

17540. 737

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur  
Université de Guelma

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



Mémoire du Projet de fin d'étude  
2<sup>ème</sup> Année Master Chimie Physique et Analytique



737

Spécialité : CHIMIE

Présenté par :

Hamdi Nadjette  
Benkrineh Rima

Intitulé: Etude par modélisation moléculaire des  
complexes d'inclusion de la  $\beta$ -cyclodextrine

Sous la Direction de :

M<sup>ed</sup> Madi fatiha

Juin 2011



## *Dédicace*

*Je dédie ce travail à mes très chers parents qui ont fait le possible pour  
leurs enfants*

*A mes frères : SAMIRA, OURDA, AHMED ; MOHAMED*

*A mes cousins : HOUDA, RAZIK, HABIBA, WASSILA*

*A mes amis d'années d'étude surtout : RIMA, HOUDA, KARIM,  
ASIA et MASSAODA*

*A mes amis de laboratoire : MANEL, HOUDA, FATIMA, HABIBA,  
SIHAM, MAISSA, KARIMA, HAYET, ALARBI, SAMI,  
IBLISSAM*

**NADJETTE**



# Sommaire

Introduction .....	1
<b><u>Chapitre I : Les cyclodextrines et leurs complexes d'inclusions</u></b>	
I.1.Introduction.....	3
2.Origine et nature des cyclodextrines.....	3
3.Structure des cyclodextrines .....	3
4.Caractéristique des cyclodextrines .....	5
5. Intérêt des cyclodextrines.....	6
6.Application des cyclodextrines .....	6
7.Aspect énergétique de l'hydratation et de la dissolution.....	7
8.Stabilité des cyclodextrines.....	7
9.Toxicité des cyclodextrines.....	7
10. Principales applications des cyclodextrines .....	8
II .Les complexes d'inclusions.....	9
Introduction .....	9
2.Etude des complexes 'inclusions des cyclodextrines : paramètres réactionnels.....	9
3.Facteurs influençant la complexation des molécules organiques par les CD .....	10
3.1.Facteurs liés à la nature des molécules organiques .....	10
3.1.1.Hydrophobicité et hydrosolubilité.....	10
3.1.2.Etat d'ionisation de la molécule.....	10
3.1.3.Taille et forme de la molécule.....	10
3.2.Facteurs liés aux caractéristiques des cyclodextrines .....	10
3.2.1. Influence du contexte chimique .....	11
3.2.1.1.pH.....	11
3.2.1.2.Force ionique.....	11
3.2.2.Influence de la présence d'un solvant organique .....	11
3.2.3.Influence de la température.....	12
III. Mécanisme de l'inclusion.....	13
1 Forces stabilisantes les complexes d'inclusions .....	13
1.1.Energie électrostatique .....	13
1.2.Energie de répulsion.....	13
1.3.Energie de polarisation.....	14

1.4. Energie de transfert de charge .....	14
1.5. Attraction-Dispersion.....	14
2. Forces impliquées dans les complexes d'inclusions des cyclodextrines.....	15

**Chapitre II : Les méthode de la modélisation moléculaires**

I. Les méthodes ab initio .....	16
1. Définition de l'Hamiltonien .....	16
2. Ecriture de l'expression de l'énergie.....	17
3. Les équations de Hartree Fock .....	17
II. Les méthodes semi empiriques.....	17
III. Principe des calculs DFT .....	18
1. L'énergie, fonctionnelle de la fonction d'onde et de la densité .....	18
2. Méthode de Kohn-Sham .....	18
IV. Mécanique moléculaire .....	19
1. Champ de force MM+ .....	20
1.1. Energie de liaison (Elongation).....	21
1.2. Energie de flexion .....	21
1.3. Energie de torsion .....	21
1.4. Energie de déformation.....	22
1.5. Energie de Van Der Waals.....	22
1.6. Energie électrostatique .....	23
2. Recherche conformationnelle.....	23
3. Minimisation d'énergie .....	23
4. Algorithmes de minimisation .....	24
4.1. La méthode du « steepest descent » .....	24
4.2. La méthode du gradient conjugué .....	25
4.3. La méthode Newton Raphson .....	25
Conclusion .....	26

**Chapitre III : Partie du calcul**

1- Introduction .....	
2- Procédure et méthode de calcul.....	
3- Résultats et discussion.....	
3-1 Calcul ONIOM2.....	
Conclusion générale .....	
Référence .....	

## Introduction

Il est connu que la description mathématique de presque la totalité des lois de la chimie sont complètement connues et la seule difficulté réside dans le fait que l'application de ces lois mène à des équations assez difficiles à résoudre, telle que les équations issues de la mécanique quantique. Avant l'arrivée des premiers ordinateurs, les quelques problèmes, tel que celui d'une particule dans une boîte de potentiel, l'oscillateur harmonique, l'atome d'hydrogène, les hydrogénoïdes et les systèmes de symétrie supérieure, ont pu être résolus d'une manière exacte.

L'implantation des programmes informatiques liés à la mécanique quantique sur les ordinateurs a rendu possible le traitement de problèmes plus compliqués notamment les systèmes réels d'intérêt pratique.

La chimie supramoléculaire est parmi les plus actives qui à l'aide des interactions non covalentes peuvent regrouper des molécules en systèmes stables jouant un rôle important dans les processus biologiques. Parmi les plus connus, les systèmes hôte-invité, formés par une molécule de cyclodextrine (molécule hôte) et une molécule invitée.

La limite des procédures expérimentales pour suivre et étudier ce type de système a permis à la chimie théorique d'investir ce domaine et de devenir un outil nécessaire à la compréhension des phénomènes de la chimie supramoléculaire.

Pour de tels systèmes formés de plus de 100 atomes les méthodes de la mécanique moléculaire (MM) et les méthodes semi empiriques (SE) sont largement les plus utilisées eu égard que les méthodes ab initio ou DFT sont très exigeantes en temps de calcul.

Depuis les années 1950, les cyclodextrines sont reconnues par leurs utilisations comme des transporteurs de site actif, des protecteurs de molécules fragiles ou comme agent de reconnaissance chirale.....etc.

L'occupation dans les cyclodextrines est gouvernée en général par des interactions entre la molécule invitée et la molécule hôte, la cyclodextrine, sans établissement de liaison covalente. Vu la complexité de ces supra molécules (plus de 100 atomes), la détermination de la géométrie d'une manière expérimentale est une tâche très rude, sinon impossible. Depuis quelques années, la modélisation moléculaire est devenue un outil très précieux et très efficace dans la détermination géométrique des complexes d'inclusion.

Ainsi, dans les années 90, un grand nombre d'études ont été réalisées sur les complexes d'inclusion en utilisant principalement les méthodes semi empirique, AM1 et PM3, dans le but de déterminer, à la fois, la géométrie du complexe et ses propriétés électroniques. Il s'est avéré que la méthode PM3 est plus efficace, en particulier, dans les estimations des liaisons d'hydrogène.

Ce mémoire est divisé en deux chapitres, le premier fait l'objet d'une présentation générale des cyclodextrines et de leurs complexes d'inclusion. Ainsi, a été exposées, la structure tridimensionnelle des cyclodextrines, leurs utilisations, la formation des complexes d'inclusion et les forces motrices de la formation de ces supramolécules.

Les méthodes de la modélisation moléculaire sont exposées dans le chapitre 2. Des généralités ainsi que les bases théoriques des méthodes ab initio, les méthodes semi empiriques et la méthode de la mécanique moléculaire, ont été développées.

## I.1.Introduction

Les cyclodextrines (CD) naturelles ou chimiquement modifiées font partie de la famille des « molécules-cage ». Elles sont connues pour leur aptitude à accroître la solubilité de nombreuses molécules organiques par formation de composés, ou complexes d'inclusions. Cette propriété confère aux cyclodextrines un large champ d'application dans des domaines très variés allant de la pharmacie à l'agriculture en passant par l'industrie textile, la chimie des parfums et des arômes, etc.

Les cyclodextrines font l'objet, depuis les années 80, d'un grand intérêt de la part de la communauté scientifique internationale. Cela se traduit depuis une vingtaine d'années par une production de plusieurs centaines de publications annuelles dans des revues appliquées et fondamentales.

