



Université 08 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département de Génie des Procédés

MÉMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

MAGISTER

Etude théorique des complexes d'inclusion

Edaravone / β -cyclodextrine par la mécanique quantique basée sur les méthodes PM3 et ONIOM.

Filière : Génie des Procédés
Option : Génie des Matériaux

Présenté par :

Fateh DJEBNOUNE

Devant le Jury :

Mr. Rachid MERDES	Professeur Univ. 08 Mai 1945 Guelma	Président
Mme Leila NOUAR	Professeur Univ. 08 Mai 1945 Guelma	Rapporteur
Mr. Djamel-Eddine KHATMI	Professeur Univ. 08 Mai 1945 Guelma	Examineur
Mr. Abderrafik NEMAMCHA	M.C.A. Univ. 08 Mai 1945 Guelma	Examineur
Mme Fatiha MADI	M.C.B. Univ. 08 Mai 1945 Guelma	Invitée

Année 2012

" La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne. La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi. Mais Si la pratique et la théorie sont réunies: rien ne fonctionne et personne ne sait pourquoi. "

-Albert Einstein-

A ma famille

Remerciements

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

Je présente mes sincères remerciements à Melle : S. Haiahem d'avoir su me guider, et me soutenir.

Je souhaite remercier Mesdames et Messieurs les Membres du Jury qui me font l'honneur de juger ce travail.

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

Sommaire

Introduction générale.....	1
Chapitre I : Molécule Hôte et invitée	3
I. Les cyclodextrines (CDs).....	3
I.1. Historique des CDs.....	3
I.2. Structure des CDs.....	3
I.3. Nomenclature des cyclodextrines.....	4
I.4. Propriétés des CDs	5
I.5. Applications des cyclodextrines.....	5
II. La molécule invitée: L'Edaravone.....	8
II.1. Historique et Structure	8
II.2. Propriétés de l'EDA	9
Chapitre II : Les complexes d'inclusion.....	11
1. L'inclusion.....	11
2. Facteurs influençant le procédé d'inclusion.....	13
2.1 Taille de la cavité.....	13
2.2 Influence du PH	14
2.3 Influence de la température.....	14
3. Forces stabilisantes les complexes d'inclusions.....	14
3.1 Interactions de Van der Waals	14
3.2 Formation des liaisons hydrogène	15
3.3 Energie de transfert de charge.....	15
Chapitre III : La modélisation moléculaire.....	16
1. Introduction	16
2. Méthodes de la modélisation moléculaire	17
2.1 La mécanique quantique :.....	17
2.1.1 Les méthodes ab initio : détermination de la fonction d'onde.....	19

2.1.2 Méthodes sur la fonctionnelle de la densité DFT (Density Functional Theory) (détermination de la densité électronique).....	20
2.1.3 Méthodes semi-empiriques	20
2.2 La Mécanique moléculaire (MM).....	22
2.2.1 Les interactions intramoléculaires liantes :.....	23
2.2.2 Les interactions intermoléculaires non liantes à longue portée	24
2.2.3 Interactions intermoléculaires non liantes à courte portée.....	25
2.2.4 Minimisation de l'énergie :.....	26
2.3 La dynamique moléculaire.....	27
2.4 La méthode Monte Carlo	27
2.5 Méthodes hybrides : La méthode ONIOM	28
2.6 L'analyse NBO (Natural bond orbital)	29
Chapitre IV : Discussion des résultats.....	31
1. Méthode de calcul.....	31
2. Résultats et discussions	34
2.1 Calculs semi empirique (PM3), DFT, et HF :.....	34
2.2 Analyse thermodynamique du processus de complexation de la β -CD /EDA	37
2.3 Structure géométrique :.....	38
2.3.1 La β -CD	38
2.3.2 L'invité l'EDA	40
2.4 Transfert des charges :	43
2.5 Le calcul ONIOM	44
2.5.1 La méthode ONIOM 2.....	45
2.5.2 La méthode ONIOM 3	46
2.6 Analyse NBO :.....	48
Conclusion générale	50
Références bibliographiques	51

Abstract

The inclusion process involving β -cyclodextrin (β -CD) and Edaravone (EDA) has been investigated by using the PM3 quantum-mechanical semi empirical method, HF, DFT and ONIOM method. In this study we took into account only the stoichiometry 1:1. The complexation and interaction energies for both orientations considered are reported. All quantum computational methods gave the B orientation as the most favorable in which the $-\text{CH}_3$ of the guest molecule located near the secondary hydroxyls of the β -CD cavity is preferred in energy with formation of three weak hydrogen bonds. The statistical thermodynamic calculations at 1 atm and 298.15 K by PM3 demonstrate that 1:1 EDA/ β -CD complex is favored by a negative enthalpy change.

Keywords: β -Cyclodextrin, Edaravone, PM3, Density functional theory (DFT), ONIOM, NBO, Inclusion complex.

Résumé:

Le procédé d'inclusion concerne la β -cyclodextrin (β -CD) et l'Edaravone (EDA) a été étudié en utilisant la méthode semi empirique de la mécanique quantique PM3, HF, DFT et ONIOM. Dans cette étude nous avons tenu compte seulement du stochiometry 1:1. Les énergies de complexation et d'interaction pour les deux orientations considérées sont rapportées. Toutes les méthodes quantiques ont donné l'orientation B comme la plus favorable dans la quelle le $-CH_3$ de la molécule invitée placée près des hydroxyles secondaires de la cavité de la β -CD est énergétiquement préféré avec formation des trois liaisons hydrogène faibles. Les calculs statistiques thermodynamiques à 1 atm et 298.15 K par la méthode PM3 démontre que le complexe 1:1 EDA/ β -CD est enthalpiquement favorable.

Mots-clés: β -Cyclodextrin, Edaravone, PM3, Density functional theory (DFT), ONIOM, NBO, Complexe d'inclusion.

الملخص:

إن موضوع هذه الدراسة النظرية يتعلق بمعقدات الإدخال ايدرافون/بيتسيكلودكسترين وذلك باستعمال الطرق (ONIOM و HF, DFT, PM3) النصف تطبيقية لميكانيكا الكم. في هذه الدراسة لقد أخذنا بعين الاعتبار الستوكيوميتري 1.1 فقط. ان طاقات التعقيد والتجاذبات لكلا . الاتجاهين تم حسابها. إن كل الطرق المستعملة تبين ان الاتجاه ب هو الأكثر تفضيلا من الناحية الطاقوية حيث إن المثل في جزيء الايدرافون يكون جهة التجويف الضيق للبيتاسيكلودكسترين مع تكوين ثلاث روابط هيدروجينية ضعيفة. الحسابات الإحصائية للقيم الثارموديناميكية تمت عند الضغط الجوي ودرجة حرارة 298.15 كالفن وذلك باستعمال طريقة PM3 أثبتت أن تشكيل المعقد ممكن من الناحية الطاقوية.

الكلمات الدالة

PM3, NBO, DFT, ONIOM - ايدرافون - بيتسكلودكسترين - معقد الاحتواء - الطرق الهجينة،

Liste des tableaux :

	<i>Page</i>
Tableau I.1: les dimensions et quelques caractéristiques des cyclodextrines α , β et γ	5
Tableau IV.1: Caractéristiques énergétiques, et résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode PM3 et Energies "Single point" évaluées aux niveaux B3LYP et HF pour les complexes d'inclusion EDA / β -CD... ..	35
Tableau IV 2 : Les paramètres thermodynamiques des modèles A et B calculés par la méthode PM3 :	38
Tableau IV 3: Distance (Å) entre les atomes d'oxygène dans la β -CD avant et après l'inclusion pour le modèle B	38
Tableau IV 4: Paramètres géométriques d'EDA avant et après l'inclusion dans la β -CD, les longueurs des liaisons (Å), les angles ($^{\circ}$) et les angles dièdres ($^{\circ}$) calculés par PM3... ..	43
Tableau IV 5: Mulliken charges (e) des atomes lourds de l'EDA, transfert des charges des deux modèles A et B calculé par les méthodes PM3 et B3LYP/6-31G*.....	44
Tableau IV.6: $E^{\text{ONIOM}2}$ et $E_{\text{complexation}}$ du complexe EDA/ β -CD calculées pour les deux modèles A et B	46
Tableau IV.7: $E^{\text{ONIOM}3}$ et $E_{\text{complexation}}$ du complexe EDA/ β -CD calculées pour les deux modèles A et B	48
Tableau IV 8: Orbitales donneurs et accepteurs d'électrons, énergies correspondantes $E^{(2)}$, distances d(Å) et angles ($^{\circ}$) pour les deux orientations	48

Liste des figures

	<i>Page</i>
<i>Figure I.1:</i> Structure des CDs.....	4
<i>Figure I.2:</i> La structure chimique de l'Edaravone.....	8
<i>Figure I.3:</i> Mécanismes putatifs de l'action antioxydant de l'Edaravone.....	10
<i>Figure II.1:</i> Représentation schématique de divers types de complexes d'inclusion de cyclodextrine.	12
<i>Figure II.2:</i> Le processus de l'inclusion.....	13
<i>Figure III.1:</i> les interactions intramoléculaires liantes.....	23
<i>Figure III.2:</i> Exemple d'un arrangement de division de trois couche.....	29
<i>Figure III.3:</i> Exemple d'application de la méthode hybride QM/MM à un système moléculaire.....	29
<i>Figure IV.1:</i> Les structures géométriques de la β -CD (a) et l'edaravone (b) optimisées respectivement avec PM3 et DFT (B3LYP 6-31G*).....	31
<i>Figure IV.2 :</i> Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion de l'EDA dans la β -CD.....	33
<i>Figure IV.3 :</i> Variation de l'énergie de complexation au cours du processus d'inclusion de l'EDA dans la β -CD pour différentes positions (Z), (a) modèle A (b) modèle B calculées par la méthode PM3.....	35
<i>Figure IV.4:</i> La structure géométrique de la β -CD (a) avant et après l'inclusion (b) optimisée par la méthode semi empirique PM3.....	39
<i>Figure IV.5 :</i> Structures du EDA/ β -CD obtenues par PM3 pour les deux modèles. A (a) et B (b).....	41
<i>Figure IV.6 :</i> Structures du EDA/ β -CD obtenues par DFT (B3LYP 6-31G*) pour les deux modèles. A (a) et B (b).....	42

Figure IV.7 : Structures géométriques des complexes d'inclusion EDA, / β -CD (a) et (b) correspondent respectivement aux modèles A et B obtenues à partir des calculs ONIOM2 (B3LYP/6-31G*:PM3).....45

Figure IV.8 : Les structures géométriques des deux complexes, modèle A(a) et modèle B (b) optimisées avec ONIOM3 (B3LYP/6-31G*; HF/6-31G* ; PM3).....47

Liste des abréviations :

AM1: Austin Model 1

CD : Cyclodextrine

CNDO: complete Neglect of Differential Overlap

DFT: Density Functional Theory

DM : Dynamique moléculaire

EDA : Edaravone

HF: Hartree-Fock

HOMO: Orbitale Moléculaire la plus haute occupée

LUMO : Orbitale Moléculaire la plus basse vacante

MM : Mécanique Moléculaire

MNDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap

MP2: Moller Plesset d'ordre 2

NBO: Natural Bond Orbital

NDDO: Neglect Diatomic Differential Overlap

OM: Orbitale Moléculaire

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

PM3: Parametric Method 3

QM/MM : Quantum mechanics/Molecular mechanics

RHF: Restricted Hartree-Fock

SCF: Self-Consistent Field

SE : Semi empirique

ΔH : La variation de l'enthalpie

ΔS : La variation de l'entropie

$\Delta G:$ Enthalpie libre

Introduction

Introduction générale

La chimie théorique est une discipline neuve, apparue vers 1930. Se développant lentement jusqu'à la Seconde Guerre mondiale, puis plus rapidement dans les années cinquante, elle a connu un développement important depuis 1960 grâce au progrès des ordinateurs. Ainsi, dans de nombreuses universités scientifiques, cette discipline a acquis droit de cité au même titre que celles beaucoup plus anciennes et traditionnelles de la chimie : chimie physique, chimie minérale, chimie organique.

Son objectif est l'application de la mécanique quantique ou ondulatoire aux problèmes de la chimie. Il s'agit aussi bien de calculer une propriété chimique, à partir des équations de base de cette mécanique, que de fournir les concepts nécessaires à la compréhension des phénomènes, détermine la géométrie et la structure des molécules ainsi que leur aptitude à entrer en réaction et les changements et déformations qu'elles subissent lorsqu'elles réagissent.

Les complexes d'inclusions formés à partir des cyclodextrines sont considérés parmi les structures les plus intéressantes en raison de la diversité des structures et le nombre important de leurs applications.

L'étude des complexes d'inclusion des molécules organiques avec les cyclodextrines a attiré l'intérêt de beaucoup des chimistes expérimentateurs et théoriciens pendant les années passées.

