

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



Université 08 mai 1945 Guelma  
Faculté des sciences et de l'Ingénierie  
Département de Génie des procédés

## **MEMOIRE**

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

## **MAGISTER**

---

# **Calcul des propriétés thermodynamiques du complexe d'inclusion : cyclopentanyl pyrrole – Beta Cyclodextrine**

---

Génie des procédés - Génie chimique

Option : Thermo-fluide

Année 2008

Par

**BOUHADIBA Abdelaziz**

**Directeur de mémoire :**

**Pr. Djamel eddine KHATMI**

**Devant le Jury :**

<b>R.MERDES</b>	Pr. Univ.08 Mai 1945 - Guelma	<b>Président</b>
<b>D.KHATMI</b>	Pr. Univ.08 Mai 1945 - Guelma	<b>Rapporteur</b>
<b>M.TEGUICHE</b>	Pr. Univ.08 Mai 1945 - Guelma	<b>Examineur</b>
<b>L.NOUAR</b>	M C. Univ.08 Mai 1945-Guelma	<b>Examineur</b>
<b>A.NEMAMCHA</b>	Dr. Univ.08 Mai 1945 - Guelma	<b>Invité</b>

# Dédicace

---

Je dédis ce modeste travail

A mes parents.

A mes frères et mes sœurs.

A ma grande mère.

A mes amis.

A toutes la famille.

A tous que j'aime et m'aiment.

## REMERCIEMENTS

---

Je désire exprimer ma profonde gratitude :

A Monsieur le professeur **Djamel eddine KHATMI** pour avoir accepté de me diriger patiemment, Je le remercie pour la cofinance qu'il m'a accordé en me proposant ce travail. Je le remercie pour sa disponibilité, sa patience, sa gentillesse et pour tout ce qu'il m'a apporté durant ces années.

Je remercie vivement Pr. **Rachid MERDES** me fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma gratitude.

Je remercie vivement Dr. **Rafik NEMAMCHA** et MC.**Leilla NOUAR** et Pr. Mabrouk **TEGUICHE** pour l'honneur qu'ils me font d'être examinateurs de mon travail.

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

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

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

## Résumé

Dans notre travail nous nous sommes intéressés à l'étude, par modélisation moléculaire, des complexes d'inclusions formées de la  $\beta$ -cyclodextrine comme molécule hôte et cyclopentanyl pyrrole comme molécule invité.

Ce travail est divisée en deux parties, la première partie exprime les notions de la modélisation moléculaire et leurs méthodes de calculs, puis décrit les propriétés de  $\beta$ -cyclodextrine.

La deuxième, est la partie de calculs. Nous avons étudié l'orientation préférée du cyclopentanyl pyrrole dans la cavité de  $\beta$ -cyclodextrine par la méthode de Monte Carlo et la Caractérisation des complexes d'inclusions par les équations des énergies de complexations, interactions et déformations, et l'étude statistiques du complexe d'inclusion qui été trouvé plus favorable selon l'orientation A.

**Mots clés** : Modélisation moléculaire, complexes d'inclusions,

$\beta$ -cyclodextrine, cyclopentanyl pyrrole, Monte Carlo.

## **ABSTRACT**

In our work we are interested to study, by molecular modeling of  $\beta$ -cyclodextrin complexes, by using  $\beta$ -cyclodextrin as host molecule and cyclopentanyl pyrrole as guest molecule.

This work is divided on two parts, the first part expresses the notions of the molecular modeling and their method of calculations, then describes the properties of  $\beta$ -cyclodextrin.

The second one is the part of calculations. We studied the preferred orientation of the cyclopentanyl pyrrole in the cavity of  $\beta$ -cyclodextrin, by Monte Carlo method, and the Characterization of the inclusion complexes by the complexations, interactions, distortions energy equations. And the static study of the complex which is found favorable according to A orientation.

**Key words:** Molecular modeling, complex of inclusions,  $\beta$ -cyclodextrin  
cyclopentanyl pyrrole, Monte Carlo.

## المخلص

اهتمنا في عملنا بهذا دراسة التمثيل الجزيئي لظاهرة المعقدات المتشكلة من  $\beta$ -cyclodextrine

كجزيئه مستقبله و cyclopentanyl pyrrole كجزيئه مضيفه.

هذا العمل منقسم إلى قسمين, في القسم الأول قدمنا مفاهيم حول التمثيل الجزيئي و طرق الحساب ثم إعطاء خصائص  $\beta$ -cyclodextrine .

و في القسم الثاني قمنا بدراسة الاتجاه المفضل ل cyclopentanyl pyrrole في فجوة  $\beta$  - CD

ثم إعطاء خصائص المعقد المتشكل بالاعتماد على معدلات طاقات: الإدخال, التجاذب, التفكك. ثم دراسة

إحصائية للمعقد الذي وجد موات حسب الاتجاه أ.

كلمات المفتاح : التمثيل الجزيئي, المعقدات,  $\beta$ -CD, cyclopentanyl pyrrole, Monte Carlo

# SOMMAIRE

---

<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>01</b>
<b>PARTIE I : PARTIE THEORIQUE</b>	
<b>CHAPITRE I : MODELISATION MOLECULAIRE</b>	<b>05</b>
1. Introduction	05
2. la mécanique moléculaire	06
2.1. Fondement théorique	06
2.2. Le champ de Force AMBER	08
2.2.1. Les énergies inter et intramoléculaires	10
2.2.2. La minimisation d'énergie	16
2.2.3. Algorithmes de minimisation	17
2.2.3. a. La méthode du « Steepest descent »	18
2.2.3. b. La méthode du gradient conjugué	18
2.2.3. c. La méthode Newton-Raphson	18
2.3. La simulation de Monte Carlo	19
2.3.1. Algorithme de métropolis	21
<b>CHAPITRE II : LES CYCLODEXTRINES</b>	
1. Les cyclodextrines	23
1.1. Structure et propriétés des cyclodextrines	23
1.2. Caractéristique des cyclodextrines	24
1.3. Applications des cyclodextrines	25
1.4. Inclusion complexation	26
1.5. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrine	27

# SOMMAIRE

---

## **PARTIE II : PARTIE DE CALCULS**

### **CHAPITRE III: Etude des complexes d'inclusion cyclopentanyl pyrrole dans la $\beta$ -CD**

1. L'objectif de ce travail	28
2. les méthodes de la recherche du minimum énergétique	28
2.1. La recherche globale	28
2.2. La méthode de Mont Carlo	28
3. Caractérisation des complexes d'inclusions	29
3.1. Energie de complexation	29
3.2. Energie d'interaction	29
3.3. Energie de déformation	29
4. Résultats et discussions	30
5. Étude statistique du complexe A	38
<b>CONCLUSION</b>	<b>46</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	



## Abréviation

---

**AMBER:** Assisted Method Building and Energy Refinement.

**$\beta$ -CD:** beta cyclodextrine.

**CHARMM:** chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics.

**CVFF :** Consistent Valence Force Field.

**E<sub>liaison</sub> :** Energie de liaison.

**E<sub>angle</sub> :** Energie d'angle ou flexion.

**E<sub>dièdres</sub> :** Energie de dièdres.

**E<sub>impropre</sub> :** Energie impropres.

**E<sub>élec</sub> :** énergie électrostatique.

**E<sub>LJ</sub> :** énergie van der Waals.

**MM :** mécanique moléculaire.

**MC :** Méthode de Monte Carlo.

**E<sub>complexation</sub> :** l'énergie de complexation.

**E<sub>interaction</sub> :** l'énergie d'interaction.

**E<sub>déformation</sub> :** l'énergie de déformation.

## Liste des figures

N°	Titre de Figures	Page
1	Organigramme de la modélisation moléculaire	4
2	Mécanisme du champ de force	8
3	représentation des différentes interactions entre atome lié et non lié.	9
4	Ordres n pour les différents types d'angles	12
5	Liaisons définissant un angle de torsion impropre IJKL	13
6	potentiel de Lennard –Jones Définition des Paramètres $e_{ij}^*$ et $r_{ij}^*$	15
7	diagramme d'optimisation de géométrie	17
8	présentation graphique de l'algorithme Métropolis	22
9	Structure de $\beta$ - cyclodextrine	23
10	structure montrant la forme tronconique de CD	23
11	Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation a-1,4 ou ${}^4C_1$	24
12	Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion	26
13	Diverses structures de complexes cyclodextrines-invités, en solution aqueuse, décrites dans la littérature a) inclusion complète ; b) inclusion « axiale » ; c) inclusion partielle ; d) complexe 2:1 ; e) complexe 1:2 ; f) complexe 2:2.	27
14	Orientation A	31
15	Orientation B	31
16	la variation de l'énergie potentielle et totale du complexe pendant 500000 step par MC	32
17	la variation de l'énergie potentielle et totale du complexe B pendant 500000 step par MC	33
18	présentation de complexe A	34
19	présentation de complexe B	35
20	présentation l'équilibration de complexe A Pendant 5 millions steps par MC	38
21	présentation la simulation de complexe A pendant 10 millions step par MC	40
22	la variation de la distance $d_1$ en fonction de nombre de steps	40
23	la variation de la distance $b_1$ en fonction de nombre de steps	42
24	la variation de l'énergie potentielle en fonction de nombre de steps	44

## Liste des tableaux

N° Tableau	Titre du tableau	Page
1	Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines	25
2	les différents énergies stériques en Kcal/mol de chaque Complexe A et B	35
3	les différents énergies complexation, interaction et déformation en Kcal/mol de chaque complexe A et B	36
4	présentation les paramètres géométriques de complexe A pour la Simulation	39
5	représente le pourcentage des structures des minimums Pour la distance $d_1$	41
6	représente le pourcentage des structures des minimums Pour la distance $b_1$	43
7	représente le pourcentage des structures des minimums Pour l'énergie potentielle	44

# Introduction

## Introduction générale

---

Aujourd'hui un des plus importants domaines de recherche en chimie est l'étude des grands systèmes. La chimie supramoléculaire est parmi les actives qui mènent l'utilisation des interactions non covalentes pour assembler des molécules ou des systèmes stables qui jouent un rôle important dans les processus biologiques. Ainsi il est crucial d'examiner les interactions entre les molécules et leurs environnements. Parmi les systèmes les plus connus, on peut citer : hôte-invité protéine-substrat, cluster moléculaire ou de simple molécule avec leur milieu. Parmi les meilleurs molécules hôtes, les cyclodextrines (CDs).

Les cyclodextrines sont des cycles oligosaccharides avec un petit nombre d'unité glycosidique. Les plus connus sont  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  CDs, qui diffèrent par le nombre D-glucopyranose ( $C_6H_{10}O_5$ ) unité, 6, 7 et 8 respectivement.

La formation du complexe d'inclusion provoque des modifications des propriétés physico-chimiques des molécules invitées en particulier la stabilité dans l'eau et sa stabilité en solution. Pour cela il est important de déterminer sa stabilité en solution.

Actuellement, il existe un grand intérêt sur les études théoriques des systèmes supramoléculaire. Les méthodes de mécanique moléculaire ou semi empirique sont largement les plus utilisées qu'ab initio ou la méthode DFT qui sont très exigeantes pour le traitement des grands systèmes.

Malheureusement, la MM ne décrit pas exactement les géométries ou les interactions intermoléculaires. Avec la non-représentation des densités électroniques, les effets quantiques sont ignorés. En plus les interactions intermoléculaires d'un certain nombre de champs de force sont connues d'être de mauvaise reproduction. La technique semi empirique utilise des approximations pour accélérer les relations de Relhan Hall, ainsi ils sont par nature de méthodes quantiques, c'est une amélioration par rapport aux MM en tenant compte des effets quantiques.

Cependant, les solutions empiriques sont substituées à un grand nombre d'intégrales multi et ils sont paramétrisés pour reproduire des observations expérimentales pour un grand nombre de molécules.

## Introduction générale

---

Ces approximations limite la précision des méthodes semi empirique particulièrement en traitement des systèmes qui ne sont pas considéré dans les procédures de paramétrisation.

Cependant, l'investigation des systèmes moléculaires larges est limite par l'effet demandé et la précision de la méthode utilisée, la chimie théorique à focaliser son intérêt aux méthodes dites hybrides où on utilise des multiples approches avec des précisions variables en estimant le traitement simultané de différentes parties du système. L'utilisation des méthodes hybrides est très importante pour étudier les grandes molécules ou les systèmes supramoléculaires. Ainsi, dans ces schémas le coût computationnel diminue considérablement et le système entier est considéré sans recourir à des simplifications des systèmes modèles. Parmi les méthodes hybrides, les méthodes ONIOM développé par MOROKUMA et al est une application spéciale qui peut s'agir QM/QM ou QM/MM. Dans la chimie des CD, sous certaines circonstances, le CD fournit seulement un effet d'environnement.

Ainsi, il apparait un champ prometteur d'utiliser la méthode ONIOM pour étudier la chimie de la CD. Cependant, d'après notre meilleure connaissance il y a très peu d'études qui ont été réalisé sur la complexation avec la CD basés sur les molécules ONIOM. La complexation des composés phényliques et cyclohesyliques a été étudier théoriquement par Carlos Jaime en 1997. il a pu montrer dans son étude que la réactivité moléculaire peut affecter bimodalité et être la responsable de la stéréosélectivité dans l'orientation asymétrique des sulfides alkydes phényles catalysé par la cyclodextrine. Il a pu démonter qu'il y a une certaine préférence pour les noyaux phényliques à l'intérieure de la cavité de la cyclodextrine. A signalé que son étude a été réalisée avec le champ de force MM3.