## 2.Origine et nature des cyclodextrines

Les cyclodextrines (CDs) sont des oligosaccharides cycliques obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon. Les cyclodextrines naturelles les plus utilisées comportent 6,7 et 8 unités glucosidiques symbolisées respectivement, par  $\alpha$ -,  $\beta$ -, et  $\gamma$ -cyclodextrine. Il existe aussi des cyclodextrines plus grandes qui peuvent contenir jusqu'à 14 unités glucopyranosiques.

## 3.Structure des cyclodextrines

La structure tridimensionnelle 3D des cyclodextrines représente la molécule de la cyclodextrine comme un tronc conique avec une cavité hydrophobe. Cette cavité d'environ 5 à 8 Å de diamètre a attiré l'attention des chercheurs car ce microenvironnement peut inclure partiellement ou entièrement des molécules hydrophobes, l'extérieur de la cyclodextrine est hydrophile.

## 4. Caractéristique des cyclodextrines

Les cyclodextrines ont des propriétés physico-chimiques variables (tableau 1). La plus petite est l' $\alpha$ -CD, la  $\delta$ -CD possède la plus grande cavité. La  $\beta$ -CD est utilisée dans la majorité des formulations.

Les valeurs de solubilité des cyclodextrines dans l'eau à température de 25°C sont reportées dans le tableau.

Ces valeurs montrent que malgré une forte similitude structurale, les cyclodextrines n'ont pas un comportement comparable vis-à-vis des molécules d'eau. La solubilité limitée de la  $\beta$ -CD peut être attribuée à l'influence de liaisons hydrogènes qui s'établissent entre les atomes d'hydrogène et d'oxygène des fonctions alcools secondaires. Cette faible solubilité a aussi été attribuée à la formation d'agrégats de  $\beta$ -CD. Une étude systématique sur l'influence d'un environnement ionique a montré que la solubilité augmente dans des solutions de cations métalliques avec la concentration. Plus récemment, Fenyvesi et al. (1999) ont étudié la solubilité de la  $\beta$ -CD dans des solutions aqueuses de différents acides organiques. Ils ont montré que les acides hydroxyliques, tel que les acides citriques et tartrique augmentent la solubilité de la  $\beta$ -CD dans l'eau, tandis que les acides carboxyliques la diminuent.

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques et structurales des cyclodextrines naturelles

Propriétés	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD	Réf.
N° de glucose	6	7	8	-
Formule brute (anhydre)	$C_{36}H_{60}O_{20}$	$C_{42}H_{70}O_{25}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$	-
Masse atomique (anhydre)	972.85	1134.99	1297.14	-
Longueur de la cavité, Å	7.9±0.1	7.9±0.1	7.9±0.1	17
Diamètre de la cavité, Å	4.7-5.3	6.0-6.6	7.5-8.4	17
Diamètre extérieur, Å	14.6±0.4	15.4±0.4	17.5±0.4	17
Volume de la cavité, Å <sup>3</sup>	174	262	427	17
pKa, 25°C	12.332	12.202	12.081	17
$\Delta H^\circ$ (ionisation), Kcal.mol <sup>-1</sup>	8.36	9.98	11.22	18,19
$\Delta S^\circ$ (ionisation), cal.mol <sup>-1</sup>	-28.3	-22.4	-17.6	18,19
$\Delta H^\circ$ (solution), Kcal.mol <sup>-1</sup>	7.6 <sup>a</sup>	8.31	7.73	20
$\Delta S^\circ$ (solution), cal.mol <sup>-1</sup>	13.8 <sup>a</sup>	11.7 <sup>a</sup>	14.7 <sup>a</sup>	20
Solubilité (eau, 25°C), mol.l <sup>-1</sup>	0.1211	0.0163	0.168	20
Solubilité (eau, 25°C), g/100ml	14.5	1.85	23.2	-
<sup>a</sup> : Etat standard de fraction molaire				



Les dérivées de  $\beta$ -CD ont la même taille de la cavité que la  $\beta$ -CD mais sont beaucoup plus solubles dans l'eau.

L'alkylation des hydroxyles de la  $\beta$ -CD augmente considérablement la solubilité, et ce phénomène, à priori étonnant, fait l'objet d'une recherche fondamentale importante.

### 5. Intérêt des cyclodextrines

Les cyclodextrines sont utilisées dans l'alimentation, la pharmacie, la chimie analytique et comme catalyseurs pour certaines réactions.

L'intérêt majeur des cyclodextrines est l'encapsulation moléculaire des molécules lipophiles. En effet, les complexes d'inclusions modifient les propriétés de la molécule invitée, notamment l'amélioration de sa solubilité apparente.

La solubilité intrinsèque d'un élément actif ne change jamais mais c'est la solubilité apparente du complexe qui augmente. Une autre propriété importante de ce composé d'inclusion est l'amélioration de la stabilité du principe actif et dans d'autres cas la cyclodextrine est utilisée comme moyen de transport des molécules invitées.

### 6. Application des cyclodextrines

Les cyclodextrines sont largement utilisées à cause de leurs toxicités nulle [22]. La formation du complexe d'inclusion avec différentes molécules invitées permet leurs utilisations comme :

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

### 7. Aspect énergétique de l'hydratation et de la dissolution

Les études concernant les interactions entre les cyclodextrines natives ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) et l'eau ont permis de mieux comprendre les différences de solubilité constatées. Les cyclodextrines cristallisent sous forme d'hydrates non définis ( $CD, nH_2O$ ) et leur taux d'hydratation est largement dépendant de la pression de vapeur d'eau du milieu environnant. Concernant la  $\beta$ -CD qui a été la plus étudiée, l'hydratation moyenne est de 10 à 12 molécules d'eau.

D'un point de vue énergétique, les mesures des enthalpies de dissolution des cyclodextrines anhydres et hydratées ont permis de calculer les enthalpies de déshydratation. Les résultats montrent que les énergies de liaisons  $H_2O/CD$  sont de l'ordre d'une dizaine de KJ par molécule d'eau, c'est-à-dire cohérente avec les énergies mises en jeu dans les liaisons hydrogène.

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

### 8. Stabilité des cyclodextrines :

La stabilité des cyclodextrines en solution est relativement peu influencée par les conditions de pH et de température. L'hydrolyse des cyclodextrines peut avoir lieu dans certaines conditions de pH très acide ( $< 1$ ) et à  $80^\circ C$ . En milieu très basique ( $pH > pka$ ), il y a possibilité de former des ions alcoolates plus solubles que le CD neutres.

### 9. Toxicité des cyclodextrines

Un composé d'inclusion est formé à partir d'une espèce réceptrice qui inclut plus ou moins profondément un substrat moléculaire ou ionique. Cette inclusion n'est, en général, pas accompagnée de la formation d'une liaison covalente ou de coordination.

Dans le cas des cyclodextrines, le caractère hydrophobe de la cavité permet d'inclure des molécules dites « invitées » dont l'hydrophobicité et la taille correspondent à celles de la cavité tandis que les fonctions hydroxyles assurent une bonne solubilisation des complexes dans l'eau. Une ou plusieurs molécules peuvent être « encapsulées » dans une, deux, et même parfois trois molécules de cyclodextrines.

La nature exacte des interactions mises en jeu dans la formation des composés d'inclusions n'est pas encore parfaitement établie. Il semble qu'elle dépende du substrat considéré. Un des

### 3. Facteurs influençant la complexation des molécules organiques par les CD

#### 3.1. Facteurs liés à la nature des molécules organiques

##### 3.1.1. Hydrophobicité et hydrosolubilité

Les ponts glucosidiques donnent à la cavité de la CD une polarité proche de celle de l'éthanol (Demian, 2000). Grâce à cet environnement relativement apolaire de la cavité, les CD sont capables d'accueillir des molécules hydrophobes. Ces molécules ont plus d'affinité pour la cavité de la CD que pour la phase aqueuse. En effet si les polluants organiques hydrophobes sont plus petits que la cavité, il existe une bonne corrélation (linéaire) entre les constantes de complexation et le coefficient de partage octanol/eau qui est un bon indicateur de l'hydrophobicité. En résumé, plus la molécule est hydrophobe, plus le complexe formé est stable.

##### 3.1.2. Etat d'ionisation de la molécule

Selon le pH, les acides faibles ou les bases faibles existent sous plusieurs formes ioniques en solution. Ces différentes formes du soluté ne présentent pas les mêmes caractéristiques physico-chimiques (solubilité, hydrophobicité). Par conséquent, l'affinité de la CD ne sera pas la même pour chacune des formes. La complexation des CD avec les molécules ionisables devra nécessairement prendre en compte l'influence du pH.