Une proportion importante des composés pharmaceutiques ont une solubilité aqueuse limitée pour cela plusieurs solutions à ce problème existent, notamment l'utilisation des surfactants améliorant la solubilité et, dans les 20 ans dernières, les composés à base des cyclodextrines sont introduits.

Afin d'obtenir une meilleure compréhension des événements de binding, plusieurs méthodes théoriques y compris la mécanique moléculaire (MM), la dynamique Moléculaire (MD), et plus récemment, les méthodes de la Mécanique Quantique (QM) telle que *ab initio* et *DFT* (Density Functional Theory), ont été également utilisées pour étudier les complexes des CDs. Toutes ces méthodes expérimentales et théoriques, lorsqu'elles sont correctement utilisées en combinaison les unes avec les autres, se sont avérées extrêmement puissantes dans la résolution des problèmes structurels, énergétique, et les problèmes dynamiques associées aux CDs et aux complexes des CDs.

Dans le présent travail les propriétés des complexes d'inclusion Edaravone/ β -cyclodextrine ont été étudiés en utilisant des méthodes semi empirique (PM3), DFT, hybrides (ONIOM). À cet effet, une optimisation complète de l'orientation relative des composants du complexe a été réalisée.

Ce mémoire est divisé en quatre chapitres précédés d'une introduction générale.

Le premier chapitre fait l'objet à l'étude des molécules utilisées les cyclodextrines et l'Edaravone, un bref historique, structure tridimensionnelle des cyclodextrines et de l'Edaravone et leur utilisation, formation des complexes d'inclusion et les forces responsables de leur formation.

Le deuxième chapitre concerne les complexes d'inclusion des CDs et les paramètres qui influent sur le processus de l'inclusion.

Le troisième chapitre est consacré à des rappels des différentes méthodes quantiques, semi empiriques, ab initio et les méthodes hybrides sur lesquelles s'appuient nos calculs.

Le quatrième chapitre est consacré à l'étude de la complexation de l'Edaravone avec la β -CD pour les deux modèles et aux résultats de calculs obtenus par la modélisation moléculaire.

En fin on termine par une conclusion générale.

Chapitre I

Molécule Hôte et invitée

Chapitre I : Molécule Hôte et invitée

I. Les cyclodextrines (CDs)

I.1. Historique des CDs

Les premières indications relatives à la cyclodextrine remontent à la fin du 19^{ième} siècle (Villiers 1891). Au début du 20^{ième} siècle, Schardinger découvre le microorganisme responsable de la transformation de l'amidon en cyclodextrine : il le nomme « Bacillus-Macerans ». S'ensuit toute une série de travaux menant à l'identification chimique exacte et à la découverte des propriétés « d'inclusion » de la cyclodextrine qui sont entre-temps devenues « les cyclodextrines ».

Effectivement, les cyclodextrines (CDs) sont une famille d'oligomères cycliques du glucose issu de la dégradation enzymatique de l'amidon (forme amylose) par la Cycloglycosyl Transférase (CGTase). Les cyclodextrines sont également appelées cycloglucanes, cyclomaltoosides, cycloamyloses ou dextrines de Schardinger.

Elles sont produites aujourd'hui à l'échelle industrielle à raison de plusieurs milliers de tonnes par an par les sociétés Wacker Chemie, Cerestar et Roquette. Une lettre grecque indique le nombre d'unités glucoses entrant dans la composition des cyclodextrines : α pour 6, β pour 7, γ pour 8, δ pour 9 et ainsi de suite jusqu'à μ pour 12. [1]

L' α -CD, la β -CD et la γ -CD sont les plus connues et les plus utilisées. Elles sont cristallines, homogènes et constituées par l'assemblage d'unités glucopyranoses reliées par des liaisons α -1,4.

La β -CD est largement utilisée parce que la taille de sa cavité est convenable aux invités avec des poids moléculaires entre 200 et 800 g/mol et aussi en raison de sa disponibilité et a son prix raisonnable. [2]

Les cyclodextrines sont largement utilisées dans l'industrie pharmaceutique dans le but d'augmenter la solubilité des médicaments dans les solutés, et réduisant la toxicité. [3]

La β -CD est la CD la plus utilisé dans les applications pharmaceutiques puisque beaucoup d'études toxicologiques montrent qu'il n'est pas danger pour la consommation humaine.

I.2. Structure des CDs

Ces molécules ont une forme torique tronconique. De façon très schématique, on peut représenter ces composés sous forme de godet, d'abat-jour (figure I.1), conséquence de la conformation chaise des résidus glucopyranoses et de leurs liaisons glucosidiques du

type α -1,4. La figure I.1 (c) met bien en évidence la forme conique tronquée de la molécule de β -cyclodextrine ainsi que la répartition des différentes fonctions hydroxyles autour de la cavité. Les fonctions hydroxyles secondaires (position C2 et C3) bordent le côté large du cône tronqué, alors que les fonctions hydroxyles primaires (position C6) se situent sur le bord le plus étroit. Une rotation complète d'une unité glucose autour d'un axe C1-C4 est stériquement impossible. La structure de la β -cyclodextrine est de ce fait relativement rigide. Les protons H3 et H5 sont toujours situés à l'intérieur du cône, alors que les protons H1, H2 et H4 sont toujours dirigés vers l'extérieur. Ainsi, alors que la paroi externe du tore possède un caractère hydrophile (trois fonctions OH par unité glucose), l'intérieur de la cavité, tapissé d'atomes d'oxygènes (liaisons glucosidiques), d'atomes de carbone (liaisons C-C) et d'atomes d'hydrogène (H3 et H5), présente une forte densité électronique, donc un caractère apolaire (base de Lewis). Signalons que les groupes hydroxyles primaires peuvent tourner légèrement de façon à bloquer l'accès au côté le plus étroit de la cavité alors que les hydroxyles secondaires sont dans une conformation bloquée.

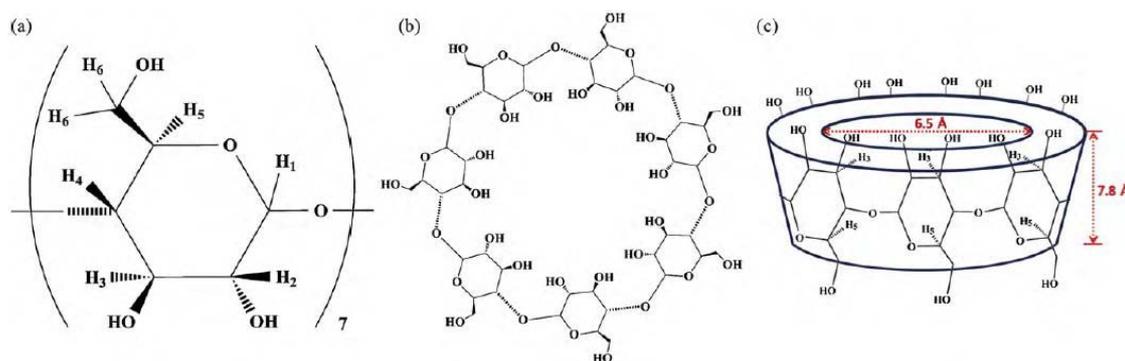


Figure I.1 : structure des CDs

I.3. Nomenclature des cyclodextrines

Nombreuses nomenclatures différentes sont utilisées pour désigner les cyclodextrines. Ainsi, la β -cyclodextrine est appelée β -dextrine de Schardinger, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucone, cycloheptaamylose, β -CD, β -CyD ou bien encore C7A. Toutes ces nomenclatures simplifient la nomenclature IUPAC qui est :

5,10,15,20,25,30,35-heptakis(hydroxyméthyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29,32,34-tétradécoxaocyclo[31.2.2.2.2.2.2.2]nonatétracontane36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49-tétradécole.

I.4. Propriétés des CDs

Les propriétés particulières de la β -CD découlent de la distribution spécifique des différents groupements fonctionnels le long des surfaces interne (hydrophobe) et externe (hydrophile). Le tableau I.1 [4] indique les dimensions et quelques caractéristiques physico-chimiques importantes des trois principales cyclodextrines.

Tableau I.1: les dimensions et quelques caractéristiques des cyclodextrines α , β et γ .

propriétés	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau à 25 °C (g/1000ml)	14.5	1.85	23.2
Diamètre de la cavité (Å°)	4.7 – 5.3	6.0 – 6.5	7.5 – 8.3
Hauteur du tore (Å°)	7.9	7.9	7.9
Diamètre de la périphérie (Å°)	14.2 – 15.0	15.0 – 15.8	17.1 – 17.9
Volume approximatif de la cavité (Å° ³)	174	262	427

I.5. Applications des cyclodextrines.

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

- préservation lors du stockage
- pour réduire ou éliminer les odeurs, goûts indésirables, contaminations bactériologiques
- stabilisation du goût des plats déshydratés
- prolongation de la durée gustative des chewing-gums
- dans l'industrie des tabacs (arômes artificiels piégés par la cyclodextrine et libérés lors de la combustion du tabac, complexation de la nicotine et des goudrons dans les filtres). [11]

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

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

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

Les cyclodextrines restent un sujet très sollicité dans le domaine de la recherche car elles ont un comportement sélectif comparable à celui des enzymes permettant la mise au point de modèles de processus biologiques (complexation, catalyse moléculaire lors de réactions d'hydrolyse notamment).

En chimie organique de synthèse elles sont capables d'influencer le cours de certaines réactions chimiques (synthèse stéréospécifique). En chimie supra moléculaire, dans le but de construire des structures moléculaires complexes à partir de molécules simples sans formation de liaisons covalentes, les complexes de cyclodextrine peuvent être un point de départ intéressant. Ils permettent de synthétiser des caténanes, des rotaxanes, des polyrotaxanes et des polymères tubulaires dont le principal attrait réside dans la reconnaissance moléculaire et le transfert de substrats. La combinaison de ces fonctions est d'un intérêt pratique considérable puisqu'elle peut être employée pour la séparation de composés.

Cette dernière aptitude des cyclodextrines nous mène tout naturellement à l'utilisation en chromatographie. La capacité des cyclodextrines à former des complexes d'inclusion avec toute une série de composés dans l'eau, et la sélectivité de ces processus d'inclusion sont les principaux facteurs qui rendent ces substances si attractives comme matériel chromatographique en général et comme support de chromatographie HPLC en particulier.

L'utilisation de la β -cyclodextrine dans le traitement de la pollution de l'eau, des sols et de l'air repose sur sa capacité à former des complexes d'inclusion avec la plupart des substances organiques polluantes.

Dans les industries cosmétiques et parfumeries. Elles sont utilisées pour diminuer la volatilité des parfums et les relarguer instantanément en se reposant sur le phénomène de relargage contrôlé.

Les cyclodextrines sont également utilisées pour protéger et faire relarguer les arômes. Les arômes naturels et artificiels sont des huiles ou des liquides volatils, et leur

complexation avec des cyclodextrines fournit une alternative prometteuse aux technologies conventionnelles d'encapsulation pour la protection des arômes. [5]

Les cyclodextrines ont beaucoup d'applications dans l'industrie alimentaire, Ils sont généralement plus utilisés comme porteurs pour l'encapsulation moléculaire des goûts, des vitamines, des colorants et des graisses insaturées. D'autres applications possibles impliquent d'employer leurs propriétés de complexation pour éliminer le goût amer des produits alimentaires tels que les boissons alcooliques ou le café. [6]

II. La molécule invitée: L'Edaravone

II.1. Historique et Structure

L'Edaravone (EDA) (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one) figure I.2, est un nouveau scavenger (récupérateur) des radicales libres développés par *Mitsubishi Pharma* depuis 2001 en Japon, et était le premier agent neuroprotective qui a été cliniquement employé pour le traitement de l'infarctus cérébral aigu. Avec l'empêchement de la peroxydation de lipide, l'EDA peut être employé pour protéger les cellules de cerveau, les cellules endothéliales vasculaires et les cellules de nerf contre les dommages oxydants. En plus, l'EDA peut améliorer l'écoulement régional de sang après un infarctus cérébral en atténuant l'œdème de cerveau, supprime les neurones morts retardée, et montre le balayage radical antioxydant.

Il est également signalé que son action de récupération est différente de celle des vitamines C et E. En outre, edaravone a été signalé pour compenser le développement de doses multiples induit par la streptozotocine diabète faible chez la souris. L'edaravone, est un agent antioxydant, pourrait être un agent thérapeutique pour développer une nouvelle stratégie pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde.