Nous allons nous intéressé dans ce travail à un système semblable, ou la comparaison sera faite entre le pyrrole et cyclopentane en utilisant cette fois le champ de force Amber pour pouvoir considéré l'effet de solvation dans le complexe d'inclusion.

## Introduction générale

---

Le minimum est déterminé par une approche Monte Carlo au lieu d'une recherche globale.

La méthodologie suivie dans notre étude est comme suite :

- ✓ Rappels et compléments de la modélisation moléculaire.
- ✓ La détermination de l'orientation préférée du cyclopentanyl pyrrole dans la cavité de la beta cyclodextrine.
- ✓ Caractérisations des complexes d'inclusions par les équations des énergies de complexations, interactions et déformations.
- ✓ La variation de l'énergie potentielle et totale des complexes d'inclusions.
- ✓ Étude statistique du complexe d'inclusion qui été trouvé plus favorable.

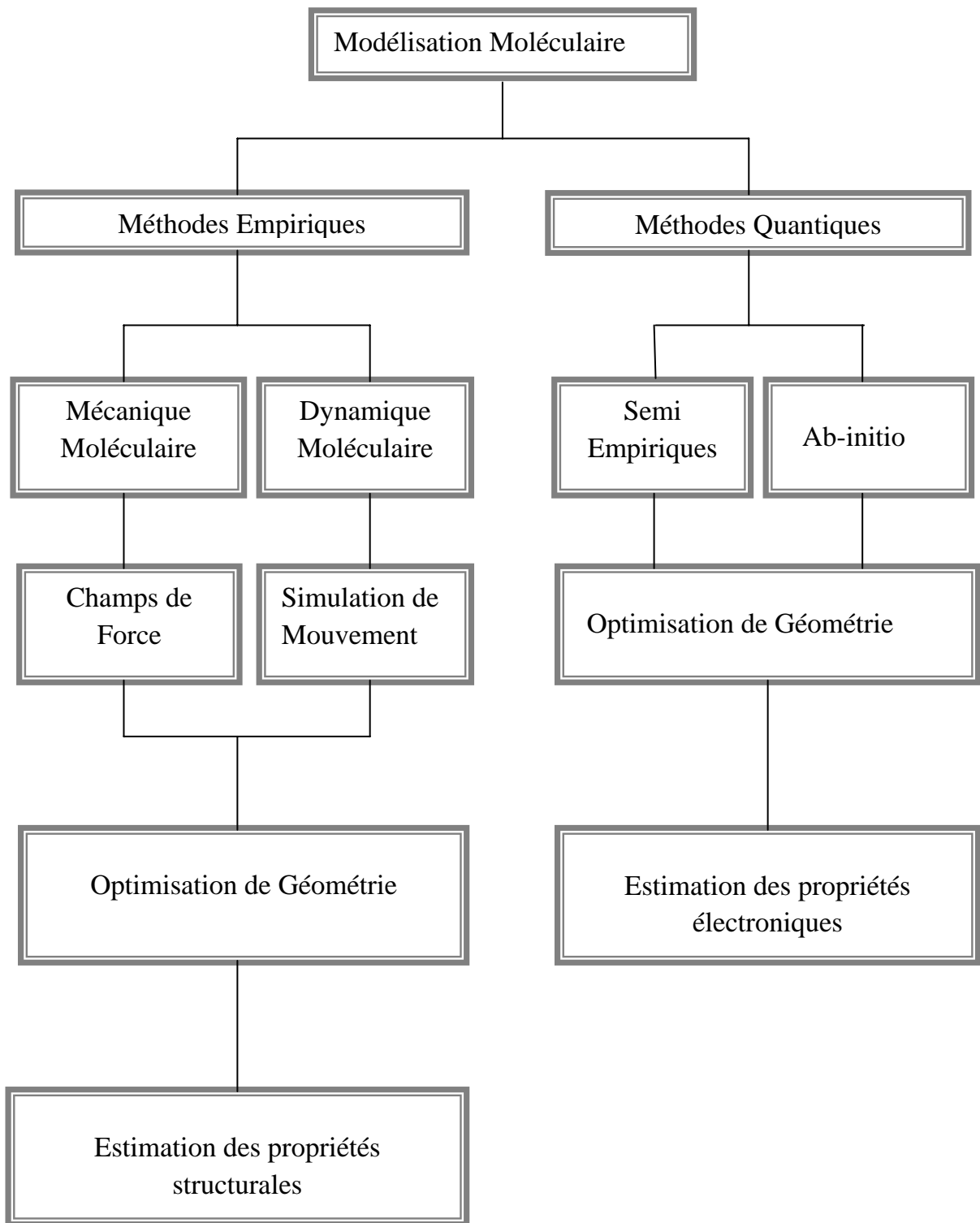
Nous terminons notre travail par une conclusion.

*Partie I*

*Partie Théorique*



*Chapitre I*  
*Modélisation*  
*moléculaire*



**Figure 1** : Organigramme de la modélisation moléculaire.

**Chapitre (1) : la modélisation moléculaire****1. Introduction**

Le développement important au cours de ces dernières années des moyens informatiques (mémoire plus importante, infographie plus conviviale, superordinateurs plus puissants, échange d'information grâce à l'Internet, etc.) a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules.

La modélisation moléculaire. Faire appel à une description physique et tridimensionnelle des molécules est devenue maintenant un ingrédient presque obligatoire de tout développement en chimie, chimie médicale et en biologie.

La modélisation moléculaire se sert pour simuler des systèmes moléculaires, des méthodes de calculs théoriques telles que la mécanique quantique (QM) (Ab- Initio), la dynamique moléculaire (DM), la mécanique moléculaire (MM) et, depuis quelques années, l'association QM/MM qui paraît très porteuse.

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

## 2. La mécanique moléculaire

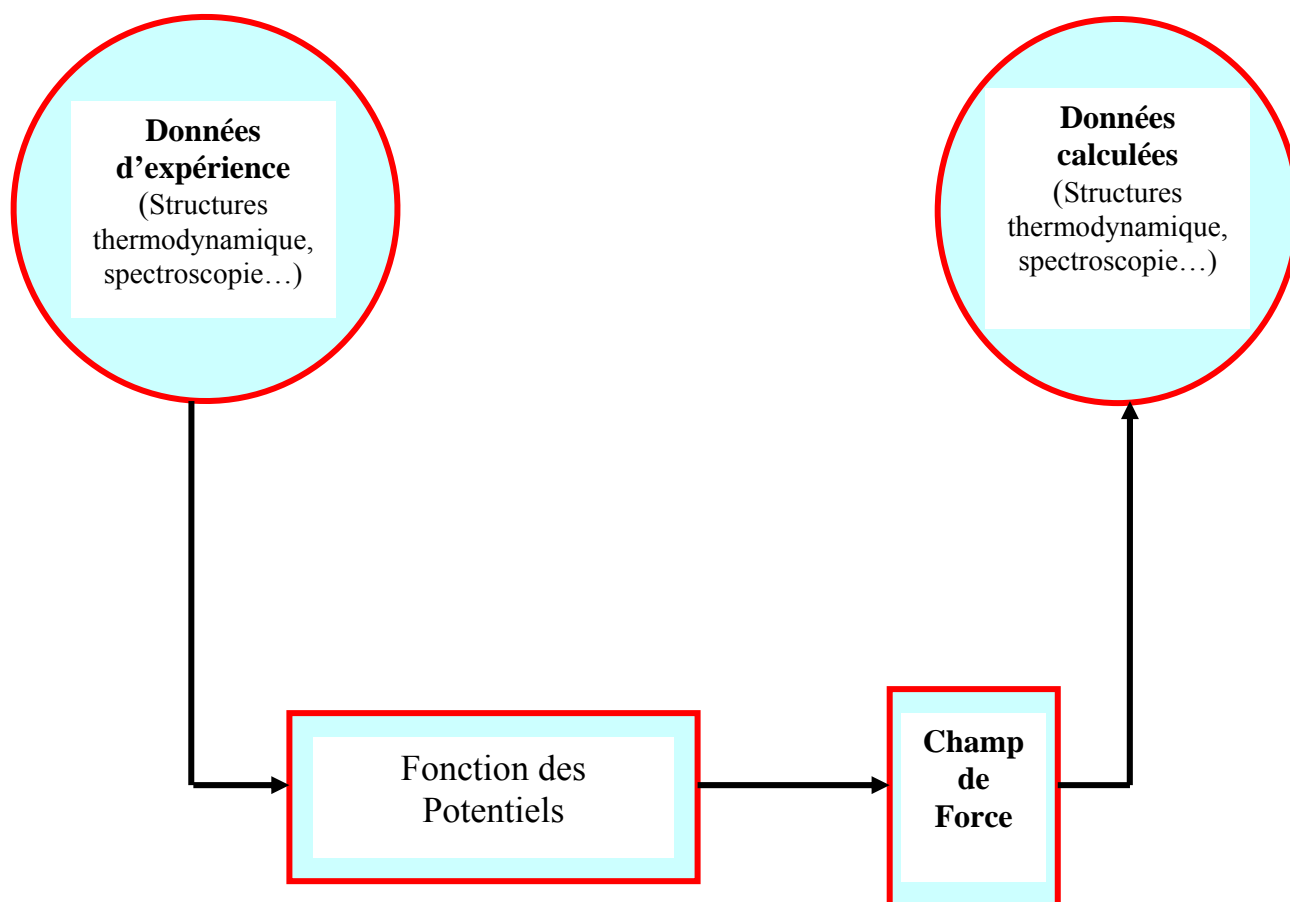
### 2.1. Fondement théorique

L'expression "Mécanique Moléculaire" désigne actuellement une méthode de calcul qui donne des informations fiables sur la géométrie et d'énergies moléculaires en utilisant les principes de la mécanique classique. La mécanique moléculaire (MM) est basée sur l'approximation de Born-Oppenheimer [1] 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 RX ou de 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 MM par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs. Ceci est dû à une simplification des équations du champ de forces 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 de la paramétrisation originale des constantes internes au champ de force. De plus, la valeur de l'énergie stérique obtenue en 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 [2].

Les champs de force les plus répandus (avec leur domaine d'application)

Sont :

- **AMBER** (Assisted Method Building and Energy Refinement), utilisé essentiellement pour les protéines et les acides nucléiques. C'est un logiciel de mécanique moléculaire mis au point par Peter Kollman (université de californie, Sanfransisco). Les coordonnées des atomes sont exprimées d'une manière cartésienne, les paramètres obtenus par des calculs Ab initio sur des molécules modèles, sont regroupés dans une bibliothèque utilisable par le programme (Figure 2).
- **CHARMM** (chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics ) : Programme développé par Karplus, utilisé pour les macromolécules, les protéines. Sa forme est similaire à AMBER.
- **CVFF** (Consistent Valence Force Field) développé par Halgler particulièrement pour la recherche des fréquences de vibration.
- **MM2, MM3, MM4** (Allinger) : Ce champ de force à été développé par Allinger en 1976 et il est le plus populaire dans la communauté des chimistes organiciens. Spécialises pour les petites molécules et les Hydrocarbures.



**Figure 2:** Mécanisme du champ de force

## 2.2. Le Champ de Force AMBER

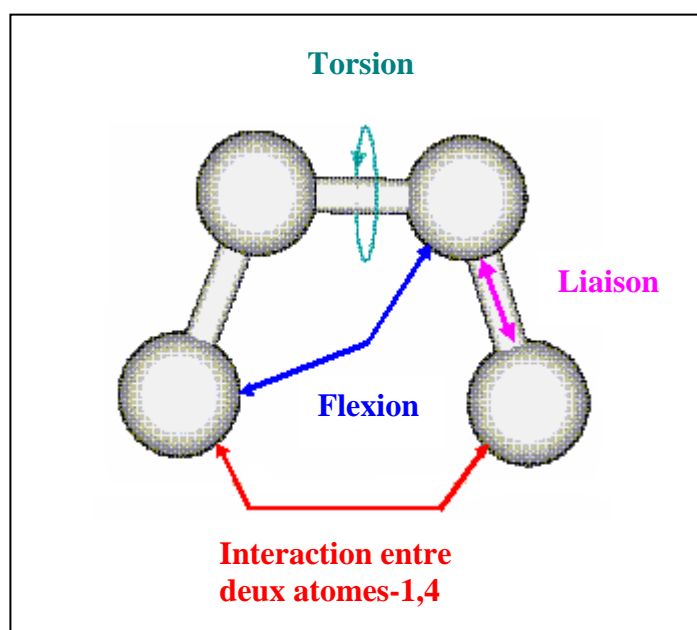
On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire. Sous ce terme sont en fait regroupés deux éléments : d'une part l'expression des différentes fonctions contribuant au calcul énergétique et d'autre part les valeurs des différentes constantes paramétrant ces fonctions.

