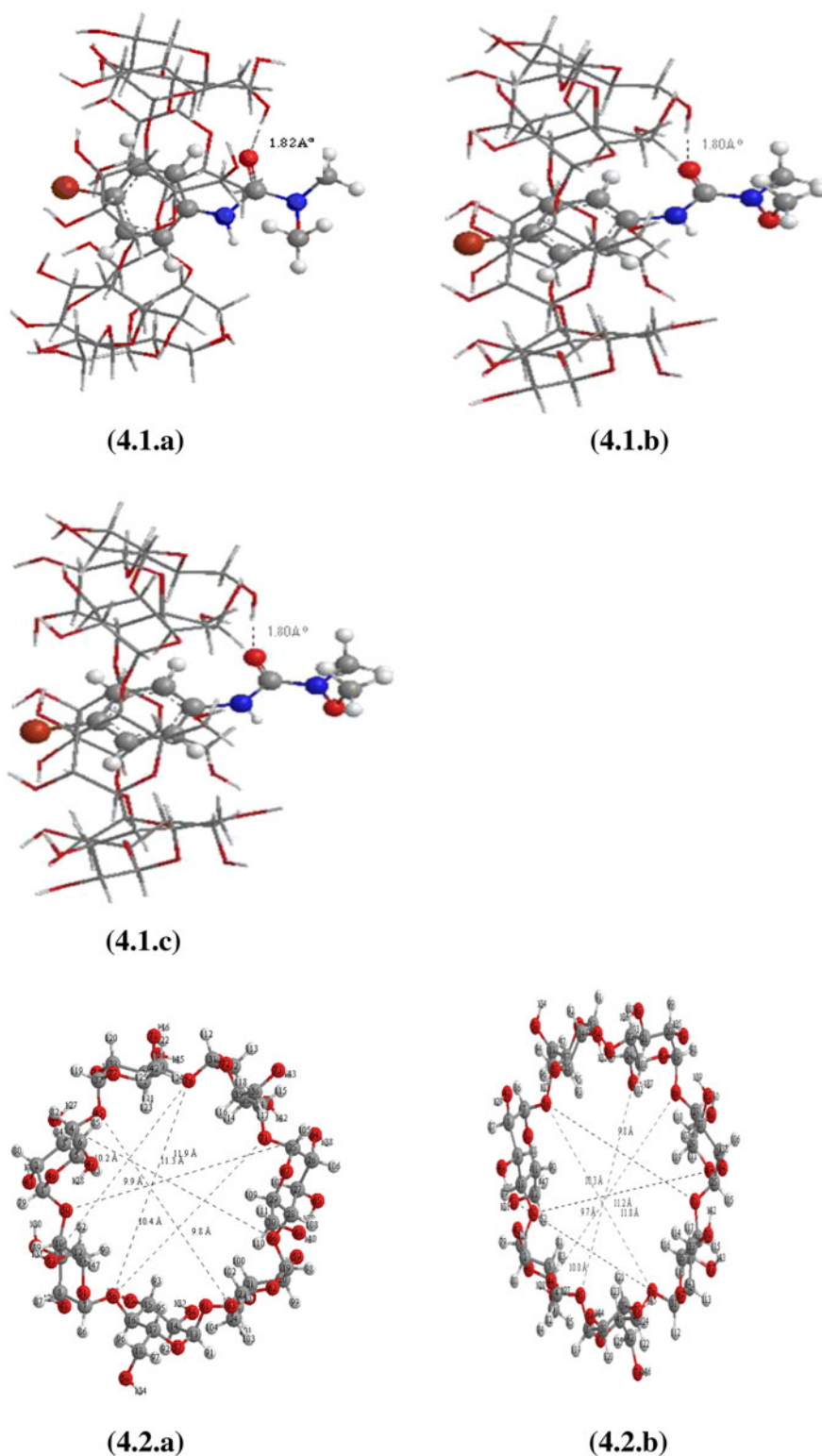
**Fig. 3** Binding energy of the inclusion complexation of MB into  $\beta$ -CD at different positions (Z) for both orientations

complexes in the two orientations correspond respectively to  $-0.9$ ,  $-0.15$  and  $-0.41$  kcal/mol.

### Semi-empirical and quantum mechanical calculations

The intermolecular interactions and hydrogen bond cannot be accurately estimated by the MM+ approach because this method does not treat explicitly the electrons [22]. Though, we have undertaken quantum calculations (PM3) in order to help us to have a deeper comprehension Semi-empirical (PM3) calculations were performed starting from the structures of minimal binding energy obtained in the previous MM+ study. Table 2 shows the calculated binding energy (BE) of MB complexed with  $\beta$ -CD.

**Fig. 4** Structures of the energy minimum of B orientation obtained by the PM3 (4.1.a), B3LYP/6-31G\* (4.1.b) and RHF/6-31G\*(4.1.c). PM3 optimized structure of  $\beta$ -CD (4.2.a) and structure of  $\beta$ -CD after guest inclusion (4.2.b). Figure (4.2.b) is the B orientation after removal of the structure of the MB. The dotted lines length represents the distance between numbered atoms. The glycosidic oxygen atoms of  $\beta$ -CD number are O-76, O-66, O-61, O-56, O-50 and O-45



The negative binding energy (BE) changes upon complexation clearly demonstrate that  $\beta$ -CD can form stable complexes with MB, which is observed in the experiments [7]. The B orientation is significantly more favourable than the A orientation by an energy difference of 1.02 kcal/mol

according to PM3 calculations. The same result is also obtained with the B3LYP/6-31G and HF/6-31G single point calculation in vacuum in which the energy difference becomes  $-4.00$  and  $-5.48$  kcal/mol, respectively. The BE difference with BSSE correction is  $-7.59$  and  $-4.72$  Kcal/mol

**Table 1** Binding, Van der Waals and complexation energies (kcal/mol) at the minimum energy for both orientations

Energetic terms	Phenylurea herbicide metobromuron	$\beta$ -CD	A orientation	B orientation	$\Delta E^a$
MM+					
$E_{\text{comp}}$ (kcal/mol)	-1.27	113.01	85.98	85.08	
$\Delta E_{\text{comp}}$ (kcal/mol)			-25.76	-26.66	-0.90
$E$ (kcal/mol)	2.61	108.13	84.18	84.03	
BE (kcal/mol)			-26.56	-26.71	-0.15
$E_{\text{VDW}}$ (kcal/mol)	0.83	-53.35	-77.18	-77.59	
$\Delta E_{\text{VDW}}$ (kcal/mol)			-24.66	-25.07	-0.41

$\Delta E = E$  complexation (B) –  $E$  complexation (A)

It is important to note that the binding energy and VDW energy have similar results, which signify that the inclusion process is governed by Van der Waals interaction

<sup>a</sup>  $\Delta E$  is the relative energy difference of the optimized complexes in B and A orientations

for the DFT and HF methods. While these energy differences may be contribute to intermolecular hydrogen bond formation for the B orientation To investigate the thermodynamics of the binding process, the statistical thermodynamic calculation were carried in vacuum by PM3 method, and their B3LYP/6-31G\*, and HF/6-31G\* single point energies [23].

Furthermore, the ( $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ ) gap is an important stability index [24] 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 orientations using PM3 method. The results are reported in Table 2. In fact, with the increase of the ( $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ ) gap for the complexes formed in the B orientation, we present a new confirmation that MB/ $\beta$ -CD inclusion complexes are more stable when the aliphatic ring of MB enters the cavity by its large side, which agrees well with the calculated results of the binding energies discussed above.

#### Thermodynamic analysis for the complexation process of $\beta$ -CD with MB

To investigate the thermodynamics of the binding process, the statistical thermodynamic calculation were carried out at 1 atm and 298.15 K by PM3. The thermodynamic quantities, the enthalpy change ( $\Delta H$ ), the thermal Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) and entropy contribution ( $\Delta S$ ) are given in Table 2. From Table 2, we can be seen that the complexation reactions of MB with  $\beta$ -CD are exothermic judged from the negative enthalpy changes. And the negative enthalpy changes suggest that both the inclusion processes are enthalpically favorable. On the other hand, the enthalpy changes for B orientation is more negative than the A orientation, which is surely attributed to the more tightly van der Waals interactions. The two complexation reactions have negative  $\Delta G$  values and are therefore spontaneous processes, implying that binding

interactions are favored [25]. The enthalpy changes and the thermal Gibbs free energy are of similar magnitude to the experimental data  $\Delta H$  and  $\Delta G$  [7].

On the other hand, the results of the investigation of deformation energy reported in Table 2 demonstrate that the MB molecule in B orientation requires a slightly more energy for conformation adaptation inside the  $\beta$ -CD cavity than that of A orientation. The corresponding values are respectively 0.02 and 6.35 kcal/mol.

Finally, from the semi-empirical study, we noticed that the dipole moment values of native CD and free MB increase when the hydrophobic guest enters into the CD cavity and the complex is formed which is an indication of the augmentation of the polarity.

#### Geometrical structure

The main features of the favorable structure obtained by PM3 method are, the aromatic ring entered full into the cavity of  $\beta$ -CD and one intermolecular H-bond of B orientation is formed between O (12) atom of CO group of MB and one primary OH of  $\beta$ -CD is shown in Fig. 4(4.1.a, 4.1.b and 4.1.c). This explains why the complexation energy of the B orientation is more favored than that of A orientation. By B3LYP and HF methods it was observed two intermolecular H-bonds. The first H bond is defined between the N (18) atom, the second with O (12) of MB and an H of primary hydroxyl of  $\beta$ -CD, the H-bond length ranges from 3.16 Å to 1.80 Å respectively. In A orientation no hydrogen bonding is reported.

Besides, the geometrical changes of  $\beta$ -CD after guest inclusion are shown in Fig. 4 (4.2.a and 4.2.b). We found that dotted lines lengths in Fig. 4.2.b are shorter than Fig. 4.2.a. The round cavity of  $\beta$ -CD turns into an oval shaped cavity. Atoms O-53 and O-73 are part of the hydroxyl groups of the top rim of  $\beta$ -CD. Atoms O-44 and O-64 are the part of the hydroxyl groups of bottom rim of

**Table 2** Energies, thermodynamic characteristics, HOMO–LUMO and the deformation energy of substrate calculations using PM3 method and single point energy evaluated at B3LYP and HF level for MB/ $\beta$ -CD inclusion complexes

	MB	$\beta$ -CD	Orientation A	Orientation B	$\Delta E^c$
<i>PM3</i>					
$E^a$ (kcal/mol)	−0.54	−1,457.10	−1,474.38	−1,475.40	
$BE^a$ (kcal/mol)			−16.74	−17.76	−1.02
$E_{\text{comp}}$ (kcal/mol)	−6.68	−1,454.67	−1,474.38	−1,475.40	
$\Delta E_{\text{comp}}$ (kcal/mol)			−12.54	−14.05	−1.51
DEF (guest)			0.02	6.35	6.33
DEF (host)			1.50	2.43	0.93
$E_{\text{HOMO}}^b$ (eV)	−8.08	−10.54	−8.04	−8.19	
$E_{\text{LUMO}}^c$ (eV)	−0.54	1.47	−0.71	−0.83	
$E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ gap (eV)	−7.54	−12.01	−7.33	−7.46	
$\mu^d$ (D)	3.45	5.46	8.57	9.28	
$H^\circ$ (kcal/mol)	124.92	−667.31	−555.04	−555.98	
$\Delta H^\circ$ (kcal/mol)			−12.65	−13.59	−0.86
$G^\circ$ (kcal/mol)	90.09	−784.46	−696.59	−697.60	
$\Delta G^\circ$ (kcal/mol)			−2.22	−3.23	
$S^\circ$ (cal/mol-Kelvin)	116.82	406.38	474.75	474.55	
$\Delta S^\circ$ (cal/mol-K)			−48.45	−48.65	−0.2
<i>RHF/6-31G*</i>					
$E^a$ (kcal/mol)	−19,92532.88	2,666,495.63	−4,659,088.51	−4,659,093.99	
$BE^a$ (kcal/mol)			(−4,659,078.26) <sup>f</sup>	(−4,659,083.86) <sup>f</sup>	
			−60.00	−65.48	−5.48
			(−50.63) <sup>f</sup>	(−55.35) <sup>f</sup>	(−4.72) <sup>f</sup>
<i>RB3LYP/6-31G*</i>					
$E^a$ (kcal/mol)	−1,995,976.53	−2,681,832.20	−4,677,880.93	−4,677,884.93	
			(−4,677,870.91) <sup>f</sup>	(−4,677,878.50) <sup>f</sup>	
$BE^a$ (kcal/mol)			−72.20	−76.20	−4.00
			(−62.18) <sup>f</sup>	(−69.77) <sup>f</sup>	(−7.59) <sup>f</sup>

<sup>a</sup>  $E$  is the total optimized energy (heats of formation), DEF is the deformation energy of the substrate, BE is the binding energy upon complex,  $BE = E[\text{C}]_{\text{opt}} - E[\text{S}]_{\text{opt}} - E[\text{CD}]_{\text{pt}}$

<sup>b</sup>  $E$  energy of the Highest Occupied Molecular Orbital,  $E^c$  energy of the lowest noccupied Molecular Orbital; <sup>d</sup> Dipole moment in Debye

<sup>b</sup>  $E$  energy of the Highest Occupied Molecular Orbital

<sup>c</sup>  $E$  energy of the lowest noccupied Molecular Orbital

<sup>d</sup> Dipole moment in Debye

<sup>e</sup>  $\Delta E = \Delta E_{\text{compB}} - \Delta E_{\text{compA}}$

<sup>f</sup> The HF and DFT BEs in vacuum using the counterpoise method for correcting the basis set superposition error (BSSE)

$\beta$ -CD. Therefore, the hydroxyl groups of the top/bottom rim of  $\beta$ -CD play a significant role in binding the MB.

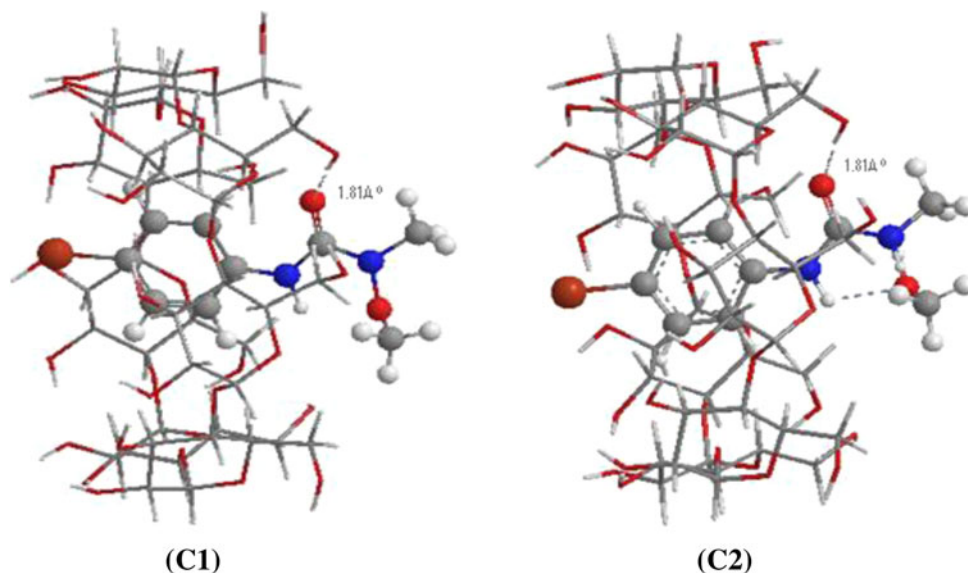
In order to further understand molecular recognition between the guest and the host we adopted ONIOM2 methods (HF/6-31G\*:PM3 and B3LYP/6-31G\*:PM3). The geometries of both complexes obtained by PM3 calculations were optimized at two different levels of theory, (RHF/6-31G\*:RPM3) and (RB3LYP/6-31G\*:RPM3) are given in Fig. 5.

In Table 3, we reported and compared the energetic values computed with ONIOM 2 method to those obtained from PM3 calculations. We found that the ONIOM

calculations confirm PM3 results. In fact both ONIOM (RHF/6-31G\*:RPM3), ONIOM (RHF/3-21G\*:RPM3), ONIOM (RB3LYP/6-31G\*:RPM3) and ONIOM (RB3LYP/3-21G\*:RPM3) predicted B orientation to be more favorable than A orientation by respectively −6.27, −6.24, −6.28 and −6.30 kcal/mol. The relative energy difference of the optimized complexes has the same order of magnitude than that obtained by PM3 method.

The aromatic ring of the MB molecule is totally inserted in the hydrophobic cavity of the most favorable structure (B orientation) positioned at the secondary rim and aliphatic ring closer to the primary one; and one

**Fig. 5** Geometrical structures of MB/ $\beta$ -CD complex of B orientation optimized at ONIOM2 by (RB3LYP/6-31G\*:RPM3) (C1) and (RHF/6-31G\*:RPM3) (C2)



**Table 3**  $E^{\text{ONIOM}}$ ,  $E_{\text{binding}}$  and relative energy difference  $\Delta E$  (Kcal/mol), and intermolecular hydrogen bonds distance ( $\text{\AA}$ )

Computational methods	A orientation	B orientation	$\Delta E$
$E$ (PM3)	-1,474.38	-1,475.40	-1.02
d (O12...H128)		1.821	
$E^{\text{ONIOM}}$ (RB3LYP/6-31G*:RPM3)	-1,997,571.86	-1,997,578.14	-6.28
d (O12...H128)		1.81	
$E^{\text{ONIOM}}$ (RB3LYP/3-21G*:RPM3)	-1,997,571.32	-1,997,577.62	-6.30
d(O12...H128)		1.81	
$E^{\text{ONIOM}}$ (RHF/6-31G*:RPM3)	-1,994,057.75	-1,994,064.02	-6.27
d(O12...H128)		1.81	
$E^{\text{ONIOM}}$ (RHF/3-21G*:RPM3)	-1,991,464.40	-1,991,458.16	-6.24
d(O12...H128)		1.81	

$E$  is the total optimized energy for the PM3 method

$E^{\text{ONIOM}}$  is the total ONIOM optimized energy based on the PM3-optimized complexes,  $E^{\text{ONIOM}} = E(\text{high, model}) + E(\text{low, real}) - E(\text{low, model})$

$\Delta E$  is relative energy difference,  $\Delta E = E(\text{B orientation}) - E(\text{A orientation})$

intermolecular H-bond of B orientation is formed between O (12) atom of CO group of MB and one primary OH of  $\beta$ -CD is shown in Fig. 5. These remarks are the same for the energy minimized PM3 structure illustrated in Fig. 4.1.a. The calculated ONIOM2 optimized O–H distance is 1.810  $\text{\AA}$  smaller than that of the PM3.