L'Edaravone peut effectivement réduire la taille de lésions ischémiques cérébrales et améliorer les déficits neurologiques chez les malades avec une occlusion des petits vaisseaux, c'est à dire, infarctus lacunaire. [7]

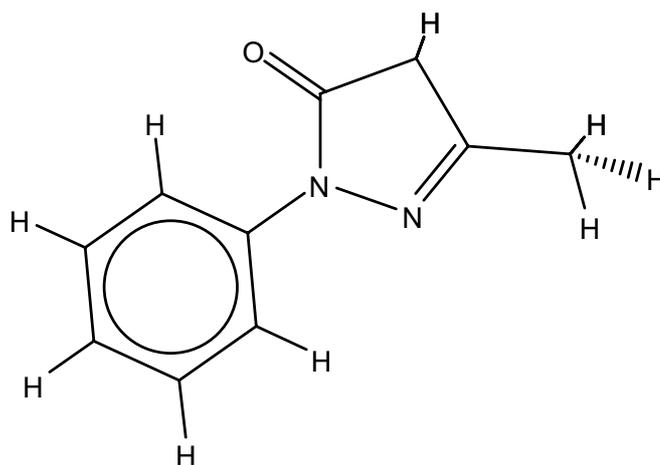


Figure I.2: la structure chimique de l'Edaravone

II.2. Propriétés de l'EDA

La faible solubilité et la stabilité de l'EDA ont largement influencé sa biodisponibilité par voie orale, et la formulation orale de l'EDA n'a pas encore été utilisée cliniquement. Par conséquent, des considérables travaux ont été faits de façon à augmenter la solubilité et la stabilité physico-chimique et développée sa formulation orale à haute qualité. [8]

Le mécanisme putatif de l'action antioxydante de l'edaravone est comme suit (Figure I.3): un transfert d'électron à partir l'anion d'Edaravone à un radical de peroxyyl produire un radical d'Edaravone et anion de peroxyyl, et cette réaction arrête l'oxydation en chaînes des lipides. Puis, le radical de peroxyyl d'Edaravone transforme en 4,5-dione par élimination d'un atome d'hydrogène et d'un électron. finalement, l'acide 2-oxo-3-(phenylhydrazono)-butanoic (OBP) est produit par l'hydrolyse de 4,5- dione. [9]

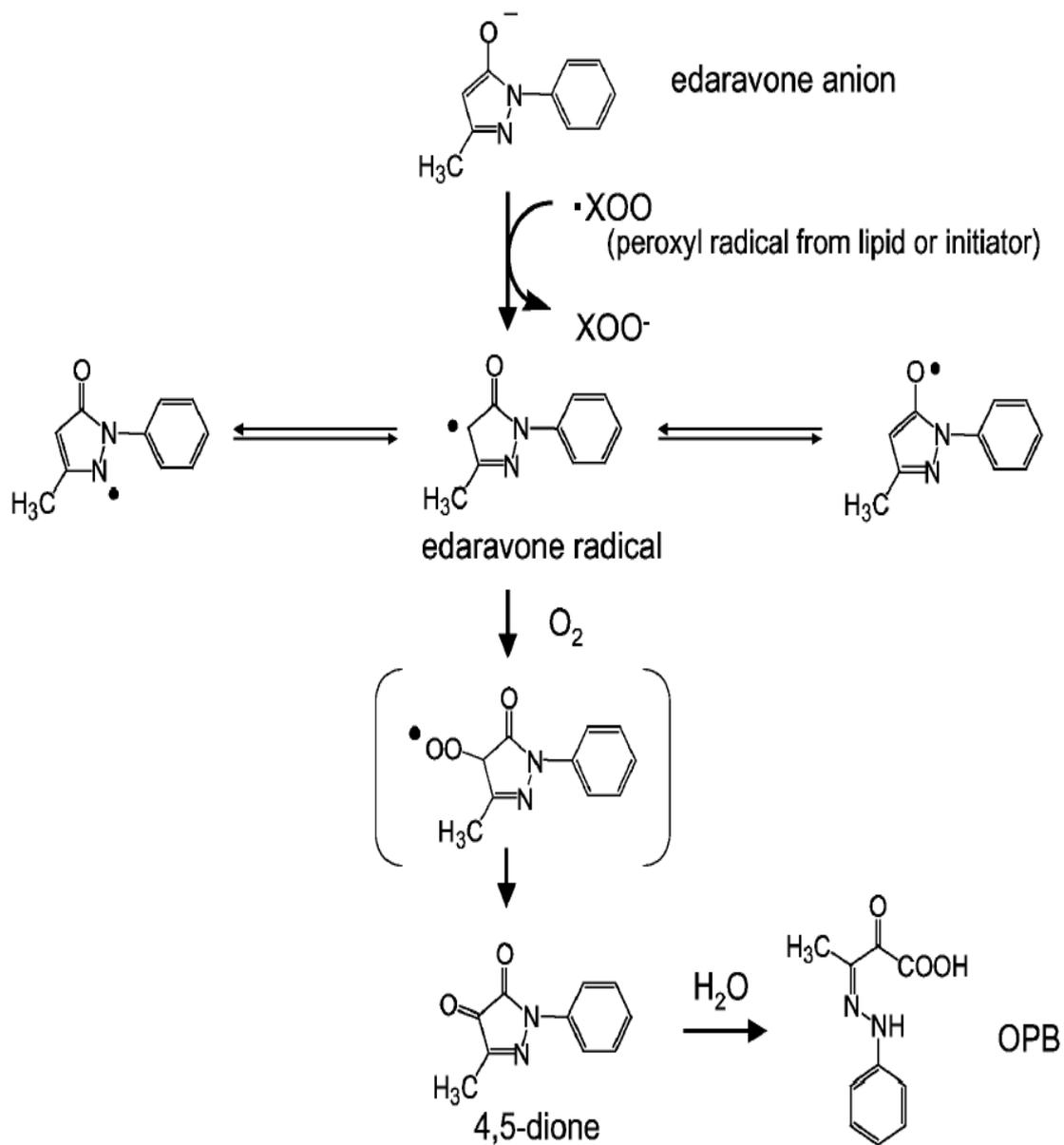


Figure I.3: Mécanismes putatifs de l'action antioxydant de l'edaravone.

Chapitre II

Les complexes d'inclusion

Chapitre II : Les complexes d'inclusion

1. L'inclusion

Comme il est signalé dans le chapitre 1, le caractère le plus notable des CDs est leur aptitude de former des complexes d'inclusion (complexe invité-hôte) avec une gamme très large des composés solides, liquides, et gazeux.

Les cyclodextrines sont des molécules cages capables d'inviter dans leur espace interne, de façon réversible, un très grand nombre de substrats, allant des réactifs polaires comme les acides ou les amines, jusqu'aux hydrocarbures aliphatiques et aromatiques en passant par les ions et les halogénures. Les complexes d'inclusion les plus fréquents sont du type 1 : 1 (une molécule de CD : une molécule invitée (médicament)). Selon la taille de l'hôte et de l'invité, l'inclusion peut être soit totale soit partielle. En effet, lorsqu'une molécule est trop volumineuse pour s'infiltrer entièrement au sein de la cavité, son autre extrémité laissée libre peut à son tour être encapsulée par une autre molécule de cyclodextrine. On aboutit alors à la formation d'un complexe 1 : 2. On peut également observer des complexes de type 2 : 2, 3 : 1, 3 : 2... Il est également possible que se soit une même molécule de cyclodextrine qui interagisse avec plusieurs molécules pour former des complexes 1 : 2 ou 1 : 3. figure II.1.

Un complexe 1:2 ou 1:3 est formé si la molécule invitée est de grande taille et si plusieurs molécules de cyclodextrines peuvent interagir avec elle. Par contre, un rapport 2:1 est obtenu dans le cas où la cavité de la cyclodextrine est suffisamment spacieuse pour accueillir deux molécules. La taille de la cavité et de la molécule invitée jouent donc un rôle important dans le processus de complexation.

Au-delà de la taille, des facteurs tels que l'encombrement stérique, la charge et la polarité de la molécule invitée sont importantes pour la formation de complexes d'inclusion. Il existe une corrélation directe entre le caractère hydrophobe de la molécule ou de certaines parties de celle-ci et la stabilité du complexe formé.

Aucune liaison covalente n'est formée ou rompu durant la complexation. Les interactions mises en œuvre peuvent être de nature variable, comme des interactions coulombiennes, dipolaires, de Van der Waals, solvatophobes ou de type liaisons hydrogène. Lorsque l'invité est situé à l'intérieur de la cavité, on parle de complexe d'inclusion. Par contre, si l'invité interagit avec l'hôte à l'extérieur de la cavité, on parle plutôt de complexe d'association.

La complexation peut se faire aussi bien en solution qu'à l'état solide. Cependant, si elle est réalisée en solution, le solvant doit être approprié de telle sorte qu'il soit compatible avec l'extérieur de la cavité pour éviter d'éventuels problèmes d'insolubilité ou d'agrégation. Par leur hydrophobie interne et leur hydrophilie externe, les cyclodextrines forment des inclusions exclusivement en milieu polaire, avec une efficacité maximale dans l'eau.

Les cyclodextrines sont largement utilisées pour produire des solutions aqueuses des médicaments sans utilisation des Co-solvants organiques, des surfactants, ou des lipides. De plus, la formation du complexe d'inclusion augmente la stabilité *in vivo* de l'invité contre l'hydrolyse, l'oxydation, la décomposition et la déshydratation, augmentant par conséquent la disponibilité biologique. [10]

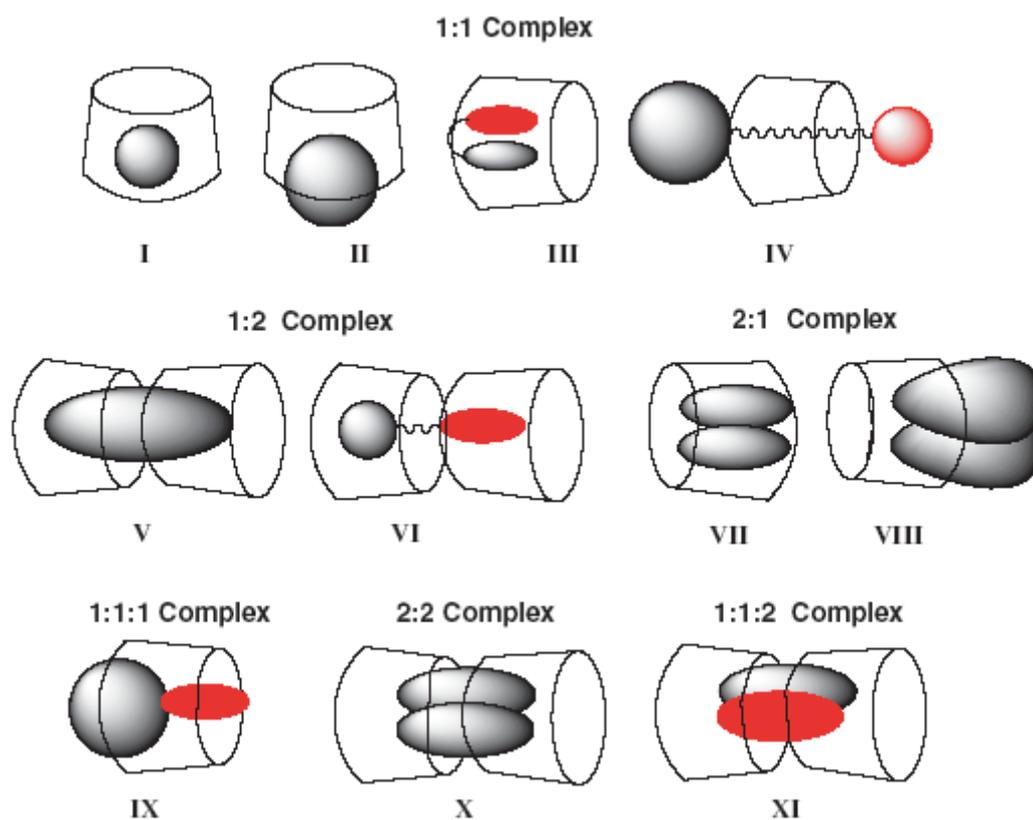


Figure II.1: Représentation schématique de divers types de complexes d'inclusion de cyclodextrine.

Comme il est indiqué dans la figure II.2, l'inclusion hôte-invité en solution est un processus d'équilibre, avec une molécule (invitée) capable d'entrer et sortir de la cavité de l'hôte (CD) dans un processus dynamique.