Ce potentiel empirique dans le programme AMBER est constitué de deux parties représentant les interactions entre atomes non liés (électrostatique et Lennard-Jones) et les interactions entre atomes liés (représentation harmonique des déformations des Liaisons, des angles de valence et des barrières énergétiques des angles de torsion propres et impré). Il faut noter que le nom « AMBER » est donné au programme mais aussi au

champ de force utilisé dans le programme. Les paramètres que nous avons utilisés sont les paramètres parm99 [4].

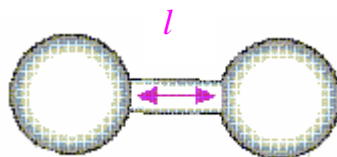
L'expression du champ de force AMBER est de la forme suivante [Cornell, et al.; 1995, Cornell, et al.; 1996] :

$$E_{\text{Amber}} = E_{\text{liaisons}} + E_{\text{angles}} + E_{\text{dièdres}} + E_{\text{impropre}} + E_{\text{élec}} + E_{\text{LJ}} \dots\dots\dots(1)$$



**Figure 3** : représentation des différentes interactions entre atome lié et non lié.

## 2.2 .1. Les énergies inter et intramoléculaires

✓ **Energie de liaison ou élongation**

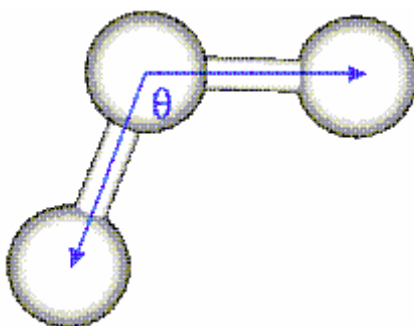
Energie de liaison correspond à l'énergie potentielle de déformation des liaisons covalentes. Cette énergie est représentée par un potentiel harmonique (approximation justifiée par le fait qu'à température ambiante les longueurs de liaison fluctuent faiblement autour de leur position d'équilibre).

$$E_{\text{liaison}} = \sum_l K_l (l - l_0)^2 \dots\dots\dots (2)$$

$k_l$  : représente la constante de force associée à la liaison.

$l$  : est la longueur de la liaison à l'instant calculé.

$l_0$  : est sa longueur de référence.

✓ **Energie d'angle**

Energie d'angle est constituée l'énergie de déformation des angles de valence. Ce terme prend également une forme quadratique.

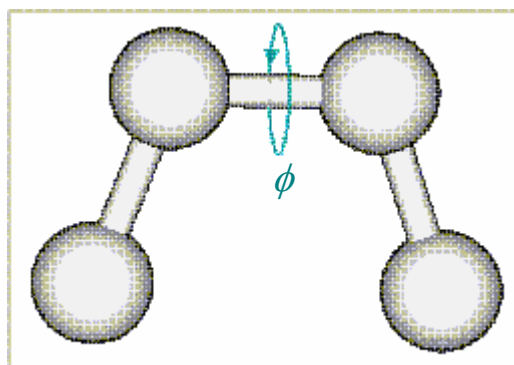


$$E_{\text{angle}} = \sum_{\theta} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \dots\dots\dots (3)$$

$\theta_0$  : représentant la valeur de référence de l'angle  $\theta$ .

$k_{\theta}$  : la constante de force qui lui est associée.

### ✓ Energie de dièdres



$E_{\text{dièdres}}$  : est l'énergie représentant la déformation des angles dièdres. L'expression de la contribution de chaque angle dièdre est un (ou plusieurs) terme(s) d'une fonction développée en série de Fourier.

$$E_{\text{dièdres}} = \sum_{\phi} \frac{V_{n,\phi}}{2} [1 + \cos(n\phi + \gamma)] \dots\dots\dots (4)$$

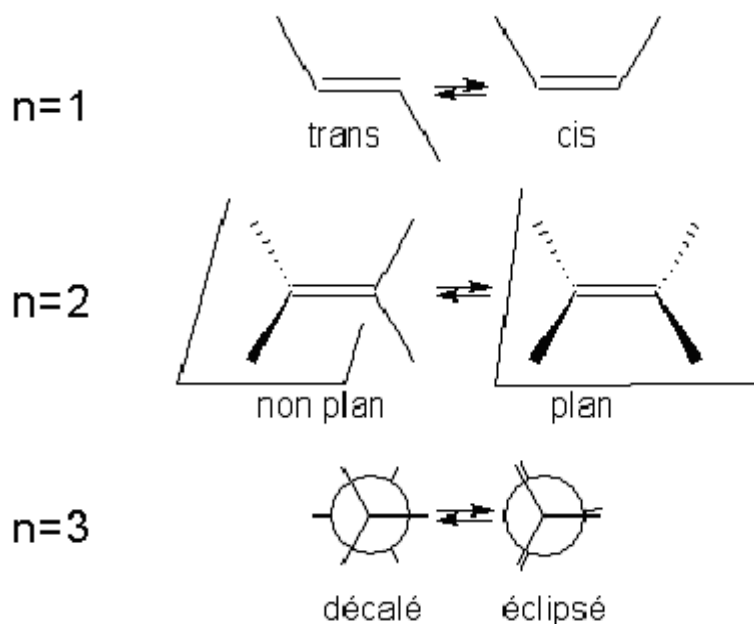
L'entier  $n$  est l'ordre de la série de Fourier pris en compte pour l'angle dièdre  $\phi$  Considéré.

Le réel  $V_{n,\phi}$  est la constante de torsion associée.

$\gamma$  : est la phase associée.

$E_{\text{dièdres}}$  prend déjà en compte une partie des interactions entre atomes non liés puisqu'il fait intervenir quatre atomes. Ces interactions devront donc être pondérées

dans l'expression des termes énergétiques entre atomes non liés. Le choix de  $n$  dépend du type de liaison dièdre qu'il décrit. Le premier ordre de la série de Fourier agit sur la stabilisation des formes de conformation cis ou trans, le deuxième ordre sur la stabilisation planaire des doubles liaisons entre atomes de type  $sp^2$  et le troisième ordre sur la stabilisation des formes de conformation décalée ou éclipsée (figure 4). Une combinaison des différents ordres permet de rendre compte de l'effet anomère (ou gauche) qui a lieu par exemple dans les sucres.



**Figure 4 :** Ordres  $n$  pour les différents types d'angles

✓ **Energie impropres**

$$E_{impropres} = \sum_{\phi_{impropres}} \frac{V_{n,\phi_{impropres}}}{2} [1 + \cos(n\phi_{impropres} + \gamma)] \dots \dots \dots (5)$$

Le terme énergétique de torsions impropres  $E_{impropres}$  donne la contribution énergétique des déformations des torsions impropres formées par trois liaisons. Une torsion impropre est par exemple l'angle formé par les plans IJK et JKL définis par la figure 5. Les torsions impropres sont appelées ainsi car les quatre atomes impliqués ne sont pas linéairement liés. Ce terme sert à maintenir la planéité de certains groupements tels que le groupement carbonyle, la valeur de l'ordre  $n$  est alors égale à 2. Il permet aussi de maintenir la chiralité d'un carbone chiral possédant un hydrogène implicite ( $n$  est alors égal à 3). La phase  $\gamma$  des torsions impropres est toujours égale à 180 degrés [Case, et al; 2002]

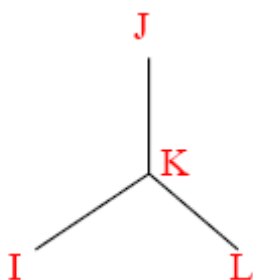


Figure 5 : Liaisons définissant un angle de torsion impropre IJKL.

Le paramétrage des termes énergétiques que nous venons de présenter est basée en général sur les données expérimentales obtenues pour de petites molécules. Les valeurs de référence sont souvent déterminées par des analyses de structures cristallographiques et les constantes de force par des études de spectroscopie (infrarouge, Raman) ou à l'aide de calculs quantiques.

De même, les valeurs des paramètres  $n$ ,  $\gamma$  et  $V_{n,\phi}$  peuvent être obtenues à l'aide de données cristallographiques, RMN ou de résultats provenant de mesures de spectroscopie micro-onde.

## ✓ énergie électrostatique

$$E_{elec} = \sum_{i \neq j} f_{ij}^{el} \left( \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \right) \dots\dots\dots(6)$$

## ✓ énergie Lennard-Jones

$$E_{LJ} = \sum_{i \neq j} f_{ij}^{lj} e_{ij}^* \left( \left( \frac{r_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left( \frac{r_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^6 \right) \dots\dots\dots(7)$$

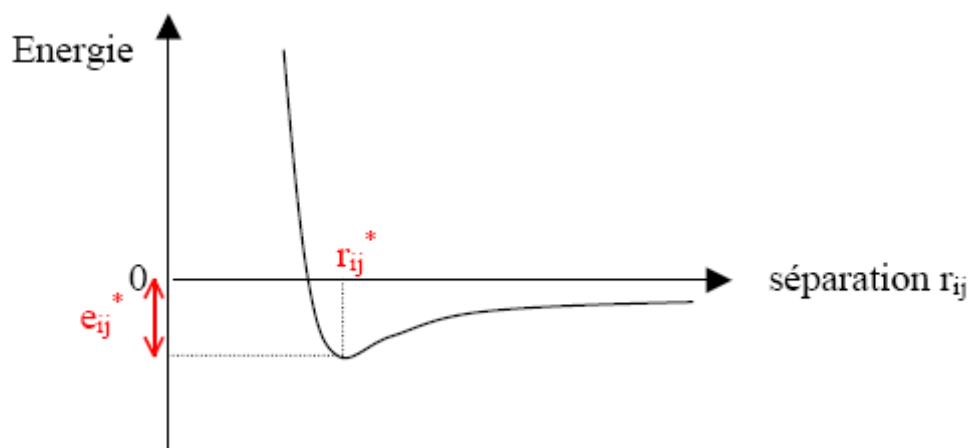
Les deux derniers termes énergétiques représentent l'interaction à distance entre atomes non liés, c'est-à-dire séparés par plus de deux liaisons. La somme se fait sur tous les couples d'atomes  $i$  et  $j$  non liés. On parle par exemple d'interactions 1-4 (atomes séparés par 3 liaisons), 1-5 (atomes séparés par 4 liaisons)... Ces termes définissent respectivement la contribution d'énergie électrostatique  $E_{elec}$  et un terme  $E_{LJ}$  de type Lennard-Jones pour les interactions de type van der Waals (vdW) et de répulsion d'échange.

L'expression de l'énergie électrostatique est représentée par un potentiel coulombien où  $\epsilon$  est la constante diélectrique et  $q_i$  est la charge partielle de l'atome  $i$ . La répartition globale des charges sur une molécule est simplifiée à des charges partielles localisées sur les atomes et dont la valeur dépend de leur électronégativité. Ces charges partielles sont déterminées par des calculs sur des petites molécules en utilisant des méthodes quantiques semi-empiriques ou, plus souvent aujourd'hui, *ab initio*. Les monopoles atomiques sont ensuite optimisés pour reproduire au mieux la distribution de potentiel électrostatique autour des molécules en question.

Le terme de Lennard-Jones est représenté par la somme des énergies résultant des interactions attractives et répulsives. L'expression de cette énergie est sous la forme d'un potentiel dit 6-12. Le terme en puissance 12 correspond aux paramètres du terme répulsif à courte distance (reflet de la répulsion des nuages électroniques correspondant aux règles d'exclusion de Pauli) et le terme en puissance 6 est le terme

attractif à une distance moyenne (forces de dispersion de London, Keelson et Debye résultant de l'induction et de l'attraction de dipôles instantanés). Les paramètres  $e_{ij}^*$  et  $r_{ij}^*$  sont respectivement la profondeur du puits de potentiel et la valeur de la séparation correspondant au minimum énergétique (figure 6). Ces paramètres sont calculés à partir de mesures thermodynamiques (chaleur de vaporisation).

Afin de diminuer la contribution des interactions de type 1-4 ( $j=i+3$ ) qui sont déjà prises en partie dans le terme  $E_{\text{diédres}}$ , des facteurs d'échelle égaux à  $f_{ij}^{el} = 1/1,2$  et  $f_{ij}^{lj} = 1/2$ , sont appliqués respectivement aux termes d'interactions électrostatiques et Lennard-Jones. Ces facteurs sont égaux à 1 pour les autres paires d'atomes.



**Figure 6** : potentiel de Lennard –Jones Définition des Paramètres  $e_{ij}^*$  et  $r_{ij}^*$

### 2.2.2. La minimisation d'énergie

Une minimisation d'énergie en mécanique moléculaire implique une computation successive et interactive d'une molécule à partir d'une conformation initiale, laquelle est soumise à une optimisation géométrique complète. Tous les paramètres définissant la géométrie du système sont systématiquement modifiés par petits "incréments" jusqu'à ce que l'énergie structurale moyenne atteigne un minimum local.