##### 3.1.3. Taille et forme de la molécule

Un des paramètres importants pour la complexation de polluants est leur taille par rapport à celle de la cavité de la cyclodextrine. Les tailles relatives de la cavité de la cyclodextrine et du substrat conditionnent aussi souvent la stoechiométrie du complexe. Plus la taille de la molécule invitée est ajustée par rapport à celle de la cavité, plus le complexe formé sera stable (plus de contact avec la cavité de CD ; plus d'interactions de Van Der Waals) aussi dépendre d'autres facteurs comme la surface moléculaire du polluant ou son orientation dans la cavité.

#### 3.2. Facteurs liés aux caractéristiques des cyclodextrines

Les cyclodextrines modifiées montrent, en général, une capacité plus importante que les formes natives à solubiliser les composés organiques. Parmi les cyclodextrines modifiées, la méthyl- $\beta$ -CD (MCD) semble présenter une efficacité plus importante que l'hydroxypropyl- $\beta$ -CD (HPCD) pour solubiliser les solvants chlorés. Cette capacité est probablement due au caractère hydrophobe remarquable de la cavité de la MCD. Il a été montré aussi que la

capacité de complexation de l'HPCD pour le phénanthrène est plus importante que celle de la CMCD.

Il a été montré aussi que le pouvoir solubilisant de l'HPCD vis-à-vis du 4-nonylphénol dépend de son degré de substitution. Ce dernier élément est donc à prendre en compte dans le cas de cyclodextrines modifiées.

Il n'existe aucun critère permettant d'établir des règles générales systématiques concernant la force des complexes CD/molécules organiques. En effet, l'encapsulation d'un substrat résulte de plusieurs équilibres compétitifs.

### 3.2.1. Influence du contexte chimique :

#### 3.2.1.1. pH :

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

La complexation, par les cyclodextrines, des différentes formes ioniques d'un soluté ne résultent pas du même type d'interactions.

#### 3.2.1.2. Force ionique

La présence de cations ou d'anions en solution peut affecter la solubilité aqueuse de certaines molécules (Daughney and Fein, 1997, Wightman and Fein, 1999) et par conséquent leur affinité pour la cavité des CD.

Par exemple, la solubilisation de la pancratistatine dans l'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin a été optimisée par l'addition d'hydroxyde d'ammonium (Torres-Labandeira et al., 1990).

Par contre, Wang et Brusseau (1995) ont montré que la présence de  $\text{CaCl}_2$  a un effet négligeable sur la solubilisation de l'anthracène par la CMCD. De même, la capacité de solubilisation de la CMCD pour l'anthracène, le trichlorobenzène et le biphenyl, ne paraît pas affectée par de fortes concentrations en sel en solution lorsque les cations n'interagissent pas avec la cavité de la CD.

L'effet de la force ionique sur la solubilité aqueuse des molécules ainsi que sur leur complexation par les CD est différente selon leur nature (molécules ionisables ou non-ionisables).

### 3.2.2. Influence de la présence d'un solvant organique

L'influence d'un cosolvant sur la complexation d'une molécule organique par une CD dépend de la nature et de la concentration du solvant organique présent.

La présence d'éthanol (<30%) diminue la formation de complexe d'inclusion dans la phase aqueuse comme c'est le cas entre la testostérone et l'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (Pitha et Hoshino, 1992) ont utilisé le mélange eau : méthanol(50 :50) pour décomplexer les complexes CD/HAP. En revanche, les mêmes auteurs ont noté que 10% de cyclopentanol en solution favorise la complexation de l'anthracène avec certaines CD.

Bien que les cyclodextrines puissent former des composés d'inclusion dans certains solvants organiques comme les alcools, le dimethylsulfoxydes, ou le diméthylformamide, l'association est en général plus faible que celle observée pour le même composé en milieu aqueux.

L'addition d'un solvant organique peut permettre de déplacer les équilibres CD/soluté et de modifier la solubilité du complexant et du soluté.

### 3.2.3. Influence de la température

La température a un double effet sur le complexe formé : d'une part elle augmente généralement sa solubilité, mais en même temps elle modifie sa stabilité. La plus part des complexes commencent à se décomposer vers 50-60°C, bien que certains soient stables à de plus hautes températures, particulièrement si la molécule est fortement hydrophobe.

L'effet de la température dépend alors de la nature du substrat et aussi de celle de la CD. Le rendement de complexation entre l' $\alpha$ -CD ou la  $\gamma$ -CD et l'acide chlorogénique diminue de 50±14% quand la température augmente de 3 à 37°C, tandis qu'avec la  $\beta$ -CD, la complexation augmente avec la température jusqu'à 25°C (enthalpie positive), elle se stabilise entre 25 et 40°C, puis diminue entre 40 et 60°C (enthalpie négative). Pour la  $\beta$ -CD, la variation de la constante de complexation avec la température est probablement liée au changement de solvation du complexe.

Le rendement de complexation des dérivés d'imidazoles par la  $\beta$ -CD diminue quand la température évolue de 8 à 70°C ( $\Delta H = -14 \text{ kJ/mol}$ ) (Morin et al., 1998). Blyshak et Warner (1990) ont étudié l'effet de la température sur la complexation des HAP avec les CD. Ils ont constaté que la constante de stabilité des complexes diminue considérablement avec la température.

Globalement, il apparaît qu'une élévation de la température est souvent défavorable à la formation des complexes CD/molécules organiques.

### III. Mécanisme de l'inclusion

Dans un milieu aqueux, la cavité est occupée par des molécules d'eaux (environ 11 molécules d'eau dans la cavité de la  $\alpha$ -CD), les interactions sont énergétiquement défavorisées

à cause de la polarité de distincte (polaire apolaire). Ainsi les molécules d'eaux peuvent être rapidement remplacées par des molécules invitées moins polaires.

## 1. Forces stabilisantes les complexes d'inclusions

Lors de la formation du complexe d'inclusion aucune liaison covalente ne s'établit entre la molécule invitée et la molécule hôte. En conséquence, la stabilité de ce type de complexe ne repose que sur la qualité d'adaptation entre les deux partenaires ainsi que les interactions mutuelles induites entre elles. Plusieurs études ont été effectuées et montré que ces complexes sont stabilisés par l'établissement des liaisons hydrogènes, des interactions de Van Der Waals et surtout des interactions électrostatiques. Ce type de liaisons possède de faible énergie de l'ordre de la dizaine de KJ/mol qui peut être rompue à température ambiante.

### 1.1.Énergie électrostatique

Le noyau et le nuage des électrons sont considérés comme une charge atomique centrée (atomic point charge), représentant ainsi une distribution de charges dans la molécule. L'intensité et la direction de l'interaction électrostatique entre 2 molécules A et B (ou 2 parties d'une même molécule) peuvent être représentées par le moment dipolaire  $M_n$  tel que  $M_n = \sum_{i=1} q_i r_{i,n}$  où  $q_i$  représente les charges atomiques individuelles,  $r_i$  le vecteur de l'origine des coordonnées du système à la  $i^{ème}$  charge et  $n$  les axes x y et z

L'énergie électrostatique entre les molécules A et B (ou 2 parties d'une même molécule) sera calculée comme la somme des interactions entre les paires des charges atomiques centrées

grâce à la loi de Coulomb  $E_{ei} = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}$  où  $q$  représente la charge atomique de l'atome,  $r$  la

distance séparant 2 atomes et  $N_A$  et  $N_B$  le nombre de charges centrées. L'énergie d'interaction entre deux distributions de charges est une série infinie qui inclut les interactions charge-charge, charge-dipôle, charge-dipôle, dipôle-dipôle, dipôle-quadrupôle, quadrupôle-quadrupôle, etc.

### 1.1.2.Énergie de répulsion

Ce terme d'énergie de répulsion est initialement basé sur le principe d'exclusion de Pauli. Lequel interdit la présence de deux électrons ayant le même nombre quantique dans un système. En mécanique moléculaire, la faible diminution d'une distance interatomique provoque une forte augmentation de l'énergie. Bien que ce terme de répulsion soit souvent

reproduit sous la forme  $\frac{A}{R^n}$  ( $n=9$  ou  $12$ ) où  $R$  représente la distance entre les 2 molécules et  $A$  une constante qui dépend des types d'atomes, les calculs de mécanique quantique montrent que la répulsion diminue de façon exponentielle avec la distance entre les atomes.