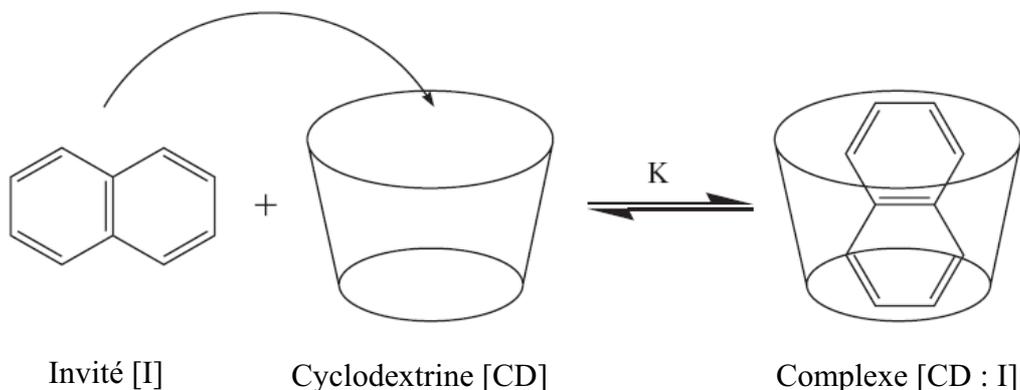


Figure II.2: le processus de l'inclusion

La constante d'équilibre de la complexation K est définie, dans le cas le plus simple, comme suit:

$$K = \frac{[CD:I]}{[CD][I]} \dots \dots \dots (1)$$

La valeur de K est évidemment liée à la stabilité du complexe, et l'énergie de Gibbs ΔG pour le processus d'inclusion est liée à K par l'équation:

$$\Delta G = -RT \ln K \dots \dots \dots (2)$$

Cette valeur de ΔG est une mesure globale des forces motrices (enthalpie et entropie) pour le processus d'inclusion, et peut inclure des contributions des attractions de *Van der Waals*, des attractions électrostatiques, et des liaisons d'hydrogène entre l'hôte et l'invité, aussi bien que d'autres facteurs y compris le dégagement des molécules de solvant de la cavité, le dégagement des contraintes conformationnelles, et de l'effet hydrophobe [11]

2. Facteurs influençant le procédé d'inclusion

2.1 Taille de la cavité

Le type de la CD peut influencer la formation, la nature et la stabilité des complexes des CDs. Pour la complexation, la taille de la cavité de la CD devrait convenir pour adapter aux molécules des médicaments de taille particulière. Les trois types des CDs diffèrent dans la taille des leurs cavités et la solubilité. La taille de la cavité dans l' α -CD est trop petite pour beaucoup de médicaments et la γ -CD est relativement cher. [11]

2.2 Influence du PH

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

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

2.3 Influence de la température

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

3. Forces stabilisantes les complexes d'inclusions

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

3.1 Interactions de Van der Waals

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

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

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

- Force de Keesom (effets d'orientation) ;

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

3.2 Formation des liaisons hydrogène

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

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

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

3.3 Energie de transfert de charge

Lorsque deux molécules interagissent, une faible quantité d'électrons circulent de l'une vers l'autre. Par exemple, dans l'équilibre géométrique d'un dimère linéaire de molécules d'eau HO-H...OH₂, la molécule d'eau accepteuse de protons a transféré environ 0.05e à la molécule d'eau donneuse de protons. L'énergie attractive associée à ce transfert de charge est appelée énergie de transfert de charge.

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

Chapitre III

La modélisation moléculaire

Chapitre III : La modélisation moléculaire

1. Introduction

La modélisation moléculaire est basée sur l'application des lois fondamentales de la physique et de la chimie à l'étude des molécules. Son but final est de créer des modèles et des simulations, qui peuvent aider par prédiction, rationalisation, et estimation des propriétés des molécules et de leurs interactions.

Aujourd'hui, les Calculs computationnels exécutés par des ordinateurs puissants ont révolutionné la modélisation moléculaire dans la mesure où la plupart des calculs ne pourraient pas être exécutés sans l'utilisation d'un ordinateur. Elle permet aux chimistes d'étudier des phénomènes chimiques en faisant des calculs sur des ordinateurs plutôt qu'en examinant des réactions et des composés expérimentalement. Quelques méthodes peuvent être employées pour modéliser non seulement les molécules stables, mais également les intermédiaires instables les états de transition. De cette façon, ils peuvent fournir des informations sur les molécules et les réactions, qui sont impossibles à obtenir par les observations. [12]

Les méthodes de la modélisation moléculaires sont des outils puissants pour la compréhension de la géométrie et de l'énergie d'interaction dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines. [13]

Dans ce travail, la modélisation moléculaire a été utilisée pour étudier la conformation et les propriétés électroniques de complexe β -CD/EDA.

A travers les méthodes de modélisation moléculaire plusieurs paramètres peuvent être obtenus :

- paramètres structuraux de la molécule : longueurs de liaison, angles de valence, angles de torsion, liaisons hydrogènes,
- paramètres énergétiques : énergie de liaison, enthalpie de formation,
- paramètres électroniques : charges, densité de spin, énergies et délocalisation des orbitales (HOMO, LUMO), Eg, électronégativité (χ), électroaffinité (EA),
- paramètres stériques : volume et surface moléculaires,

- paramètres hydrophobiques : log P.

2. Méthodes de la modélisation moléculaire

Il existe trois principales méthodes de modélisation moléculaire : les méthodes quantiques, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire.

2.1 La mécanique quantique :

La mécanique quantique décrit la matière comme un ensemble de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons, eux-mêmes décrits explicitement par leur probabilité de présence en un point et représentés par des fonctions d'onde.

En d'autres termes, en appliquant les lois de la mécanique ondulatoire aux électrons, elle permet de déterminer l'état électronique d'un système d'atomes, mais aussi l'ensemble de ses propriétés observables (structurales : géométries, angles, longueurs... ; énergétiques : énergies de liaison, d'excitation... ; spectroscopiques : fréquences de vibration, spectres UV-visible, IR et micro-onde... ; électroniques, magnétiques et réactionnelles : barrières d'activation...).

Les bases du calcul quantique ont été posées en 1925 par *Heisenberg, Born et Jordan*, puis finalisées en 1926 par *Schrödinger* et sa fameuse équation (1), dont le formalisme permet de décrire rigoureusement la nature microscopique de la matière.

$$\hat{H}\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n) = E\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n) \quad \dots \dots \dots (1)$$

Où \hat{H} est l'opérateur *hamiltonien* du système et E l'énergie propre associée à l'état quantique de la particule décrit par la fonction d'onde stationnaire Ψ .

Pour une molécule composée de M noyaux de masse m_A , de charge $+Z_Ae$ de position R_A et de N électrons de masse m_e , de charge $-e$ et de position r_i , l'*hamiltonien* peut s'écrire sous la forme (2) [14]:

$$\hat{H} = T_N + T_e + V_{e,e} + V_{e,N} + V_{N,N} \dots \dots \dots (2)$$

Où T_N et T_e sont les opérateurs énergie cinétique respectivement des noyaux et des électrons explicités par les équations (3) :

$$T_N = - \sum_A^M \frac{\hbar^2}{2m_A} \nabla_{r_A}^2 \dots \dots \dots (3)$$

Et

$$T_e = - \sum_i^N \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_{r_i}^2 \dots \dots \dots (4)$$

$V_{e,e}$, $V_{e,N}$ et $V_{N,N}$, décrits par les relations (5,6,7) sont les opérateurs énergie potentielle (termes d'interactions coulombiennes) électron-électron, électron-noyau et noyau-noyau :

$$V_{e,e} = \sum_i^N \sum_{j>i}^N \frac{e^2}{|r_j - r_i|} \dots \dots \dots (5)$$

$$V_{e,N} = - \sum_A^M \sum_i^N \frac{Z_A e^2}{|r_i - R_A|} \dots \dots \dots (6)$$

$$V_{N,N} = - \sum_A^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B e^2}{|R_B - R_A|} \dots \dots \dots (7)$$

La résolution de l'équation peut, en toute rigueur, décrire parfaitement la matière dans toute sa complexité. Cette équation extrêmement complexe a pour première application la molécule de dihydrogène en 1927, menée parallèlement par **Heitler et London** d'une part, et **Condon** d'autre part. Ces premiers calculs laissent alors entrevoir l'impossibilité d'une résolution analytique exacte pour des systèmes plus complexes et donc la nécessité d'établir des modèles et des approximations.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont multiples. On peut citer entre autres :

- ✓ Structures et énergies moléculaires
- ✓ Energies et structures des états de transition
- ✓ Fréquences de vibration, Spectres IR et Raman
- ✓ Propriétés thermochimiques
- ✓ Energies de liaison
- ✓ Chemins réactionnels

- ✓ Orbitales moléculaires
- ✓ Charges atomiques
- ✓ Moments multipolaires
- ✓ Déplacements chimiques RMN et susceptibilités magnétiques
- ✓ Affinités électroniques et potentiels d'ionisation
- ✓ Polarisabilités et hyperpolarisabilités
- ✓ Potentiels électrostatiques et densités électroniques
- ✓ etc.

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

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

2.1.1 Les méthodes ab initio : détermination de la fonction d'onde

Dès 1927, arrivent les premiers modèles simplifiés pour la résolution de l'équation de Schrödinger et visant à simplifier l'hamiltonien : **Born** et **Oppenheimer** publient un travail proposant de découpler le mouvement des noyaux, très lent, de celui des électrons.

Les nucléons étant beaucoup plus massifs que les électrons (environ 1800 fois), leur inertie est considérée comme nulle ($T_N = 0$) et leur énergie potentielle $V_{N,N}$ constante. On ne s'intéresse qu'au nuage électronique décrit par l'hamiltonien (8) :

$$\hat{H} = \underbrace{T_e + V_{e,N}}_{\hat{H}_{el}} + V_{e,e} \dots\dots\dots(8)$$

En 1928, **Hartree** propose d'écrire une fonction d'onde à N électrons comme le produit de N fonctions d'ondes mono électroniques (9), c'est-à-dire N orbitales. Cela

implique que chaque électron se déplace dans un champ moyen dû aux noyaux et aux autres électrons, ce qui caractérise les méthodes SCF (Self Consistent Field, ou champ auto-cohérent):

$$\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n) = \Psi_1(r_1) \Psi_2(r_2) \Psi_3(r_3) \dots \Psi_n(r_n) \dots \dots \dots (9)$$

Ce type de calcul donne un résultat précis, cependant le temps de calcul nécessaire est très important et limite les applications à des systèmes comportant un nombre peu important d'atomes. Notons enfin que la méthode *Hartree-Fock* étant basée sur un modèle de particules indépendantes, elle peut donner une fonction d'onde et une énergie pas totalement satisfaisantes : la différence entre l'énergie exacte et l'énergie HF de la molécule correspond à l'énergie de corrélation non prise en compte et à la surestimation des répulsions électroniques. Ce problème peut être amélioré en incluant la corrélation des mouvements des électrons : c'est ce que font les méthodes *post Hartree-Fock*.

2.1.2 Méthodes sur la fonctionnelle de la densité DFT (Density Functional Theory) (détermination de la densité électronique)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn qui établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système, $\rho(r)$, et que toute densité, $\rho'(r)$, autre que la densité réelle conduit nécessairement à une énergie supérieure. Ainsi contrairement aux méthodes précédentes, la théorie de la fonctionnelle de la densité ne consiste pas à chercher une fonction d'onde complexe, Ψ , à $3N$ -dimensions décrivant le système à étudier, mais plutôt une simple fonction à trois dimensions : la densité électronique totale ρ .

Il existe trois types de fonctionnelles énergies d'échange-corrélation : les fonctionnelles locales, les fonctionnelles à correction du gradient et les fonctionnelles hybrides. Parmi ces dernières la fonctionnelle hybride *B3LYP* que nous avons utilisée dans ce travail parce que elle est la plus utilisée. [15]

2.1.3 Méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi empiriques reprennent le principe des méthodes *ab initio*. Toutefois, contrairement à ces dernières qui ne nécessitent aucun paramètre expérimental, mais seulement les lois fondamentales de la mécanique quantique, les méthodes semi

empiriques utilisent des paramètres ajustés avec des résultats expérimentaux afin de simplifier les calculs. En ne prenant en compte que les électrons de la couche de valence ou en négligeant certaines intégrales, elles nécessitent des temps de calcul plus courts et permettent d'accéder à des systèmes de taille plus importante.

Parmi les méthodes semi empiriques existantes, nous pouvons citer :

- **CNDO** : (*Complete Neglect of Differential Overlap*) 1^{ère} méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.
- **INDO**: (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*) Proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- **MINDO/3**: Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon- Fletcher-Powel).

Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.

- **MNDO**: (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthodes basée sur l'approximation **NDDO** (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- **AM 1** : (*Austrin Model 1*) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- **PM 3** : (*Parametric Method 3*) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec *AMI*, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.
- **SAM 1** : (*Semi-ab-intio Model 1*) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique.

Les méthodes théoriques Semi empiriques (PM3, AM1, et MNDO) sont particulièrement utilisées pour obtenir l'enthalpie de formation des systèmes chimiques. Les méthodes MNDO et AM1 de Dewar ont été généralement appliquées dans les calculs de l'enthalpie de formation et représentent un outil standard pour les théoriciens et les expérimentateurs de la chimie organique. Plus tard, Stewart a proposé une reparamétrisation mathématique dans la méthode MNDO appelée la méthode PM3. Généralement, la PM3 donne des meilleurs résultats que la méthode AM1. [16]

2.2 La Mécanique moléculaire (MM)

La mécanique moléculaire est apparue en 1930, mais s'est développée à partir des années 1960, avec les progrès d'accessibilité et de performance des ordinateurs. Elle permet de déterminer l'énergie d'une molécule en fonction de ses coordonnées atomiques et de chercher des minima de l'énergie correspondant à des conformères stables.