In Table 4, we report the bond distances, bond angles and the most interesting dihedral angles MB molecule before and after complexation as calculated by PM3, HF 6-31G\*, B3LYP6-31G\* and ONIOM2 methods for the most stable structures in B orientation. It is evident that in  $\beta$ -CD, the geometry of MB is completely altered. The alteration is significant in dihedral angles, which, indicates that MB must adapt a specific conformation to form a more stable inclusion complex. The intermolecular

hydrogen bonds also play pivotal role for the conformational exchange. The calculation dihedral angle (12-9-8-2) was changed to 19.3417°, -2.57702° and -4.6941° for the B orientation based on PM3, ONIOM (RHF/6-31G\*:RPM3, and ONIOM (RB3LYP/6-31G\*:RPM3)) methods, respectively.

#### Hydrogen bonding and population analysis

In the NBO analysis of X–H...Y hydrogen bonded systems, the interaction between the LP(Y) lone pair of the proton acceptor and  $\sigma^* \times (X-H)$  anti-bond of proton donor is characterized by a significant  $E^{(2)}$  stabilization energy. The latter values are given in Table 5 in the case of the B orientation.



**Table 4** Geometrical parameters of MB before and after inclusion in  $\beta$ -CD, bond distances (Å), angle (°) and dihedral angles (°) calculated by PM3 and ONIOM2 methods

	PM3/RHF6-31G*/ B3LYP6-31G* Free MB	B orientation PM3/ RHF6-1G*/B3LYP6-31G*	B orientation (RHF/6-31G*:RPM3)/ (RB3LYP/6-31G*:RPM3)
Bond lengths (Å)			
O13–C14	1.3906/1.42996/1.4300	1.40197/1.41063/1.41061	1.4720/1.4432
O13–N10	1.51665/1.3600/1.3600	1.49095/1.33272/1.33267	1.4400/1.4700
N10–C11	1.46732/1.47004/1.4700	1.47377/1.46139/1.46145	1.4500/1.4600
N10–C9	1.4194/1.31995/1.3200	1.44401/1.38060/1.38060	1.3723/1.3910
C9–N8	1.41818/1.32004/1.3200	1.41782/1.38002/1.38003	1.3521/1.3710
N8–C2	1.43049 1.2200/1.3200	1.43952/1.42734/1.42734	1.4121/1.4160
C9–O12	1.23302/1.31995/1.3200	1.23519/1.22923/1.22929	1.2332/1.2265
O5–Br7	1.86786/1.90994/1.2200	1.86837/1.88741/1.88742	1.8530/1.8400
Bond angles (°)			
C14–O13–N10	115.361/109.469/109.47	114.763/112.82/112.832	112.718/110.31
O13–N10–C11	122.848/119.999/120.00	114.722/119.48/119.478	115.180/113.981
O13–N10–C9	114.81/120.001/120.00	114.756/121.916/121.921	121.781/114.651
C11–N10–C9	122.342/120.000/120.00	119.028/118.578/118.577	115.600/121.502
N10–C9–N8	120.102/120.000/120.00	118.963/118.371/118.371	124.431/114.852
O12–C9–N8	122.492/119.999/120.00	121.593/121.196/121.195	128.044/128.090
C9–N8–C2	124.033/120.000/120.00	122.769/129.547/129.546	122.230/124.012
Dihedral angle (°)			
C14–O13–N10–C11	0/0/0	54.6071/78.0844/78.088	90.2421/81.70
C14–O13–N10–C9	180/180/180	–88.5737/–100.059/–100.057	–121.4510/–122.02
C11–N10–C9–N8	180/180/180	–167.44/173.217/173.22	153.8312/153.4912
O13–N10–C9–N8	0/0/0	–25.9446/–8.62352/–8.61872	8.1021/10.0230
O12–C9–N8–C2	0/0/0	19.3417/8.11855/8.12536	–4.6941/–2.5702

**Table 5** B3LYP method calculated main  $E^{(2)}$  hydrogen bonds interactions energies of the B orientation

Donor NBO (i)	Acceptor NBO (j)	$E^{(2)}$ kcal/mol	
		6-31G*	3-21G*
LP (O 136)	$\bar{b} \times (\text{H119–O173})$	3.60	3.20
LP (O 46)	$\bar{b} \times (\text{C151–H166})$	0.85	0.82
LP (O 169)	$\bar{b} \times (\text{C25–H91})$	0.60	0.60
LP (O 60)	$\bar{b} \times (\text{C159–H171})$	1.62	1.64

Indeed, as it can be seen significant interaction energies are obtained for the expected hydrogen bonds, especially the O173–H119...O136 one. These hydrogen bonds are also highlighted by the NBO populations of the proton acceptors; the O136 lone pair bears an electronic charge equal to 1.879 (instead of 2) and LP (O60) a charge of 1.904, indicating the expected electron transfers.

As it was expected the interaction energies of the C151–H166...O46 and C25–H91...O169 hydrogen bonds are small, respectively 0.6 and 0.85 kcal/mol; these values are

typical of weak hydrogen bonds for which energies vary between 0.5 and 2 kcal/mol [26].

## Conclusion

In general, the present theoretical investigation provides better picture and gives more insights of the intermolecular interactions on the inclusion complex MB/ $\beta$ -CD. The obtained results show that the mainly driving forces in the process complex are the hydrophobic forces and the bonding hydrogen. Though the MM+ method makes it possible to reach an acceptable minimum it proved very limiting for the estimate of the hydrogen bonds. Among the used methods, ONIOM2 was shown very effective to evaluate this type of interaction. Moreover, NBO calculations proved also that are a very useful means to quantify the interaction energies of the hydrogen bonds. In addition, the statistical thermodynamic calculations suggest that the formation of the inclusion complex is an enthalpy-driven process.

**Acknowledgment** This study was supported by the Algerian minister of higher education and scientific research through project PNR 8/u24/4814

## References

1. Del Valle, E.D.M.: Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochem.* **39**, 1033–1046 (2004)
2. Lyng, S.M.O., Passos, M., Fontana, J.D.: Bixin and  $\alpha$ -cyclodextrin inclusion complex and stability tests. *Process Biochem.* **40**, 865–872 (2005)
3. Breslow, R., Dong, S.D.: Biomimetic reactions catalyzed by cyclodextrins and their derivatives. *Chem. Rev.* **98**, 1997–2012 (1998)
4. Dodziuk, H.: (2006) Cyclodextrins and their complexes: chemistry, analytical methods, applications pp. 459–466. Wiley-VCH Verlag GmBH & Co. KgaA, Weinheim
5. Zhang, Q.F., Jiang, Z.T., Guoand, Y.X., Li, R.: Complexation study of brilliant cresyl blue with  $\beta$ -cyclodextrin and its derivatives by UV-vis and fluorospectrometry. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **9**, 65–70 (2008)
6. Bonnemoy, F., Lavédrine, B., Boulkamh, A.: Influence of UV irradiation on the toxicity of phenylurea herbicides using Microtox<sup>®</sup> test. *Chemosphere* **54**, 1183–1187 (2006)
7. Smith, V.J., Rougier, N.M., de Rossi, R.H., Caira, M.R., Bujan, E.I., Fernandez, M.A., Bourne, S.A.: Investigation of the inclusion of the herbicide metobromuron in native cyclodextrins by powder X-ray diffraction and isothermal titration calorimetry. *Carbohydr. Res.* **344**, 2388–2393 (2009)
8. Ding, H.-Y., Chao, J.-B., Zhang, G.-M., Shuang, S.-M., Pan, J.-H.: Preparation and spectral investigation on inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrin with rutin. *Spectrochim. Acta A* **59**, 3421–3429 (2003)
9. 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  $\alpha$ -cyclodextrin with methyl mercury chloride. *Chem. Phys. Lett.* **319**, 569–575 (2000)
10. Avakyan, V.G., Nazarov, V.B., Alfimov, M.V., Bagatur 'yants, A.A., Voronezhcheva, N.I.: The role of intra- and intermolecular hydrogen bonds in the formation of  $\beta$ -cyclodextrin head-to-head and head-to-tail dimers. The results of ab initio and semi empirical quantum-chemical calculations. *Russ. Chem. Bull.* **50**, 206–216 (2001)
11. Halgren, T.A.: MMFF VII. Characterization of MMFF94, MMFF94s, and other widely available force fields for conformational energies and for intermolecular-interaction energies and geometries. *J. Comp. Chem.* **20**, 730–748 (1999)
12. Stewart, J.J.P.: Optimization of parameters for semi empirical methods II. *Appl. J. Comp. Chem.* **209**, 221–264 (1989)
13. Dapprich, S., Komaromi, I., Byun, K.S., Morokuma, K., Frisch, M.J.: A new ONIOM implementation in Gaussian 98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **461–462**, 1–21 (1999)
14. Liu, L., Guo, Q.-X.: Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **50**, 95–103 (2004)
15. Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc, Gainesville, (2002)
16. Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Montgomery Jr., J.A., Vreven, T., Kudin, K.N., Burant, J.C., Millam, J.M., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G, Rega, N., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J.E., Hratchian, H.P., Cross, J.B., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Ayala, P.Y., Morokuma, K., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Raghavachari, V.G.K., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cui, Q., Baboul, A.G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B.B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R.L., Fox, D.J., Keith, T., Al-Laham, M.A., Peng, C.Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P.M.W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M.W., Gonzalez, C., Pople, J.A.: Gaussian 03, Revision B.01. Gaussian, Inc., Pittsburgh, (2004)
17. Version 6.0, Cambridge software
18. Leila, Nouar, Sakina, Haiahem, Bouhadiba, Abdelazize, Fatiha, Madi, Leila, Lagrate: Molecular modeling investigation of par-nitrobenzoic acid interaction in  $\beta$ -cyclodextrin. *J. Mol. Liq.* **160**, 1–7 (2011)
19. Leila, Nouar, Sakina, Haiahem, Bouhadiba, Abdelaziz, Madi, Fatiha: Theoretical study of inclusion complexation of 3-amino-5-nitrobenzothiazole with  $\beta$ -cyclodextrin. *J. Mol. Liq.* **160**, 8–13 (2011)
20. Lelia, N., Sakina, H., Bouhadiba, A., Madi, F.: Theoretical study of the inclusion processes of the phenylurea herbicide metobromuron in  $\beta$ -cyclodextrin. *J. Biol. Sci.* (2011). doi:10.3923/jbs.2011.1.9
21. Subashchandrabose, S., Krishnan, A.R., Saleem, H., Parameswari, R., Sundaraganesan, N., Thanikachalam, V., Manikandan, G.: Vibrational spectroscopic study and NBO analysis on bis (4-amino-5-mercapto-1, 2, 4-triazol-3-yl) methane using DFT method. *Spectrochim. Acta A* **77**, 877–884 (2010)
22. Morpurgo, S., Bossa, M., Moepurgo, J.: Critical test of PM3-calculated proton transfer activation energies: a comparison with ab initio and AM1 calculations. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **429**, 71–80 (1998)
23. Yan, Chunli, Xiu, Zhilong, Xiaohui, Li, Teng, Hu, Hao, Ce: Theoretical study for quercetin/ $\beta$ -cyclodextrin complexes: quantum chemical calculations based on the PM3 and ONIOM2 method. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **58**, 337–344 (2007)
24. Karelson, M., Lobanov, V.S., Katritzky, R.: Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *Chem. Rev.* **96**, 1027–1044 (1996)
25. Holdgate, G.A., Ward, W.H.J.: Measurements of binding thermodynamics in drug discovery. *Drug Discov. Today* **10**, 1543–1550 (2005)
26. Uccello-Barretta, G., Balzano, F., Sicoli, G., Paolino, D., Guccione, S.: Combining NMR and molecular modelling in a drug delivery context: investigation of the multi-mode inclusion of a new NPY-5 antagonist bromobenzenesulfonamide into  $\beta$ -cyclodextrin. *Bioorg. Med. Chem.* **12**, 447–458 (2004)

# Chapitre V

Complexe d'inclusion hôte-invité entre  
la  $\beta$ -cyclodextrine et le  
paeonol: Une approche théorique.

### Chapitre V : Complexe d'inclusion hôte-invité entre la $\beta$ -cyclodextrine et le paeonol: Une approche théorique.

#### 1. Introduction :

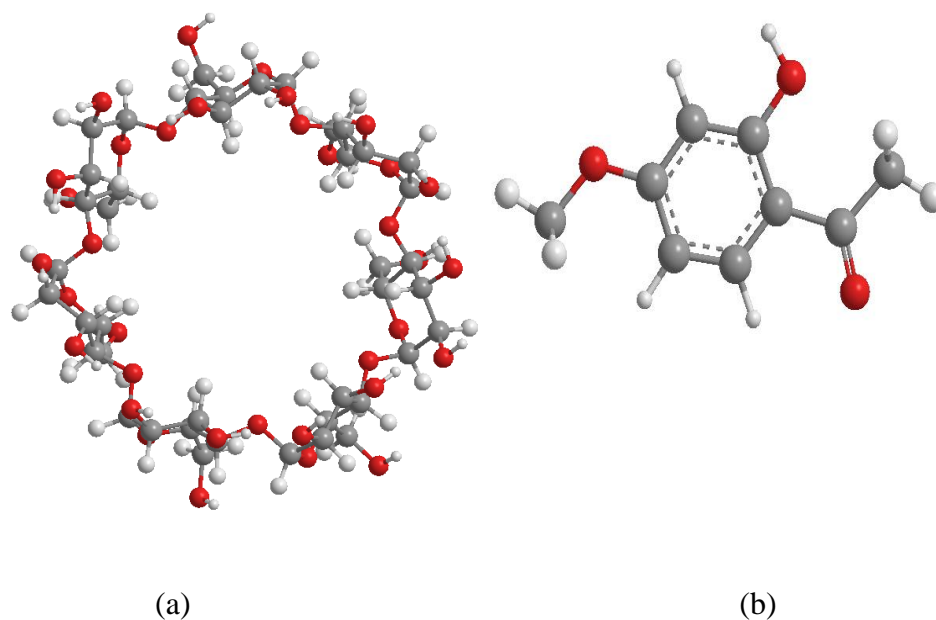
Le Paeonol est hydrophobe et à une faible solubilité aqueuse, cela peut limiter sa gamme d'applications. Tsai et al. [1] ont synthétisé et caractérisé le complexe d'inclusion entre le PAE et la  $\beta$ -CD dans lequel le PAE pénètre dans la  $\beta$ -CD sous l'influence de la liaison intermoléculaire d'hydrogène entre le PAE et la  $\beta$ -CD. Suite au travail de Tsai et al. La présente étude examine l'inclusion détaillée de la complexation du PAE et la  $\beta$ -CD à l'aide des méthodes : semi-empirique PM3, la théorie de densité fonctionnelle (DFT), Hartree- Fock (HF) et hybrides (ONIOM2).

À l'heure actuelle, il existe un grand nombre des méthodes théoriques utilisées en modélisation moléculaire pour des systèmes supramoléculaires tels que les complexes des CD ou de leurs dérivés avec des molécules invitées. Parmi ces méthodes théoriques, la mécanique moléculaire (MM), la dynamique moléculaire (MD), les méthodes semi-empiriques (AM1 tels que, PM3, entre autres) et la méthode hybride (ONIOM) qui ont été largement utilisées dans des systèmes relativement de grande taille et de nombreux atomes de CD et de leurs dérivés. Parmi ces méthodes fréquemment utilisées, la méthode hybride ONIOM, développée par Morokuma et al a capturé de nombreux chercheurs car peut traiter différentes parties d'un système simultanément avec une bonne précision et un coût de calcul inférieur par rapport à ab- initio et DFT.

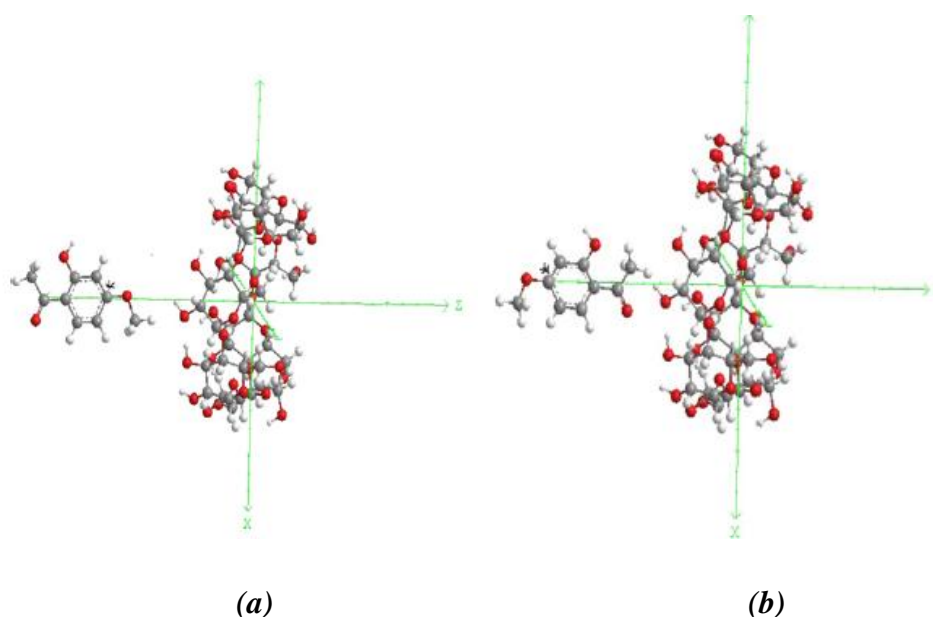
Dans la première partie, nous décrivons d'abord la formation des complexes Hôte-invité entre la  $\beta$ -CD et le PAE, à l'aide de la méthode semi-empirique PM3 pour localiser le minimum d'énergie des structures, qui sont utilisées en tant que structures de départ pour les optimisations ultérieures. Après cela, les structures sont soumises à des calculs de niveau supérieur, comme les méthodes HF, DFT et ONIOM2 pour trouver la géométrie idéale et donner un meilleur aperçu du processus de la complexation du PAE avec la  $\beta$ -CD. En outre, l'analyse NBO est utilisée pour quantifier les interactions donneur-accepteur entre l'hôte et l'invité.