### 1.3.Énergie de polarisation

Lorsque deux molécules se rapprochent l'une de l'autre, il existe une redistribution de charge dans chaque molécule. L'énergie d'interaction associée à cette redistribution de charge est attractive et est appelée énergie de polarisation. Par exemple, si une molécule a une polarisabilité  $\alpha$  placée dans champ électrique  $E$ , l'énergie de polarisation s'écrira :

$E_{pol} = -\frac{1}{2} \alpha E^2$ . La formule correspondant à l'interaction dipôle-dipôle induite entre 2

molécules polaires nous donnera :  $E_{pol} = -\frac{1}{2} \frac{\alpha_1 \mu_2^2 + \alpha_2 \mu_1^2}{R^6}$  Où  $\mu$  est le moment dipolaire de la molécule,  $\alpha$  la polarisabilité et  $R$  la distance entre les deux molécules.

### 1.4.Énergie 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  $HO-H \dots OH_2$ , la molécule d'eau accepteuse de protons a transféré environ  $0.05\bar{e}$  à la molécule d'eau donneuse de protons. L'énergie attractive associée à ce transfert de charge est appelée énergie de transfert de charge.

Alors que l'énergie totale d'interaction peut être mesuré expérimentalement, les composantes énergétiques individuelles ne le peuvent pas. Les valeurs théoriques quantitatives de ces composantes énergétiques dépendent du choix de la méthode utilisée. Néanmoins, les valeurs qualitatives sont généralement indépendantes.

### 1.5.Attraction-Dispersion

Il existe une force attractive entre les paires d'atomes appelée dispersion-attraction. Aucune des autres forces attractives (électrostatique, polarisation, transfert de charge) ne peut expliquer l'attraction atomique des gaz rares. Les gaz rares sont polarisables même s'ils n'ont pas de moment dipolaire permanent. Il existe des attractions dipôle-dipôle instantanées dans lesquelles la présence de distribution de charge asymétrique d'une molécule induit une distribution de charge asymétrique sur l'autre molécule tel que :  $\delta^- He \delta^+ \dots \delta^- He \delta^+$ . Cette

attraction appelée dispersion-attraction, force de London ou attraction de Van Der Waals, est dépendante de la polarisabilité et du nombre d'électrons de valence des molécules interagissant. Cette énergie varie en  $1/r^6$  où  $r$  est l'interaction interatomique. La différence entre cette interaction et l'énergie de polarisation, c'est que cette dernière implique uniquement des molécules déjà polaires interagissant avec une autre molécule polaire ou apolaire.

## 2. Forces impliquées dans les complexes d'inclusions des cyclodextrines

Depuis que les complexes d'inclusions utilisant les cyclodextrines sont connus, les interactions intermoléculaires responsables de la stabilité du complexe ont souvent été discutées et critiquées. En fait, il a été démontré que plusieurs forces intermoléculaires existent simultanément, la relativité de chacune des forces dépend du substrat et du solvant. La théorie la plus acceptée est l'interaction de Van Der Waals qui serait prédominante. Le substrat est lié à la cyclodextrines par des interactions faibles avec les hydrogènes H3 et H5. D'après cette théorie, si la forme générale de la molécule invitée complétement partialement la cavité, la complexation est favorisée. Une autre théorie propose une interaction inhérente au solvant due à une forte énergie des molécules d'eau se trouvant à l'intérieur de la cavité. Les molécules d'eau situées dans la cavité se trouvent dans un état énergétique défavorable (interaction polaire-apolaire) et leur expulsion à l'extérieur de la cavité par la molécule invitée sera favorisée par un gain entropique et d'énergie potentielle. Une troisième théorie, uniquement applicable aux composés polaires, évoque la formation de liaisons hydrogènes entre les hydroxyles de la cyclodextrine et les hétéroatomes du substrat. D'autres auteurs pensent que les interactions responsables sont du type interactions dipolaires, c'est-à-dire que le substrat et la cyclodextrine s'orientent de façon à ce que l'interaction entre les moments dipolaires soit maximum. D'autres théories proposent des interactions coulombiques, hydrophobes, des forces d'inductions (essentiellement dipôle permanent-dipôle induit, aussi appelé effet d'induction de Debye) et de dispersion, des forces de tension conformationnelle.



## 2. Ecriture de l'expression de l'énergie

Comme c'est souvent le cas, l'énergie peut être calculée à partir de :

$$E = \frac{\int \psi H \psi}{\int \psi \psi} \quad (5)$$

On peut écrire l'énergie sous forme d'une somme d'interactions qui contribuent à l'énergie électronique du système.

## 3. Les équations de Hartree Fock

Dans l'état fondamental l'énergie du système est à son minimum. De ce fait la fonction d'onde peut être déterminée à l'aide de la méthode des variations. Cette méthode stipule que l'énergie calculée à partir d'une fonction d'onde d'essai est toujours supérieure à l'énergie réelle et la meilleure fonction d'onde représentative est celle qui possède une énergie minimale. C'est à dire quand sa dérivée devient nulle].

Les équations de Hartree Fock sont obtenues en imposant cette condition à l'expression de l'énergie.

Ce type de problème de contrainte de minimisation peut être résolu en utilisant la méthode des multiplicateurs de Lagrange. Dans cette approche, la dérivée de la fonction à minimiser est ajoutée aux dérivées de la contrainte multipliée par une constante nommée, multiplicatrice de Lagrange. La somme sera donc égale à zéro

$$\delta E + \delta \sum_i \sum_j \lambda_{ij} Q_{ij} = 0 \quad (6)$$

## II. Les méthodes semi empiriques

C'est le calcul des intégrales qui prend beaucoup de temps dans les méthodes ab initio ce qui les rend très coûteuses en temps de calcul. Prenons le cas d'une molécule possédant 100 atomes lourds (C, N, O, ...) le traitement ab initio exige une vingtaine de fonctions atomiques pour un atome, soit au moins 2000 fonctions pour construire la matrice de Fock (2000 X 2000) dont il faut trouver itérativement les vecteurs propres. Pis encore, ces 2000 fonctions atomiques conduisent au calcul de (2000)<sup>2</sup> intégrales bi électroniques nécessaires à la construction de la matrice de Fock.

De ce fait la réduction du nombre de ces intégrales sera un moyen efficace de réduire ce temps. Ceci est réalisé dans les méthodes semi empiriques par le remplacement de beaucoup d'intégrales par des paramètres expérimentaux.

Seul, le deuxième terme s'exprime aisément : la charge d'un volume élémentaire de coordonnée  $r_1$  étant  $\rho(r_1)dV_1$ , on a, avec les mêmes notations qu'en I.1 :

$$J[\rho] = \int \sum_{i,k} \frac{Z_k \rho(r_1^{\rightarrow}) dV_1}{R_{ik}} \quad (10)$$

Les deux autres fonctionnelles sont inconnues. Une partie de l'énergie électrons-électrons peut s'exprimer sous la forme de la répulsion de deux charges  $\rho dV$  placées en deux points distants

$$\text{de } r_{12}, \text{ soit : } J[\rho] = \iint \frac{\rho(r_1^{\rightarrow}) \rho(r_2^{\rightarrow})}{r_{12}} dV_1 dV_2 \quad (11)$$

Mais ce terme, entre autres inconvénients, n'est pas corrélé, puisque le produit des densités de probabilité devrait être modulé en fonction de  $r_{12}$ . L'énergie d'échange (trou de Fermi) n'y est pas non plus incluse. En outre, tous les électrons participant à la densité totale, un même électron a une certaine densité en  $r_1$  et en  $r_2$ , de sorte que cette relation le fait interagir avec lui-même (*self interaction*) ! Suivant la méthode de Kohn-Sham, la densité est exprimée le plus souvent en fonction d'un déterminant de Slater d'orbitales moléculaires (monoélectroniques). Ces orbitales de Kohn-Sham ne sont pas identiques aux orbitales HF : ce sont celles d'un système fictif d'électrons sans interaction, mais possédant la même densité que le système réel. Ceci permet d'exprimer sans approximation les termes  $VNe$  et  $J$ . L'énergie cinétique de ce système, puisque l'opérateur associé est mono électronique est :

$$T_n = -\frac{1}{2} \sum_i \langle \phi_i | \Delta | \phi_i \rangle \quad (12)$$

#### IV. Mécanique moléculaire

L'expression « mécanique moléculaire » désigne actuellement une méthode de calcul qui donne des informations faibles sur la géométrie et les énergies moléculaires en utilisant les principes de la mécanique classique.