Les méthodes de la mécanique moléculaire permettent le calcul de propriétés structurales et thermodynamiques de systèmes moléculaires comportant jusqu'à plusieurs milliers d'atomes. Les électrons n'y sont pas traités explicitement comme dans un calcul de mécanique quantique, mais les atomes y sont représentés par des masses ponctuelles chargées reliées les unes aux autres par des ressorts.

Contrairement à la mécanique quantique, l'énergie des systèmes moléculaires ne provient pas de la résolution de l'équation de Schrödinger, mais elle est basée sur les lois de la mécanique classique (newtonienne) et l'utilisation d'un champ de force empirique dont les constantes décrivent les interactions entre atomes liés et non liés, obtenues par étalonnage de résultats expérimentaux.

L'énergie de la molécule est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des paramètres structuraux de référence :

$$E = \underbrace{E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dièdre}}}_{E_{\text{intramoléculaire}}} + \underbrace{E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électrostatique}}}_{E_{\text{intermoléculaire}}} \dots \dots \dots (10)$$

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

Habituellement, on distingue dans l'équation de l'énergie du champ de force les termes intramoléculaires concernant les atomes liés chimiquement (liaisons, angle, dièdres,

etc.) des termes intermoléculaires concernant les interactions entre les atomes non-liés chimiquement (électrostatiques, van der Waals, etc.).

Depuis les années 1970, de nombreux champs de force ont été développés et commercialisés, certains sont calibrés pour reproduire les propriétés de systèmes biologiques (CHARMM, AMBER, CVFF,), d'autres sont adaptés à de petites molécules organiques en phase condensée (OPLS, MM+, MM2, MM3, MM4...). Les champs de force diffèrent notamment par la fonction mathématique et les paramètres.

2.2.1 Les interactions intramoléculaires liées :

Les interactions entre atomes liés correspondent à des énergies de déformation des liaisons, des angles de valence et aux énergies de torsion :

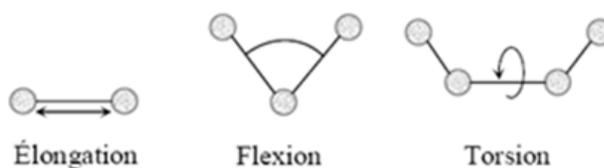


Figure III.1: les interactions intramoléculaires liées

$$E_{\text{intramoléculaire}} = E_{\text{élongation}} + E_{\text{flexion}} + E_{\text{torsion}} + E_{1-4} \dots \dots \dots (11)$$

Le terme d'élongation $E_{\text{élongation}}$ représente l'énergie de déformation des longueurs de liaison ;

Le terme de flexion E_{flexion} représente l'énergie de déformation des angles de valence ;

Le terme de torsion E_{torsion} représente l'énergie de déformation des angles dièdres ;

Enfin, le terme E_{1-4} permet de tenir compte des interactions entre atomes séparés par plus de trois liaisons consécutives.

L'énergie d'élongation est calculée en considérant l'ensemble des liaisons de la structure moléculaire selon la formule :

$$E_{\text{élongation}} = \frac{1}{2} \sum_{\text{liaisons}} K_{\text{élong}} (l - l_0)^2 \dots \dots \dots (12)$$

Avec : $k_{\text{élong}}$ la constante d'élongation pour la liaison considérée ; l la longueur réelle de la liaison considérée et l_0 la longueur de référence pour la liaison considérée.

L'énergie de pliage (flexion) est calculée en considérant l'ensemble des angles de valences de la structure moléculaire selon la formule :

$$E_{\text{pliage}} = \frac{1}{2} \sum_{\text{angles}} K_{\text{pliage}} (\theta - \theta_0)^2 \dots \dots \dots (13)$$

Avec : k_{pliage} la constante de pliage pour la liaison considérée ; θ la valeur réelle de l'angle de valence considéré et θ_0 la valeur de référence pour l'angle de valence considéré.

Le potentiel de torsion permet de rendre compte de la déformation due aux variations de l'angle dièdre entre deux liaisons séparées par une troisième. Il est généralement exprimé par un développement en série de la fonction cosinus selon les deux formes suivantes :

$$E_{\text{Torsion}} = \sum_{n=0}^N \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma)) \dots \dots \dots (14)$$

$$E_{\text{Torsion}} = \sum_{n=0}^N c_n \cos(\omega)^n \dots \dots \dots (15)$$

Dans ces expressions, V_n et C_n sont des constantes paramétriques, ω représente l'angle de torsion, γ est le facteur de phase qui représente l'angle où l'énergie de torsion passe par un minimum et n la multiplicité qui représente le nombre de points minimum de la fonction lorsque la liaison est tournée de 360° .

2.2.2 Les interactions intermoléculaires non liantes à longue portée

a) Interaction électrostatique :

L'interaction électrostatique entre différents centres de force d'une même molécule ou de deux molécules, peut être calculée par la loi de Coulomb comme une somme d'interactions entre des paires de charges ponctuelles q_i habituellement localisées sur les atomes :

$$E^{\text{coulomb}} = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \dots \dots \dots (16)$$

Où ϵ_0 représente la permittivité du vide, et N_A, N_B le nombre de charges ponctuelles dans les deux molécules.

b) Interaction de polarisation

Le phénomène de polarisation apparaît lorsque les molécules du système sont soumises à un champ électrique extérieur. Dans ce cas, les nuages électroniques des molécules se déforment. Cette déformation du nuage électronique se traduit par l'apparition de moments induits. L'énergie de polarisation peut se décomposer en deux contributions : la première, positive, représente l'énergie qu'il faut fournir au système pour qu'il se polarise (car le nuage électronique déformé ne correspond pas à une situation d'équilibre de la molécule isolée) ; la deuxième, négative, traduit la stabilisation due à l'interaction des moments induits avec les autres charges et moments multipolaires présents dans le milieu. Le système se polarise de telle sorte que la somme des deux (soit l'énergie de polarisation) est minimale.

2.2.3 Interactions intermoléculaires non liantes à courte portée

a) Interaction de Van der Waals

Les interactions de Van der Waals sont la combinaison de deux termes : **un terme répulsif** traduisant le recouvrement des nuages électroniques de même polarité à courtes distances et un **terme attractif** dû aux forces dispersives qui apparaissent instantanément durant les fluctuations des nuages électroniques.

En effet, les forces répulsives sont les plus locales et les plus intenses, leur portée est très courte et elles délimitent une sphère quasi impénétrable autour du noyau des atomes. L'énergie de répulsion est une fonction rapidement croissante lorsque la distance r , séparant les deux atomes, diminue. Elle est assez bien représentée par une fonction exponentielle :

$$E_{rep}^{vdW}(r) = \lambda \exp(-ar) \dots \dots \dots (17)$$

Ou par une loi en $(1/r)$ du type :

$$E_{rep}^{vdW}(r) = \left(\frac{\sigma}{r}\right)^n \dots \dots \dots (18)$$

Avec une valeur de n pouvant aller de 9 à 16.

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

2.3 La dynamique moléculaire

Les premières simulations de dynamique moléculaire remontent à la fin des années 1950 et au début des années 1960 pour des systèmes plus importants.

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

$$F_i = m_i \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2} \dots \dots \dots (20)$$

Cette équation décrit le mouvement d'une particule de masse m_i de coordonnées $r_i(t)$ qui subit une force F_i . Les ensembles thermodynamiques générés sont le plus souvent de type NVE (ensemble microcanonique), NVT (ensemble canonique) ou NPT (ensemble isobareisotherme).

Chacune de ces trois lettres caractérise une grandeur conservée au cours de la simulation ; N désigne le nombre de particules, E l'énergie du système, T sa température et P sa pression.

Lors d'un pas d'intégration (Δt) de dynamique moléculaire, la force agissant sur chaque atome i au temps t est évaluée par dérivation de l'énergie potentielle par rapport aux coordonnées atomiques r_i , puis les coordonnées et les vitesses des atomes au temps $t + \Delta t$ sont calculées par intégration numérique sur l'intervalle Δt de l'équation (20). Ces étapes sont répétées à chaque pas d'intégration.

2.4 La méthode Monte Carlo

Cette méthode fait partie des techniques heuristiques : par tirages aléatoires, elle permet d'échantillonner l'espace des conformations.

Son nom fait référence à la ville de Monte Carlo, connue pour ses jeux de hasard. Son développement remonte à la seconde guerre mondiale avec les travaux sur la diffusion

des neutrons dans un matériau fissible (Projet Manhattan) de Nicholas Metropolis et ses collaborateurs. Le formalisme est publié à la fin des années 1940.

La méthode de Monte Carlo convient particulièrement au calcul des intégrales de grandes dimensions : elle permet de traiter des systèmes trop volumineux pour que les techniques d'approximation numérique puissent conduire à un résultat suffisamment précis dans un temps acceptable.

On lui trouve donc de multiples applications dans les domaines ayant recours aux mathématiques appliquées : physique, chimie, biologie, économie, finance, sociologie . . .

En modélisation moléculaire, l'idée est de partir d'une configuration donnée et de générer une nouvelle configuration par des déplacements aléatoires des atomes. La nouvelle conformation est acceptée si la différence d'énergie ΔE avec la conformation précédente est négative, ou encore si elle répond à une probabilité p d'être acceptée, selon la relation:

$$p = e^{-\frac{\Delta E}{K_B T}} \dots \dots \dots (21)$$

La nouvelle conformation sert alors de point de départ pour un nouveau déplacement aléatoire des atomes, sinon on repart de la première . . . jusqu'à obtenir une convergence.

2.5 Méthodes hybrides : La méthode ONIOM

La méthode ONIOM (our own N-layered integrated molecular orbital and MM) permet le traitement d'un grand système moléculaire en utilisant différentes méthodes de calculs pour différentes couches.

La première couche est occupée au niveau le plus élevé (MQ ou MM) tandis que la deuxième et la troisième couche sont étudiées aux niveaux progressivement peu élevés. L'application de l'ONIOM aux complexes CD-invité implique habituellement seulement deux couches (haut et bas). L'invité est occupé au niveau élevé tandis que la CD est inclus dans la couche de niveau bas. Deux systèmes moléculaires différents sont alors considérés : le modèle (dans notre cas l'invité isolé) et le réel (le système hôte-invité). Les calculs de niveaux élevés sont exécutés seulement pour le système petit (le modèle) tandis que le niveau bas du calcul est effectué pour le modèle et le système réel. Ces trois énergies sont alors combinées pour obtenir une approximation (E^{ONIOM}) pour l'énergie du système réel au niveau élevé [11]:

$$E_{ONIOM} = E_{bas} (R\acute{e}el) + E_{\acute{e}lev\acute{e}} (Model) - E_{bas} (Model) \dots \dots \dots (22)$$

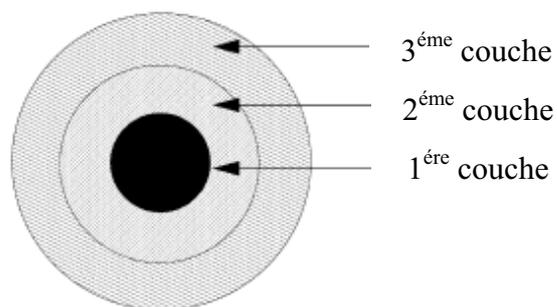


Figure III.2: Exemple d'un arrangement de division de trois couches.

Il est alors possible pour des systèmes de taille conséquente de procéder à l'étude théorique des processus chimiques traités localement par mécanique quantique, alors que le reste des interactions est traité "physiquement" par mécanique moléculaire. [19]

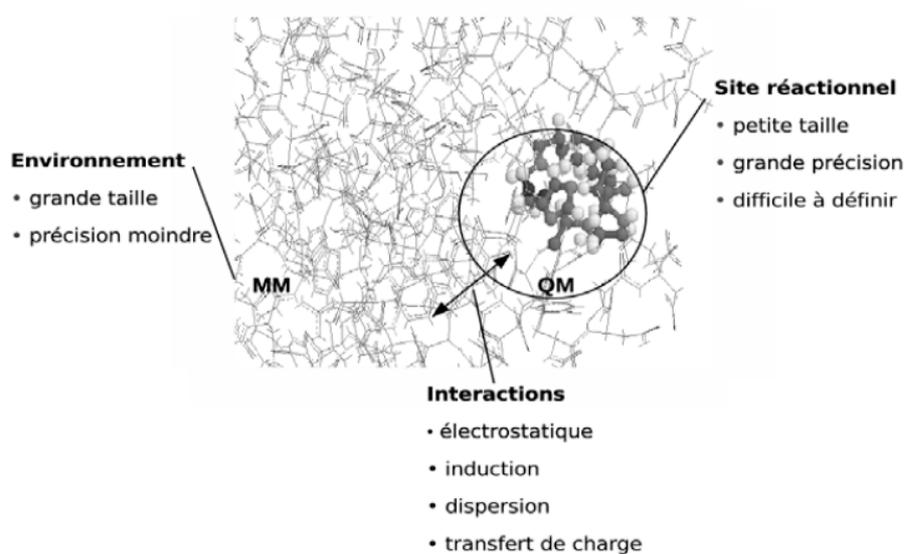


Figure III.3: Exemple d'application de la méthode hybride QM/MM à un système moléculaire.