### 2. Méthodologie de calcul

Tous les calculs ont été effectués en utilisant gaussian 03W version 6.0. Les structures initiales de la  $\beta$ -CD et du Paeonol (Figure V.1(a)) sont construites avec CS Chem3D Ultra (version 10, logiciel Cambridge) de la structure cristalline et étaient parfaitement optimisées respectivement par la méthode PM3 (Parametric Model 3), (Figure V.1(a)) et DFT avec Becke3-Lee-Yang-Parr (B3LYP) au niveau 6-31G\*(Figure V.1(b)), sans aucune contrainte de symétrie. Les effets de solvant ont été étudiés à l'aide du modèle PCM pour l'eau ( $\epsilon = 78,39$ ) en tant que solvant avec la méthode PM3. Le modèle de l'inclusion est représenté sur la Figure V.2.



**Figure V.1** : Les structures géométriques de la  $\beta$ -CD (a) et du Paeonol (b) Optimisées respectivement par PM3 et DFT (B3LYP/6-31G\*).



**Figure V.2:** Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion. (a) le modèle 1 et (b) le modèle 2.

Les atomes d'oxygène glycosidiques de la  $\beta$ -CD ont été placés sur le plan XY; leur centre a été défini comme l'origine du système de coordonnées. La molécule invitée est placée sur l'axe Z a été autorisée à s'approcher à l'une des deux ouvertures de la cavité de la  $\beta$ -CD à une distance de  $-9 \text{ \AA}$  qui sépare le plan équatorial de la  $\beta$ -CD et l'atome de carbone C6 du PAE (Fig. IV.2). L'inclusion a ensuite été réalisée le long de l'axe Z à  $-9 \text{ \AA}$  avec un pas de  $1 \text{ \AA}$ . Chaque complexe dérivé a été entièrement optimisé sans aucune restriction en utilisant la méthode semi empirique PM3.

Afin de trouver une structure du complexe encore plus stable, on a fait un balayage de l'angle  $\Theta$  à la molécule invitée dans les complexes les plus stables, tournant autour de l'axe Z avec un pas de  $20^\circ$  à partir de  $0^\circ$  à  $360^\circ$ .

L'énergie de Complexation des complexes formés est calculée pour la structure d'énergie minimale selon l'équation (1).

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{PAE libre}} + E_{\beta\text{-CD libre}}) \quad (1)$$

## Résultats et Discussion

---

Où  $E_{\text{complexe}}$ ,  $E_{\text{PAE libre}}$  et  $E_{\beta\text{-CD libre}}$  représentant l'énergie HF (heats of formation) du complexe, du PAE libre et de la  $\beta$ -CD libre, respectivement. La grandeur du changement d'énergie serait un signe de la force d'entraînement pour la complexation. Plus l'énergie de complexation est négative, plus le complexe d'inclusion est thermodynamiquement favorable.

L'énergie de déformation de chaque composant, hôte et invité tout au long de la formation du complexe a été définie comme étant la différence de l'énergie du composant totalement optimisé par rapport à l'énergie dans le complexe (Eq. 2).

$$\text{DEF}(\text{composant}) = E(\text{composant})_{\text{SP}}^{\text{opt}} - E(\text{composant})^{\text{opt}} \quad (2)$$

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

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

Comme les calculs aux niveaux ab initio et DFT sont prohibitifs dans le traitement de tels larges systèmes surtout avec les moyens de calculs modestes disponibles, on s'est contenté de procéder à des calculs énergétiques "single point" pour la structure optimisée par PM3. Nous avons utilisé la méthode Hartree-Fock (HF) et la théorie DFT avec la fonctionnelle hybride la plus employée actuellement B3LYP qui sont implémentées dans le logiciel Gaussian 03. Nous avons choisi dans ces calculs la base à valences 6-31G\* (RHF/6-31G\*, RB3LYP/6-31G\*).

Grâce à la nouvelle approche hybride ONIOM développée dans le Troisième chapitre et qui présente l'avantage de diminuer le temps de calcul, on a pu étudier les complexes PAE/ $\beta$  - Cyclodextrine à un niveau de théorie plus élevé. Les complexes PAE / $\beta$ -CD générés après optimisation avec la méthode PM3 ont été divisés en deux niveaux, le haut niveau de calcul RHF/6-31G\*, et RB3LYP/6-31G\* est réalisé sur le PAE et le niveau bas de théorie ( $\beta$ -CD) est traité avec la méthode semi empirique PM3. L'énergie ONIOM totale est donnée par :

## Résultats et Discussion

---

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

Où  $E(\text{High}; \text{model})$  est l'énergie de la couche interne (MB) au niveau de théorie élevé,  $E(\text{low}, \text{real})$  est l'énergie du système réel au niveau bas de théorie (le complexe) et  $E(\text{low}, \text{model})$  est l'énergie du système "modèle" MB au bas niveau de théorie, la  $\beta$ -CD représente la couche externe.

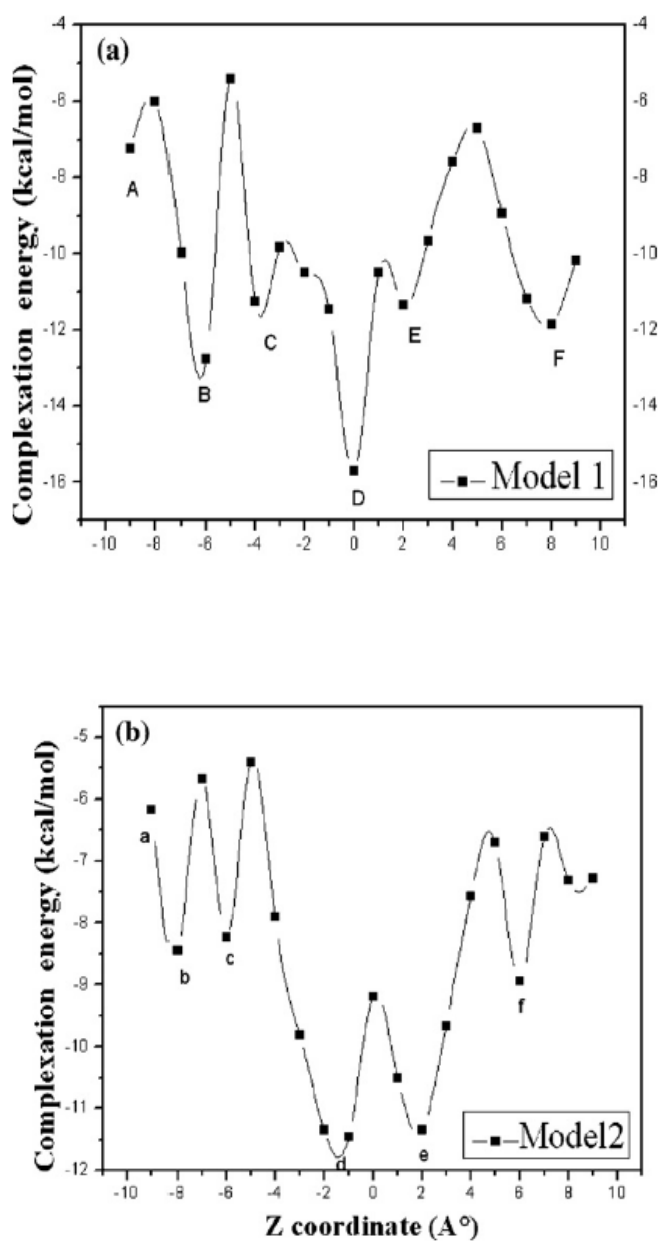
Enfin, le transfert de charge entre l'hôte et l'invité a été étudié à l'aide de l'analyse (NBO). dans l'approche NBO, la quantification de l'énergie de la liaison d'hydrogène intermoléculaire de type Y...HX se fait par l'évaluation de l'énergie de perturbation de stabilisation  $E^{(2)}$  entre le doublet libre LP (Y) du donneur de protons et l'orbitale anti liante  $\sigma^*$  (X-H) de l'accepteur de protons.

### 3. Résultats et discussions

#### 3.1. Le processus de passage :

Dans cette étude, nous avons considéré seulement les complexes d'inclusion de stœchiométrie 1: 1 formés entre une molécule de la  $\beta$ -CD et une molécule du Paeonol. Les énergies calculées sont tracées en fonction de la distance entre le centre de la  $\beta$ -CD et l'atome  $C_6$  de la molécule invitée (PAE).





**Figure V.3 :** Energies de stabilité de la complexation par inclusion de PAE en  $\beta$ -CD à différentes positions (Z) des modèles: (a) le modèle 1, (b) le modèle 2. Les points A, B, C, D, E, F représentent  $Z_A = -9 \text{ \AA}^\circ$ ,  $Z_B = -6 \text{ \AA}^\circ$ ,  $Z_C = -4 \text{ \AA}^\circ$ ,  $Z_D = 0 \text{ \AA}^\circ$ ,  $Z_E = 2 \text{ \AA}^\circ$ ,  $Z_F = 8 \text{ \AA}^\circ$ , respectivement. Points a, b, c, d, e, f représentent  $Z_a = -9 \text{ \AA}^\circ$ ,  $Z_b = -8 \text{ \AA}^\circ$ ,  $Z_c = -6 \text{ \AA}^\circ$ ,  $Z_d = -1 \text{ \AA}^\circ$ ,  $Z_e = 2 \text{ \AA}^\circ$ ,  $Z_f = 6 \text{ \AA}^\circ$ , respectivement.

## Résultats et Discussion

Toutes les structures optimisées obtenues par le balayage de l'angle  $\theta$ , de  $0^\circ$  à  $20^\circ$  jusqu'à  $360^\circ$  et la coordonnée Z, à partir de  $-9$  à  $+9$  Å à un pas de  $1$  Å, ont été utilisées pour trouver l'approche la plus favorable du PAE /  $\beta$ -CD. Deux  $\Delta E$  minima sont trouvés à  $Z_D = 0$  Å,  $\theta = 80^\circ$  et  $Z_d = -1$  Å,  $\theta = 300^\circ$  pour le modèle 1 (PAE entrant dans la cavité de la  $\beta$ -CD de son côté large par OCH3 groupe) et le modèle 2 (PAE entrant dans la cavité de la  $\beta$ -CD de son côté large par COCH3 groupe). Les changements d'énergie du PAE /  $\beta$ -CD modèle 1 et PAE/ $\beta$ - CD modèle 2 dans le processus de passage sont indiqués sur la *Figure V.3* (a, b). Comme le montre la *Figure V.3a* pour le modèle 1, l'énergie diminue de  $-7,24$  kcal / mol à partir du point de départ A ( $Z_A = -9$  Å.  $Z_A$  est la coordonnée Z du point A) au point B ( $Z_B = 6$  Å;  $\Delta E = -12,77$  kcal / mol) et C ( $Z_C = -4$  Å  $\Delta E = -11,25$  kcal / mol). Ensuite, l'énergie augmente fortement, et diminue rapidement jusqu'au point D ( $Z_D = 0$  Å,  $\Delta E = -15,70$  kcal / mol). Enfin, l'énergie augmente lentement, et descend au point F ( $Z_F = 8$  Å,  $\Delta E = -11,86$  kcal / mol). Dans le modèle 2 (*Figure V.3b*), la courbe d'énergie est peu similaire à la trajectoire entrant dans le modèle 1. Les points a, b, c, d, e, f apparaissent ( $Z_a = -9$  Å,  $\Delta E = -12,77$  kcal / mol), ( $Z_b = -8$  Å,  $\Delta E = 8,45$  kcal / mol), ( $Z_c = -6$  Å,  $\Delta E = 8,22$  kcal / mol), ( $Z_d = -1$  Å,  $\Delta E = -11,46$  kcal / mol), ( $Z_e = 2$  Å  $\Delta E = -11,34$  kcal / mol), ( $Z_f = 6$  Å,  $\Delta E = -8,94$  kcal / mol), respectivement.

### 3.2. L'énergie de complexation du complexe PAE/ $\beta$ -CD :

Les énergies, HOMO, LUMO, les paramètres thermodynamiques, (enthalpie, entropie et l'énergie libre) et le moment dipolaire (D) des complexes d'inclusion Hôte et invité pour les structures les plus stables sont résumées dans *Tableau V.1*. Les résultats calculés par la méthode semi empirique PM3 dans le vide montrent que l'énergie du complexe est toujours inférieure à l'énergie de la somme de l'hôte et l'invité isolé et l'énergie de complexation du modèle 1 est  $4,51$  kcal / mol inférieure à celle du modèle 2, cela montre que le modèle 1 est plus stable que le modèle 2. Lorsque l'effet de solvant est pris en compte, la différence d'énergie du calcul PM3 dans l'eau est  $2,7$  kcal / mol. Bien que la différence d'énergie dans la solution devient un peu plus petite par rapport aux résultats calculés dans le vide, elle confirme en outre que le modèle 1 est beaucoup plus stable que le modèle 2.

## Résultats et Discussion

Le même résultat est également obtenu avec le calcul B3LYP/6-31G\* et HF/6-31G \* single point (*Tableau V.2*). La différence d'énergie dans le vide et dans l'eau sont respectivement égales à - 5,99 et- 3,79 kcal / mol pour B3LYP/6-31G \*, - 8.85 et- 5,77 kcal / mol pour HF/6-31G \*.

**Tableau V.1:** Grandeurs énergétiques, et gap HOMO-LUMO selon la méthode PM3 pour les deux modèles 1 et 2 du complexe d'inclusion PAE / $\beta$ -CD.

	PAE	$\beta$ -CD	Modèle 1	Modèle 2
PM3	Vide			
E (kcal/mol)	-98.26	-1457.10	-1571.05	-1566.81
DE (kcal/mol)			-15.96	-11.45
DEF (PAE)			2.16	2.10
DEF ( $\beta$ -CD)			1.66	0.79
EHOMO (eV)	-9.18	-10.56	-9.61	-9.20
ELUMO (eV)	-0.89	1.09	-1.10	-1.19
EHOMO – ELUMO (eV)	-8.29	-11.65	-8.50	-8.01
$\mu$ (Debye)	3.18	7.34	5.55	10.83
H (kcal/mol)	18.70	-667.31	-661.82	-657.82
$\Delta H_a$ (kcal/mol)			-13.21	-9.21
G (kcal/mol)	-11.54	-784.46	-797.96	-796.54
$\Delta G_a$ (kcal/mol)			-1.96	-0.54
$\Delta S_b$ (cal/mol K)			-50.90	-32.72
	Solvant			
E (kcal/mol)	-102.97	-1480.67	-1597.18	-1595.48
$\Delta E$ (kcal/mol)			-13.54	-11.84
EHOMO (eV)	-11.88	-10.63	-10.56	-10.63
ELUMO (eV)	-3.92	18.37	-2.17	-1.85
EHOMO - ELUMO (eV)	-7.96	7.74	-8.39	-8.78
$\mu$ (Debye)	4.45	8.65	6.52	13.49

## Résultats et Discussion

**Tableau V.2 :** Energies "Single point" évaluées aux niveaux B3LYP et HF pour les deux modèles 1 et 2 du complexe d'inclusion PAE / $\beta$ -CD dans le vide et dans le solvant.

	<u>PAE</u>	<u><math>\beta</math>-CD</u>	<u>Modèle 1</u>	<u>Modèle 2</u>
Vide				
B3LYP/6-31G*				
E (kcal/mol)	-360 623.19	-26 811 832.20	-27 172 507.57	-27 172 501.58
$\Delta E$ (kcal/mol)			-52.18	-46.19
RHF/6_31G*				
E (kcal/mol)	-358 292.53	-2 666 495.63	-3 024 748.09	-3 024 788.16
$\Delta E$ (kcal/mol)			-40.07	-31.22
Solvant				
B3LYP/6-31G*				
E (kcal/mol)	-360 633.14	-26 811 850.01	-27 172 425.15	-27172428.94
$\Delta E$ (kcal/mol)			-58.00	-54.21
RHF/6-31G*				
E (kcal/mol)	-358 300.01	-2 666 499.21	-3 024 760.10	-3024765.77
$\Delta E$ (kcal/mol)			-39.22	-33.45

### 3.2.1. Les paramètre HOMO et LUMO :

L'écart ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ) est une échelle importante de la stabilité et les produits chimiques à grande ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ) valeurs ont tendance à avoir une plus grande stabilité. Donc, nous avons étudié la structure électronique de ces complexes en utilisant la méthode PM3. Les énergies HOMO et LUMO de l'invité, de l'Hôte et leurs complexes d'inclusion dans le vide et dans l'eau sont indiquées dans le tableau 1. L'écart ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ) pour le modèle 1 était plus négative, qui préconisent que ce complexe est plus stable dans le vide et dans l'eau que le modèle 2. Ce résultat est en bon accord avec l'énergie de complexation. D'autre part, les résultats de l'énergie de déformation dans le *Tableau V.1* montrent que la molécule du PAE dans le modèle 1 nécessite un peu plus l'énergie pour l'adaptation de sa conformation à l'intérieur de la cavité de la  $\beta$ -CD que celle du modèle 2. Les valeurs correspondantes sont, respectivement, 2,16 et 2,10 kcal / mol. Cela peut être du par le fait que la flexibilité de la structure de l'hôte est l'une des exigences structurelles importantes pour la  $\beta$ -CD lors de la complexation.

### 3.2.2. Changements dipolaires :

Tous les complexes d'inclusion dans le vide et dans l'eau ont des valeurs des moments dipolaires supérieurs à ceux de la molécule invitée isolée, où par rapport à la  $\beta$ -CD, les valeurs étaient faibles ou élevés. Ceci indique que la polarité de la  $\beta$ -CD a changé après la pénétration de l'invité dans la cavité de la  $\beta$ -CD. A partir de ces résultats, on peut conclure que les valeurs du moment dipolaire montrent une forte corrélation du comportement des molécules après la complexation.