La mécanique moléculaire (MM) est basée sur l'approximation de Born Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux et ces derniers sont donc implicitement traités. La MM est une méthode empirique où les atomes sont représentés par des masses ou des sphères, et les liaisons par des ressorts de différentes forces.

Les valeurs de ces forces proviennent de données expérimentales de spectroscopie vibrationnelle, de données de diffraction des rayons X (RX) ou des valeurs obtenues par les méthodes ab-initio.

Le calcul de l'ensemble de ces forces, selon les règles établies pour les oscillateurs harmoniques, permet d'obtenir l'énergie moléculaire et de déterminer la structure tridimensionnelle.

On constate aujourd'hui que les résultats obtenus par la mécanique moléculaire sont exploités pour interpréter les spectres RMN. L'avantage principal de la mécanique moléculaire par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs. Ceci est dû à une simplification des équations du champ de force ou il est possible de traiter des systèmes moléculaires très grands.

En revanche, cette méthode ne prend pas en compte la structure électronique moléculaire, il est donc impossible d'étudier des systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants. Ainsi, la validité des résultats (résultats des énergies) ne dépend que du paramétrisation originale des constantes internes du champ de force.

De plus, la valeur de l'énergie stérique obtenue par MM n'a aucun sens physique dans l'absolu ; et c'est uniquement la comparaison entre deux valeurs obtenues pour deux conformations différentes qui peut être interprétée.

Les champs de forces les plus répandus sont :

- AMBER (Kollman) : protéines, acides nucléiques
- CHARMM (Karplus) : protéines.
- MM<sub>2</sub>, MM<sub>3</sub>, MM<sub>4</sub> ; MM<sup>+</sup> (Allinger) : molécules organiques de petites taille.
- BIOSYM (MSI) : protéines, molécules organiques.
- SYBYL (Tripos) : molécules organiques.

### 1. Champ de force MM<sup>+</sup>

Ce champ de force est utilisé par le logiciel *Hyperchem* où l'énergie stérique (ES) d'un système moléculaire, calculée à partir de la MM, est évaluée suivant la somme des contributions de plusieurs énergies dont chacune est caractérisée par une constante de force et une valeur à l'équilibre (repos). L'énergie stérique s'exprime par l'équation suivante :

$$ES = E_{\text{liaison}} + E_{\text{flexion}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{déformation}} + E_{\text{VDW}} + E_{\text{électrostatique}} \quad (13)$$

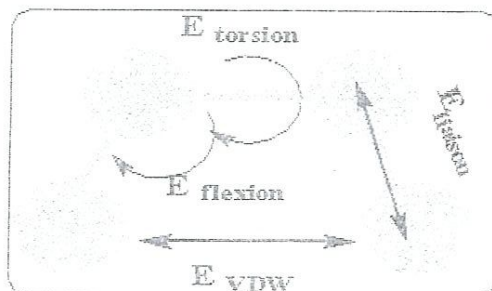


Figure 3 : les déformations en mécanique moléculaire

L'énergie stérique peut être dévisée en deux termes :

- Termes exprimant les interactions entre atomes non liés par deux ou trois liaisons chimiques (énergie de liaison, énergie de flexion, énergie de déformation et énergie de torsion).
- Termes exprimant les interactions entre atomes non liés ou séparés de plus de trois liaisons chimiques (énergie électrostatique et énergie de Van Der Waals).

### 1.1. Energie de liaison (Elongation)

L'expression de l'énergie de liaison est basée sur la loi de Hooke et mesure la quantité d'énergie mise en jeu par les variations de longueurs des liaisons après extension ou compression à partir de leurs valeurs d'équilibre.

$$E_1 = \frac{1}{2} \sum_i^n k_{r,i} (r_i - r_i^0)^2 \quad (14)$$

$r_i^0$  : Valeur invariante dépend du type de la paire d'atome reliée entre eux.

$n$  : Nombre de liaison dans la molécule

D'après la loi de Hooke on a :

- les déformations élastiques qui s'appliquent sur un corps sont proportionnelles aux forces qui les produisent.
- Plusieurs déformations infinitésimales produites simultanément sur un corps ajoutent leurs efforts.
- Si l'on change le sens de l'action, les déformations qui résultent changent de signe mais leurs modules sont conservés.

### 1.2. Energie de flexion

L'expression de l'énergie de flexion détermine la quantité d'énergie impliquée par les variations d'angles entre deux liaisons à partir d'un angle de liaison à l'équilibre. Dans le cas de l'approximation harmonique, cette expression est également basée sur la loi de Hooke :

$$E_2 = \frac{1}{2} \sum \kappa_{\theta_{ij}} (\theta_{ij} - \theta_{ij}^0)^2 \quad (15)$$

$\theta_{ij}$  : Angle de liaison entre trois atomes

$\theta_{ij}^0$  : Angle de liaison à l'équilibre entre trois atomes

### 1.3. Energie de torsion

L'énergie de torsion traduit la modification de l'énergie lors de la rotation d'une molécule autour d'une liaison.

L'énergie de Van Der Waals intervient sur une petite échelle. Elle est importante quand les deux atomes sont proches mais elle diminue rapidement quand ceux qui interagissent sont séparés d'une distance de quelques Angstrom.

### 1.6. Energie électrostatique

Ce terme augmente avec la polarité des liaisons chimiques et peut être particulièrement important, spécialement dans des molécules contenant des hétéroatomes.

Il est représenté en utilisant un potentiel coulombien.

$$E_e = \sum \frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}} \quad (19)$$

$q_i, q_j$  : Charge ponctuelle des atomes  $i$  et  $j$  respectivement

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

$r_{ij}$  : distance séparant deux atomes  $i$  et  $j$

Les charges partielles atomique sont calculables pour de petites molécules en utilisant une méthode quantique ab-initio ou semi empiriques.

Une modélisation d'une molécule consiste à procéder à partir de calcul de la MM, 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. Pour localiser cette structure on a recours en général à une recherche conformationnelle.

### 2. Recherche conformationnelle

Pour trouver la structure tridimensionnelle adaptée par une molécule (c'est-à-dire la structure de plus basse énergie) on procède toujours par une recherche conformationnelle qui consiste à optimiser la géométrie de cette molécule.

Ce processus d'optimisation s'appelle minimisation d'énergie qui est défini comme un jeu de coordonnées cartésiennes qui réduit la somme de toutes les contributions énergétiques à son minimum.

Généralement, le facteur prédominant dans la détermination des minima de l'énergie d'une structure est l'angle dièdre parce que les distances et les angles de liaisons sont correctement minimisés, ainsi que la déformation d'une liaison ou un angle de valence nécessite beaucoup plus d'énergie par rapport à un angle dièdre.

### 3. Minimisation d'énergie

Après construction de la molécule et au premier stade, le programme de minimisation dispose des informations suivantes :

- les types d'atomes.
- Les types de liaisons.

Avec ces deux informations, il établit une liste de connectivité complète de la molécule.

La conformation initiale de la molécule est obtenue par la transformation par le programme des coordonnées 2D « écran » en coordonnées Angstrom (également 2D). La suite consiste à rechercher :

- La présence éventuelle d'atomes pi (pour le calcul intermédiaire des orbitaux pi).
- La présence éventuelle de liaison hydrogène.
- La présence éventuelle de liaison métallique.

Dés lors, la molécule va être soumise à une optimisation géométrique complète. La minimisation de son énergie se déroule en modifiant par incrément la géométrie jusqu'à obtenir un minimum qui sera local ou global.

Pour réaliser cette minimisation on utilise des algorithmes spécifiques.

#### 4. Algorithmes de minimisation

Pour une molécule comprenant  $N$  atomes, la fonction à minimiser comprend donc  $3N$  variables. Une telle fonction comprend en général un seul minimum global et plusieurs minima locaux.

A partir de la géométrie initiale, l'algorithme recherche le jeu de coordonnées cartésien qui réduit à son minimum la somme de toutes les contributions énergétiques.

Les méthodes couramment utilisées reposent sur :

- la dérivée première de l'énergie potentielle « steepest descent » ou « conjugate gradient »
- la dérivée seconde de l'énergie potentielle « Newton Raphson »

##### 4.1. La méthode du « steepest descent »

ou méthode de la plus grande pente, on calcule d'abord l'énergie initiale  $E_0$  puis chaque atome est déplacé individuellement selon ses coordonnées  $x, y$  et  $z$  d'un facteur de déplacement  $dx, dy$  et  $dz$  et l'énergie de la nouvelle disposition est calculée.