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

- Les types d'atomes
- Les types de liaison

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

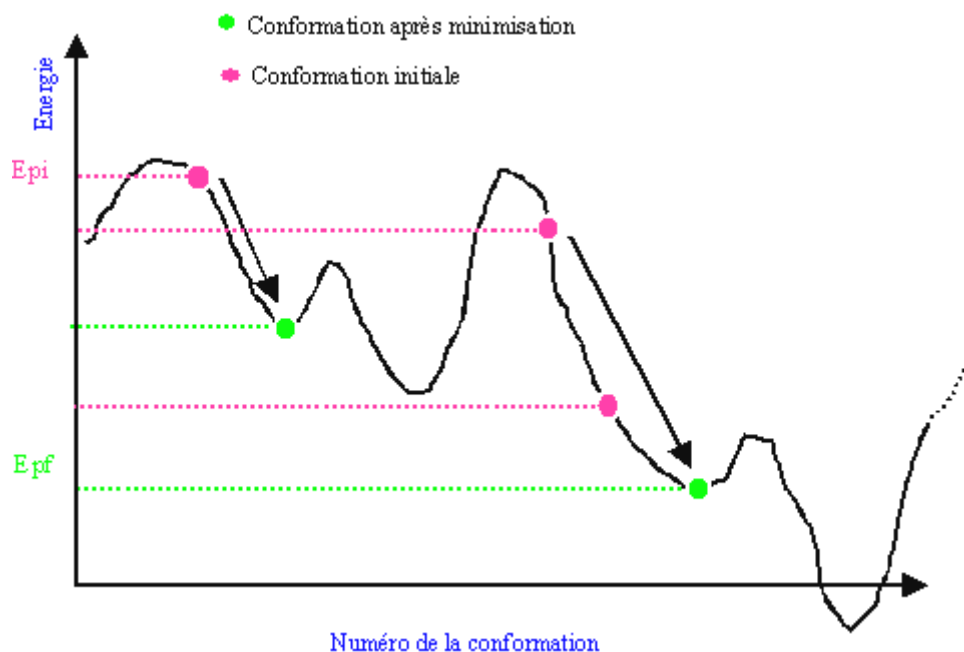
La conformation initiale de la molécule est obtenue par la transformation par le programme des coordonnées 2D "écran" en coordonnées Angstrom (également en 2D).

La suite consiste à rechercher :

- La présence éventuelle d'atomes Pi (pour le calcul intermédiaire des orbitales Pi)
- La présence éventuelle de liaisons H
- La présence éventuelle de liaisons métalliques.

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.



**Figure 7 :** diagramme d'optimisation de géométrie

### 2.2.3. 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 ».

Parmi les algorithmes utilisés dans le programme AMBER, on a les méthodes du gradient simple « steepest descent » et du gradient conjugué « conjugated gradients ». La différence entre ces deux algorithmes se traduit par le choix du vecteur de direction et la vitesse de convergence [5,3].

### 2.2.3. a. 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  $E_1$ .

La dérivée première de l'énergie Potentielle (ou encore gradient d'énergie)

Peut se mettre sous la forme :

$$\text{Grad}(E) = \frac{dE}{dxyz} = \frac{(E_1 - E_0)}{dxyz}$$

- Si le gradient est  $<0$ , l'énergie diminue avec  $dxyz$

- Si le gradient est  $>0$ , l'énergie augmente avec  $dxyz$

Ensuite chaque atome est déplacé sur une distance dépendant de  $dE/dxyz$ .

Cet algorithme suivra donc la direction imposée par les forces interatomiques dominantes et consiste à rechercher la direction de la plus grande pente au cours de laquelle l'énergie décroît le plus rapidement. Cette méthode est rapide dans les premiers cycles mais converge très lentement en fin de cycle.

### 2.2.3. b. La méthode du gradient conjugué

Cette méthode est une amélioration de la steepest-descent ou pas ( $dx, dy$  et  $dz$ ) est ajusté à chaque cycle pour obtenir la meilleure diminution d'énergie.

### 2.2.3. c. La méthode Newton-Raphson

Cette méthode a recours aux dérivées secondes de l'énergie ou de la dérivée du gradient

d'énergie  $\frac{d^2(E)}{d^2(xyz)}$ . Elle utilise les constantes de force calculées à partir du spectre de

vibration.

Les détails de la programmation 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'ont adopté.



### 2.3. La simulation de Monte Carlo

Les méthodes de Monte Carlo consistent en des simulations expérimentales de Problèmes mathématiques dans lesquelles des nombres aléatoires sont utilisés pour Trouver une solution qui peut ne pas être aléatoire. Historiquement, le développement de cette méthode coïncide avec l'élaboration de la bombe atomique. En effet, la diffusion aléatoire de neutrons dans un matériau fissile était un problème majeur qui allait être soumis avec succès à l'expérimentation numérique. Vers 1948, Fermi, Metropolis et Ulm appliquaient cette méthode à la chimie théorique et obtenaient des estimations des valeurs propres de l'équation de Schrödinger par une méthode de Monte Carlo.

Cette procédure de Monte Carlo est une méthode **stochastique** (au hasard) qui consiste à générer un enchaînement (série) de conformations où les propriétés thermodynamiques et structurales sont obtenues par moyennage. Il faut générer un très grand nombre de conformations ou de configurations. Une distribution de **Boltzmann** du type  $\exp(-\Delta E_i/kT)$  permet ce moyennage. Contrairement à une minimisation d'énergie, l'approche Monte Carlo ne trouve pas un minimum d'énergie mais échantillonne un ensemble d'états moléculaires avec des états énergétiques croissants avec la température. Mais les états trop hauts en énergie auront peu de contributions sur la stabilité du système car si l'énergie du système augmente, le terme de Boltzmann Devient petit. L'algorithme qui effectue cet échantillonnage est celui de **Metropolis**.

Par opposition à la dynamique moléculaire, en Monte Carlo on peut prendre des sauts plus grands pour optimiser. De plus, on peut effectuer des pas différents pour les rotations, les translations, les coordonnées internes, et optimiser chacun indépendamment. La dynamique moléculaire est plutôt un processus **déterministique**.

Il n'y a pas d'aspect aléatoire dans les calculs. Tout est déterminé au point initial de départ et on laisse évoluer le système.

Dans les calculs du type Monte Carlo, le comportement dynamique d'une molécule est simulé par des variations au hasard imposées aux systèmes comme une modification de

rotation des angles dièdres. L'énergie de cette nouvelle entité est calculée et conservée dans une nouvelle configuration si son énergie est inférieure à la configuration précédente. Si l'énergie est supérieure, l'algorithme Metropolis est utilisé pour décider si cette nouvelle configuration est acceptée.

Ainsi, dans les procédures de Monte Carlo, le comportement de la molécule est simulé par des modifications locales du système. Une perturbation locale peut par exemple être un petit déplacement de direction aléatoire d'un atome. La succession des modifications aléatoires imposées à une structure tridimensionnelle initiale forme un ensemble de configurations. La procédure d'échantillonnage peut être décrite de la façon suivante: utilisant un générateur de nombres aléatoires, un atome choisi au hasard est déplacé dans une direction aléatoire, aléatoirement suivant un des axes cartésiens choisi au hasard ou aléatoire suivant les coordonnées polaires. L'énergie d'une configuration obtenue à un moment donné est ensuite calculée. Si elle est inférieure à celle de la configuration précédente, la nouvelle configuration sera acceptée. Si par contre, l'énergie de la configuration est supérieure après les modifications aléatoires, l'algorithme Metropolis sert à déterminer si la nouvelle configuration était retenue ou non. La probabilité que la nouvelle structure soit gardée est son facteur de Boltzmann, qui vaut

$$B = \exp(-\Delta E_i/kT).$$

Autrement dit, un nombre  $I$  de l'intervalle  $[0,1]$ , tiré au hasard, est comparé au facteur de Boltzmann  $B$ . Si  $I$  est inférieur à  $B$ , la nouvelle configuration sera acceptée. Sinon, elle sera rejetée et l'ancienne configuration sera de nouveau soumise à une autre perturbation élémentaire. L'ensemble des configurations retenues est ainsi progressivement construit et forme une **chaîne de Markov**. C'est une façon naturelle faire une recherche de l'espace conformationnel. Les structures obtenues peuvent être le point de départ pour une minimisation future.

Si sur un essai, le déplacement d'un atome est dans la même direction que le lien Covalent, la surface énergétique sera "accentuée" et il y aura une probabilité élevée que ce déplacement ne sera pas accepté. Donc la surface sera plus "douce" dans la direction perpendiculaire au lien car alors des forces plus petites agissent sur l'atome. Un tel déplacement recevra une probabilité plus haute d'être acceptée.

A la fin, le conformère le plus bas en énergie est présumé être au minimum global. On peut aussi utiliser DM, mais ce n'est pas aussi efficace car une grande partie du temps total de calcul explore des conformations non à l'équilibre et faudrait donc faire la simulation beaucoup plus longtemps.

### 2.3.1. Algorithme de Metropolis

Nous allons présenter comment dans la pratique les tentatives (ou essais) de passage de l'état  $i$  à l'état  $j$  sont acceptés ou rejetés [3,7]

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

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

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

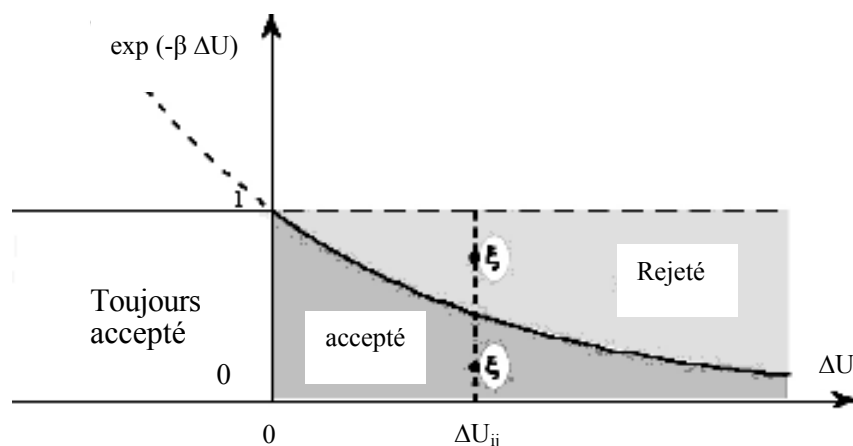
La probabilité est que  $\xi \leq P_{ij}$  Par conséquent :

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

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

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

Ces étapes sont montrées dans le graphe ci-dessous (Figure 8)



**Figure 8** : présentation graphique de l'algorithme Métropolis.

En modélisation moléculaire, l'algorithme Métropolis est :

1. sélection au hasard d'un atome et déplacement au hasard de  $\Delta x$ ,  $\Delta y$ ,  $\Delta z$ .
2. calcul du changement  $\Delta E$ , après le déplacement de l'atome.
3. si  $\Delta E < 0$  : accepte nouvelle conformation.
4. si  $\Delta E > 0$  : on choisit un nombre  $i$  au hasard dans l'intervalle  $[0,1]$ 
  - a) si  $\exp(\Delta E/kT) < 1$  : on accepte la nouvelle conformation.
  - b) si  $\exp(\Delta E/kT) > 1$  : on garde conformation originale et on retourne à (1).

L'ensemble des configurations retenues est ainsi progressivement construit et forme une chaîne Markov.

### L'avantage de la méthode Monte-carlo :

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

*Chapitre II*  
*Les Cyclodextrines*

## Chapitre (2) : 1.les cyclodextrines

### 1.1. Structure et propriétés des cyclodextrines

Les cyclodextrines (CD) sont des oligosaccharides cycliques non-réducteurs obtenus industriellement par dégradation enzymatique de l'amidon [2, 8,5].

Les trois types de CD les plus couramment rencontrés sont l' $\alpha$ , la  $\beta$  et la  $\gamma$  CD, qui sont constitués respectivement de 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques, liées en  $\alpha$ -1,4 (Tableau 1).

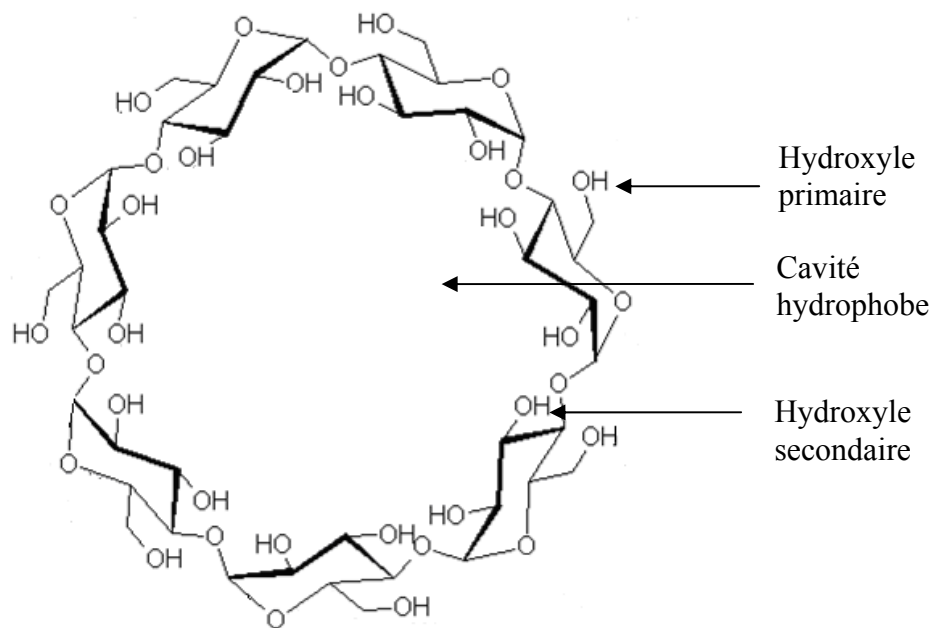


Figure 9 : Structure de  $\beta$ - cyclodextrine

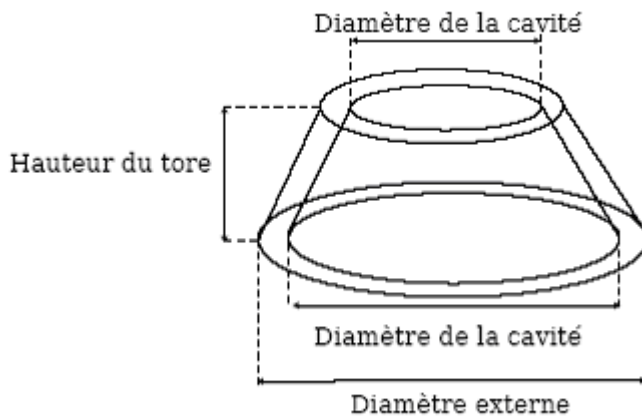
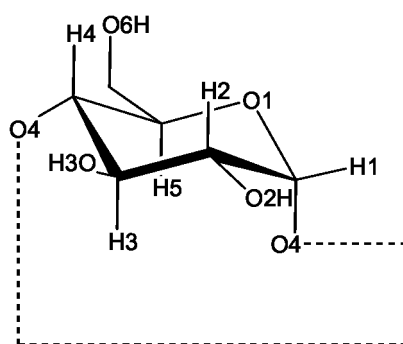


Figure 10 : structure montrant la forme tronconique de CD.