### 3.3. Structure géométrique :

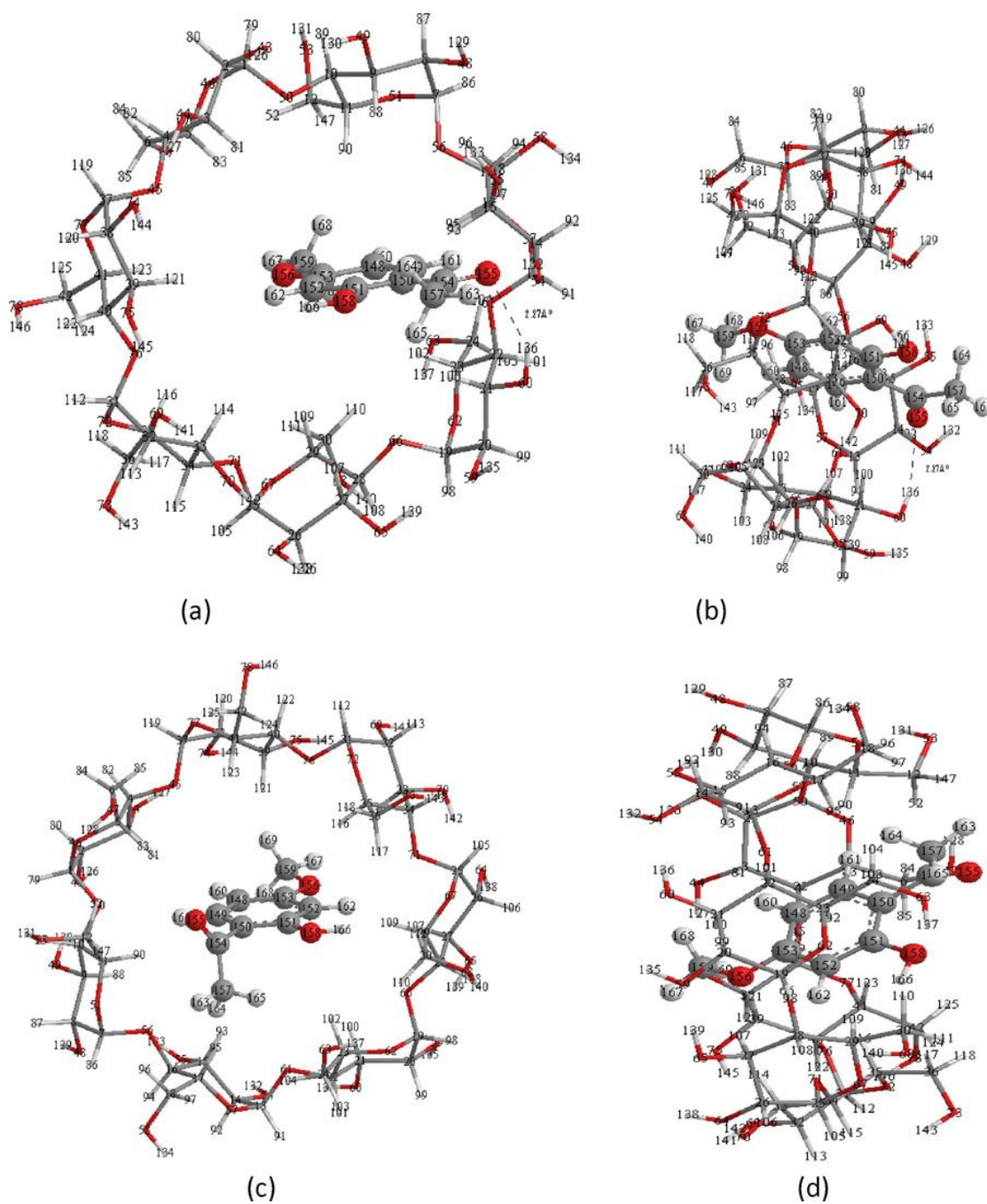
Sur la base de la méthode PM3, il a été constaté qu'il y a une liaison hydrogène intermoléculaire entre l'atome d'oxygène O (155) du groupe méthoxy OCH<sub>3</sub> du PAE et un atome d'hydrogène H (132) du groupe hydroxyle primaire de la  $\beta$ -CD avec une distance  $d_{\text{H-O}}$  de 2,27 Å. La longueur de la liaison est inférieure à 3,0 Å cela est en accord avec les données rapportées [42]. Le modèle 2 ne semble pas être stabilisé par une aucune interaction.

## Résultats et Discussion

---

Le même résultat est également obtenu avec les calculs B3LYP/6-31G\* et HF/6-31G\* en utilisant le single point. Les structures, optimisée par PM3 des modèles 1 et 2 dans le vide sont présentés sur la *Figure V.4*. D'après la *Figure V.4* on peut également constater que la molécule PAE est totalement insérée dans la cavité hydrophobe de la  $\beta$ -CD dans le modèle 1. Dans le *Tableau V.3*, nous présentons l'angle de liaison et quelques angles dièdres caractéristiques de la molécule invitée avant et après complexation, obtenue avec les méthodes PM3, B3LYP/6-31G\* et HF/6-31G\*. Ces résultats indiquent que l'invité dans les modèles 1 et 2 a complètement changé sa première géométrie. Ce changement est clairement justifié par la différence entre les valeurs des angles dièdres de la molécule invitée avant et après la complexation. Ainsi, la molécule à l'étude se déforme et s'adapte à une conformation particulière à l'intérieur de la cavité de l'Hôte pour former un complexe d'inclusion plus stable.

## Résultats et Discussion



**Figure V.4 :** Structures géométriques obtenues par le calcul PM3 pour les complexes d'inclusion PAE/b-CD. (a) et (c) vue de face des hydroxyles secondaires de la cavité de la b-CD correspondant respectivement aux modèles 1 et 2, (b) et (d) vue du côté de la paroi de b-CD correspondant respectivement aux modèles 1 et 2. Les lignes en pointillées sont les liaisons d'hydrogène.

## Résultats et Discussion

### 4. L'analyse thermodynamique du processus de complexation de la $\beta$ -CD avec PAE

Les calculs thermodynamique statistiques ont été réalisés en utilisant une analyse de fréquence harmonique par la méthode PM3 pour les structures les plus stables, les qualifiant comme vrai minima sur la surface d'énergie potentielle. Les analyses de fréquences ont ensuite été utilisées pour l'évaluation des paramètres thermodynamiques, telles que les changements d'enthalpie ( $\Delta H^\circ$ ), l'entropie contribution ( $\Delta S^\circ$ ) et énergie libre de Gibbs ( $\Delta G^\circ$ ). Les paramètres thermodynamiques statistiques du processus de complexation du PAE avec la  $\beta$ -CD à 298,15 K et à 1 atm ont été résumés dans le *Tableau V.1*. D'après les résultats nous constatons que les réactions de complexation des complexes d'inclusion de PAE avec la  $\beta$ -CD sont exothermiques. La variation d'enthalpie pour le modèle 1 est plus négative que pour le modèle 2, cela signifie que l'inclusion est un processus favorable. La variation d'énergie libre de Gibbs ( $\Delta G$ ) pour le processus d'inclusion est -1,96 kcal / mol et -0,54 kcal / mol pour les modèles 1 et 2, respectivement. Les valeurs négatives de  $\Delta G$  suggèrent que la formation des complexes d'inclusion PAE/  $\beta$ -CD est un processus spontané.

**Tableau V.3** : Quelques paramètres géométriques de la molécule invitée dans la forme libre et complexée (modèle 1 et le modèle 2).  $\theta_1$ ,  $\theta_2$  et  $\theta_3$  sont définis respectivement par C4-C3-C7-C10, C3-C2-C1-H13 et C1-C6-O9-C12,

Espèce (°)	$\theta_1$ (ml°)	$\theta_2$ (°)	$\theta_3$ (°)	angle de liaison
	PM3/RHF/DFT	PM3/RHF/DFT	PM3/RHF/DFT	PM3/RHF/DFT
Libre	0.0/0.0/0.0	180.0/0.0/180.0	0.0/0.0/0.2	C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> -O <sub>8</sub> 118.6/119.1/120.1
Modèle 1	-68.6/0.0/0.0	179.0/-180.0/-180.0	-7.4/0.0/0.0	121.4/120.0/120.0
Modèle 2	-73.0/0.0/0.0	-179.0/-180.0/-180.0	8.5/0.0/0.0	121.8/120.0/120.0



### 5. Calculs ONIOM :

La méthode ONIOM [(B3LYP/6-31G \*: PM3) et (RHF/6-31G \*: PM3)] a été adoptée pour optimiser les géométries des complexes les plus stables obtenues par la méthode PM3. Dans cette approche notre complexe d'inclusion est réparti en deux régions distinctes. Comparée à la molécule invitée, la  $\beta$ -Cyclodextrine comprend un nombre important d'atomes, elle joue le rôle d'environnement dans le complexe d'inclusion, elle peut donc être traitée avec un calcul quantique QM de bas niveau telle que la méthode semi empirique PM3.

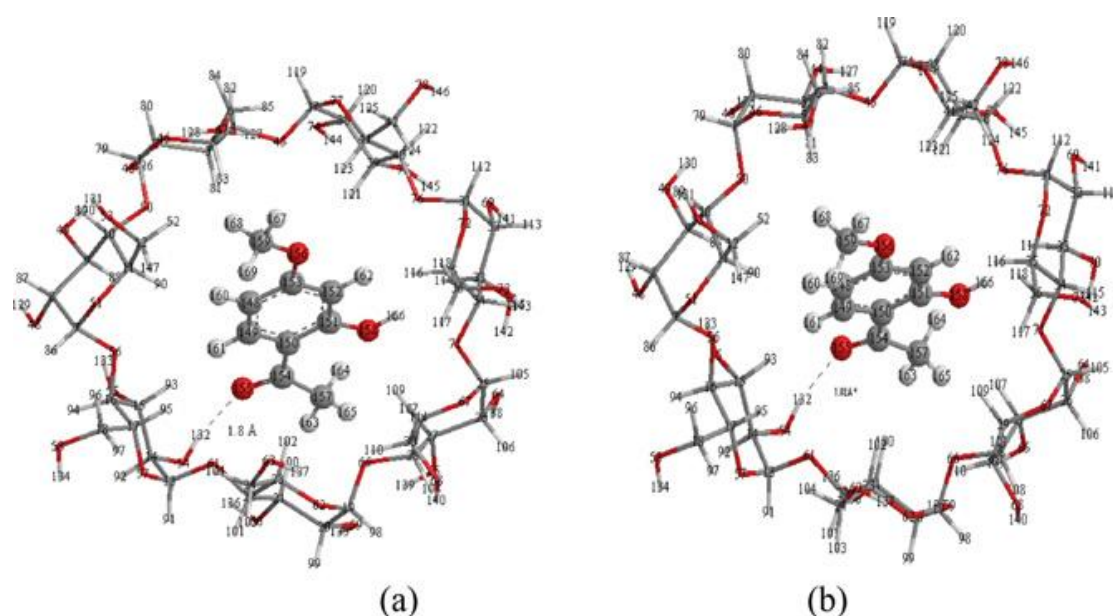
En revanche la partie de taille moins importante (PAE) sera l'objet d'un calcul de haut niveau de type Hartree-Fock (HF) ou avec la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

Dans le tableau. V. 4, les énergies totales optimisés ( $E_{\text{ONIOM}}$ ) du modèle 1 et le modèle 2 calculées par la méthode ONIOM [( \* B3LYP/6-31G: PM3) et (RHF/6-31G \*: PM3)] sont -361978,64, -361972,36, -359776,04 et -359769,77kcal/mol, respectivement. La différence d'énergie de la complexation des deux complexes avec la méthode ONIOM est supérieure à celle de la méthode PM3, les différences d'énergie ( $\Delta E$ ) pour les méthodes ONIOM [( \* B3LYP/6-31G: PM3), (RHF/6-31G \*: PM3)] et la méthode PM3 sont -6,28, -6,27 et -4,24 kcal / mol, respectivement. L'énergie du modèle 1 est plus négative que le modèle 2, c'est-à-dire l'interaction entre PAE et la  $\beta$ -CD dans le modèle 1 est plus forte que celle dans le modèle 2. La différence d'énergie relative des complexes optimisés est du même ordre de grandeur que celle obtenue par la méthode PM3 et selon la *Figure V.5*. La molécule du PAE est totalement insérée dans la cavité hydrophobe des structures les plus favorables dans le modèle 1, avec le groupe OCH<sub>3</sub> positionné face aux hydroxyles primaires et le groupe COCH<sub>3</sub> près des hydroxyles secondaires. Les structures du modèle 1 sont illustrées sur la *Figure V.5*.

## Résultats et Discussion

**Tableau V.4** : Energies calculées selon la méthode ONIOM2 pour les complexes PAE/ $\beta$  – CD dans les deux modèles.

Méthodes computationnel	Modèle 1	Modèle 2	$\Delta E$
E(PM3)	-1571.05	-1566.81	-4.24
d (O <sub>8</sub> -H <sub>132</sub> )	2.27		
EONIOM (RB3LYP/ 6-31G*:RPM3)	-361 978.64	-361 972.36	-6.28
d (O <sub>8</sub> -H <sub>132</sub> )	1.81		
EONIOM (RHF/ 6-31G*:RPM3)	-359 776.04	-359 769.77	-6.27
d (O <sub>8</sub> -H <sub>132</sub> )	1.82		



**Figure V.5**: Structures géométriques du complexe d'inclusion PAE /  $\beta$ -CD pour le modèle 1 calculée par la méthode ONIOM2 (RB3LYP/6-31G \*: RPM3) (a) et ONIOM2 RHF/6-31G \*: RPM3) (b)

### 6. Analyse NBO (*Natural Bond Orbital*)

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

Les résultats des énergies  $E^{(2)}$  obtenues au moyen des méthodes *ONIOM2* ainsi que les paramètres géométriques sont regroupés dans le *Tableau V.5*.

Nous remarquons que lorsque le PAE agit comme un donneur de proton, l'atome O<sub>155</sub> du PAE est impliqué. Le transfert se fait principalement à partir du LP de l'atome O<sub>155</sub> à l'orbitale anti-liante accepteur  $\sigma^*$  (O-H) de la CD. Lorsque la  $\beta$ -CD agit comme un donneur, le LP de l'atome O<sub>76</sub> de la liaison  $\sigma$  dans le groupe C-H est impliqué. Dans ce cas, le transfert se fait principalement à partir du LP de l'atome de O<sub>76</sub> à l'orbitale anti-liante  $\sigma^*$  (C-H) du PAE. Lorsque le PAE agit comme un donneur, la stabilisation de l'énergie du complexe d'inclusion est beaucoup plus grande que celle où la CD agit comme donneur.

Comme conclusion, nous pouvons affirmer que la liaison d'hydrogène intermoléculaire est un facteur important dans le processus de transfert de charge, et aussi la principale force motrice de la formation du complexe l'inclusion.

**Tableau V.** 5L' orbitale proton-accepteur, orbitale proton-donneur, énergies correspondantes  $E^{(2)}$ , distances et angles obtenus avec le calcul ONIOM2 (RB3LYP/6-31G\*: RPM3)/(RHF/6-31G\*: RPM3) pour le modèle 1.

PAE	$\beta$ -cyclodextrine	d (Å)	Angle (°)	$E^{(2)}$ kcal/mol
<b>PAE donneur</b>				
LP (O 155)	$\sigma^*(O54-H132)$	1.8/1.8	170.02/167.27	12.45/12.76
LP (O 158)	$\sigma^*(C27-H107)$	2.6/2.6	167.87/167.52	1.57/1.56
LP (O 155)	$\sigma^*(C15-H93)$	2.6/2.6	127.14/127.30	2.32/2.31
<b><math>\beta</math>-CD donneur</b>				
LP (1) O76	$\sigma^*(C15-H93)$	2.6/2.8	144.06/143.61	0.80/0.79

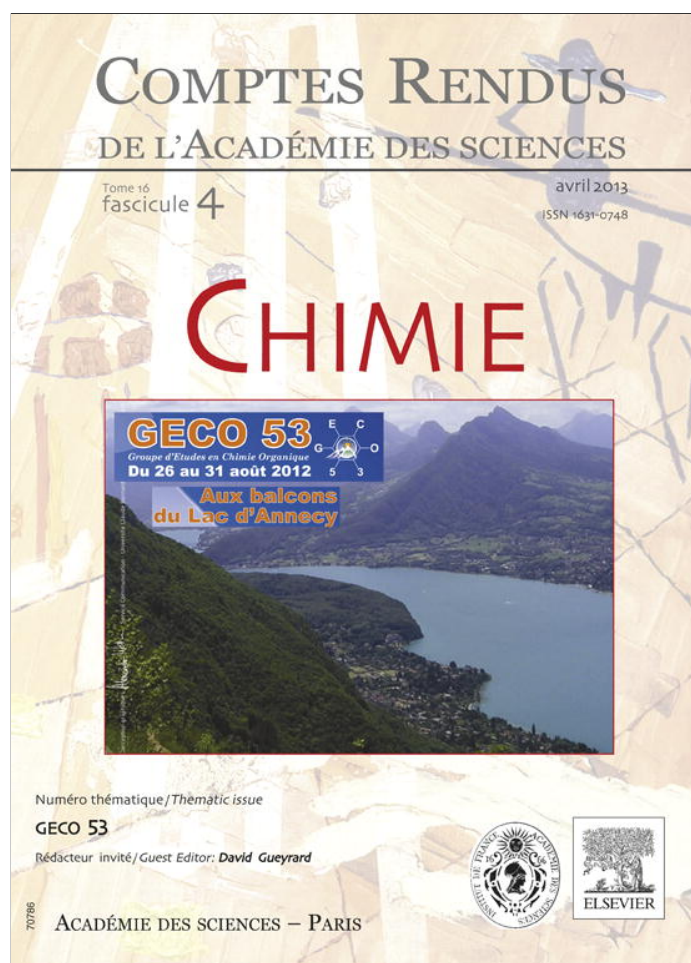
### 7. Conclusion :

Les structures stables et le processus des complexes d'inclusion PAE /  $\beta$ -CD ont été étudiés par l'utilisation des méthodes, PM3, HF /6-31G \*, B3LYP/6-31G\* et ONIOM2. La molécule du PAE est incluse à l'intérieure de la cavité de la  $\beta$ - CD, et le complexe d'inclusion dans le vide et dans l'eau formé par le PAE entrant dans la cavité de la  $\beta$ -CD, de son côté large par le groupe OCH3 (modèle 1) est plus stable que celui formé par le PAE entrant dans la cavité de la  $\beta$ -CD de son côté large par le groupe COCH3 (modèle 2). Pour former un complexe d'inclusion stable, la conformation du PAE est sensiblement modifiée au cours de la complexation. Par ailleurs, les changements d'entropie et d'enthalpie suggèrent que la formation du complexe d'inclusion PAE/ $\beta$  – CD est enthalpiquement conduite. Les résultats théoriques suggèrent que la liaison hydrogène joue un rôle important dans le processus de complexation.