La dérivée première de l'énergie potentielle ( ou encore gradient) peut se mettre sous la forme :

Ensuite chaque atome est déplacé sur une distance dépendant de  $dE/dxyz$ . Cet algorithme suivra dans ces calculs la direction imposée par les forces interatomique dominantes et consiste à rechercher la direction de la plus grande pente au cours de laquelle l'énergie décroît le plus rapidement.

#### 4.2. La méthode du gradient conjugué

c'est une amélioration de la steepest-descent ou pas (dx, dy et dz) est ajusté pour obtenir la meilleure diminution d'énergie.

#### 4.3. La méthode Newton Raphson

Cette méthode a recours aux dérivées secondes de l'énergie  $d^2(E)/d^2(xyz)$ . Elle utilise les constantes de force calculées à partir du spectre de vibration.

Les détails du programme de cet algorithme sont plus compliqués mais les résultats sont plus précis. C'est pour cette raison que la majorité des programmes de modélisation moléculaire l'on adapté.

### 5- Conclusion

Les méthodes de la modélisation peuvent être classes selon le cout de calcule en temp comme suit :

- 1- méthode ab-initio qui se basent sur la résolution de l'équation de Shodinger.
- 2- Méthode semi-empirique qui permettent la résolution de l'équation de Shodinger en remplaçant les intégrales par des paramètres expérimentaux.
- 3- Mécanique moléculaire elle traité les atomes comme des boules et les liaisons comme des ressorts en se basant sur la mécanique classique.

Depuis 1950, les complexes des cyclodextrines ont été étudiés généralement par la mécanique moléculaire, mais actuellement avec la disponibilité des moyens informatiques l'étude de la complexation dans les cyclodextrines ont reconnue un grand essor.

## 1. Introduction

L'acide amino-benzoïque ABA est l'un des dérivés de l'acide benzoïque possédant le groupe amine dans les positions ortho, para et méta sur le cycle aromatique. Parmi les trois isomères, seulement l'acide para amino-benzoïque qui possède une activité biologique. Mais l'isomère méta est utilisé dans plusieurs synthèses des produits pharmaceutiques et aussi comme intermédiaires réactionnels. A cause de sa faible solubilité l'acide méta amino-benzoïque MABA est complexé dans les cyclodextrines pour améliorer sa solubilité apparente.

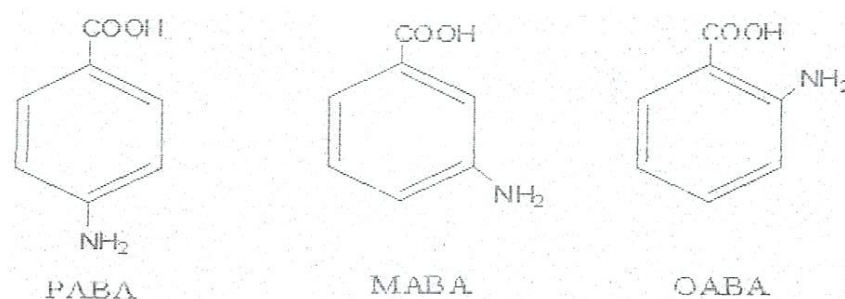


Figure 4 : Structure des trois isomères de l'acide amino-benzoïque

Plusieurs études sont focalisées sur l'étude de cette complexation par plusieurs techniques telles que : RMN de proton, la fluorescence, UV....etc. Et elles ont confirmé la formation du complexe d'inclusion entre MABA  $\alpha$ , et  $\beta$ -CD de stoechiométrie 1 :1, mais aucune étude théorique n'a été effectuée. Dans ce travail nous allons étudier théoriquement l'inclusion du MABA dans la  $\beta$ -CD en absence du solvant.

## 2. Procédure et méthode de calcul

Dans tout qui suit, les calculs sont réalisés par le logiciel Gaussian03 [19]. La molécule invitée MABA a été construite à l'aide du module de construction implémenté dans le logiciel Hyperchem [20]. Ensuite cette structure est optimisée par B3LYP/6-31G (figure (5)).



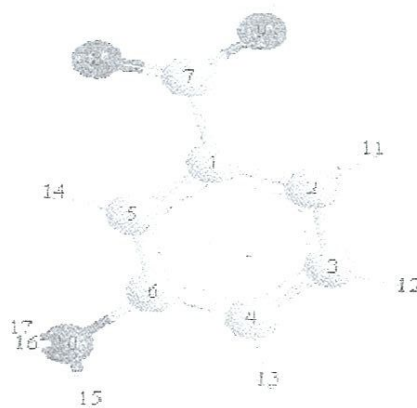


Figure 5: structure de MABA avant complexation optimisée par B3LYP/6-31G

La publication récente de Liu « cyclodextrin quantum chemistry » [21] rapporte la méthode la plus efficace dans la mise en œuvre d'une procédure, de formation d'une manière théorique, d'un complexe d'inclusion. La première étape consiste à choisir des modes d'introduction de la molécule invitée à l'intérieure de la cavité de la cyclodextrine. Divers facteurs contribuent au choix du mode d'introduction, on peut citer : la symétrie de la molécule invitée, sa taille, la présence des cycles hydrophobes, groupements polaires et surtout l'intuition du chimiste.

Nous avons donc choisi deux orientations de pénétration de la molécule invitée. Dans la première, notée A, le groupement  $\text{NH}_3^+$  pénètre le premier, en revanche dans la deuxième, notée B, le groupement  $\text{COOH}$  pénètre le premier à l'intérieure de la cavité de la cyclodextrine. Deuxièmement, à l'aide de l'interface graphique de Chem 3D, la structure de la cyclodextrine est placée au centre d'un référentiel xyz, de tel sorte que les oxygènes glycosidique soient placés dans le plan xy et le centre de la cavité de la  $\beta$ -CD soit situé à l'origine du référentiel, O. Dans la troisième étape, la molécule invitée est placée selon l'axe oz et est choisit (par intuition de chimiste), un atome de la molécule invitée pour servir comme élément de référence, de déplacement ( $C_1$ ). Ensuite, l'atome de référence de la molécule invitée, placée au préalable à la position  $10\text{\AA}$ , est déplacé, par pas de  $1\text{\AA}$ , selon l'axe oz, vers le point  $-10\text{\AA}$  en traversant la cavité de la cyclodextrine. A chaque mouvement, déplacement, le système est optimisé sans aucune contrainte en utilisant la méthode PM3. Une fois tous les minimums locaux déterminés (à chaque point) il sera, donc, possible de localiser le minimum absolu.

On note que l'utilisation de ces minimums locaux permet à la fois de tracer les courbes, des énergies des complexes en fonction de la distance et celle des énergies de complexation en fonction de la distance.

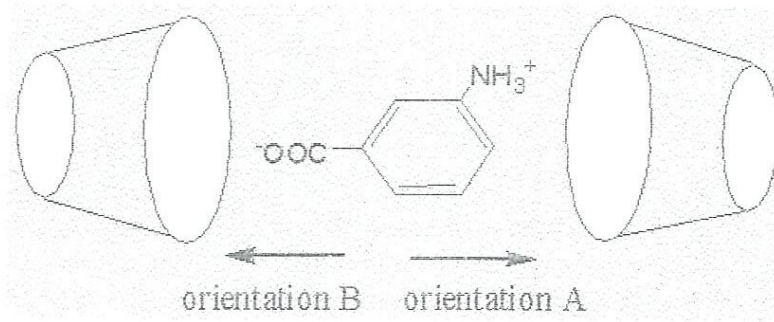


Figure 6. Les deux orientations proposées A et B pour le complexe MABA/  $\beta$ -CD