Deux des groupements hydroxyles sont des alcools secondaires situés en C-2 et C-3 de l'unité de glucopyranose, le troisième hydroxyle est alcool primaire en C-6. Toutes les unités de glucopyranose prennent la configuration chaise Figure(11), elles sont liées entre elles par les liaisons C<sub>α</sub> (1-4).

Les hydrogènes H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> et H<sub>4</sub> sont dirigés vers l'extérieur de la cavité tandis que les hydrogènes H<sub>3</sub> et H<sub>5</sub> sont orientés vers l'intérieur ces derniers sont les seuls pouvant interagir avec un substrat inclus dans la cavité [5].



**Figure 11** : Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation a-1,4 ou <sup>4</sup>C<sub>1</sub>.

## 1.2. Caractéristique des cyclodextrines

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

Les cyclodextrines sont solubles dans l'eau, la  $\beta$ -CD est la moins soluble seulement 1.85g/100ml en comparaison avec 14.5g/100ml pour l' $\alpha$ -CD et 23.2/100ml pour  $\gamma$ -CD tableau (1), ceci peut être expliqué par la structure rigide de la  $\beta$ -CD ainsi que la formation d'une ceinture secondaire par les liaisons hydrogènes et aussi sa tendance à former des agrégats.

Les dérivées de  $\beta$ -CD ont la même taille de la cavité que la  $\beta$ -CD mais sont beaucoup plus solubles dans l'eau [5].

Caractéristiques	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Diamètre de la cavité (Å)	4,7-5,2	6,0-6,4	7,5-8,3
Hauteur du tore (Å)	7,9-8,0	7,9-8,0	7,9-8,0
Diamètre de la périphérie (Å)	14,2-15,0	15,0-15,8	17,1-17,9
Volume approximatif de la cavité (Å <sup>3</sup> )	174	262	427
Masse molaire (g/mole)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau à 25° C (g/100 ml)	14,5	1,85	23,2
Nombre de molécules d'eau retenues dans la cavité	6-7,6	11-12	13,3-17

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

### 1.3. 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)

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 [10].



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

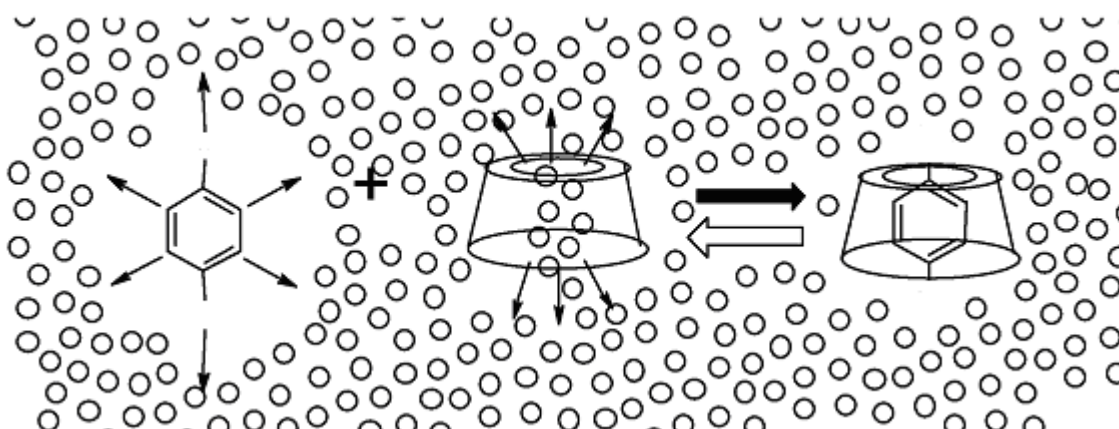
- Amélioration de leur biodisponibilité
- Renforcement de leur efficacité
- retarder leur libération dans l'organisme
- Réduction de certains de leurs effets secondaires
- Amélioration de leur stabilité à la lumière, la chaleur, l'acidité gastrique, l'oxydation...

#### 1.4. Inclusion – complexation

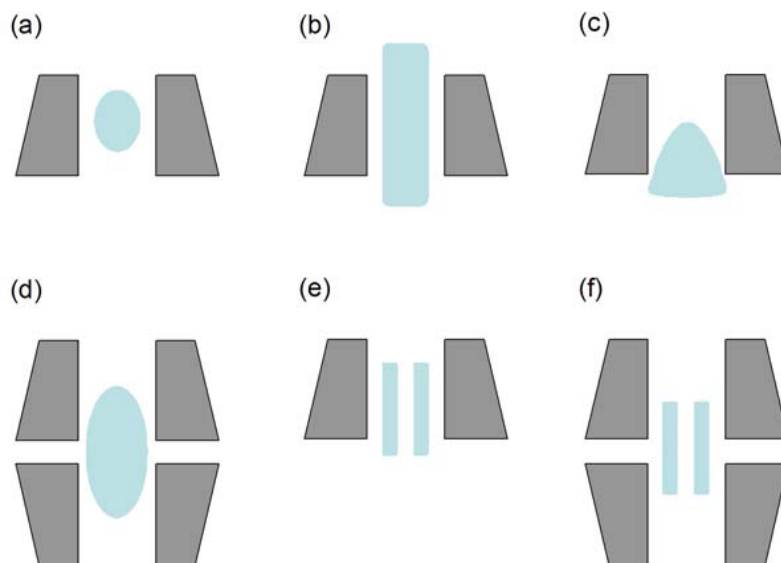
Les cyclodextrines sont, de ce fait, des composés de choix pour l'inclusion de molécules hydrophobes à la condition que la taille de ces invités s'accorde aux dimensions internes de la cavité [8].

Les CD peuvent ainsi inclure partiellement ou en totalité un composé invité, ce qui donne alors lieu à la formation de complexes comportant éventuellement plusieurs molécules (1 ou 2) de CD ou de molécules invitées (Figure12) [2].

De nombreux exemples de complexes CD-invité, avec divers arrangements structuraux, se trouvent ainsi décrits dans la littérature. Les structures des principaux complexes ayant fait l'objet de publications sont représentées sur la (figure13).



**Figure 12** : Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion.



**Figure 13** : Diverses structures de complexes cyclodextrines-invités, en solution aqueuse, décrites dans la littérature a) inclusion complète ; b) inclusion « axiale » ; c) inclusion partielle ; d) complexe 2:1 ; e) complexe 1:2 ; f) complexe 2:2.

### 1.5. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines

Les interactions intermoléculaires responsables de la stabilité du complexe sont expliquées de plusieurs façons.

La théorie la plus acceptée est l'interaction de VDW qui serait prédominante où le substrat (molécule invitée) est lié à la cyclodextrine par des interactions faibles (v d w) avec les hydrogènes H3 et H5. Il y a d'autre théorie qui propose des interactions coulombiques, hydrophobes, des forces d'inclusion (induction de Debye) ....etc.

La complexation est favorisée quand la forme générale de la molécule invitée complémente parfaitement la cavité [2,8].

*Partie II*

*Partie de Calcul*

## *CHAPITRE III*

*Etude des complexes d'inclusion  
cyclopentanyl pyrrole dans la  $\beta$ -CD*

### 1. L'objectif de ce travail

Dans notre travail nous nous sommes intéressés à l'étude, par modélisation moléculaire, des complexes d'inclusions formées de la  $\beta$ -cyclodextrine comme molécule hôte et cyclopentanyl pyrrole comme molécule invitée. Le but recherché de cette étude est de déterminer l'affinité de la cavité de la cyclodextrine envers :

- le cyclopentanyl ou
- le pyrrole

Pour cela nous nous sommes emmenés à la recherche du minimum énergétique des complexes d'inclusions formés. Ceci est réalisé généralement par deux méthodes.

### 2. les méthodes de la recherche du minimum énergétique

#### 2.1. La recherche globale :

Elle consiste à faire avancer la molécule invitée par pas de  $1\text{\AA}$  vers la molécule hôte maintenue figée. A chaque point nous optimisons les structures à condition de maintenir la position d'un d'atome de référence fixe puis faire les rotations à travers une liaison par pas de  $2\text{\AA}$  pour explorer l'espace en ce point. Ainsi sur chaque point on aura 18 optimisation ( $360 : 20$ ), si on explore de  $-7\text{\AA}$  à  $+7\text{\AA}$ , donc 15 points en tout, et il en résulte en tout  $15 * 18 = 270$  optimisations utilisées pour localiser le minimum énergétique.

#### 2.2. La méthode de Monte Carlo :

Cette méthode consiste à utiliser un programme de simulation Monte Carlo implanté dans le logiciel hyperchem. On début d'un état initial où les molécules, hôte et invité, sont placées à une distance de l'ordre de  $7\text{\AA}$ . Le processus de simulation permet de régénérer un ensemble de structures reproduisant le processus de complexation. Un traitement statistique des structures obtenus dans la phase d'équilibration, une phase où les complexes d'inclusions sont formés, permet de déterminer les énergies de complexation. Ainsi le processus de complexation est déterminé par moyennage puis un

traitement statistique permet de régénérer un ensemble de structures qui présente des minimums et qui sont optimisées. Le niveau des minimums sera considéré comme le minimum globale de la complexation.

### 3. caractérisation des complexes d'inclusions :

Il existe dans la littérature un ensemble d'équations permettant d'étudier ces complexes d'inclusions et de déterminer leurs propriétés.

#### 3.1. Energie de complexation

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{systeme}} - E_{\text{optimisation}}^{\text{complexe}}(\text{host}) - E_{\text{optimisation}}^{\text{complexe}}(\text{guest}) \dots \dots \dots (1)$$

Une valeur négative de l'énergie de complexation est un signe que le processus de complexation par inclusion est thermodynamiquement favorable. La valeur de l'amplitude est une indication sur le degré de facilité du processus de complexation.

#### 3.2. Energie d'interaction :

Elle représente l'interaction entre la molécule hôte et invitée dans les complexes d'inclusions et elle est calculée à l'aide de :

$$E_{\text{interaction}} = E_{\text{systeme}} - E_{\text{single point}}^{\text{complexe}}(\text{host}) - E_{\text{single point}}^{\text{complexe}}(\text{guest}) \dots \dots \dots (2)$$

#### 3.3. Energie de déformation :

Elle nous renseigne sur l'énergie nécessaire qu'il faut fournir aux structures hôte et invitée pour atteindre un état optimal. Et dans un autre sens elle nous donne le rôle sur les déformations pour atteindre la structure optimisée.

$$E_{\text{déformation}}(\text{host}) = E_{\text{optimisation}}^{\text{complexe}}(\text{host}) - E_{\text{single point}}^{\text{complexe}}(\text{host}) \dots \dots \dots (3)$$

$$E_{\text{déformation}}(\text{guest}) = E_{\text{optimisation}}^{\text{complexe}}(\text{guest}) - E_{\text{single point}}^{\text{complexe}}(\text{guest}) \dots (4)$$

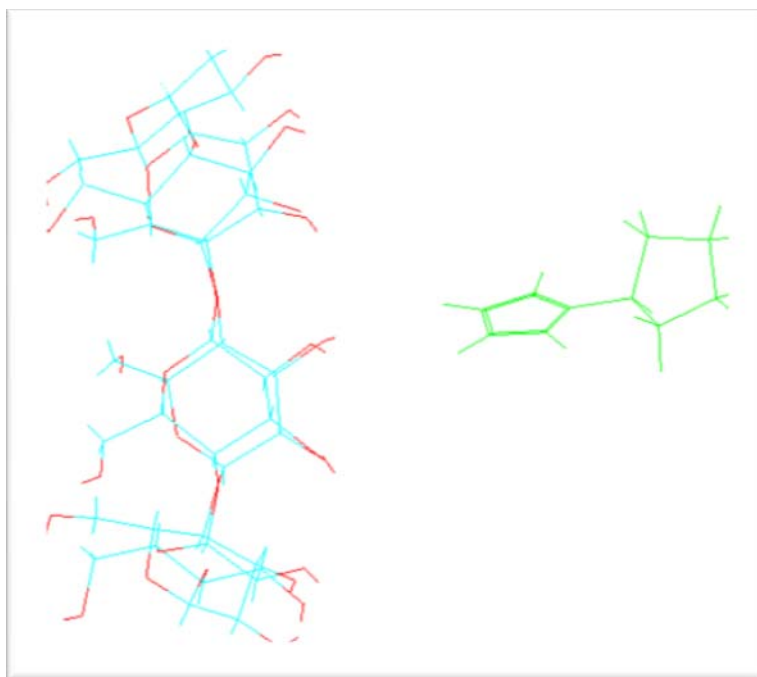
#### 4. Résultats et discussions :

Dans notre cas nous avons utilisé la méthode Monte Carlo pour étudier ces complexes d'inclusions. Pour cela deux orientations d'inclusion de la molécule invitée ont été envisagée [11].