### Références

- [1] Y. Tsai, H.H. Tsai, C.P. Wub, F.J. Tsai, Food Chem. 120 (2010) 837.

Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



Full paper/Mémoire

## Host-guest inclusion complex between $\beta$ -cyclodextrin and paeonol: A theoretical approach

Sakina Haiahem, Leila Nouar<sup>\*</sup>, Imen Djilani, Abdelazize Bouhadiba, Fatiha Madi, Djamel Eddine Khatmi

Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 08 Mai 1945, Guelma, Algeria

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 25 April 2012

Accepted after revision 14 November 2012

Available online 11 January 2013

## Keywords:

Cyclodextrin

Paeonol

PM3

DFT

HF

ONIOM2

NBO

## ABSTRACT

Host-guest interactions of  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) with paeonol (PAE) were simulated using semi-empirical PM3 and both ONIOM2 [(B3LYP/6-31G\*:PM3), (HF/6-31G\*:PM3)] methods. The results obtained with PM3 method clearly indicate that the complexes formed are energetically favored with or without solvent, the model 1 (PAE entering into the cavity of  $\beta$ -CD from its wide side by OCH<sub>3</sub> group) is found more favored than the model 2 (PAE entering into the cavity of  $\beta$ -CD from its wide side by COCH<sub>3</sub> group). Finally, natural bonding orbital (NBO) analysis was performed based on ONIOM2 optimized complexes to quantify the donor-acceptor interactions between PAE and  $\beta$ -CD.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Académie des sciences.

### 1. Introduction

Naturally occurring cyclodextrins (CDs) are  $\alpha$ -1, 4-linked cyclic oligomers of D-glucopyranose which possess the remarkable property of forming inclusion complexes with a variety of small molecules of appropriate size through the influence of non-covalent interactions. The resultant inclusion complexes can induce modification of the physicochemical properties of the 'guest' molecules, particularly in terms of water solubility and solution stability [1–3]. Therefore, it is important to clarify the structures of the inclusion complexes from a viewpoint of enzyme-substrates within the hydrophobic cavities of CDs [4]. The most common CDs are  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ -CDs, which consist of 6–8 glucopyranose units, respectively. Nevertheless,  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) (Fig. 1(a)) is by far the most widely used compound owing to the optimal size of its

internal cavity (8 Å), the most accessibility, and the lowest price for the encapsulation of molecules [5].

Paeonol (2' hydroxy-4' methoxyacetophenone, PAE), as shown on Fig. 1(b), is the main active compound of the *Paeonia lactiflora* Pallas, a traditional Chinese herb used commonly in Asia and Europe. PAE has antioxidant and anti-inflammatory activity as well as the ability to suppress tumor formation [6]. PAE can also inhibit melanin synthesis and down-regulate melanin transfer [7], whose effects can be exploited in cosmetic applications. Despite its many features that make it appropriate for potential medical uses, PAE is hydrophobic and has a low aqueous solubility, possibly limiting its range of applications. Tsai et al. [8] have synthesized and characterized the inclusion complex of PAE and  $\beta$ -CD in which PAE penetrated  $\beta$ -CD under the influence of the intermolecular hydrogen bond between PAE and  $\beta$ -CD. In continuation of the work of Tsai et al., the current study examines the detailed inclusion complexation of PAE and  $\beta$ -CD by means of PM3 semi-empirical method, density functional theory (DFT), Hartree-Fock (HF) and hybrid method (ONIOM2).

<sup>\*</sup> Corresponding author.

E-mail address: leilanoua@yahoo.fr (L. Nouar).

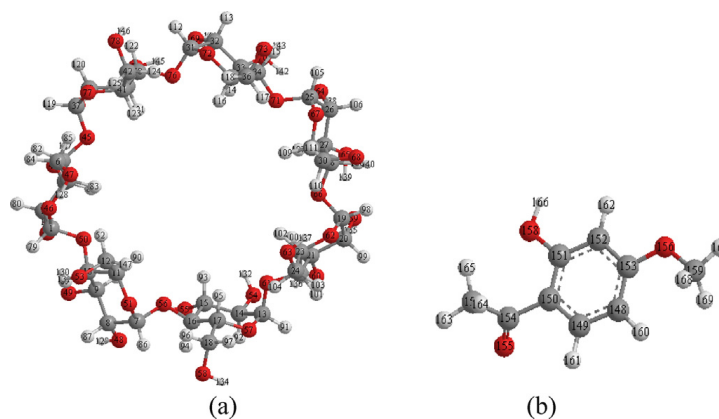


Fig. 1. Geometrical structures of  $\beta$ -CD (a) and paenol (b) optimized using the PM3 and B3LYP/6-31G\* methods, respectively.

At present, there are a great number of theoretical methods used in molecular modeling for supermolecular systems such as the complexes of CDs or their derivatives with guest molecules. Among these theoretical methods, molecular mechanics (MM) [9,10], molecular dynamics (MD) [11–14], semi-empirical methods (such as AM1, PM3, among others) [15–21] and a hybrid Own N-layer Integrated Orbital Molecular Mechanics (our ONIOM) method [22–31] have been widely used in relatively larger size and numerous atoms of CDs and their derivatives. Among these frequently used methods, a hybrid ONIOM method, developed by Morokuma et al. [22–24], has captured many researchers' interest because it can treat different parts of a system simultaneously with good accuracy and lower computational cost compared to ab initio and DFT, and it has been proved to be effective and reliable for investigating inclusion interaction of CDs or their derivatives with guests [28–31].

In this article, we first describe the formation of the Host-guest complexes between  $\beta$ -CD and PAE, using PM3 semi-empirical method to localize the minimum energy structures, which are used as starting structures for subsequent optimizations. After that, the structures are subjected to higher level calculations, such HF, DFT and ONIOM2 methods to approach the ideal geometry and provide further insight of the complexation process of PAE with  $\beta$ -CD. Furthermore, the natural bonding orbital (NBO) population analysis is employed to quantify the donor–acceptor interactions between host and guest.

## 2. Computational methodology

All theoretical calculations were performed using the GAUSSIAN 03 software package [32].

The initial structures of  $\beta$ -CD and PAE were constructed with the help of CS Chem3D Ultra (Version 10, Cambridge Soft. com) from the crystal structure and were fully optimized by PM3 and B3LYP/6-31G\*, respectively, without any symmetry constraint. The solvent effects on the conformational equilibrium have been investigated using the PCM model for water ( $\epsilon = 78.39$ ) as a solvent with the PM3 method [33,34].

The inclusion model can be seen on Fig. 2. The glycosidic oxygen atoms of  $\beta$ -CD are placed in XY plane and their center is defined as the center of the whole system. PAE approaches and passes through the cavity of  $\beta$ -CD from +Z to –Z direction, and the distance between the labeled carbon atom C<sub>6</sub> and  $\beta$ -CD ranges from –9 to +9 Å. The guest is initially located at a Z coordinate of 9 Å and is moved through the host cavity along the Z axis to –9 Å with a step of 1 Å. For each step, the geometry of the complex is fully optimized by PM3 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  $\theta$ , clock wisely circling around Z axis, at 20° intervals from 0° to 360°. Complexation energy upon complexes between PAE and the  $\beta$ -CD is calculated for the minimum energy structure according to Eq. (1) [35]:

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{free PAE}} + E_{\text{free } \beta\text{-CD}}) \quad (1)$$

where  $E_{\text{complex}}$ ,  $E_{\text{free PAE}}$  and  $E_{\text{free } \beta\text{-CD}}$  represent HF energies (heat of formation) of the complex, the free PAE and the free  $\beta$ -CD, respectively. The magnitude of the energy change would be a sign of the driving force toward complexes.

The deformation energy for each component (DEF) host and guest throughout the formation of the complex was defined as the difference in the energy of the totally optimized component compared to its energy in the complex (Eq. (2)) [36]:

$$\text{DEF}_{(\text{component})} = E_{(\text{component})\text{sptopt}} - E_{(\text{component})\text{opt}} \quad (2)$$

Because of the computations at ab initio (HF) or DFT levels are prohibitively expensive in treating such large molecular systems; we just precede single point energy calculations to the PM3 optimized geometries using both HF method and DFT [37,38]. A medium basis set corresponding to 6-31G\* was chosen.

To improve the precision of the theoretical results, the two most stable structures optimized by PM3 method for PAE/ $\beta$ -CD complexes were further optimized using a two-layered hybrid ONIOM method. The high-level layer, PAE, and low-level layer,  $\beta$ -CD, were treated by B3LYP/6-31G\*,



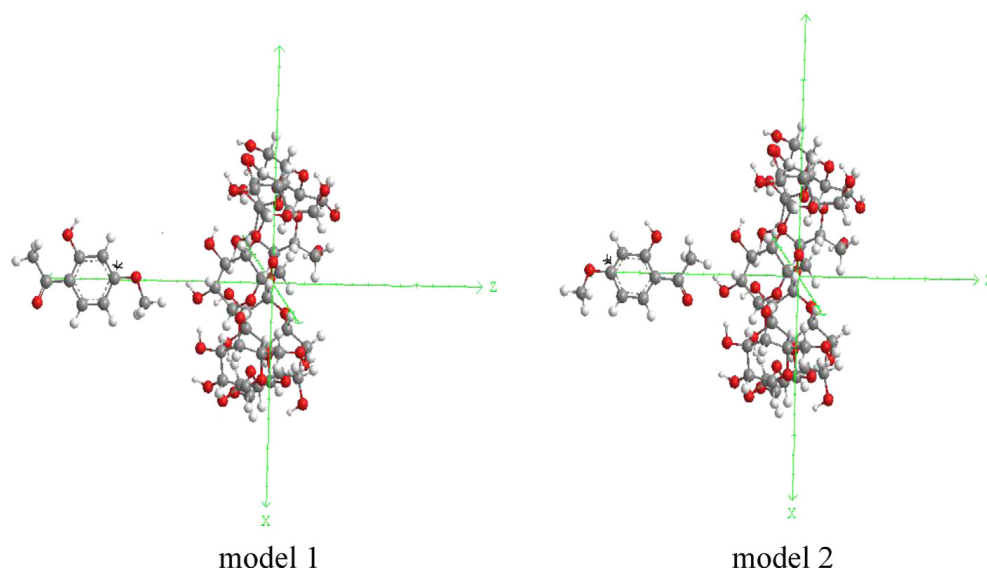


Fig. 2. Coordinate systems used to define the process of complexation for: (a) model 1 and (b) model 2.

HF/6-31G\* level of theory and PM3 method, respectively. The ONIOM energy is described as (Eq. (3)) [39]:

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

where  $E_{(\text{high, model})}$  is the energy of the inner layer (PAE) at the high-level of theory,  $E_{(\text{low, real})}$  is the energy of the entire system at the low-level of theory (the complexes), and  $E_{(\text{low, model})}$  is the energy of the model system (outer layer:  $\beta$ -CD) at the low-level of theory.

Finally, charge transfers between host and guest molecules have been studied using natural bond orbital NBO population analyses. Moreover, in the NBO approach [40], a stabilization energy  $E^{(2)}$  related to the delocalization trend of electrons from donor to acceptor orbital is calculated via perturbation theory. A large stabilization energy  $E^{(2)}$  between a lone pair LP(Y) of an atom Y, and an anti-bonding  $\sigma^*$  (X-H) orbital, is generally indicative of an X-H...Y hydrogen bond.

### 3. Results and discussion

#### 3.1. The passing process

All the optimized structures obtained by scanning the  $\theta$  angle, from 0 to 360° at 20° intervals, and the coordinate Z, from -9 to +9 Å at 1 Å intervals, were used to find the most favorable approach of the PAE/ $\beta$ -CD. Two  $\Delta E$  minima are found at  $Z = 0$  Å,  $\theta = 80^\circ$  and  $Z = -1$  Å,  $\theta = 300^\circ$  for model 1 (PAE entering into the cavity of  $\beta$ -CD from its wide side by OCH3 group) and model 2 (PAE entering into the cavity of  $\beta$ -CD from its wide side by COCH3 group).

The energy changes of PAE/ $\beta$ -CD model 1 and PAE/ $\beta$ -CD model 2 in the passing process are shown on Fig. 3a, b. As shown in Fig. 3a for the model 1, the energy decreases by -7.24 kcal/mol from the starting point A ( $Z_A = -9$  Å,  $Z_A$  is the Z coordinate of point A) to point B ( $Z_B = -6$  Å;  $\Delta E = -12.77$  kcal/mol) and C ( $Z_C = -4$  Å;  $\Delta E = -11.25$  kcal/

mol). Then, the energy increases sharply, and rapidly drops down to the point D ( $Z_D = 0$  Å;  $\Delta E = -15.70$  kcal/mol).

Finally, the energy increases slowly, and drops down to the point F ( $Z_F = 8$  Å;  $\Delta E = -11.86$  kcal/mol). In the model 2 (Fig. 3b), the energy curve is somewhat similar to the process entering from the model 1. Points a, b, c, d, e, f appear at ( $Z_a = -9$  Å;  $\Delta E = -12.77$  kcal/mol), ( $Z_b = -8$  Å;  $\Delta E = -8.45$  kcal/mol), ( $Z_c = -6$  Å;  $\Delta E = -8.22$  kcal/mol), ( $Z_d = -1$  Å;  $\Delta E = -11.46$  kcal/mol), ( $Z_e = 2$  Å;  $\Delta E = -11.34$  kcal/mol), ( $Z_f = 6$  Å;  $\Delta E = -8.94$  kcal/mol), respectively. Obviously, points D and d are the global minimum of the whole curve; the curves indicate that PAE and  $\beta$ -CD could form the most stable complexes. In these two positions ( $Z_D = -1$  Å and  $Z_d = 0$  Å), the methoxyphenyl of PAE just full access to the central of  $\beta$ -CD cavity.

#### 3.2. Complexation energy of the $\beta$ -CD/PAE complex

The energies, HOMO, LUMO, thermodynamic parameters (enthalpy, entropy, and free energy) and dipole moment (D) of the guest, host and inclusion complexes for the most stable structures are summarized in Table 1. PM3 calculated results in vacuum reveal that the energy of the complex is consistently lower than the energy sum of isolated host and guest and the complexation energy of model 1 is 4.51 kcal/mol lower than that of model 2, showing that the model 1 is more stable than the model 2. When the solvation effect is taken into consideration, the energy difference becomes 2.7 kcal/mol from the PM3 calculation in water. Although, the difference energy in solution becomes a little smaller compared with the calculated results in vacuum, it further confirms that the model 1 is much stabler than the model 2.

The same result is also obtained with the B3LYP/6-31G\* and HF/6-31G\* single point calculation (Table 2) in which the energy difference becomes in vacuum and in water respectively -5.99 and -3.79 kcal/mol for B3LYP/6-31G\*, -8.85 and -5.77 kcal/mol for HF/6-31G\*.

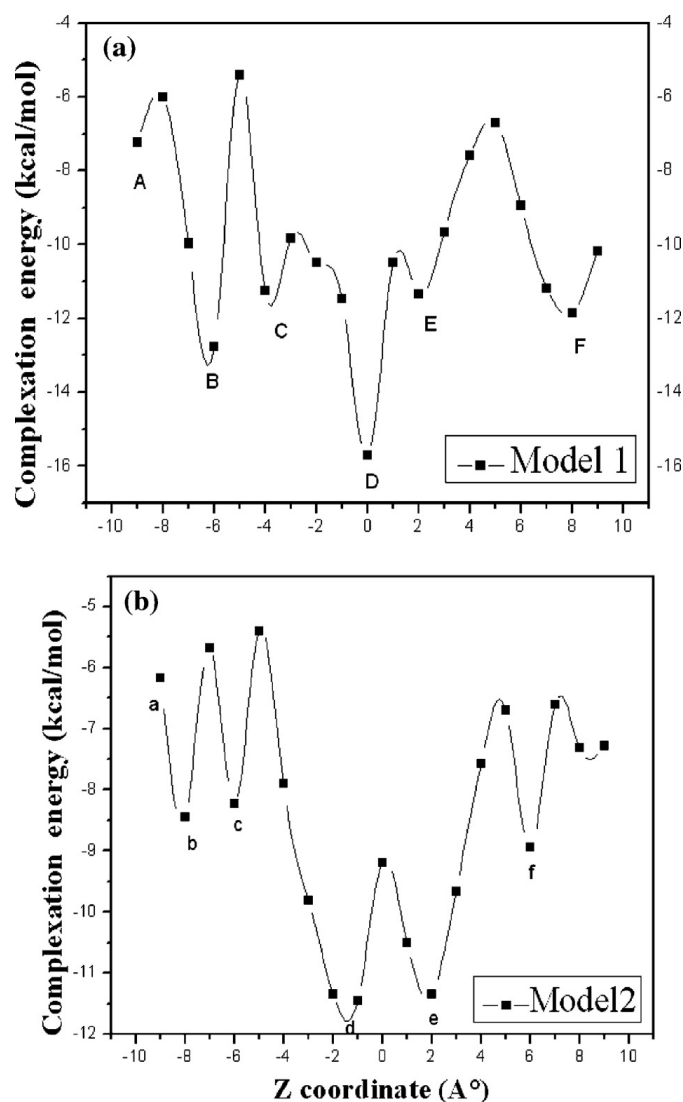


Fig. 3. Stability energies of the inclusion complexation of PAE into  $\beta$ -CD at different positions (Z) and models: (a) model 1; (b) model 2. Points A, B, C, D, E, F represent  $Z_A = -9 \text{ \AA}$ ,  $Z_B = -6 \text{ \AA}$ ,  $Z_C = -4 \text{ \AA}$ ,  $Z_D = 0 \text{ \AA}$ ,  $Z_E = 2 \text{ \AA}$ ,  $Z_F = 8 \text{ \AA}$ , respectively. Points a, b, c, d, e, f represent  $Z_a = -9 \text{ \AA}$ ,  $Z_b = -8 \text{ \AA}$ ,  $Z_c = -6 \text{ \AA}$ ,  $Z_d = -1 \text{ \AA}$ ,  $Z_e = 2 \text{ \AA}$ ,  $Z_f = 6 \text{ \AA}$ , respectively.