### 3. Résultats et discussion

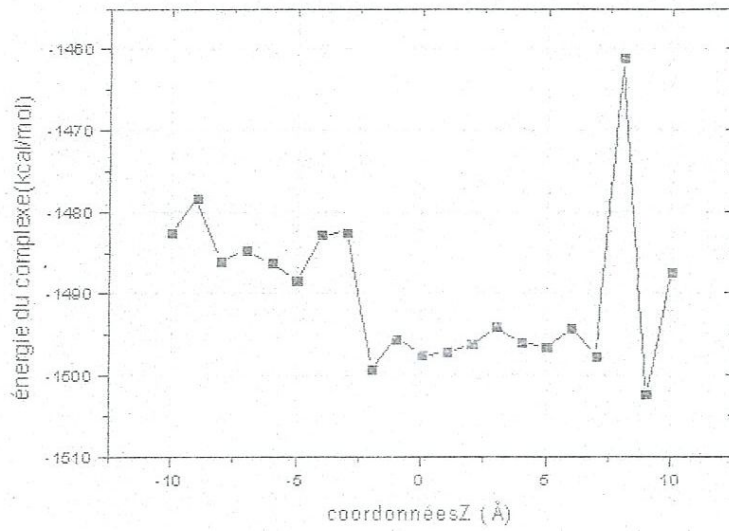
Dans le processus d'inclusion, l'énergie de complexation pour chaque orientation a été calculée par la méthode PM3 dans le vide, l'énergie de complexation est donnée par la différence de la somme des énergies de chaque  $\beta$ -CD et MABA libre et de l'énergie du complexe.

$$\Delta E = E_{\text{complexe}} - (E_{\beta\text{-CD}} + E_{\text{MABA}}) \dots \dots \dots (20)$$

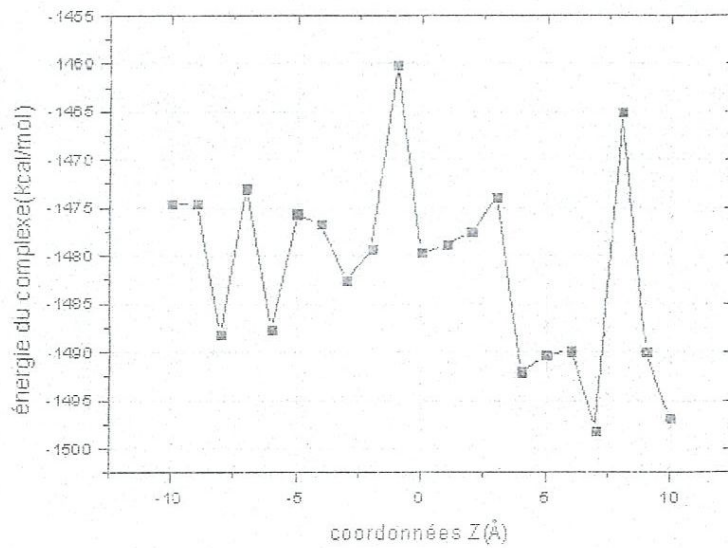
On note que les complexes étudiés sont de stoechiométrie 1 : 1 et les calculs sont effectués dans le vide.

Une fois la complexation de la MABA dans la cavité de la  $\beta$ -CD est réalisée selon le procédé décrit précédemment nous pouvons, en premier lieu, déterminer les énergies des complexes. Ensuite, dans une seconde étape calculer les énergies de complexation en utilisant l'équation décrite auparavant. Cela ne sera pas possible sans calcul au préalable des énergies de MABA et la  $\beta$ -cyclodextrine isolées des complexes.

Dans la figure 7 sont représentés les graphes des énergies de complexation du MABA selon les deux orientations A et B.



(a) Energie du complexe en orientation A



(b) Energie du complexe en orientation B

L'analyse du graphe de la variation de l'énergie de complexation, montre que l'énergie de complexation diminue lors du rapprochement de la molécule invitée de la cavité de la  $\beta$ -cyclodextrine et le minimum est atteint lorsque la pénétration de la molécule invitée est totalement à l'intérieure.

Les positions correspondantes au minima d'énergie de complexation de MABA/ $\beta$ -CD sont respectivement situés à -2 et +4Å pour les orientations A et B respectivement, et les énergies de complexation sont -36.89 et -29.82 kcal/mol respectivement.

**Tableau 3 :** Energie de complexation, grandeurs thermodynamiques et énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO calculée par PM3

E (kcal/mol)	MABA	B-CD	Orientation A	Orientation B
E	-5.12	-1457.10	-1499.11	-1492.01
$\Delta E$			7.07	-7.09
H	84.40	-667.04	-616.77	-609.31
$\Delta H$			35.31	-31.69
G	56.98	-788.15	-745.10	-737.32
$\Delta G$			13.03	-16.1193
S(cal/mol.k)	91.94	406.40	430.41	430.30
$\Delta S$			-67.82	-66.11
HOMO (ev)	-	-	-10.63	-9.16
LUMO (ev)	-	-	-3.16	-1.50
$\Delta$ (HOMO-LUMO)	-	-	-7.47	-7.66

Dans le tableau3 sont indiquées les valeurs de l'énergie de complexation, enthalpies, énergie libre et entropies obtenues lors la formation des complexes, d'après ce tableau on peut dégager les conclusions suivantes :

\*On remarque que l'énergie de complexation dans les deux orientations est négative ce qui signifie que les complexes d'inclusion formés sont stables.

\*Aussi on peut constater que l'orientation A est plus favorable que l'orientation B par 7.07 kcal/mol.

\*Les valeurs de  $\Delta H$ ,  $\Delta G$  et  $\Delta S$  sont toutes négatives ce qui indique que le processus d'inclusion dans les deux orientations est spontané.

$\beta$ -cyclodextrine) et les hétéroatomes tels que les oxygènes et l'azote qui peuvent établir des liaisons hydrogènes avec les hydrogènes des hydroxyles primaires ou secondaires.

**Tableau 5 :** Paramètres géométriques du MABA avant complexation obtenus par la méthode PM3

	atome	atome	Longueur de liaison	atome	Angle de flexion	atome	Angle dièdre
1	C1						
2	C2	C (1)	1.3942				
3	C3	C (2)	1.3969	C (1)	120.4974		
4	C4	C (3)	1.3852	C (2)	120.6320	C (1)	-0.0193
5	C5	C (1)	1.3905	C (2)	119.4852	C (3)	0.0142
6	C6	C (4)	1.4027	C (3)	118.6786	C (2)	0.0189
7	C7	C (1)	1.5637	C (2)	121.7782	C (5)	118.7366
10	N10	C (6)	1.4583	C (4)	120.7684	C (5)	118.2480
11	H11	C (2)	1.1004	C (1)	118.5914	C (3)	120.9112
12	H12	C (3)	1.0958	C (2)	119.8647	C (4)	119.5033
13	H13	C (4)	1.0967	C (3)	119.9426	C (6)	121.3788
14	H14	C (5)	1.1036	C (1)	117.5277	C (6)	122.7492
8	O8	C (7)	1.2495	C (1)	116.1013	C (2)	-179.9939
9	O9	C (7)	1.2429	C (1)	117.0960	O (8)	126.8026
15	H15	N (10)	0.9995	C (6)	110.5553	C (4)	-0.0642
16	H16	N (10)	1.0000	C (6)	109.7575	H (15)	109.0332
17	H17	N (10)	1.0000	C (6)	109.7578	H (15)	109.0425

Tableau6 : Paramètres géométriques du MABA après complexation obtenus par la méthode PM3 dans l'orientation A

	atome	atome	Longueur de liaison	atome	Angle de flexion	atome	Angle dièdre
148	C						
149	C	C (148)	1.3942				
150	C	C (149)	1.3969	C (148)	120.4974		
151	C	C (150)	1.3852	C (149)	120.6321	C (148)	-0.0192
152	C	C (148)	1.3905	C (149)	119.4852	C (150)	0.0142
158	H	C (149)	1.1004	C (148)	118.5913	C (150)	120.9113
153	C	C (151)	1.4027	C (150)	118.6785	C (149)	0.0188
154	C	C (148)	1.5637	C (149)	121.7782	C (152)	118.7366
159	II	C (150)	1.0950	C (149)	119.8647	C (151)	119.5032
155	O	C (154)	1.2495	C (148)	116.1013	C (149)	-179.9939
157	N	C (153)	1.4583	C (151)	120.7684	C (152)	118.2479
160	H	C (151)	1.0967	C (150)	119.9426	C (153)	121.3789
161	H	C (152)	1.1036	C (148)	117.5276	C (153)	122.7493
156	O	C (154)	1.2429	C (148)	117.0961	O (155)	126.8026
162	H	N (157)	0.9995	C (153)	110.5553	C (151)	-0.0641
163	H	N (157)	1.0000	C (153)	109.7576	II (162)	109.0332
164	H	N (157)	1.0000	C (153)	109.7578	H (162)	109.0425