2.6 L'analyse NBO (Natural bond orbital)

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

donneur et NBO (j) accepteur, l'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j , est explicitement estimée par l'équation suivante [20]:

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \dots \dots \dots (23)$$

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

Chapitre IV

Discussion des résultats

Chapitre IV : Discussion des résultats

1. Méthode de calcul

Tous les calculs ont été effectués en utilisant gaussian 03W version 6.0 [21]
La structure initiale de β -CD (Fig.IV.1a) est construite avec CS Chem3D Ultra (version 10, logiciel Cambridge) de la structure cristalline [22] et entièrement optimisée par la méthode PM3 (Parametric Model 3), tandis que la structure initiale de l'Edaravone (EDA) a été construite par le constructeur du module Hyperchem (Fig. IV.1b) ensuite optimisée avec la méthode DFT avec **Becke3-Lee-Yang-Parr (B3LYP)** au niveau 6-31G*.

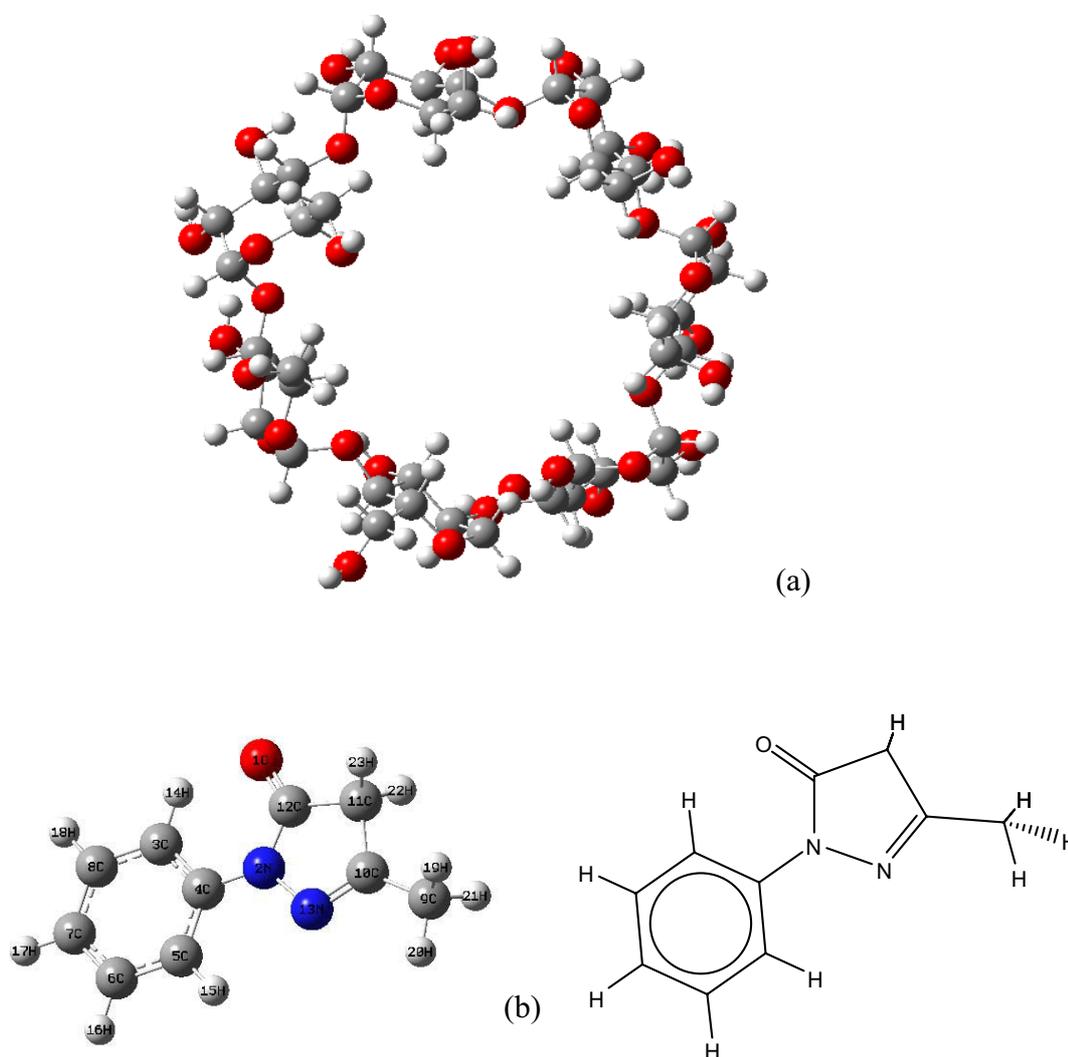


Figure IV.1 : Les structures géométriques de la β -CD (a) et 'Edaravone (b) Optimisées respectivement par PM3 et DFT (B3LYP/6-31G*).

Considérant le grand nombre d'atomes dans les systèmes étudiés, un choix adéquat du modèle devait inévitablement résulter d'un compromis entre la puissance d'ordinateur disponible et le niveau de calcul désiré. Pour cela, nous avons choisi d'utiliser la méthode PM3 pour modéliser les complexes d'inclusion.

Les atomes d'oxygène glycosidiques de β -CD ont été placés sur le plan XY; leur centre a été défini comme l'origine du système de coordonnées. La molécule invitée est placée sur l'axe Z a été autorisée à s'approcher à l'une des deux ouvertures de la cavité de la β -CD à une distance de -9 Å qui sépare le plan équatorial de la β -CD et le N₂ de l'EDA (Fig. IV.2). L'inclusion a ensuite été réalisée le long de l'axe Z à -9 Å avec un pas de 1 Å. Chaque complexe dérivé a été entièrement optimisé sans aucune restriction en utilisant la méthode semi empirique PM3. Due à la taille moléculaire, la PM3 est une technique puissante qui peut être actuellement appliquée et exécutée mieux que l'Austin Model 1 (AM1) dans les systèmes biochimiques due à son description améliorée des interactions entre les atomes non liés, par exemple les liaisons hydrogène et les effets stériques. [23]

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

Pour chaque structure, le calcul thermodynamique statistique a été exécuté à 298.15 K à 1 atmosphère.

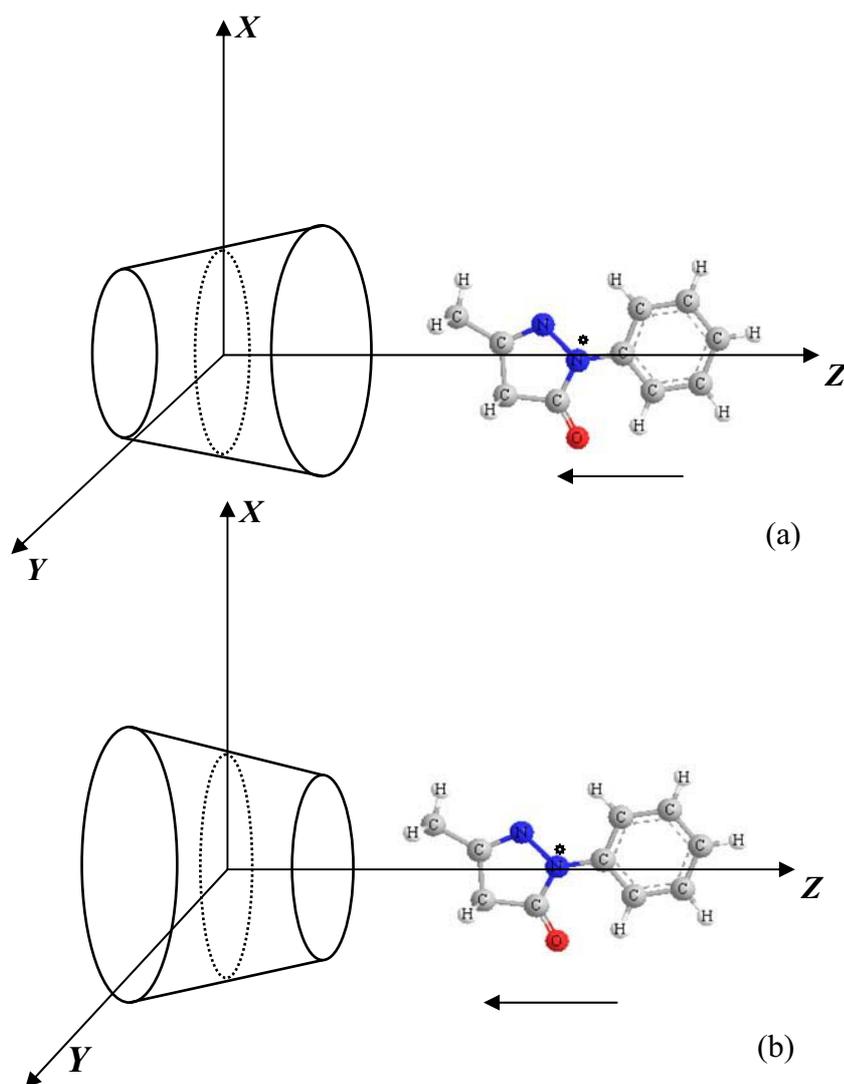


Figure IV.2. Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion de l'EDA dans la β -CD.

Les flèches horizontales indiquent le sens de déplacement de la molécule invitée durant le processus de complexation. Nous représentons en (a) le modèle A et en (b) le modèle B.

L'énergie de Complexation des complexes formés est calculée pour la structure d'énergie minimale selon l'équation (1) [24].

$$\Delta E_{\text{Complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{EDA libre}} + E_{\beta\text{-CD libre}}) \dots\dots\dots (1)$$

Où E_{complexe} , $E_{\text{EDA libre}}$, et $E_{\beta\text{-CD libre}}$ représentant l'Énergies *HF* (Heats of Formation) du complexe, du l'EDA libre et de la β -CD libre, respectivement. La grandeur du changement d'énergie serait un signe de la force d'entraînement pour la complexation. Plus l'énergie de

complexation est négative, plus le complexe d'inclusion est thermodynamiquement favorable.

Comme les calculs aux niveaux *ab initio* et DFT sont prohibitifs dans le traitement de tels larges systèmes surtout avec les moyens de calculs modestes disponibles, on s'est contenté de procéder à des calculs énergétiques "single point" pour la structure optimisée par PM3. Nous avons utilisé la méthode Hartree-Fock (HF) et la théorie DFT avec la fonctionnelle hybride la plus employée actuellement B3LYP qui sont implémentées dans le logiciel Gaussian 03 [25,26]. Nous avons choisi dans ces calculs la base à valences 6-31G*.

2. Résultats et discussions

2.1 Calculs semi empirique (PM3), DFT, et HF :

Dans cette étude, nous avons considéré seulement les complexes d'inclusion de stœchiométrie 01:01 formés entre une molécule de la β -CD et une molécule de l'EDA, l'EDA entrant dans la cavité de β -CD face des hydroxyles secondaires, défini en tant que modèle A et l'EDA entrant dans la cavité de β -CD face des hydroxyles primaires, défini en tant que modèle B.

Les énergies calculées sont tracées en fonction de la distance entre le centre de β -CD et l'atome N de la molécule invité (EDA).

Les changements d'énergie des complexes EDA/ β -CD pour les deux modèles dans le processus d'inclusion sont présentés dans la Figure. IV.3 a, b. Dans la Fig. IV.3 a, (modèle A) l'énergie diminue avec 1.4 kcal/mole à partir du point de départ A (-9 Å) au point B (-6 Å). Puis, l'énergie augmente brusquement, et baisse rapidement vers le point C (-2 Å). Puis, elle augmente, et baisse lentement vers le point D (2 Å). En suite elle augmente brusquement et reste stable à la valeur de -9 kcal/mole. Enfin, l'énergie baisse brusquement vers le point E (7 Å), et augmente lentement.

Pour le modèle B, la courbe d'énergie (Fig. IV.2b) est légèrement similaire a celle du modèle A. Les Points A', B', C', D' et E' apparaîtraient dans les positions : -9 Å, -5 Å, -2 Å, 2 Å et 7 Å respectivement.

Évidemment, les points D (2Å / 0°) et D' (2Å / 280°) sont les minimums globaux des deux courbes (a) et (b) respectivement.