### 3.2.1. HOMO–LUMO parameters

The ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ) gap is an important scale of stability [41] and chemicals with large ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ) values tend to have higher stability. So, we investigated the electronic structure of these complexes using the PM3 method. The HOMO and LUMO energies of guest, host and their inclusion complexes in vacuum and in water are shown in Table 1. The gap ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ) for the model 1 was more negative, which advocate that this complex is more stable in vacuum and in water than the model 2. This result was in good agreement with the complexation energy.

On the other hand, the results of the investigation of deformation energy reported in Table 1 demonstrate that the PAE molecule in the model 1 requires a slightly more energy for conformation adaptation inside the  $\beta$ -CD cavity than that of the model 2. The corresponding values are, respectively, 2.16 and 2.10 kcal/mol only. This can be supported by the fact that flexibility of the guest structure is one of the important structural requirements for  $\beta$ -CD

upon complexation. At the same time, intermolecular hydrogen bonds also play pivotal role for this conformational exchange.

### 3.2.2. Dipole changes

All inclusion complex in vacuum and in water showed dipole moment values higher than the corresponding isolated guest molecule, where as compared to  $\beta$ -CD, the values were low or high. This indicates that the polarity of the  $\beta$ -CD cavity changed after the guest entered into the  $\beta$ -CD cavity. From these results, it can be concluded that the dipole moment values show a strong correlation with the complexation behavior of the molecules.

### 3.3. Geometrical structure

Based on the PM3 methods, it was found that there is one intermolecular hydrogen bonds between oxygen atom O (155) of methoxy group  $\text{OCH}_3$  of PAE and hydrogen atom H(132) of primary hydroxyl group of  $\beta$ -CD with a  $d_{\text{H-O}}$

**Table 1**

Thermodynamic parameters of the models 1 and 2 calculated by PM3 method and the single point energies by B3LYP/6-31G\* and HF/6.31G\*.

	PAE	$\beta$ -CD	Model 1	Model 2
PM3	In vacuo			
<i>E</i> (kcal/mol)	−98.26	−1457.10	−1571.05	−1566.81
$\Delta E$ (kcal/mol)			−15.96	−11.45
DEF (PAE)			2.16	2.10
DEF ( $\beta$ -CD)			1.66	0.79
$E^{\text{HOMO}}$ (eV)	−9.18	−10.56	−9.61	−9.20
$E^{\text{LUMO}}$ (eV)	−0.89	1.09	−1.10	−1.19
$E^{\text{HOMO}} - E^{\text{LUMO}}$ (eV)	−8.29	−11.65	−8.50	−8.01
$\mu$ (Debye)	3.18	7.34	5.55	10.83
<i>H</i> (kcal/mol)	18.7	−667.31	−661.82	−657.82
$\Delta H^{\text{a}}$ (kcal/mol)			−13.21	−9.21
<i>G</i> (kcal/mol)	−11.54	−784.46	−797.96	−796.54
$\Delta G^{\text{a}}$ (kcal/mol)			−1.96	−0.54
$\Delta S^{\text{b}}$ (cal/mol K)			−50.90	−32.72
	In water			
<i>E</i> (kcal/mol)	−102.97	−1480.67	−1597.18	−1595.48
$\Delta E$ (kcal/mol)			−13.54	−11.84
$E^{\text{HOMO}}$ (eV)	−11.88	−10.63	−10.56	−10.63
$E^{\text{LUMO}}$ (eV)	−3.92	18.37	−2.17	−1.85
$E^{\text{HOMO}} - E^{\text{LUMO}}$ (eV)	−7.96	7.74	−8.39	−8.78
$\mu$ (Debye)	4.45	8.65	6.52	13.49

*E*: HF energy;  $\Delta E$ : complexation energy of complexes;  $E^{\text{HOMO}}$ : energy of the highest occupied molecular orbital;  $E^{\text{LUMO}}$ : energy of the lowest unoccupied molecular orbital.

<sup>a</sup>  $\Delta A = A \text{ complex} - (A \text{ substrate} + A \beta\text{-CD})$ ;  $A = H, G$ .

<sup>b</sup>  $\Delta S = (\Delta H - \Delta G) / T$ .

distance of 2.27 Å. H-bond lengths shorter than 3.0 Å, which just falls in the reported data [42]. The model 2 does not seem to be stabilized by such an interaction. The same result is also obtained with the B3LYP/6-31G\* and HF/6-31G\* single point calculations. The PM3, optimized structures of the models 1 and 2 in vacuum are shown on Fig. 4. From Fig. 4, it can also be seen that the PAE molecule is totally inserted in the hydrophobic cavity of the most favorable structures in model 1, so there is a stronger hydrophobic interaction between PAE and  $\beta$ -CD.

In Table 3, we present the bond angle and the most characteristic dihedral angles of the guest molecule before and after complexation, obtained with PM3, B3LYP/6-31G\* and HF/6-31G\* methods. These results indicate that the guest in models 1 and 2 has completely changed its initial

geometry. This change is clearly justified by the difference between the values of the dihedral angles of the guest molecule before and after the complexation. Thus, the molecule under consideration becomes deformed and adapts to a specific conformation inside the host cavity to form a more stable inclusion complex.

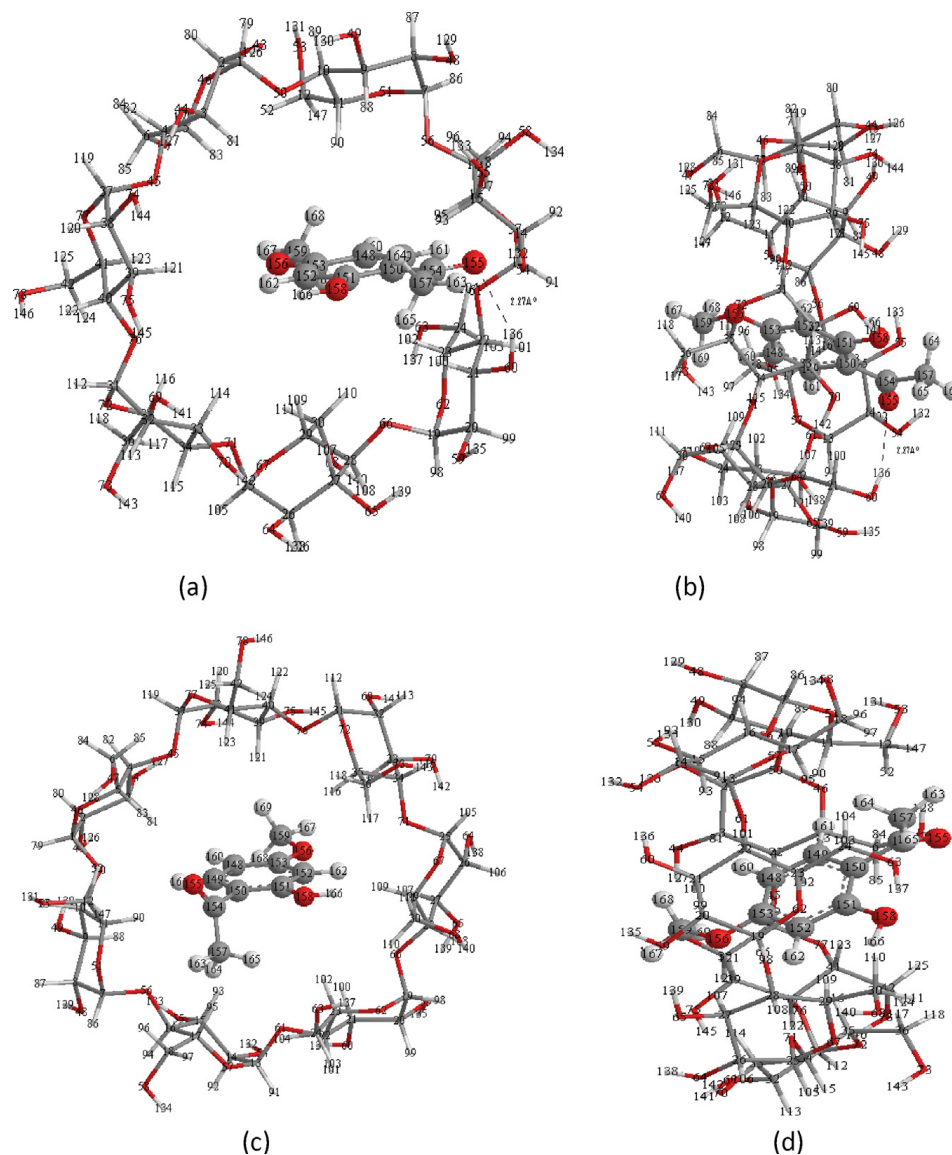
#### 3.4. Thermodynamic analysis for the complexation process of $\beta$ -CD with PAE

The statistical thermodynamics calculations were performed using Harmonic frequency analysis in PM3 method for the most stable structures, characterizing them as true minima on the potential energy surface. The frequency analyses were then used for the evaluation of

**Table 2**

Single point energies in kcal/mol of the models 1 and 2 calculated at B3LYP/6-31G\* and HF/6-31G\* in vacuum and in water.

	PAE	$\beta$ -CD	Model 1	Model 2
	In vacuum			
B3LYP/6-31G*				
<i>E</i> (kcal/mol)	−360 623.19	−26 811 832.20	−27 172 507.57	−27 172 501.58
$\Delta E$ (kcal/mol)			−52.18	−46.19
RHF/6-31G*				
<i>E</i> (kcal/mol)	−358 292.53	−2 666 495.63	−3 024 748.09	−3 024 788.16
$\Delta E$ (kcal/mol)			−40.07	−31.22
	In water			
B3LYP/6-31G*				
<i>E</i> (kcal/mol)	−360 633.14	−26 811 850.01	−27 172 425.15	−27172428.94
$\Delta E$ (kcal/mol)			−58.00	−54.21
RHF/6-31G*				
<i>E</i> (kcal/mol)	−358 300.01	−2 666 499.21	−3 024 760.10	−3024765.77
$\Delta E$ (kcal/mol)			−39.22	−33.45



**Fig. 4.** Energy-minimized structure obtained by PM3 calculations for the PAE/β-CD inclusion complexes. (a) and (c) seen from the secondary hydroxyl rim of the β-CD cavity corresponds respectively to the models 1 and 2; (b) and (d) seen from the side of the β-CD wall corresponds respectively to the models 1 and 2. Dotted lines are the hydrogen bonds.

the thermodynamic parameters, such as enthalpy changes ( $\Delta H^\circ$ ), entropy contribution ( $\Delta S^\circ$ ) and Gibbs free energy ( $\Delta G^\circ$ ), for the statistical thermodynamic parameters in complexation process of PAE with β-CD at 298.15 K at 1 atm were summarized in Table 1. It can be observed that the inclusion complexation of PAE with β-CD are exothermic judged from the negative enthalpy changes. The enthalpy change for the model 1 is more negative than

that for the model 2. It means that both the inclusion processes are enthalpically favorable in nature due to the negative enthalpy changes. The  $\Delta H^\circ$  and  $\Delta S^\circ$  in the inclusion process of PAE with β-CD to form the most stable complexes are negative, suggesting that the formation of the inclusion complex is an enthalpy-driven process in vacuum. The Gibbs free energy change ( $\Delta G$ ) for the inclusion process is  $-1.96$  kcal/mol and  $-0.54$  kcal/mol for

**Table 3**

Comparisons of particular parameters of guest molecules in their free and complexed form (model 1 and model 2), respectively.  $\theta_1$ ,  $\theta_2$  and  $\theta_3$  are defined by C4-C3-C7-C10, C3-C2-C1-H13 and C1-C6-O9-C12, respectively.

Species	$\theta_1$ (°) PM3/RHF/DFT	$\theta_2$ (°) PM3/RHF/DFT	$\theta_3$ (°) PM3/RHF/DFT	Bond angle (°) PM3/RHF/DFT
Free form	0.0/0.0/0.0	180.0/0.0/180.0	0.0/0.0/0.2	C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> -O <sub>8</sub> 118.6/119.1/120.1
Model 1 form	-68.6/0.0/0.0	179.0/-180.0/-180.0	-7.4/0.0/0.0	121.4/120.0/120.0
Model 2 form	-73.0/0.0/0.0	-179.0/-180.0/-180.0	8.5/0.0/0.0	121.8/120.0/120.0

**Table 4**

Relative potential energy for the optimized structures of complexes PAE/ $\beta$ -CD in both models as calculated by ONIOM2 method and intermolecular hydrogen bonds with O–H distance (Å) smaller than 3 Å.

Computational methods	Model 1	Model 2	$\Delta E$
$E(\text{PM3})$	–1571.05	–1566.81	–4.24
$d(\text{O8–H132})$	2.27		
$E_{\text{ONIOM}}(\text{RB3LYP/6-31G}^*:\text{RPM3})$	–361 978.64	–361 972.36	–6.28
$d(\text{O8–H132})$	1.81		
$E_{\text{ONIOM}}(\text{RHF/6-31G}^*:\text{RPM3})$	–359 776.04	–359 769.77	–6.27
$d(\text{O8–H132})$	1.82		

the models 1 and 2, respectively. The negative  $\Delta G$  values suggest that the formation of  $\beta$ -CD/PAE inclusion complex is a spontaneous process.

### 3.5. ONIOM calculations

The two-hybrid ONIOM method [(B3LYP/6-31G\*: $\text{PM3}$ ) and (RHF/6-31G\*: $\text{PM3}$ )] was adopted to fully optimize the geometries of the most stable complexes obtained by PM3 method, either reducing the computational cost or increasing the accuracy of the resulting structure. The system was divided into two parts: the most important part consisting of PAE molecule for the inner layer; and the minor part consisting of the remaining part  $\beta$ -CD for the outer layer. In Table 4, the total optimized energies ( $E^{\text{ONIOM}}$ ) of the model 1 and model 2 calculated by ONIOM [(B3LYP/6-31G\*: $\text{PM3}$ ) and (RHF/6-31G\*: $\text{PM3}$ )] method are

–361 978.64, –361 972.36, –359 776.04 and –359 769.77 kcal/mol, respectively. The difference of the two complexation energy on ONIOM method is slightly larger than that on PM3 method, as the energy differences ( $\Delta E$ ) for ONIOM [(B3LYP/6-31G\*: $\text{PM3}$ ), (RHF/6-31G\*: $\text{PM3}$ )] and PM3 methods are –6.28, –6.27 and –4.24 kcal/mol, respectively. These results follow the same trend as the PM3 optimizations, that the energy of the model 1 is more negative than that of the model 2. It can be seen that the model 1 is more stable than the model 2; that is to say, the interaction between PAE and  $\beta$ -CD in the model 1 is stronger than that in the model 2.

The relative energy difference of the optimized complexes has the same order of magnitude than that obtained by PM3 method and according to Fig. 5. The PAE molecule is totally inserted in the hydrophobic cavity of the most favorable structures in model 1, with the OCH<sub>3</sub> group positioned at the primary rim and the COCH<sub>3</sub> group closer to the secondary one and one hydrogen bonding is reported. These remarks are the same for the energy-minimized PM3 structure illustrated in Fig. 4.

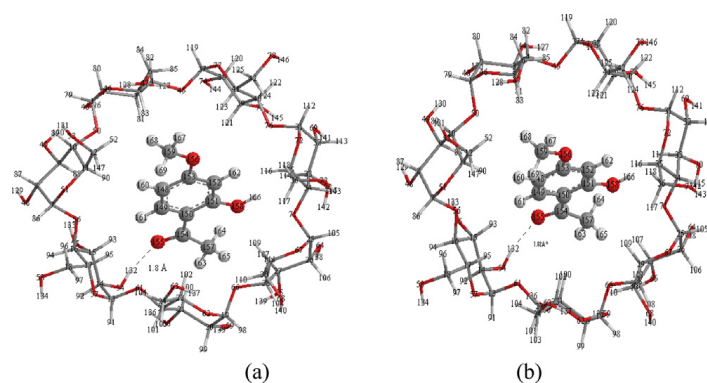
### 3.6. Hydrogen bonding and population analysis

In the NBO analysis of X–H...Y hydrogen bonded systems, the interaction between the lone pair (LP) (Y) of the proton acceptor and  $\sigma^*$  (X–H) anti-bond of proton donor is characterized by a significant  $E^{(2)}$  stabilization energy. The main contributions in the case where PAE is acting as a donor and in the case where  $\beta$ -CD is acting as a donor are both included in Table 5. We notice that when

**Table 5**

The electron donor orbital, electron acceptor orbital and the corresponding  $E^{(2)}$  energies, distances and angles obtained with ONIOM2 (RB3LYP/6-31G\*: $\text{RPM3}$ )/(RHF/6-31G\*: $\text{RPM3}$ ) calculations for model 1.

PAE	$\beta$ -cyclodextrin	$d$ (Å)	Angle ( $^\circ$ )	$E^{(2)}$ kcal/mol
<i>PAE acts as donor</i>				
LP (O 155)	$\sigma^*(\text{O54–H132})$	1.8/1.8	170.02/167.27	12.45/12.76
LP (O 158)	$\sigma^*(\text{C27–H107})$	2.6/2.6	167.87/167.52	1.57/1.56
LP (O 155)	$\sigma^*(\text{C15–H93})$	2.6/2.6	127.14/127.30	2.32/2.31
<i><math>\beta</math>-CD acts as donor</i>				
LP (1) O76	$\sigma^*(\text{C15–H93})$	2.6/2.8	144.06/143.61	0.80/0.79



**Fig. 5.** Structures of PAE/ $\beta$ -CD inclusion complexes for model 1 from ONIOM2 (RB3LYP/6-31G\*: $\text{RPM3}$ ) (a) and ONIOM2 (RHF/6-31G\*: $\text{RPM3}$ ) (b) calculations.

the PAE acts as a donor, the O155 atom in PAE is involved. The transfer occurs mainly from the LP of O155 atom to the anti-bonding acceptor  $\sigma^*(\text{O-H})$  orbital of  $\beta$ -CD. When the  $\beta$ -CD acts as a donor, the LP of O76 atom or the  $\sigma$  bond from the C-H group is mostly involved. In this case, the acceptors are the anti-bonding  $\sigma^*(\text{C-H})$  orbital, and the transfer occurs mainly from the LP of the O76 atom to the anti-bonding  $\sigma^*(\text{C-H})$  orbital. When PAE acts as a donor, the energy stabilization of inclusion complex is much larger than that when CD acts as donor. As an overall conclusion, we can confirm that intermolecular hydrogen bond is the leading factor in the charge transfer process, and is the main driving force of the formation of inclusion complex.