Tableau7 : Paramètres géométriques du MABA après complexation obtenus par la méthode PM3 dans l'orientation B

	atome	atome	Longueur de liaison	atome	Angle de flexion	atome	Angle dièdre
148	C						
149	C	C (148)	1.3931				
150	C	C (149)	1.3959	C (148)	120.2931		
151	C	C (150)	1.3848	C (149)	120.6385	C (148)	-1.6603
152	C	C (148)	1.3930	C (149)	119.7749	C (150)	1.3569
158	H	C (149)	1.1072	C (148)	119.0364	C (150)	120.6647
153	C	C (151)	1.4022	C (150)	118.8115	C (149)	0.4168
154	C	C (148)	1.5336	C (149)	121.0025	C (152)	119.2117
159	H	C (150)	1.1004	C (149)	119.9861	C (151)	119.3699
155	O	C (154)	1.2572	C (148)	117.8549	C (149)	-162.3314
157	N	C (153)	1.4644	C (151)	119.5950	C (152)	119.3978
160	H	C (151)	1.0972	C (150)	119.8354	C (153)	121.3495
161	H	C (152)	1.1051	C (148)	118.3287	C (153)	122.1965
156	O	C (154)	1.2460	C (148)	119.5772	O (155)	122.5669
162	H	N (157)	0.9994	C (153)	109.8668	C (151)	-51.7042
163	H	N (157)	1.0094	C (153)	109.1148	H (162)	108.9299
164	H	N (157)	1.0040	C (153)	110.2438	H (162)	109.4549

Les tableaux 5,6 et 7 récapitulent les paramètres géométriques du MABA avant et après complexation obtenus par la méthode semi empirique PM3 pour les deux orientations A et B.

Il est évident qu'après complexation la géométrie du MABA est complètement altérée. Cette altération est remarquable sur les angles dièdres ce qui indique que la molécule MABA adapte une certaine conformation pour former un complexe d'inclusion stable.

### 3-1-Calcul ONIOM2

En se basant sur les conformations les plus stables obtenues par la méthode PM3, des calculs « single point » sont réalisés sur ces conformations par la méthode ONIOM2 (RB3LYP/6-31G:RPM3)

**Tableau 8** : énergies et moment dipolaires des complexes obtenus par ONIOM2

	Orientation A	Orientation B
<b>E (kal/mol)</b>	-300118.22	-300138.30
<b>Moment dipolaire (Debye)</b>	11.45	22.445

Contrairement aux résultats de PM3, ONIOM2 donne la préférence à l'orientation B par 20.08kcal/mol. Ce résultat n'est pas surprenant puisque c'est un calcul « single point » et non pas une optimisation.

### *Conclusion Générale*

Dans le présent travail nous avons étudié le complexe MABA/ $\beta$ -CD de stœchiométrie 1 :1 par les deux méthodes semi empiriques (PM3) et ONIOM2 (RB3LYP/6-31G :RPM3).

Pour cela nous avons envisagé deux orientations nommées orientation A et orientation B ; Dans la première le groupement ammonium ( $\text{NH}_3^+$ ) est introduit le premier via l'ouverture large, Alors que dans l'orientation B le groupement carboxylate ( $\text{COO}^-$ ) est introduit le premier.

- ✓ Le contrôle énergétique du rapprochement de la MABA vers la  $\beta$ -CD réalise par la méthode PM<sub>3</sub> montre que les minimums obtenus pour les deux orientations lors que la MABA est totalement inclus dans la cavité de la  $\beta$ -CD.
- ✓ Les paramètres thermodynamiques obtenus montrent que les deux complexe formés sont stables et se sont formés spontanément.
- ✓ L'analyse géométrique du complexe A montre que la MABA est placée perpendiculairement au plan XY à l'intérieure de la cavité. Ce qui lui permet d'établir des liaisons hydrogène avec les hydroxyles primaires et secondaires.

En fin on peut dire que la méthode PM<sub>3</sub> peut donner résultats satisfaisables et qui sont en bon accord avec les résultats expérimentaux.

---



## *Liste des abréviations*

*$\beta$ -CD* : Cyclodextrine

*MABA* : Acide Métha Amino-Benzoïque

*PM3*: Parametric Method 3

*DFT*: Density Functional Theory

*AMI*: Austin Model 1

*ONIOM*: Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics

*HF*: Hartree-Fock

*OM*: Orbitale Moléculaire

*RMN* : Résonance Magnétique Nucléaire

*QM* : Quantum mechanics

*MM* : mécanique moléculaire

*SE* : semi empirique

*CNDO*: complete Neglect of Differential Overlap

*MNDO*: modified Neglect of diatomic Overlap

*NDDO*: neglect diatomic differential overlap

*IR* : Infra-Rouge

*UV* : Ultra-violet

*Liste des tableaux*

N°	Titre	Page
1	Propriétés physico-chimiques et structurales des cyclodextrines naturelles	05
2	nombre d'intégrale des méthodes de la modélisation moléculaire	18
3	Energie de complexation, grandeurs thermodynamiques et énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO calculée par PM3	31
4	Charges atomiques du MABA avant et après complexation obtenues par PM3	33
5	Paramètres géométriques du MABA avant complexation obtenus par la méthode PM3	34
6	Paramètres géométriques du MABA après complexation obtenus par la méthode PM3 dans l'orientation A	35
7	Paramètres géométriques du MABA après complexation obtenus par la méthode PM3 dans l'orientation B	35
8	énergies et moment dipolaires des complexes obtenus par ONIOM2	36

## Références

- [1] K.A. Cannors, *Chem. Rev.* 97 (1997) 1326.
- [2] J. Szejtli, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1743, doi:10.1021/cr970022c.
- [3] H. Dodziuk, Wiley, Weinheim, 2006.
- [4] A. Botsi, K. Yannakopoulou, E. Hadjoudis, J. Waite, *Carbohydr. Res.* 283 (1996) 1.
- [5] N. Bodor, M.J. Huang, J.D. Watts, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 25 (1996) 97.
- [6] L.A. Godinez, B.G. Schulze-Fiehn, S. Patel, C.M. Criss, J.D. Evanseck, A.E. Kaifer, *Supramol. Chem.* 8 (1996) 17.
- [7] M.J. Huang, J.D. Watts, N. Bodor, *Int. J. Quantum Chem.* 64 (1997) 711.
- [8] M.J. Huang, J.D. Watts, N. Bodor, *Int. J. Quantum Chem.* 65 (1997) 1135.
- [9] M. Maafi, J.J. Aaron, C. Lion, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 30 (1998) 227.
- [10] X.S. Li, L. Liu, T.W. Mu, Q.X. Guo, *Monatsh. Chem.* 131 (2000) 849.
- [11] L. Liu, X.S. Li, K.S. Song, Q.X. Guo, *Theochem* 531 (2000) 127.
- [16] E. Estrada, I.P. Lopez, J.J. Torres-Labandeira, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 8510.
- [12] N.B. Boukamel, A. Krallafa, D. Bornmann, L. Caron, M. Canipelle, S. Tilloy, E. Monflier, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 42 (2002) 269.
- [13] J.W. Minns, A.J. Khan, *Phys. Chem. A* 106 (2002) 6471
- [14] N. Bodor, P. Buchwald, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 44 (2002) 9.
- [15] Y. Fu, L. Liu, Q.X. Guo, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 43 (2002) 223.
- [16] A.M. Granados, R.H. de Rossi, D.A. Barbiric, E.A. Castro, *Theochem* 619 (2002) 91.
- [17] E.C. Yang, X.J. Zhao, F. Hua, J.K. Hao, *Theochem* 712 (2004) 75.
- [18] S. Chen, Q. Teng, S. Wu, *CEJC* 4 (2006) 223.
- [19] Gaussian 03, Revision B.01, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.R. 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. 267

Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O.  
268  
Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala,  
K.Morokuma, 269  
G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D.  
Daniels, 270  
M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B.  
Foresman, J.V. 271  
Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A.  
Liashenko, P. 272  
Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y.  
Peng, A. 273  
Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W.  
Wong, C. 274  
Gonzalez, and J.A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh.  
[20] Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc. 262  
[21] I.FI LIU and QING-XIANG GUO Journal of Inclusion Phenomena and  
Macrocyclic Chemistry 50: 95–103, 2004.  
[22] Irina v, Terekhova, Natalya A and Obukhova journal cef solution  
chemistry:(2007)36:1167-1176 à verifier l'article des le flash vert et blanc.