(a)

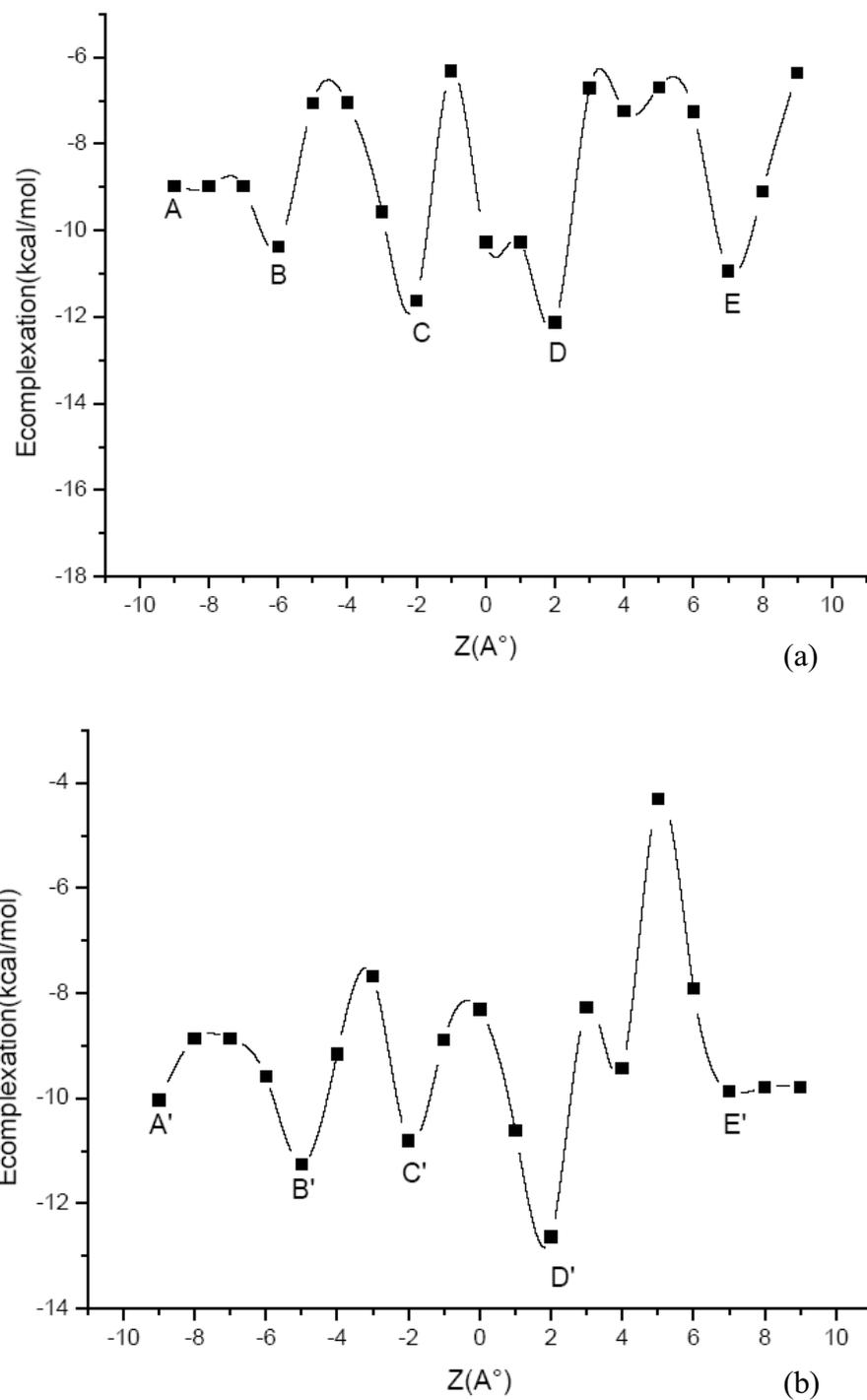


Figure IV.3 : Variation de l'énergie de complexation au cours du processus d'inclusion de l'EDA dans la β -CD pour différentes positions (Z), (a) modèle A (b) modèle B calculées par la méthode PM3.

Tableau IV.1: Caractéristiques énergétiques, et résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode PM3 et Energies "Single point" évaluées aux niveaux B3LYP et HF pour les complexes d'inclusion EDA / β -CD.

PM3	EDA	β -CD	Modèle A	Modèle B
E_{comp} (kcal /mol)	20.799866	-1456.2005356	-1418.4307808	-1448.9395345
ΔE_{comp} (kcal/ mol)	--	--	-13.0301208	-13.5388745
$E_{zero\ point}$ (kcal /mol)	157.90724	-716.02718811	-591.955283	-592.2753135
$\Delta E_{zero\ point}$ (kcal /mol)	--	--	-33.8353349	-34.1553654
Moment dipolaire (debye)	2.6048	7.3450	6.6050	9.0173
E_{HOMO} (ev)	-0.081	-10.83	-0.0544	-0.136
E_{LUMO} (ev)	0.136	1.47	0.0816	0.217
$E_{LUMO} - E_{HOMO}$ gap (ev)	0.217	12.30	0.136	0.353
DFT/B3LYP/6-31G*				
E_{comp} (kcal /mol)	-358722.392955	-2681923.2194	-3040486.0987	-3040491.1948
ΔE_{comp} (kcal/ mol)	--	--	159.51365	154.41754
E_{HOMO} (ev)	-0.19	-7.211	-0.217	-0.245
E_{LUMO} (ev)	0.38	0.49	0.30	0.30
$E_{LUMO} - E_{HOMO}$ gap (ev)	0.57	7.70	0.517	0.54
HF/6-31G*				
E_{comp} (kcal /mol)	-356431.8986	-2666572.275	-3022837.545	-3022840.112
ΔE_{comp} (kcal/ mol)	--	--	166.628	164.062

Les énergies de complexation ΔE_{comp} sont des valeurs négatives cela montrent que le β -CD a formé des complexes d'inclusion stables avec l'EDA, et ces résultats sont similaires à celle de Jian Zenga, Yong Ren [27]. L'énergie de complexation (**PM3**) du modèle B (-13.53 Kcal/ mol) est 0.5 Kcal/mol inférieure à celle du modèle A (-13.03 Kcal/mol).

Les méthodes B3LYP et HF confirment ce résultat, mais la différence énergétique devient respectivement 5.1 Kcal/ mol et 2.56 Kcal/mol. Cela suggère que le modèle B est plus favorable énergiquement que le modèle A, et les résultats prédisent que la molécule d'EDA préfère entrer dans la cavité de la β -CD de son côté étroit, plutôt que le côté le plus large.

En outre, l'écart ($E_{LUMO}-E_{HOMO}$) montre un index de stabilité important [28], et les substances chimiques avec grandes valeurs ($E_{LUMO}-E_{HOMO}$) tendent à avoir une stabilité plus élevée. le calcul de l'écart ($E_{LUMO}-E_{HOMO}$) par les méthodes PM3 et DFT du modèle B (0.54 eV, 0.353 eV) est plus grand que celui du modèle A (0.517 eV, 0.136 eV). En conséquence, selon les valeurs ($E_{LUMO}-E_{HOMO}$), pour les complexes formés en modèle B est un indice supplémentaire de sa stabilité.

2.2 Analyse thermodynamique du processus de complexation de la β -CD /EDA

Pour l'étude thermodynamique du processus d'inclusion, les calculs thermodynamiques ont été effectués sous vide à 1 atmosphère et à 298.15 K par la méthode PM3. Les quantités thermodynamiques, la variation d'enthalpie (ΔH), l'énergie libre de Gibbs (ΔG) et la variation d'entropie (ΔS) sont données dans le tableau IV.2. D'après les résultats obtenus nous avons constaté que les réactions de complexation d'EDA avec la β -CD sont exothermiques parce que les variations d'enthalpie sont négatives. Et ces variations négatives d'enthalpie suggèrent que les deux procédés d'inclusion sont enthalpiquement favorables. D'autre part, la variation d'enthalpie pour le modèle B est plus négative que celle du modèle A, qui est attribuée à de plus fortes interactions de Vander Waals entre EDA et la β -CD et une plus profonde pénétration de la molécule invitée dans la cavité hydrophobique du macrocycle. Les variations d'enthalpie sont semblables aux données expérimentales [27], montrant que la structure et l'énergie de réaction considérées sont bien décrites par la méthode PM3.

La variation d'entropie (ΔS) des modèles A et B est également négative, cela signifie que le processus de complexation donne des systèmes ordonnés. Les valeurs de ΔG sont

négatives pour les deux modèles A et B cela indique que le processus d'inclusion de l'EDA dans la β -CD est spontané dans la nature.

Tableau IV.2 : Les paramètres thermodynamiques des modèles A et B ont été calculé par la méthode PM3 :

PM3	EDA	β -CD	modèle A	modèle B
<i>H</i> (kcal /mol)	164.49358887	-667.30480167	-535.814473	-536.28636126
ΔH (kcal /mol)	--	--	-33.00326	-33.475148
<i>G</i> (kcal /mol)	135.36143712	-788.44686219	-670.1493045	-670.704023
ΔG (kcal /mol)	--	--	-17.06388	-17.618598
<i>S</i> (cal /mol K)	97.710	406.312	450.561	450.839
ΔS (cal /mol K)	--	--	-53.461	-53.18

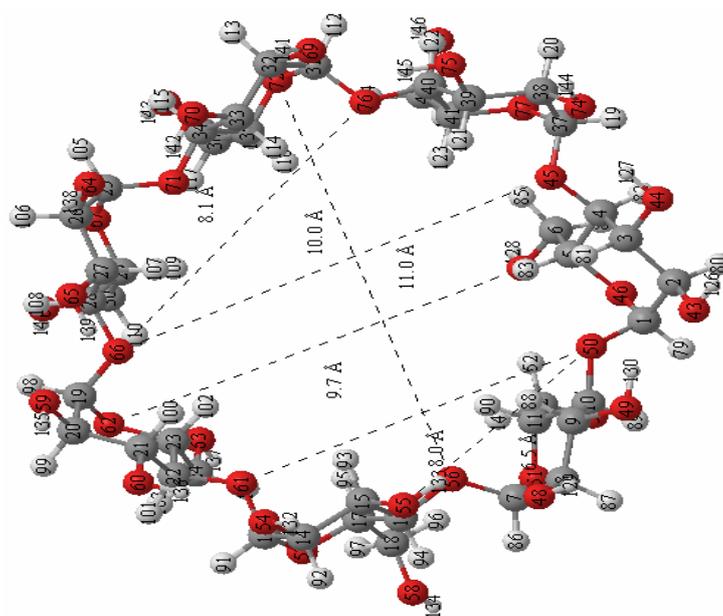
2.3 Structure géométrique :

2.3.1 La β -CD

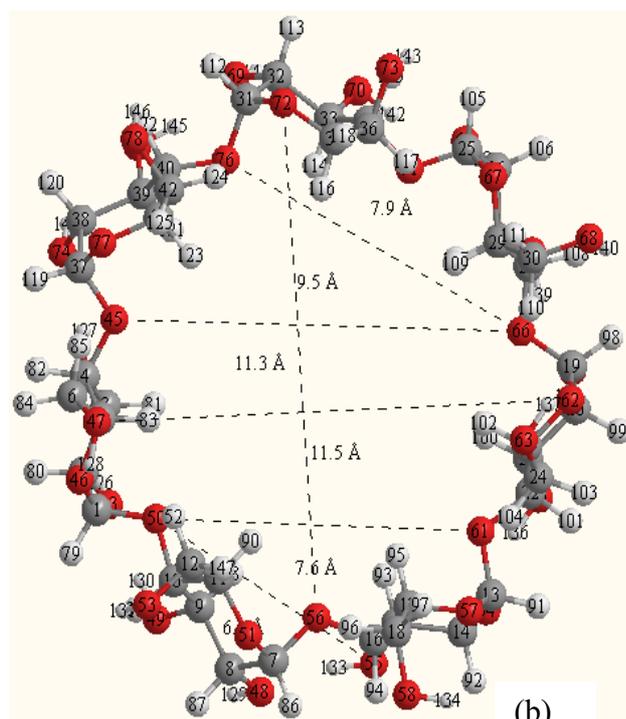
Les structures géométriques de la β -CD avant et après l'inclusion sont présentées dans la figure (Figure. IV.4). Le tableau IV.3 comporte une comparaison des distances des atomes d'oxygène glycosidiques de la molécule β -CD avant et après l'inclusion pour le modèle B. Nous avons constaté que les longueurs des lignes pointillées dans la figure IV.4b sont plus courtes que dans la figure IV.4a. La cavité ronde de la β -CD a subi une grande déformation en forme ovale.