#### 4. Conclusions

The stable structures and the inclusion process for PAE/ $\beta$ -CD inclusion complexes were studied by use of PM3, HF/6-31G\*, B3LYP/6-31G\* and ONIOM2 methods. The PAE guest molecule is embedded into the cavity of  $\beta$ -CD, and the inclusion complex in vacuum and in water formed by PAE entering into the cavity of  $\beta$ -CD, from its wide side by OCH3 group (model 1) is more stable than that formed by PAE entering into the cavity of  $\beta$ -CD from its wide side by COCH3 group (model 2). To form a stable inclusion complex, the conformation of PAE is significantly altered during complexation. In addition, the statistical thermodynamic calculations advocate that the formations of these inclusion complexes were enthalpy-driven process. The overall theoretical results suggest that hydrogen bonding effect play an important role in the complexation process.

#### 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

- [1] S.K. Dordunoo, M. Burt, *Int. J. Pharm.* 133 (1996) 191.
- [2] S.M.O. Lyng, M. Passos, D. Fontana, *Process Biochem.* 40 (2005) 865.
- [3] S. Tommasini, D. Raneri, R. Ficarra, M.L. Calabro, R. Stancanelli, P. Ficarra, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 35 (2004) 379.
- [4] R. Breslow, D. Dong, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1997.
- [5] E.M.M. Del Valle, *Process Biochem.* 39 (2004) 1033.
- [6] J.G. Chung, *Food Chem. Toxicol.* 37 (1999) 327.
- [7] S. Xie, Z. Chen, P. Ma, *Am. J. Chin. Med.* 35 (2007) 139.
- [8] Y. Tsai, H.H. Tsai, C.P. Wub, F.J. Tsai, *Food Chem.* 120 (2010) 837.
- [9] B. Tokes, L. Ferencz, P. Buchwald, G. Donath-Nagy, S. Vancea, N. Santa, E.L. Kis, *J. Biochem. Biophys. Methods* 70 (2008) 1276.
- [10] C. Tablet, M. Hillebrand, *Spectrochim. Acta, Part A* 70 (2008) 740.
- [11] Z.M. Zhou, X. Li, X.P. Chen, M. Fang, X. Dong, *Talanta* 82 (2010) 775.
- [12] G. Raffaini, F. Ganazzoli, L. Malpezzi, C. Fuganti, G. Fronza, W. Panzeri, A. Hele, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 9110.
- [13] M.G. Gotsev, P.M. Ivanov, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 5752.
- [14] K.B. Lipkowitz, C.M. Stoehr, *Chirality* 8 (1996) 341.
- [15] G. Zuchowski, K. Zborowski, J. Bojarski, *Chem. Anal. (Warsaw, Pol.)* 45 (2000) 767.
- [16] K. Zborowski, G. Zuchowski, *Chirality* 14 (2002) 632.
- [17] N. Issaraseriruk, A. Shitangkoon, T. Aree, *J. Mol. Graphics Modell.* 28 (2010) 506.
- [18] A.A. Elbashir, F.E.O. Suliman, B. Saad, *Biomed. Chromatogr.* 24 (2010) 393.
- [19] J.H. Shi, K.K. Xiao, Y.Y. Liu, *J. Acta. Phys. Chim. Sin.* 25 (2009) 1273.
- [20] M. Nagaraju, G.N. Sastry, *J. Phys. Chem. A* 113 (2009) 9533.
- [21] L. Liu, Q.X. Guo, *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.* 50 (2004) 95.
- [22] F. Maseras, K. Morokuma, *J. Comput. Chem.* 16 (1995) 1170.
- [23] M. Svensson, S. Humbel, R.D.J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 19357.
- [24] S. Dapprich, I. Komáromi, K.S. Byun, K. Morokuma, M.J. Frisch, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* 461/462 (1999) 1.
- [25] F. Madi, L. Largate, L. Nouar, D.E. Khatmi, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtice.2012.07.004>.
- [26] C.L. Yan, Z.L. Xiu, X.H. Li, H. Teng, C. Hao, *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.* 58 (2007) 337.
- [27] L.F. Wang, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 50 (2009) 392.
- [28] M. Tafazzoli, M. Ghiasi, *Carbohydr. Polym.* 78 (2009) 10.
- [29] J.S. Holt, *J. Mol. Struct.* 965 (2010) 31.
- [30] H.Y. Chen, H.B. Ji, *AIChE J.* 56 (2010) 466.
- [31] L. Nouar, S. Haiahem, B. Abdelaziz, M. Fatiha, *J. Biol. Sci.* 11 (2011) 1–9., <http://dx.doi.org/10.3923/jbs.2011.1.9>.
- [32] M. J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, and D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [33] J. Flores, V. Jiménez, J. Belmar, H.D. MansillaetJoel, B. Alderete, *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.* 53 (2005) 63.
- [34] F. Madi, L. Largate, L. Nouar, D.E. Khatmi, *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.* (2012), <http://dx.doi.org/10.1007/s10847-012-0209-6>.
- [35] L. Nouar, S. Haiahem, B. Abdelaziz, M. Fatiha, *J. Mol. Liq.* 160 (2011) 8.
- [36] L. Nouar, S. Haiahem, B. Abdelaziz, M. Fatiha, *J. Mol. Liq.* 160 (2011) 1.
- [37] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648.
- [38] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785.
- [39] C. Yan, Z. Xiu, X. Li, H. Teng, C. Hao, *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.* 58 (2007) 337.
- [40] E. Alvira, J.A. Mayoral, J.I. Garcia, *Chem. Phys. Lett.* 271 (1997) 178.
- [41] M. Karelson, V.S. Lobanov, R. Katritzky, *Chem. Rev.* 96 (1996) 1027.
- [42] T. Steiner, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 10146.

# Conclusion générale

## Conclusion générale

---

### Conclusion générale:

Dans ce travail nous avons envisagé une étude théorique sur le processus d'inclusion du métabromuron et du paeonol dans la  $\beta$ -cyclodextrine.

Dans la première partie du travail nous avons étudié le complexe d'inclusion de stœchiométrie 1:1, entre une molécule de faible solubilité dans l'eau Métabromuron (MB) et la  $\beta$ -CD. Nous avons utilisé les méthodes empiriques, semi-empiriques, quantiques (HF et DFT), ainsi que la méthode hybride ONIOM2. Les résultats acquis selon la méthode de la mécanique moléculaire MM+, le complexe d'inclusion MB/ $\beta$ -CD en orientation 'B' a été prédit comme la plus stable structure. Ce résultat est le même à celui obtenu par la méthode semi-empirique PM3, les calculs "single point" HF et DFT ainsi que par l'approche hybride ONIOM2. En fait, toutes les méthodes quantiques ont prouvé que l'orientation 'B', dans laquelle la molécule invitée MB est totalement incluse dans la cavité hydrophobe de  $\beta$ -CD avec le cycle aromatique situé près de l'ouverture primaire est favorisée compte tenu de l'énergie de complexation. Par ailleurs, les calculs thermodynamique statistique à 1 atm et 298.15K ont démontré que dans le vide, le processus de complexation est exothermique et enthalpiquement conduit dans la nature et que la stabilité du complexe est assurée par les interactions de VdW. Enfin, les investigations des orbitales frontières HOMO, LUMO, confirment la meilleure stabilité de l'orientation 'B'.

La détermination de l'énergie de stabilisation  $E^2$  via l'analyse NBO a permis aussi de quantifier les interactions des liaisons d'hydrogène entre la molécule invitée et la molécule hôte et ce qui semble indiqué que celles-ci sont d'une grande importance dans le processus de complexation.

Dans la deuxième partie du travail, nous avons essayé de prévoir des informations sur les structures des complexes d'inclusion entre le Paeonol (PAE) et la  $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau en utilisant quelques méthodes de la modélisation moléculaire telle que : la méthode semi empirique PM3, la méthode B3LYP/6-31G\* de la théorie de la densité fonctionnelle (DFT), et la méthode hybride ONIOM. Nous avons effectué le docking par la méthode semi empirique PM3 pour trouver la



## Conclusion générale

---

structure la plus stable pour les deux modèles et nous avons trouvé que l'orientation où le groupe O-CH<sub>3</sub> du Paeonol situé près des hydroxyles primaires de la β-CD est la plus favorisée selon les énergies de complexation du processus de complexation du complexe β-CD/PAE, cette préférence est due aux interactions entre atomes non liés. Ensuite, nous avons calculé les paramètres thermodynamiques telle que ΔH, ΔG et ΔS des complexes les plus stables pour les deux modèles et nous avons trouvé que ces derniers sont enthalpiquement favorables et le processus de l'inclusion de β-CD/PAE est spontané dans la nature.

Ensuite, nous avons utilisé Le calcul ONIOM2 pour les deux complexes les plus favorables et nous avons trouvé un résultat similaire à celui qui a été trouvé par la méthode semi empirique PM3 qui montre que le modèle 1 est énergétiquement le plus favorable.

Enfin, nous avons terminé nos calculs avec l'analyse NBO., À travers les résultats obtenus nous pouvons confirmer que la liaison Hydrogène intermoléculaire est la principale force motrice de la complexation du Paeonol dans la cavité de la β-CD.

## Liste des publications

---

### Liste des publications

Haiahem Sakina • Bouhadiba Abdelaziz • Nouar Leila • Djilani Imene • Madi Fatiha Khatmi Djamel Eddine, 2012 Molecular docking study on  $\beta$ -cyclodextrin Interactions of metobromuron and [3-(p-bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea].

J Incl Phenom Macrocycl Chem (2012) 74:191-200.

[DOI 10.1007/s10847-011-0100-x](https://doi.org/10.1007/s10847-011-0100-x)

Sakina Haiahem, Leila Nouar \*, Imen Djilani, Abdelazize Bouhadiba, Fatiha Madi, Djamel Eddine Khatmi, 2013 Host-guest inclusion complex between  $\beta$ -cyclodextrin and paeonol: A theoretical approach C. R. Chimie 16 (2013) 372–379

<http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2012.11.008>.

Nouar Leila\*, Haiahem Sakina, Abdelaziz Bouhadiba, Fatiha Madi, 2011 Theoretical study of inclusion complexation of 3-amino-5-nitrobenzothiazole with  $\beta$ -cyclodextrin. Journal of Molecular Liquids 160 (2011) 8–13.

Nouar Leila \*, Haiahem Sakina, Abdelazize Bouhadiba, Madi Fatiha, Lagrate Leila, 2011 Molecular modeling investigation of para-nitrobenzoic acid interaction in  $\beta$ -cyclodextrin. Journal of Molecular Liquids 160 (2011) 1–7.

Nouar Leila, Haiahem Sakina, Bouhadiba Abdelaziz, Madi Fatiha and Lagrate Leila Djebbloune Fateh, 2011. Theoretical Study of the Inclusion Processes of the Phenylurea Herbicide Metobromuron in  $\beta$ -cyclodextrin. *Journal of Biological Sciences*, 11:1-9. [DOI:10.3923/jbs.2011.1.9](https://doi.org/10.3923/jbs.2011.1.9)

[URL: http://scialert.net/abstract/?doi=jbs.2011.1.9](http://scialert.net/abstract/?doi=jbs.2011.1.9).

Bouhadiba Abdelaziz • Nouar Leila • Haiahem Sakina • Djilani Imene • Madi Fatiha • Khatmi Djamel Eddine, 2012 Theoretical investigation study based on PM3MM and ONIOM2 calculations of  $\beta$ -Cyclodextrin complexes with diphenylamine. J Incl Phenom Macrocycl Chem (2012), [DOI 10.1007/s10847-012-0266-x](https://doi.org/10.1007/s10847-012-0266-x).

## Liste des publications

---

Djilani Imene, Nouar Leila \*, Madi Fatiha Haihem Sakina, Bouhadiba Abdelaziz, Khatmi DjamelEddine. Inclusion complexes of ortho-anisidine and  $\beta$ -cyclodextrin: A quantum mechanical calculation C. R. Chimie (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2013.02.009>

# Molecular docking study on $\beta$ -cyclodextrin Interactions of metobromuron and [3-(p-bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea]

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

Received: 23 December 2010 / Accepted: 15 December 2011 / Published online: 4 March 2012  
© Springer Science+Business Media B.V. 2012

**Abstract** The inclusion process involving  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -cyclodextrin-CD) and phenylurea herbicide metobromuron (MB) has been investigated by using the MM+, PM3, B3LYP, HF, ONIOM2 and NBO methods. The binding and complexation energies for both orientations considered in this research are reported. The geometry of the most stable complex shows that the aromatic ring is deeply self-included inside the hydrophobic cavity of  $\beta$ -CD also an intermolecular hydrogen bond is established between host and guest molecules. This suggests that hydrophobic effect and hydrogen bond play an important role in the complexation process. The statistical thermodynamic calculations by PM3 demonstrate that 1:1 MB/ $\beta$ -CD complex is favored by a negative enthalpy change. Moreover, NBO calculations proved also that are a very useful means to quantify the interaction energies of the hydrogen bonds.

**Keywords**  $\beta$ -cyclodextrin · MM+ · PM3 · DFT · HF · ONIOM2 · NBO

## Introduction

Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides with a small number of glucose units. The most common CDs are  $\alpha$ -,  $\beta$ - (Fig. 1a) and  $\gamma$ -CDs that differ in the number of D-glucopyranose ( $C_6H_{10}O_5$ ) units: 6, 7 and 8, respectively [1]. The resultant inclusion complexes can induce modification of the physicochemical properties of the 'guest'

molecules, particularly in terms of water solubility and solution stability [2]. Therefore, it is important to clarify the structures of the inclusion complexes from a viewpoint of enzyme-substrates within the hydrophobic cavities of CDs [3]. Formulation and practical application of pesticides are often rendered difficult due to their adverse physicochemical properties such as poor solubility, chemical and thermal instability, mammalian toxicity, malodor, volatility, high soil mobility, persistence and poor wettability. Complexation between pesticides and cyclodextrins can result in products with superior performance (e.g., enhanced pesticide solubility and stability, reduction of volatility) [4]. Metobromuron (3-(p-bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea) (Fig. 1b, c) is a phenylurea herbicide that is used for the control of broadleaf weeds in cereal and vegetable crops, acting through the inhibition of photosynthesis [5, 6]. The compound has a relatively low aqueous solubility ( $3.3 \cdot 10^{-4}$  g/mL at 25 °C).

Recently, Smith et al. [7] have studied experimentally the encapsulation of phenylurea herbicide metobromuron (MB) in  $\beta$ -CD to test its affinity for CD. To our knowledge, the complexation of CD with MB has not yet been studied theoretically. So, the aim of this investigation is to study the inclusion complex between MB and  $\beta$ -CD with stoichiometry 1:1 specifically to determine its optimum geometrical structure, to describe the nature of intermolecular binding, the conformational changes of MB inside the  $\beta$ -CD cavity, the stability of the complex as well as the inclusion energetic of the formation process between the guest molecule and the host CD including thermodynamic parameters. Currently, there is great interest in the theoretical study of supramolecular systems. For this purpose, molecular mechanics (MM) [8] or semi empirical methods [9, 10] are the most widely used as ab initio and density functional theory (DFT) methods are prohibitively

H. Sakina · B. Abdelaziz · N. Leila (✉) · D. Imene ·  
M. Fatiha · K. D. Eddine  
Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructure,  
Guelma University, BP: 401, 24000 Guelma, Algeria  
e-mail: leilanoua@yahoo.fr



Full paper/Mémoire

## Host-guest inclusion complex between $\beta$ -cyclodextrin and paeonol: A theoretical approach

Sakina Haiahem, Leila Nouar<sup>\*</sup>, Imen Djilani, Abdelazize Bouhadiba, Fatiha Madi, Djamel Eddine Khatmi

Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 08 Mai 1945, Guelma, Algeria

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 25 April 2012

Accepted after revision 14 November 2012

Available online 11 January 2013

## Keywords:

Cyclodextrin

Paeonol

PM3

DFT

HF

ONIOM2

NBO

## ABSTRACT

Host-guest interactions of  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) with paeonol (PAE) were simulated using semi-empirical PM3 and both ONIOM2 [(B3LYP/6-31G\*:PM3), (HF/6-31G\*:PM3)] methods. The results obtained with PM3 method clearly indicate that the complexes formed are energetically favored with or without solvent, the model 1 (PAE entering into the cavity of  $\beta$ -CD from its wide side by OCH<sub>3</sub> group) is found more favored than the model 2 (PAE entering into the cavity of  $\beta$ -CD from its wide side by COCH<sub>3</sub> group). Finally, natural bonding orbital (NBO) analysis was performed based on ONIOM2 optimized complexes to quantify the donor-acceptor interactions between PAE and  $\beta$ -CD.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Académie des sciences.

### 1. Introduction

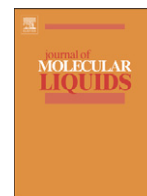
Naturally occurring cyclodextrins (CDs) are  $\alpha$ -1, 4-linked cyclic oligomers of D-glucopyranose which possess the remarkable property of forming inclusion complexes with a variety of small molecules of appropriate size through the influence of non-covalent interactions. The resultant inclusion complexes can induce modification of the physicochemical properties of the 'guest' molecules, particularly in terms of water solubility and solution stability [1–3]. Therefore, it is important to clarify the structures of the inclusion complexes from a viewpoint of enzyme-substrates within the hydrophobic cavities of CDs [4]. The most common CDs are  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ -CDs, which consist of 6–8 glucopyranose units, respectively. Nevertheless,  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) (Fig. 1(a)) is by far the most widely used compound owing to the optimal size of its

internal cavity (8 Å), the most accessibility, and the lowest price for the encapsulation of molecules [5].