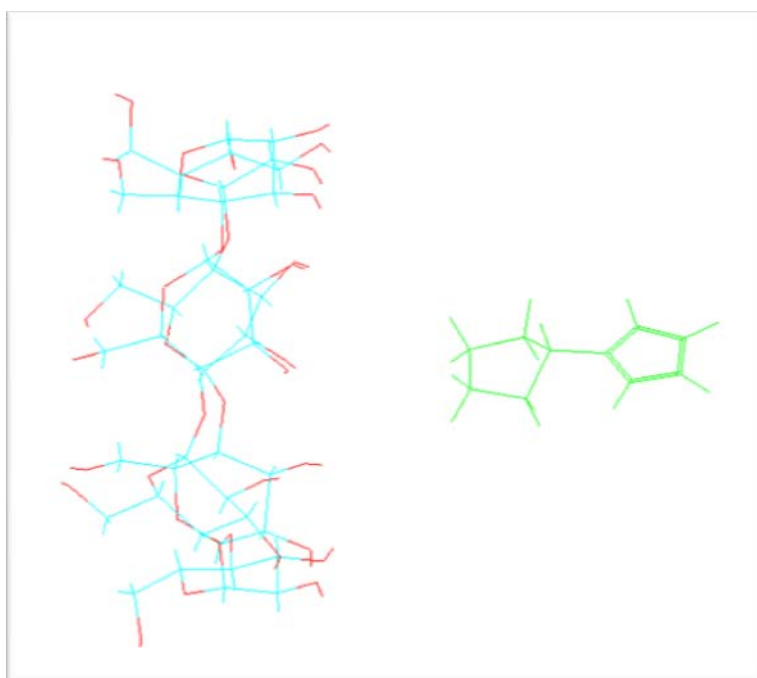
- L'orientation A : le noyau pyrrole s'insère le premier
- L'orientation B : L'inclusion du cyclopentanyl est la première

La molécule invitée est placée au départ à une distance de 9Å de la molécule cyclodextrine qui est maintenue fixe pendant toute la simulation.

Comme les figures 14 et 15.



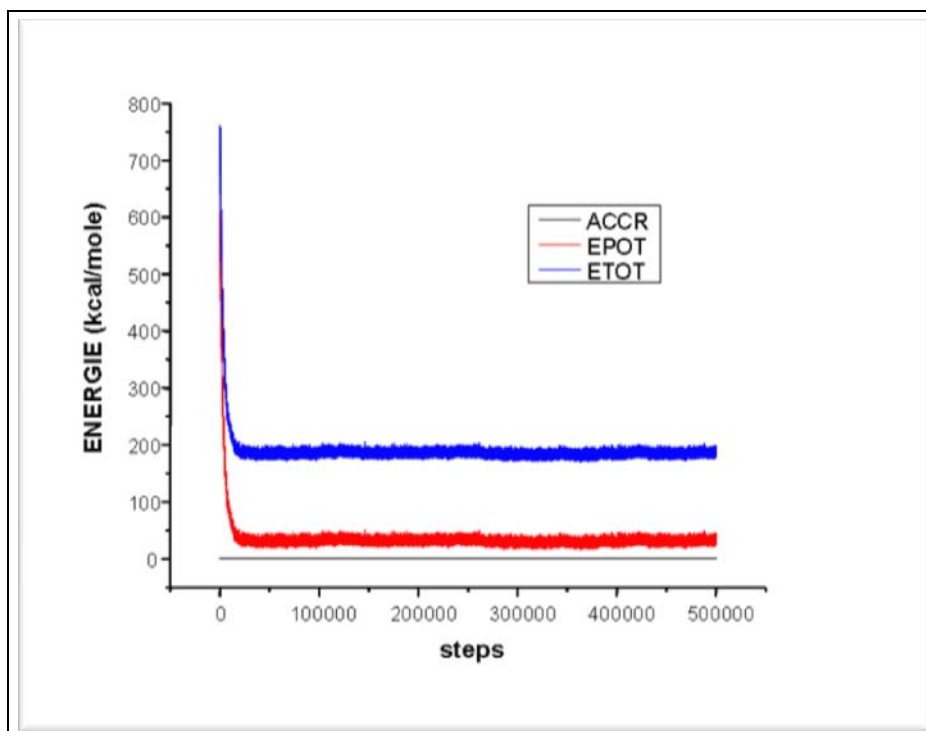
**Figure 14** : Orientation A



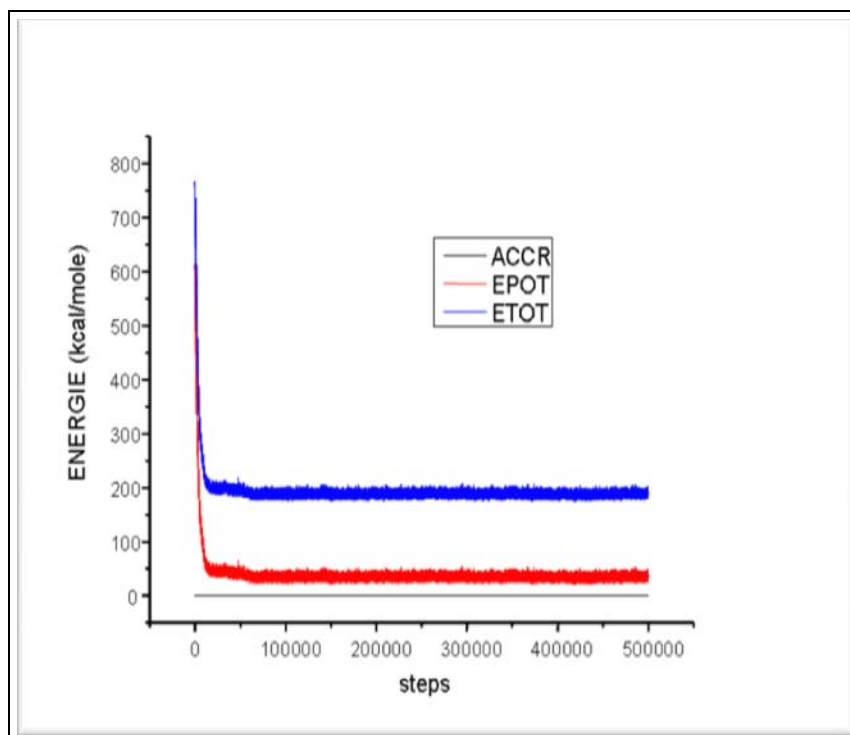
**Figure 15**: Orientation B



La température de la simulation est de 300K et le nombre de steps a été fixé à 500000. Le champ de force qui a été utilisée pendant la simulation est Amber 99. Ce champ de force qui assure le mieux le compromis entre Le temps de calcul et la fiabilité des résultats.



**Figure 16:** la variation de l'énergie potentielle et totale du complexe A pendant 500000 step par MC.



**Figure 17** : la variation de l'énergie potentielle et totale du complexe B pendant 500000 step par MC.

Les figures 16 et 17 montrent respectivement la variation des énergies potentielles (rouge) et totales (bleu) en fonction du nombre de steps ainsi que le degré de déformation de la simulation selon ACCR, dans les deux orientations A et B.

D'après ACCR on peut considérer que celle-ci est assez correcte dans l'ensemble et qu'elle présente une bonne stabilité dans les deux cas.

La simulation dans les deux cas peut être divisée en trois phases.

- 1- Entre 0 et 20000 steps : la péniche de rapprochement de la molécule invitée vers la cavité de la cyclodextrine cette phase décroît rapidement et nécessite par de steps ou l'énergie
- 2- Entre 20000 et 100000 steps : elle représente la phase où la molécule invitée est à la périphérie de la cavité de cyclodextrine, cette phase est plus lente et demande plus de steps.

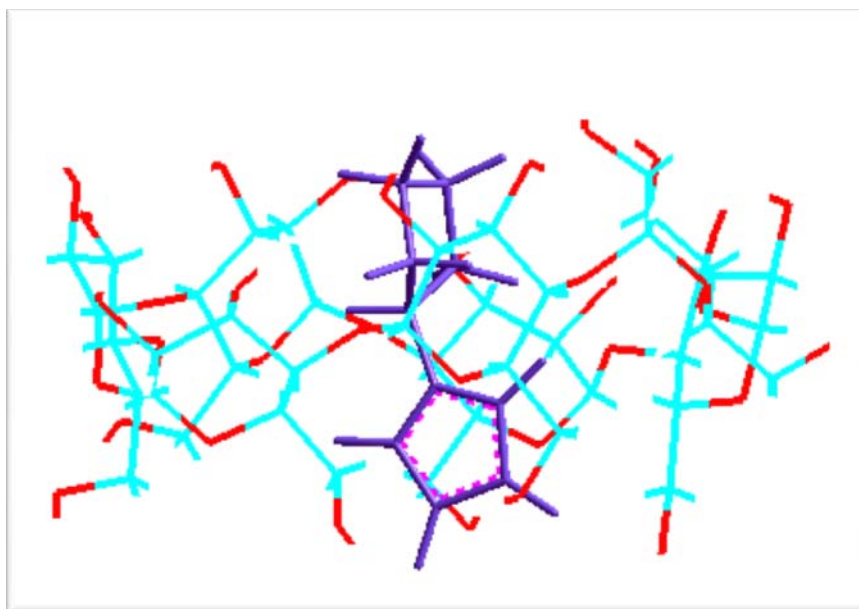
3- Entre 100000 et 500000 steps : c'est la phase d'équilibration où la molécule invitée est à l'intérieure de la cavité de la cyclodextrine et l'énergie est utilisée pour rechercher la conformation la plus stable.

Dans les deux simulations le maintien de l'énergie potentielle et de l'énergie totale est le même, et pendant la phase d'équilibration elles tendent être considéré comme constantes.

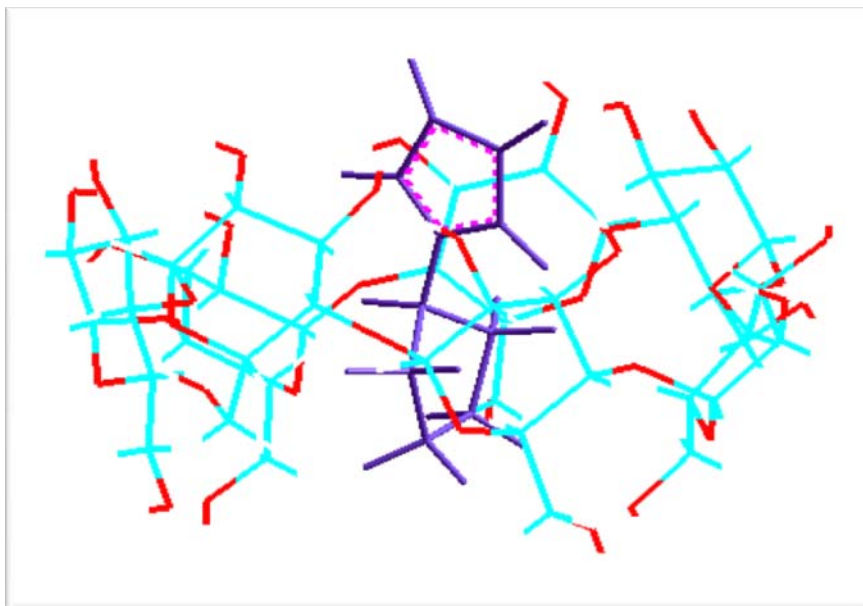
Un calcul de la moyenne de l'énergie potentielle pendant la phase d'équilibration des deux simulations montre que l'orientation A est plus favorable de 2.82 kcal/mol que l'orientation B.

Puis nous nous sommes intéressés aux structures obtenues à la fin de la simulation, et qui ont été optimisée à l'aide du champ de force MM+.

Ces structures sont représentées dans les figures 18 et 19.



**Figure 18** : présentation de complexe A



**Figure 19** : présentation de complexe B

Le détail des énergies stériques en kcal/mol de ces deux structures est indiquées dans le tableau 2.