Paeonol (2' hydroxy-4' methoxyacetophenone, PAE), as shown on Fig. 1(b), is the main active compound of the *Paeonia lactiflora* Pallas, a traditional Chinese herb used commonly in Asia and Europe. PAE has antioxidant and anti-inflammatory activity as well as the ability to suppress tumor formation [6]. PAE can also inhibit melanin synthesis and down-regulate melanin transfer [7], whose effects can be exploited in cosmetic applications. Despite its many features that make it appropriate for potential medical uses, PAE is hydrophobic and has a low aqueous solubility, possibly limiting its range of applications. Tsai et al. [8] have synthesized and characterized the inclusion complex of PAE and  $\beta$ -CD in which PAE penetrated  $\beta$ -CD under the influence of the intermolecular hydrogen bond between PAE and  $\beta$ -CD. In continuation of the work of Tsai et al., the current study examines the detailed inclusion complexation of PAE and  $\beta$ -CD by means of PM3 semi-empirical method, density functional theory (DFT), Hartree-Fock (HF) and hybrid method (ONIOM2).

<sup>\*</sup> Corresponding author.

E-mail address: leilanoua@yahoo.fr (L. Nouar).



## Review

Theoretical study of inclusion complexation of 3-amino-5-nitrobenzothiazole with  $\beta$ -cyclodextrin

Nouar Leila\*, Haiahem Sakina, Abdelaziz Bouhadiba, Fatiha Madi

Department of Chemistry, Faculty of Science, Guelma's University, Algeria

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 31 May 2010

Received in revised form 19 February 2011

Accepted 21 February 2011

Available online 26 February 2011

## Keywords:

Cyclodextrin

3-amino-5-nitrobenzothiazole

MM+

AM1

PM3

HF

B3LYP inclusion complex

## ABSTRACT

The inclusion process involving  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) and 3-amino-5-nitrobenzothiazole (ANBT) has been investigated by using the MM+ force field, AM1, PM3, HF and B3LYP theories. In this study we took into account only the stoichiometry 1:1. The complexation and interaction energies for both orientations considered in this research are reported. All quantum computational methods gave the A orientation as the most favorable in which the guest molecule is totally embedded in the hydrophobic cavity of the cyclodextrin with the NO<sub>2</sub> group located near the primary hydroxyls of the  $\beta$ -CD and the NH<sub>2</sub> group near the secondary hydroxyls with no hydrogen bonding formation. The negative complexation and interaction energies calculated suggest that the inclusion complexes are stable. HOMO and LUMO orbital investigations confirm the better stability of the A orientation.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

## Contents

1. Introduction . . . . .	8
2. Computational methods. . . . .	9
3. Results and discussion . . . . .	10
3.1. Force field calculations . . . . .	10
3.2. Semi empirical and quantum mechanical calculations . . . . .	10
3.2.1. Charge transfer . . . . .	11
4. Conclusion . . . . .	12
References . . . . .	13

## 1. Introduction

Inclusion complexation is the focus of current host–guest chemistry and supramolecular chemistry [1,2]. Cyclodextrins (CDs), the most prominent host molecules up to now, cyclic oligosaccharides are composed of glucopyranose units and can be characterized as a truncated cone structure with hydrophobic interior and hydrophilic exterior [3] (see Fig. 1). These amphiphilic molecular structures of CDs are easy to form inclusion complexes with many of organic, inorganic and biological compounds without covalent bond. The resultant inclusion complexes can induce modification of the physicochemical

properties of guest molecules (such as water solubility and solution stability) [4–6]. Therefore pharmaceutical application of CDs as additives and drug-complexing agents had attracted growing attention in recent years [4–7]. In addition, CDs can mediate many organic reactions giving a good model of mimicking enzymes [6,7] and have molecular recognition property to identify the tiny difference of isomers [8,9]. Due to the limitation of the experimental methods, molecular modeling is very popular in CDs chemistry [10–19]. The derivatives of benzothiazole are widely used in medical and biomedical fields [20–22]. If amino group is inside the cavity of  $\beta$ -CD, its behavior may be affected by the formation of complex with  $\beta$ -CD.

Recently, R. Rajamohan and al. [23] have studied the encapsulation of ANBT in  $\beta$ -CD and it was observed that the nitro-aryl group is present in hydrophobic cavity of  $\beta$ -CD, but no information about the orientation of ANBT in  $\beta$ -CD cavity was given.

\* Corresponding author.

E-mail address: [leilanoua@yahoo.fr](mailto:leilanoua@yahoo.fr) (N. Leila).



## Review

Molecular modeling investigation of para-nitrobenzoic acid interaction in  $\beta$ -cyclodextrinNouar Leila <sup>\*</sup>, Haiahem Sakina, Abdelazize Bouhadiba, Madi Fatiha, Lagrate Leila

Department of Chemistry, Faculty of Science, Guelma's University, Algeria

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 23 May 2010

Received in revised form 5 February 2011

Accepted 7 February 2011

## Keywords:

Para-nitrobenzoic acid

 $\beta$ -cyclodextrin

MM+

PM3

B3LYP/6-31G<sup>\*</sup>

## ABSTRACT

Geometry optimizations of para-nitrobenzoic acid (PNBA)/ $\beta$ -cyclodextrin complex were carried out using MM+, PM3 and density function theory B3LYP/6-31G<sup>\*</sup>. Calculations were performed upon the inclusion complexation of  $\beta$ -cyclodextrin (CD) with neutral (PNBA1) and anionic (PNBA2) species of para-nitrobenzoic acid. The results obtained from both methods consistently indicate that the complex of PNBA2/ $\beta$ -CD (B) is significantly more favorable than the others energetically. The negative enthalpy changes calculated from the statistical thermodynamic calculation suggest that both the inclusion complexation is favored enthalpy-driven process. The geometry of the most stable complex shows that the aromatic ring is deeply self-included inside the hydrophobic cavity of  $\beta$ -CD and also intermolecular hydrogen bonds were established between host and guest molecules. This suggests that hydrophobic effect and hydrogen bond play an important role in the complexation process.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

## Contents

1. Introduction . . . . .	1
2. Computational method . . . . .	3
3. Result and discussion. . . . .	4
3.1. Reliability of PM3 method . . . . .	4
3.2. Force field calculations. . . . .	5
3.3. Semi empirical and quantum mechanical calculations . . . . .	5
3.4. Thermodynamic parameters . . . . .	6
3.5. Charge transfer . . . . .	6
4. Conclusion. . . . .	7
References . . . . .	7

## 1. Introduction

Cyclodextrins (CDs) are water-soluble oligosaccharides composed of 6 ( $\alpha$ ), 7 ( $\beta$ ) and 8 ( $\gamma$ ) units of glycopyranose linked by  $\alpha$  (1  $\rightarrow$  4) bonds, arranged in a truncated cone-shaped structure as shown in Fig. 1. They are obtained by enzymatic degradation of the starch. All the polar groups are located in the exterior of a relatively hydrophobic cavity [1–4]. This amphiphilic molecular structures of CDs form easily inclusion complexes with a lot of organic, inorganic and biological compounds without covalent bond and the resultant inclusion complexes can induce modification of the physicochemical properties

of guest molecules (such as water solubility and solution stability) [5,6]. The most important driving forces in the inclusion complexes are electrostatic, Van der Waals, hydrophobic interactions, hydrogen bonding, release of conformational strain, exclusion of cavity-bound energy water and charge transfer interaction [7,8]. This property of CDs to form inclusion complexes became the subject of intense theoretical studies using molecular mechanics, molecular dynamics and quantum mechanical methods because the combination of experiment and theory leads to successful results in solving structural, energetic and dynamic problems [9–23]. Para-nitrobenzoic acid (Fig. 2) is used as intermediate functional dyes, pharmaceuticals, and medicines. However, it is also one of the serious organic contaminations. It is usually difficult to treat industrial waste and living sewage. In most cases, the complicated equipments are needed

\* Corresponding author.

E-mail address: [noua.leila@yahoo.fr](mailto:noua.leila@yahoo.fr) (N. Leila).

## Theoretical Study of the Inclusion Processes of the Phenylurea Herbicide Metobromuron in $\beta$ -cyclodextrin

Nouar Leila, Haiahem Sakina, Bouhadiba Abdelaziz, Madi Fatiha and Largate Leila Djebloune Fateh  
Department of Chemistry, Faculty of Science, Guelma's University, Algeria

**Abstract:** We investigated the inclusion process of phenylurea herbicide metobromuron (MB) in beta cyclodextrin ( $\beta$ -CD) with 1:1 stoichiometry using: (1) MM+ force field of molecular mechanics in order to research the lowest energy structure of the inclusion complex. (2) Superior levels of calculations were made such PM3, B3LYP/6-31G\*, HF/6-31G\* and ONIOM2 methods in order to approach the ideal geometry and provide further insight into the different complexation properties of the guest molecule. The data suggest that: The B orientation is significantly more favourable than the A orientation by an energy difference of 1.02 kcal mol<sup>-1</sup> according to PM3 calculations. The geometry of the most stable complex shows that the aromatic ring is deeply self-included inside the hydrophobic cavity of  $\beta$ -CD also an intermolecular hydrogen bond is established between host and guest molecules. The formation of the inclusion complex is predicted to be an enthalpy-driven process in gas phase which is in accord with the experimental results. The statistical thermodynamic calculations by PM3 demonstrate that 1:1 MB/  $\beta$ -CD complex is favored by a negative enthalpy change.

**Key words:** Molecular modeling, inclusion complex, complexation energy, optimized geometries, hydrogen bond, deformation energy

### INTRODUCTION

CDs are cyclic oligosaccharides with a small number of glucose units. The most common CDs are  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ -CDs that differ in the number of D-glucopyranose (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>) units (Uitdehaag *et al.*, 1999): 6, 7 and 8, respectively (Hisham Abou-Auda *et al.*, 2006; Letsididi *et al.*, 2011). Cyclodextrins are doughnut-shaped molecules hydrophilic outer surface and hydrophobic cavity (Yap *et al.*, 2010).

The resultant inclusion complexes can induce modification of the physicochemical properties of the 'guest' molecules, particularly in terms of water solubility and solution stability (Selvam and Geetha, 2008; Lyng *et al.*, 2005). Therefore, it is important to clarify the structures of the inclusion complexes from a view point of enzyme-substrates within the hydrophobic cavities of CDs (Brewster and Loftsson, 2007). Formulation and practical application of pesticides are often rendered difficult due to their adverse physicochemical properties such as poor solubility, chemical and thermal instability, mammalian toxicity, malodor, volatility, high soil mobility, persistence and poor wettability. Complexation between pesticides and cyclodextrins can result in products with superior performance (e.g., enhanced pesticide solubility and stability, reduction of volatility) (Dodziuk, 2006).

Metobromuron [3-(p-bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea] (Fig. 1) is a phenylurea herbicide that is used for the control of broadleaf weeds in cereal and vegetable crops, acting through the inhibition of photosynthesis (Zhang *et al.*, 2008; Bonnemoy *et al.*, 2006). The compound has a relatively low aqueous solubility (3.3.10<sup>-4</sup> g mL<sup>-1</sup> at 25°C). Cyclodextrins can increase the solubility of phenylurea herbicide metobromuron.

Recently, Smith *et al.* (2009) have studied experimentally the encapsulation of MB in  $\beta$ -CD to test its affinity for CD. To our knowledge, the complexation of CD with MB has not yet been studied theoretically. So, the aim of this investigation is to study the inclusion complex between MB and  $\beta$ -CD with stoichiometry 1:1 specifically to determine its optimum geometrical structure, to describe the nature of intermolecular binding, the conformational changes of MB inside the  $\beta$ -CD cavity, the stability of the complex as well as the inclusion energetic of the formation process between the guest molecule and the host CD including thermodynamic parameters.

Currently, there is great interest in the theoretical study of supramolecular systems. For this purpose, Molecular Mechanics (MM) (Haiyun *et al.*, 2003) or semi empirical methods (Santos *et al.*, 2000; Avakyan *et al.*, 2001) are the most widely used as ab initio and Density Functional Theory (DFT) methods are prohibitively



# Theoretical investigation study based on PM3MM and ONIOM2 calculations of $\beta$ -Cyclodextrin complexes with diphenylamine

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

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

**Abstract** The inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -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  $\beta$ -CD from its wide side (the secondary hydroxyl group side) is more stable than that formed by DPA entering into the cavity of  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -CD complex.

**Keywords** Diphenylamine ·  $\beta$ -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  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ -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,  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -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,  $\beta$ -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,  $\beta$ -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  $\beta$ -CD to form 1:1 inclusion complexes.

Experimental results reported by R. Rajamohan and Swaminathana [8] that the ratio between  $\beta$ -CD and DPA complex is of 1:1 type, and our calculation indicate that  $\beta$ -CD and DPA can form 1:1 inclusion complex. This inclusion complex formation from DPA and  $\beta$ -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  $\beta$ -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



ELSEVIER

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Comptes Rendus Chimie

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



Full paper/Mémoire

## Inclusion complexes of ortho-anisidine and $\beta$ -cyclodextrin: A quantum mechanical calculation

Djilani Imene, Nouar Leila <sup>\*</sup>, Madi Fatiha Haiahem Sakina, Bouhadiba Abdelaziz,  
Khatmi 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

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 26 November 2012

Accepted after revision 11 February 2013

Available online xxx

#### Keywords:

Cyclodextrin  
Ortho-anisidine  
PM6  
ONIOM2  
NBO

### ABSTRACT

The structural aspects for the complexation of ortho-anisidine (O-AN)/ $\beta$ -cyclodextrin were explored by using PM6, density function theory B3LYP/6-31G\*, M05-2X/6-31G\*, B3PW91/6-31G\*, MPW1PW91/6-31G\*, HF/6-31G\* methods and several combinations of ONIOM2 hybrid calculations. Calculations were performed upon the inclusion complexation of  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) with neutral (O-AN1) and cationic (O-AN2) species of ortho-anisidine. The obtained results with PM6 method clearly indicate that the formed complexes are energetically favored, the complex of O-AN2/ $\beta$ -CD in B orientation is significantly more favorable than the others energetically. 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 ortho-anisidine and  $\beta$ -CD.

© 2013 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Cyclodextrins (CD) are cyclic oligosaccharides that present a hydrophilic external part and a relatively hydrophobic cavity in which guest molecules can be encapsulated by inclusion complex formation [1,2]. The most widely used (CDs) are  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$  (CDs). The ability of  $\beta$ -CD to form inclusion complexes with different products is well known. In particular,  $\beta$ -CD (Fig. 1a) 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 that can accommodate guest organic molecules inside. The formation of inclusion complexes of organic molecules with cyclodextrins is

important for their pharmaceutical and technological applications [3–6].

The applications of O-AN (Fig. 1b) in various fields like catalysis and chemicals processing, chemical synthesis, colorants for paper, dyestuffs, pigments and optical brighteners. In electrochemical synthesis of polymer material using the O-AN [7] to form thin films and composite material. O-AN used as reducing agent in gold nano particle preparation in aqueous solution. Formulation and practical application of O-AN are often rendered difficult due to their adverse physicochemical properties such as poor solubility, instability, toxicity, and volatility [8]. The complexation between O-AN and cyclodextrins can result in products with superior performance (e.g., enhanced OAN solubility and stability, reduction of volatility).

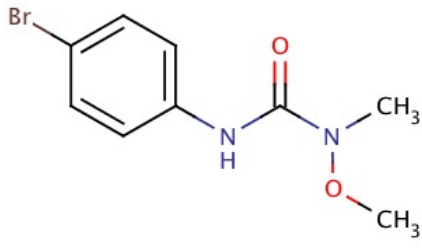
Srinivasan et al. [9] prepared and characterized by XRD, SEM and FT-IR techniques, the solid complex of both species (neutral and cationic) of O-AN with  $\beta$ -CD. The

<sup>\*</sup> Corresponding author.

E-mail address: [leilanoua@yahoo.fr](mailto:leilanoua@yahoo.fr) (N. Leila).

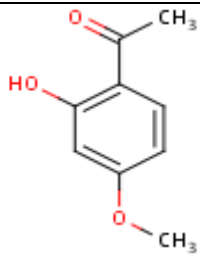

## Annexes

**Tableau 1** : Propriétés physico-chimiques du Métobromuron.


Propriétés	Métobromuron
Structure moléculaire	
Formule brute	$C_9H_{11} Br N_2O_2$
Apparence	Crystal
Solubilité dans l'eau à 25°C (mg/l)	195.3
Densité (g/cm <sup>3</sup> )	1.534
Point d'éclair (°C)	2
Point de fusion (°C)	95-96
Indice de réfraction	1.607
Réfractivité molaire (cm <sup>3</sup> )	58.31
Volume molaire (cm <sup>3</sup> )	168.8
Polarisabilité cm <sup>3</sup>	$23,11 * 10^{-24}$
Tension superficielle (dynes/cm)	48.9
Absorption	absorber par les racines et les feuilles.
Utilisation	sur les haricots, le soja, les tomates, le tabac, les pommes de terre, le lin et le tournesol.
Stabilité	Très stable dans les médias neutre, faiblement acides et faiblement alcalin ; hydrolysé par les acides forts et les base, le produit formé est stable jusqu'à 50°C pendant au moins 2 ans
Incompatibilités	Les agents oxydants forts.
Protection	Evitez la peau et les yeux ; éviter la dérive

## Annexes

**Tableau 1 :** Propriétés physico-chimiques du Paeonol.

Propriétés	Paeonol
Structure moléculaire	
Formule brute	$C_9H_{10}O_3$
Apparence	blanc cristal 
Poids moléculaire (g / mol)	166,174
Partie utilisée	Racine
Origine	Raffiné à partir de la matière médicinale produite dans la province d'Anhui.
Point de fusion (° C)	49-52
Point d'éclair (° C)	> 110
Le produit sec contient	98-102%
Solubilité	Il est soluble dans l'alcool éthylique, l'alcool méthylique et d'eau chaude, et n'est pas soluble dans l'eau froide.
Gibbs d'énergie (kcal / mol)	-59,6

## Annexes

<p>Paeonia suffruticosa</p>	
<p>Applications</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Dégagez le sang chaud et froid.</li><li>2. Antibiose large, inhiber la croissance des bactéries.</li><li>3. Anti-inflammation et la douleur d'arrêt.</li><li>4. Activer la circulation sanguine pour dissiper la stase du sang.</li><li>5. Traiter les furoncles et désintoxiquer.</li><li>6. Abaisser la pression artérielle</li></ol>