Type d'énergie	Complexe A	Complexe B	Différence
Liaison	3.00	3.11	-0,11
flexion	53.218	53.00	0,218
Torsion	33.545	37.108	-3,563
Vdw	7.045	7.53	-0,485
H-bond	1.895	1.99	-0,095
Electrostatique	-8.577	-9.70	1,123
<b>Stérique</b>	<b>90.13</b>	<b>93.04</b>	<b>-2,91</b>

**Tableau 2** : les différents énergies stériques en Kcal/mol de chaque Complexe A et B

On constate que l'orientation A est plus favorable de 2.91kcal/mol par rapport à l'orientation B. et les termes les plus dominants des ces différences énergétiques sont l'énergie électrostatique où la différence est de l'ordre de 1.12 kcal /mol et il est de 3.56 kcal/mol dans le cas de l'énergie de torsion.

D'après les équations (1), (2), (3) et (4) on peut calculer les énergies de complexations, interactions et déformations

Dans le tableau 3 sont regroupés les résultats de calcul des énergies de complexations, interactions et déformations.

Celles-ci montrent que l'orientation A est plus favorable seulement de 0.43 kcal/mol par rapport à l'orientation B

La variation des énergies de déformations est insignifiante elle est de l'ordre de 0.1 kcal /mol.

	<b>E<sub>complexation</sub></b>	<b>E<sub>interaction</sub></b>	<b>E<sub>déformation (host)</sub></b>	<b>E<sub>déformation (guest)</sub></b>
Complexe A	-18,55	-21,87	-2,91	-0,41
Complexe B	-18,12	-21,45	-2,81	-0,52
<b>Différence</b>	<b>-0,43</b>	<b>- 0,42</b>	<b>-0,1</b>	<b>0,11</b>

**Tableau 3 :** les différents énergies complexation, interaction et déformation en Kcal/mol de chaque complexe A et B

### ➤ Conclusion préliminaire

Nous avons trouvé que d'après la simulation de monte Carlo que l'orientation A est plus favorable de 2.82 kcal/mol.

Pour cela nous avons envisagé d'étudier une structure représentative parmi l'échantillon des structures des complexes d'inclusions.

L'utilisation de l'énergie stérique comme moyen de caractérisation les complexes d'inclusion donne l'orientation A plus favorable de 2.91 kcal/mol, le même résultat a été conclu par simulation .ce pendant l'énergie de complexation et d'interaction donne seulement l'orientation A favorable de 0.4 kcal/mol.

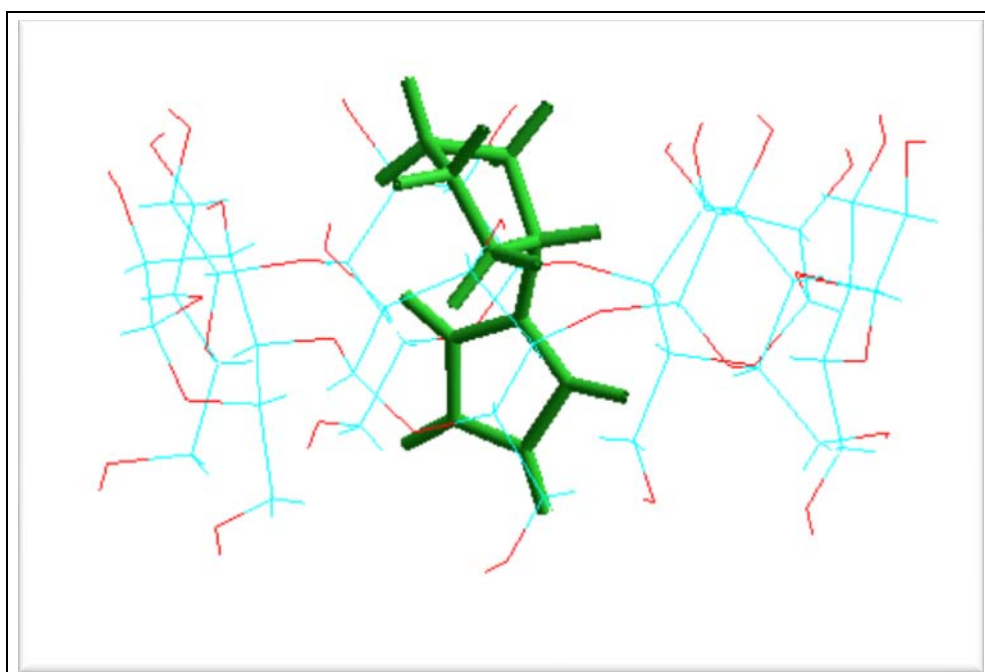
Ceci nous a emmené à faire un traitement statistique pour déterminer la structure représentative.

### 5. Étude statistique du complexe A

Dans cette partie nous avons voulu approfondir l'étude du complexe A, celui qui a été trouvé plus favorable.

Nous avons choisi une très longue simulation de 10 millions de steps afin de régénéré un maximum de structures. Avant cela nous avons procédé au départ une période d'équilibration de 5 millions [12].

La structure obtenue à la fin de l'équilibration est présentée sur la figure 20



**Figure 20** : présentation l'équilibration de complexe A

Pendant 5 millions steps par MC.

Puis la structure final a été soumise à une très longue période de simulation de 10 millions de steps qui a durée quelques jours.

Beaucoup de paramètres géométriques ont été calculés pendant cette simulation afin d'analyser la déformation géométrique de la cyclodextrine et d'étudier le comportement de la molécule invitée pendant la formation du complexe d'inclusion.

Les paramètres désignés par l'étude sont indiqués sur le tableau 4.

<b>r<sub>1</sub></b>	La distance entre O (60) et O (45) de $\beta$ -CD
<b>r<sub>2</sub></b>	La distance entre O (55) et O (70) de $\beta$ -CD
<b>r<sub>3</sub></b>	La distance entre O (65) et O (45) de $\beta$ -CD
<b><math>\alpha_1</math></b>	L'angle $\alpha_1$ (4-45-37) de $\beta$ -CD
<b><math>\alpha_2</math></b>	L'angle $\alpha_2$ (13-45-22) de $\beta$ -CD
<b><math>\alpha_3</math></b>	L'angle $\alpha_3$ (31-75-40) de $\beta$ -CD
<b>d<sub>1</sub></b>	La distance entre Nitrogène de la molécule invitée (centre de $\beta$ -CD) et O (50) de $\beta$ -CD
<b>d<sub>2</sub></b>	La distance entre Nitrogène de la molécule invitée (centre de $\beta$ -CD) et O (60) de $\beta$ -CD
<b>d<sub>3</sub></b>	La distance entre Nitrogène de la molécule invitée (centre de $\beta$ -CD) et O (70) de $\beta$ -CD
<b>b<sub>1</sub></b>	La distance entre Nitrogène de la molécule invitée (centre de $\beta$ -CD) et O (68) de hydroxyles secondaire
<b>b<sub>2</sub></b>	La distance entre Nitrogène de la molécule invitée (centre de cd) et O (72) de hydroxyles primaire
<b>b<sub>3</sub></b>	La distance entre Nitrogène de la molécule invitée (centre de cd) et O (48) de hydroxyles secondaire
<b>b<sub>4</sub></b>	La distance entre Nitrogène de la molécule invitée (centre de cd) et O (52) de hydroxyles primaire

**Tableau 4 :** présentation les paramètres géométriques de complexe A pour la Simulation

La structure finale est représentée sur la figure 21



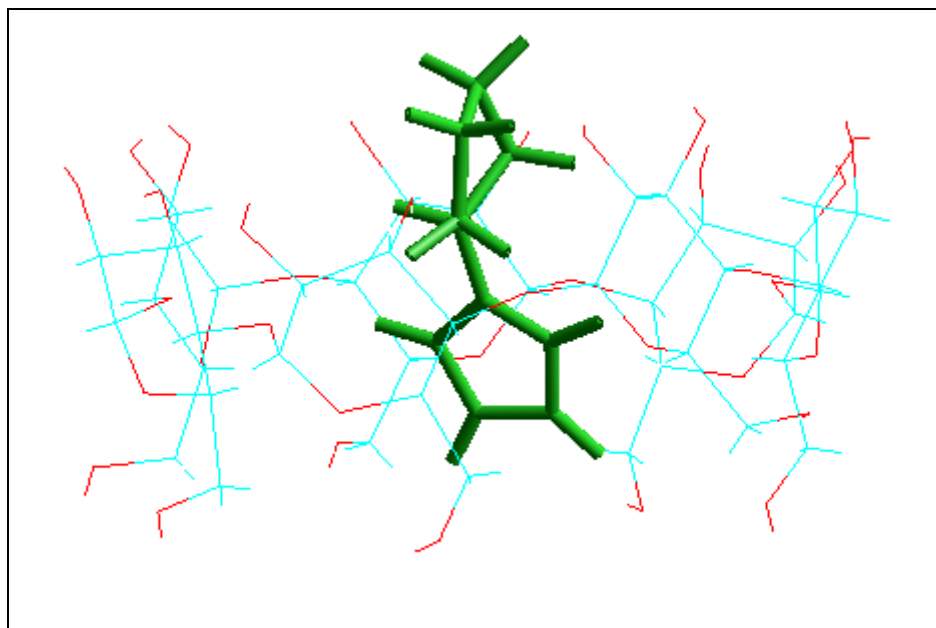


Figure 21: présentation la simulation de complexe A pendant 10 millions step par MC.

- ✓ Pour  $d_1$  (La distance entre Nitrogène de la molécule invitée (centre de  $\beta$ -CD) et O (50) de  $\beta$ -CD)

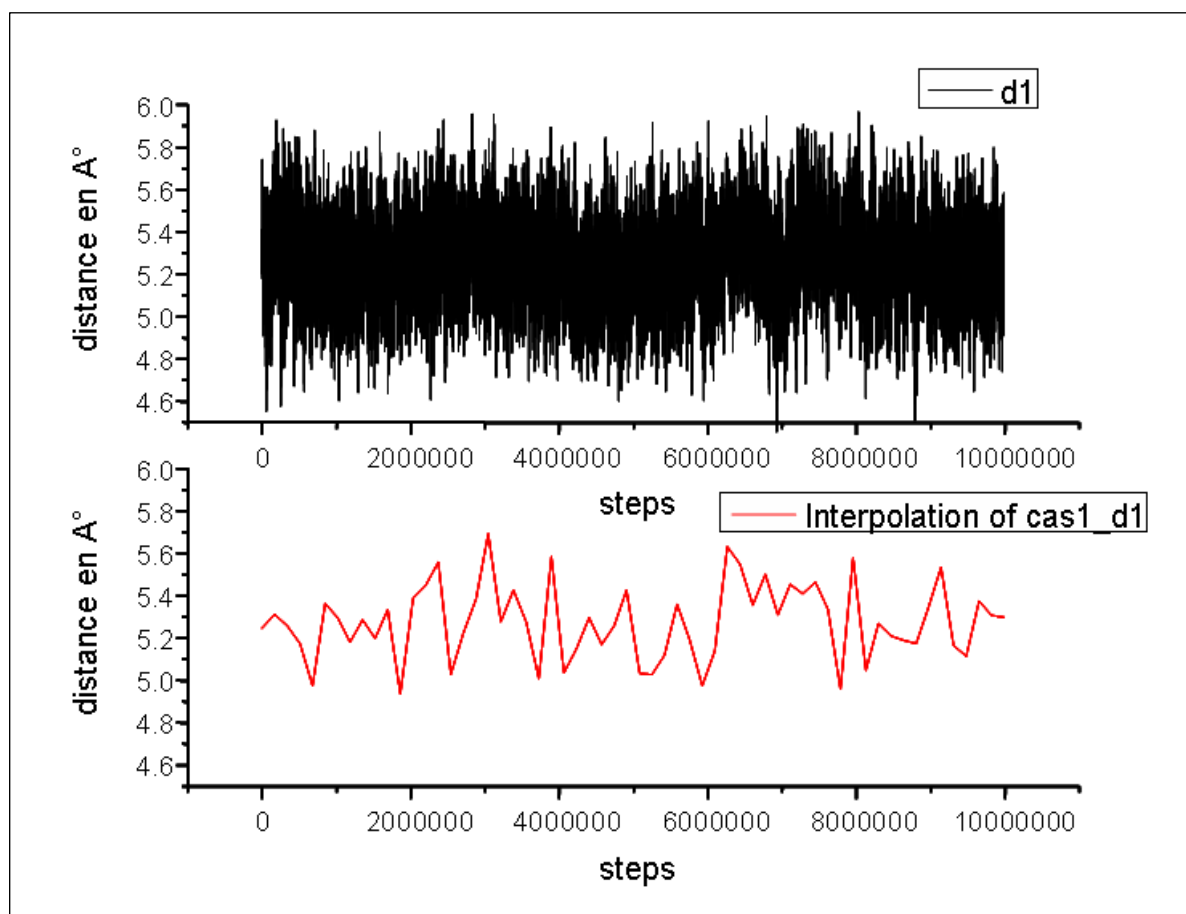


Figure 22 : la variation de la distance  $d_1$  en fonction de nombre de steps.

Les graphes de figure 22 représentent la variation de la distance  $d_1$  en fonction du nombre de steps. Cette distance a été supposé représentative de la simulation et ce n'est qu'un exemple car pour faire l'étude de la variation de tous les paramètres géométriques finis au départ de la simulation en fonction des nombre de steps.

Puis nous avons fait une interpolation pour étudier les points remarquables à la distance minimal  $d_1$ . Ceci a été fait à l'aide du snapshot où nous avons extraits les différentes structures de ces minimums et ensuite elles ont été optimisées sans aucune restriction.

Un pourcentage statistique a été déterminé et le détail est résumé dans le tableau 5

Energie Kcal/mol	Nombre de structures	pourcentage %
90	1	5.56
91	1	5.56
92	6	33.33
93	6	33.33
94	3	16.67
96	1	5.56

**Tableau 5** : représente le pourcentage des structures des minimums

Pour la distance  $d_1$

On constate que les structures à 90 kcal/mol ne représente qu'un pourcentage très faible d'ordre 5,56%.

➤ Conclusion 1

Les structures de minimum énergétique de 90 kcal/mol sont très minoritaire et qui montre très clairement que la molécule invitée a de très faible chance d'être tous près des oxygènes glycosidiques de la  $\beta$ -cyclodextrine.

- ✓ Pour **b1** (La distance entre Nitrogène de la molécule invitée (centre de  $\beta$ -CD) et O (68) de hydroxyles secondaire)

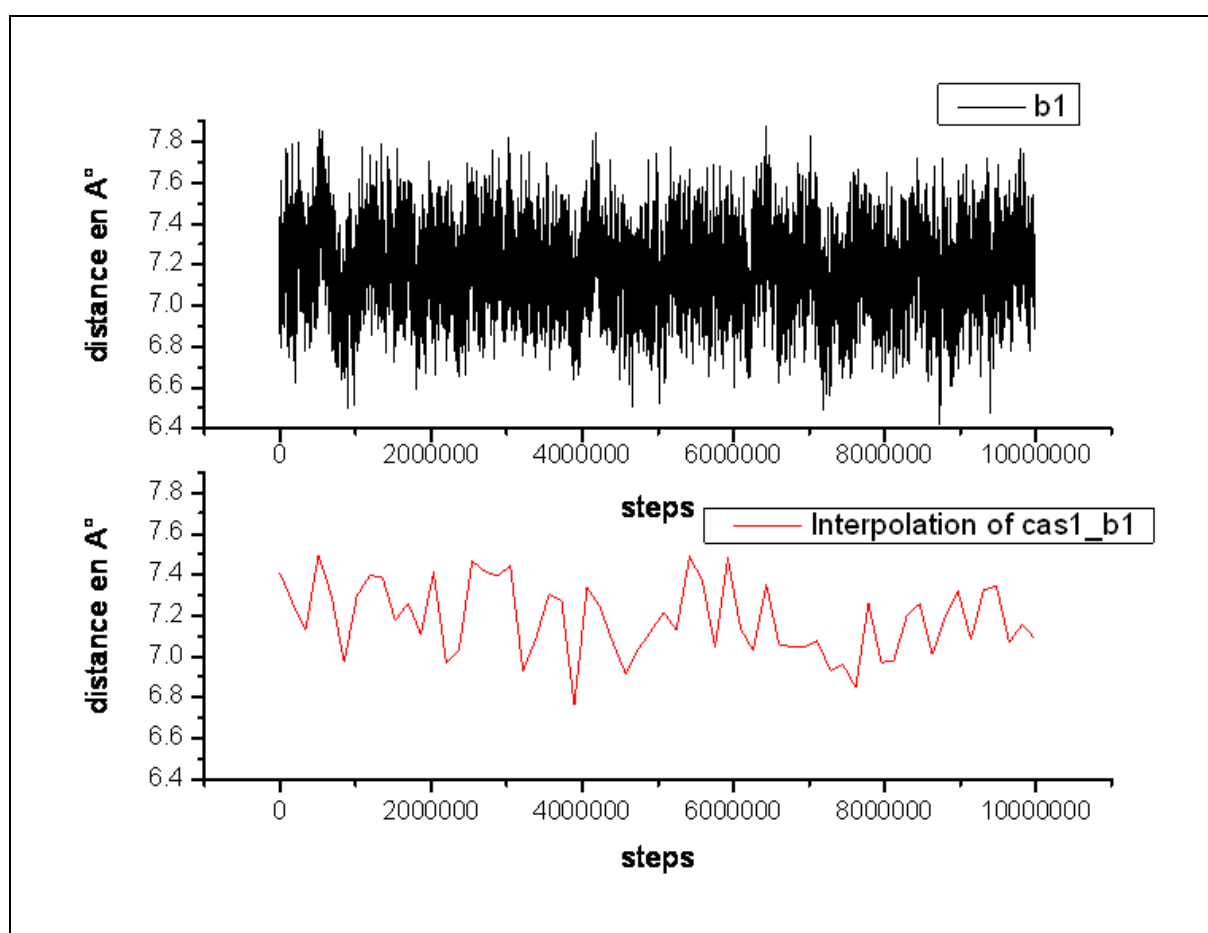


Figure 23 : la variation de la distance  $b_1$  en fonction de nombre de steps.

Energie Kcal/mol	Nombre de structures	pourcentage %
90	5	27.27
91	7	38.88
93	3	16.66
94	3	16.66

**Tableau 6** : représente le pourcentage des structures des minimums  
Pour la distance  $b_1$

Un pourcentage statistique a été réalisée le détail est résumé sur le tableau 6

On constate que les structures à 90 kcal /mol représente pourcentage d'ordre 27.27%.

➤ **Conclusion 2**

La variation de cette distance n'est pas très importante elle est de l'ordre de  $1\text{\AA}$  ce qui une indication sur une géométrie favorable dans ce domaine de 6,4 à 7,4 $\text{\AA}$ .

✓ Pour l'énergie potentielle

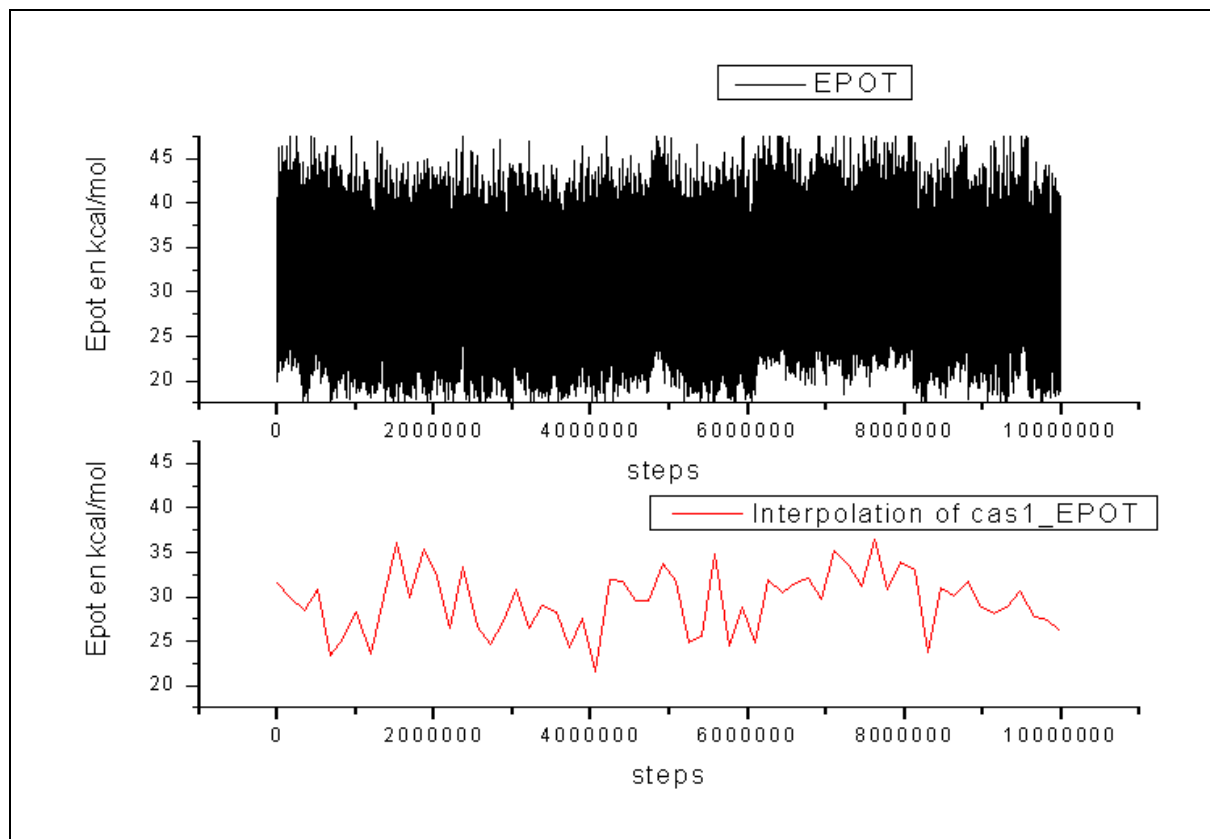


Figure 24 : la variation de l'énergie potentielle en fonction de nombre de steps.

Energie Kcal/mol	Nombre de structures	Pourcentage %
91	2	10
92	11	55
93	3	15
94	1	5
95	3	15

Tableau 7 : représente le pourcentage des structures des minimums  
Pour l'énergie potentielle

### ➤ Conclusion 3

Le nombre de structures favorables pendant la simulation et sur l'échantillon statistique ne dépasse pas les 10%.

En comparant les simulations on constate que la relation existe entre l'énergie potentielle du système et l'ordre de grandeur de la profondeur de la pénétration de la molécule invitée à l'intérieure de la cavité de la  $\beta$ -cyclodextrine représentée par la distance  $b_1$ . Ainsi dans la 1<sup>ère</sup> partie de la simulation c'est une relation de proportionnalité entre  $d_1$  et l'énergie potentielle et les structures de minimum énergétique sont celle qui correspondent à une distance minimal entre la molécule invitée et les OH glycosidique. Puis dans la 2<sup>ème</sup> partie la relation est inversement proportionnelle c.-à-d. que les structures de minimum énergie sont celles qui possèdent des valeurs de  $b_1$  maximum.

Ceci montre que pendant la simulation la molécule invitée possède une préférence à la pénétration à l'intérieur de la cavité.

# Conclusion

## Conclusion

---

Dans notre travail nous avons appliqué la méthode de Monte Carlo, Cette méthode consiste à utiliser un programme de simulation Monte Carlo implanté dans le logiciel hyperchem.

Nous avons trouvé que d'après la simulation de monte Carlo que l'orientation A est plus favorable de 2.82 kcal/mol.

L'utilisation de l'énergie stérique comme moyen de caractérisation des complexes d'inclusion donne l'orientation A plus favorable de 2.91 kcal /mol, et celles de l'énergie de complexation et d'interaction donne seulement l'orientation A favorable de 0.4 kcal/mol.

L'étude statistique du complexe d'inclusion qui a été trouvé plus stable, montre que la molécule invitée possède une préférence à la pénétration à l'intérieur de la cavité de la  $\beta$  cyclodextrine.



# Bibliographie

# Bibliographie

---

- [1] Manuel : manuel of hyperchem.
- [2] Thèse de doctorat : étude par modélisation moléculaire de dimères de cyclodextrines et de leurs complexes d'inclusion, P. Bonnet 2000.
- [3] S.Hadjar, Mémoire de magister, Université de Tébessa, 2006.
- [4] Thèse de doctorat : Modélisation et Analyse des propriétés mécanique des Protéines Université Paris 6, mars 2004.
- [5] F.Madi, Mémoire de magister, Université de Guelma, juin 2004.
- [6] J. Amer. Chem.Introduction aux Méthodes de Minimisation d'énergie
- [7] Jussieu, Paris, 29 au 31 mai 2002, École Polytechnique, la Méthode de Monte Carlo Métropolis.
- [8] Thèse de doctorat, Université de Paris XI, Melle Sandrine WEISSE, octobre 2002.
- [9] Sam Kyritsoglou, Université de Liege, pour l'obtention du grade de Licencié en Sciences Chimiques Année Académique 2004-2005.
- [10] L.Janus, mémoire pour l'obtention du diplôme d'habilitation dirigé des recherches, juin 2003.
- [11] Enric Cervellb”, Carlos Jaimea’\*  $\beta$ -cyclodextrin bimodal complexes with n-alkylbenzenesand n-alkylcyclohexanes A molecular mechanics study.
- [12] Herbert C. Georg, Kaline Coutinho \*, Sylvio Canuto A look inside the cavity of hydrated  $\alpha$ -cyclodextrin:A computer simulation study Available online 8 August 2005.
- [13] Chunli Yan a, Zhilong Xiu a, Xiaohui Li a, Ce Hao b,c Molecular

## Bibliographie

---

modeling study of  $\beta$ -cyclodextrin complexes

with (+)-catechin and (-)-epicatechin accepted 18 January 2007.

- [14] Molecular Mechanics Study of the Inclusion Complexes of Some 1,2,4-Oxadiazole Derivatives of 3,3'-Bis (1,2,4-Oxadiazol-5(4H)-one) with  $\beta$ -Cyclodextrin. KHALDOUN A. AL-SOU'OD\* April 2005.