Tableau IV.3: Distance (Å) entre les atomes d'oxygène glycosidiques dans la β -CD avant et après l'inclusion pour le modèle B

<i>orientation petite (B)</i>		
<i>Distance (Å)</i>	<i>avant</i>	<i>après</i>
<i>O(76)-O(66)</i>	8.1334	7.8666
<i>O(61)-O(50)</i>	8.0460	7.5861
<i>O(55)-O(50)</i>	6.4578	6.4289
<i>O(66)-O(45)</i>	9.9627	9.5107



(a)



(b)

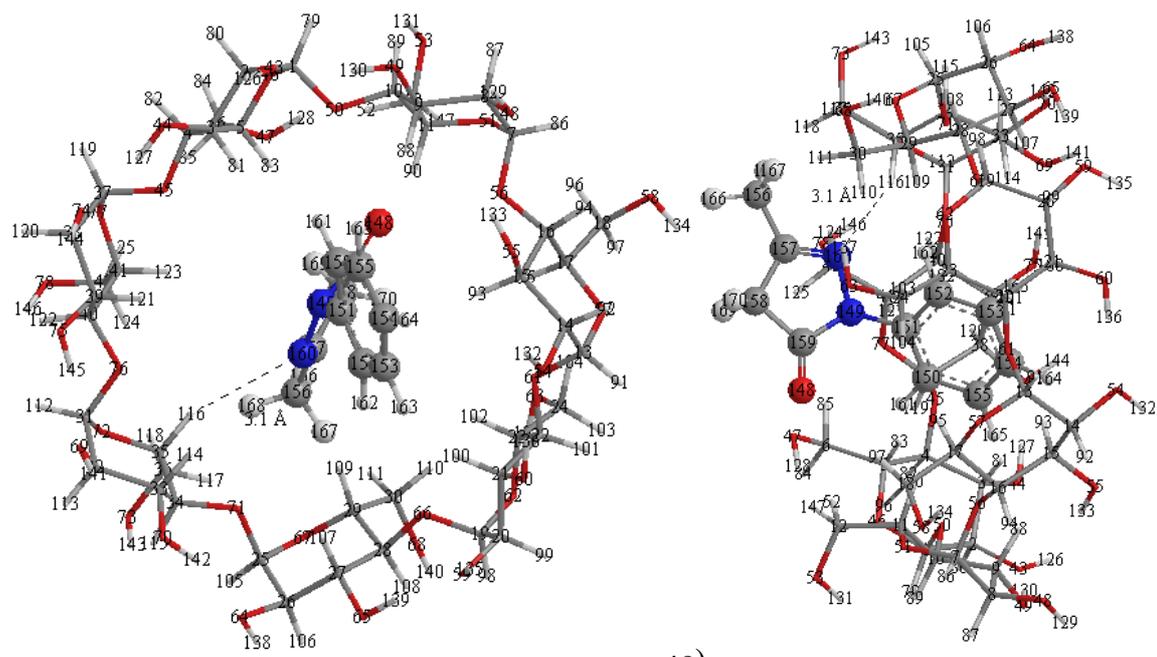
Figure IV.4 : la structure géométrique de la β -CD (a) avant et après l'inclusion (b) optimisée par la méthode semi empirique PM3.

2.3.2 L'invité l'EDA

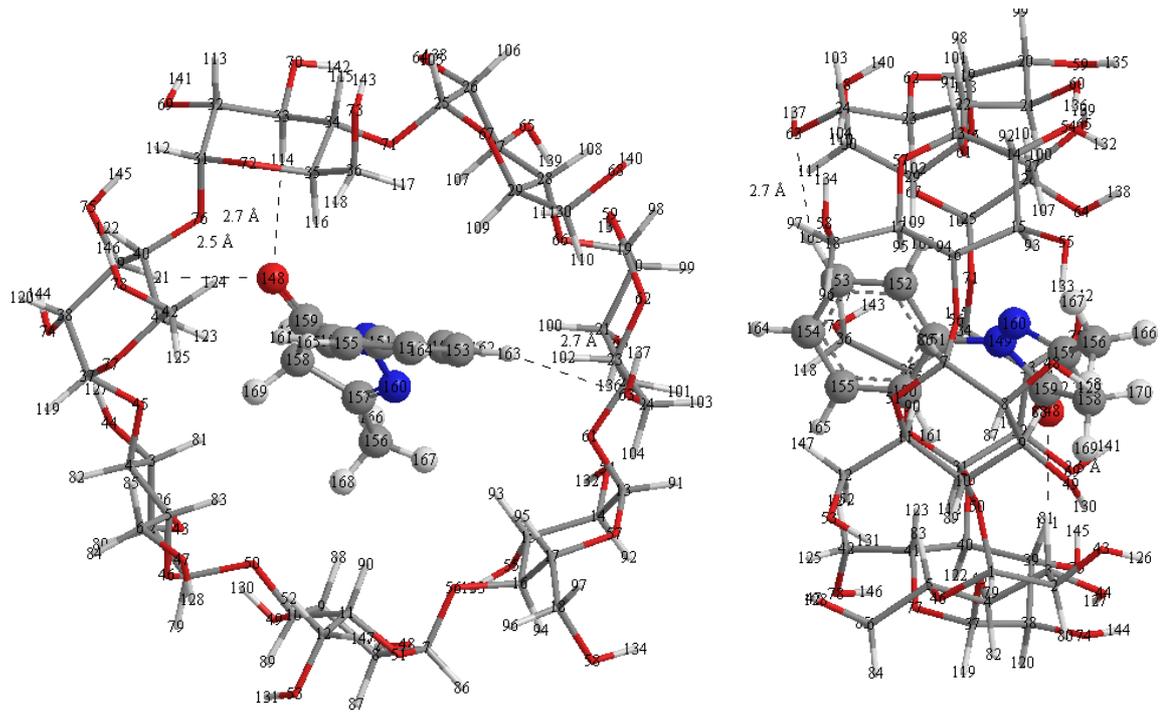
Les figures : IV.5, IV.6 montrent les vue supérieures et de côté des complexes d'inclusion les plus stables des deux modèle A et B calculées par les méthodes PM3 et B3LYP/6-31G* respectivement. La structure géométrique la plus stable B (b), montre bien l'inclusion totale de la molécule invitée à l'intérieur de la cavité de la molécule hôte. La stabilité du complexe (B) est attribuée à la formation des trois liaisons hydrogène, ces liaisons ont des longueurs inférieure à 3.0 Å [29]. La première entre l'O148 de l'EDA et la liaison C33-H114 de la β -CD, la deuxième entre le même atome de l'EDA et la liaison C39-H121 de la β -CD et la troisième entre l'O63 de l'hydroxyle intérieur et la liaison C153-H163 de l'EDA.

Par contre la structure du modèle A (a) le moins stable montre une inclusion partielle de l'EDA dans la β -CD avec une seule liaison hydrogène pour les deux structures optimisée par la PM3 et la B3LYP.

Le tableau IV.4 comporte une comparaison de certains paramètres de la molécule d'EDA avant et après l'inclusion dans la β -CD pour les deux modèles obtenus par le calcul PM3. Les paramètres calculés montrent que la géométrie de la molécule invitée (EDA) a subi une grande déformation. Le changement est considérable dans les angles dièdres, qui indiquent que l'EDA doit adapter une conformation spécifique pour former un complexe d'inclusion plus stable.



(a)



(b)

Figure IV.5: structures du EDA/ β -CD obtenues par PM3 pour les deux modèles A (a) et B (b).

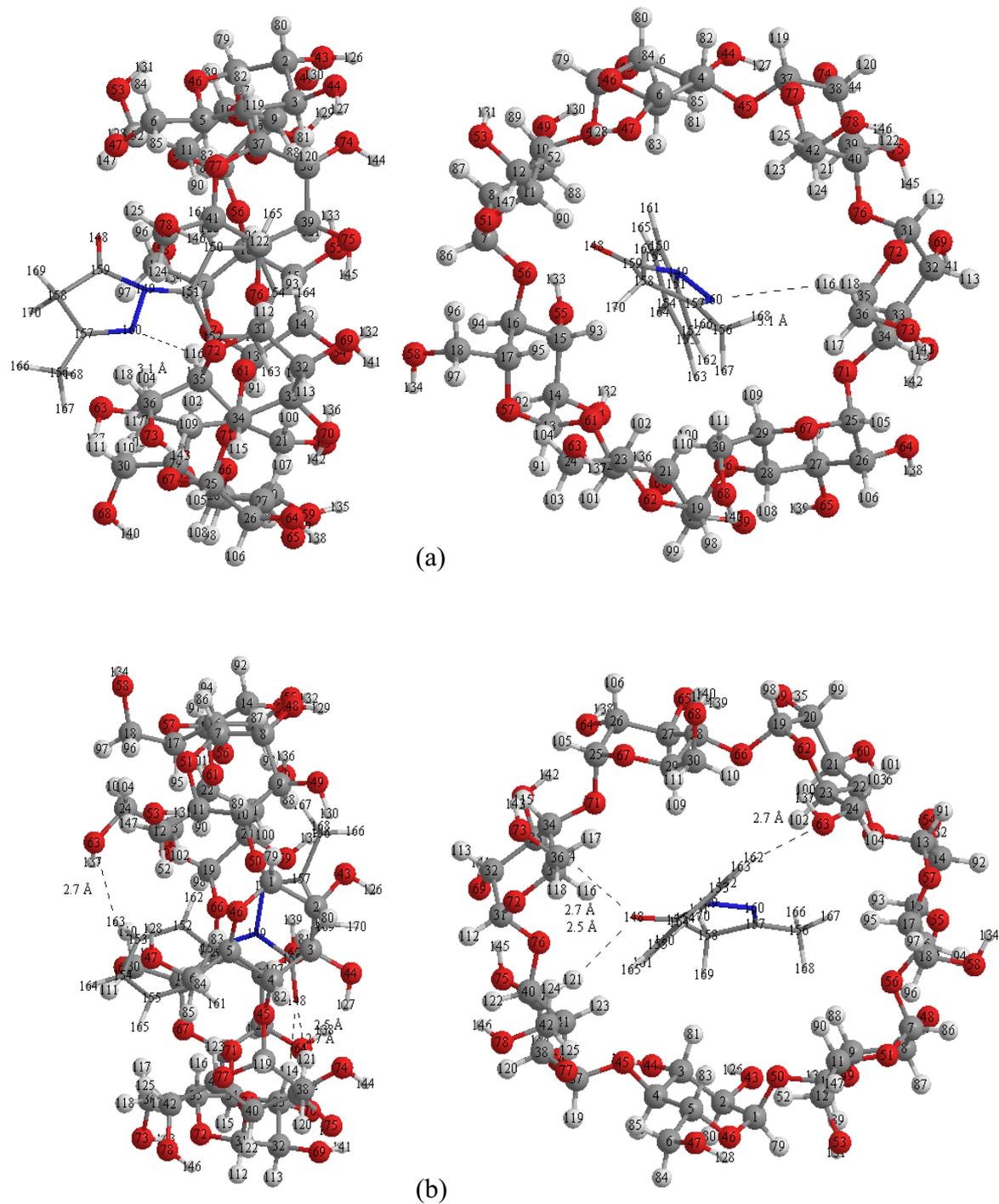


Figure IV.6: structures du EDA/β-CD obtenues par DFT (B3LYP 6-31G*) pour les deux modèles A (a) et B (b).

Tableau IV.4: Paramètres géométriques d'EDA avant et après l'inclusion dans la β -CD, les longueurs des liaisons (Å), les angles ($^{\circ}$) et les angles dièdres ($^{\circ}$) calculées par PM3.

	<i>L'EDA avant</i>	<i>modèle A</i>	<i>modèle B</i>
<i>La longueur des liaisons (Å)</i>			
N(149)-C(151)	1.3199	1.4518	1.4507
N(149)-C(159)	1.3193	1.4682	1.4595
N(149)-N(160)	1.4480	1.4191	1.4242
C(156)-C(157)	1.5199	1.4782	1.4760
C(157)-C(158)	1.5214	1.5049	1.5054
C(157)-N(160)	1.3194	1.3123	1.3104
O(148)-C(159)	1.2202	1.2096	1.2113
<i>Les angles ($^{\circ}$)</i>			
C(156)-C(157)-N(160)	124.8722	123.9139	124.4838
C(156)-C(157)-C(158)	124.8777	123.4368	122.8270
N(160)-C(157)-C(158)	110.2501	112.6217	112.6890
O(148)-C(159)-C(158)	124.8734	129.3681	128.6965
N(149)-C(159)-C(158)	110.2582	106.1711	106.7412
N(149)-C(151)-C(150)	119.9962	117.7759	121.6776
N(149)-C(151)-C(152)	120.0016	121.9709	118.2993
<i>Les angles dièdres ($^{\circ}$)</i>			
N(160)-N(149)-C(151)-C(152)	-0.0028	24.8344	52.6649
C(159)-N(149)-N(160)-C(157)	0.0030	-7.4629	2.7802
N(160)-N(149)-C(151)-C(150)	-179.9966	-154.8920	-128.4552
C(159)-N(149)-C(151)-C(152)	179.9990	-112.9691	-166.0860
C(158)-C(157)-N(160)-N(149)	-0.0044	2.4944	-4.0788
N(160)-N(149)-C(159)-O(148)	-179.9999	-172.7185	-175.2932
C(156)-C(157)-N(160)-N(149)	-179.9978	-179.3610	175.7516
C(151)-N(149)-N(160)-C(157)	-179.9954	-150.4954	150.1447

2.4 Transfert des charges :

L'interaction par transfert de charge est un type d'interaction de van der Waals, où les électrons se retrouvant sur l'orbitale occupée de plus haute énergie d'une molécule sont transférés sur l'orbitale inoccupée de plus basse énergie de l'autre molécule.

Selon Liu et Guo [30] les interactions de transfert des charges jouent un rôle important dans la stabilisation de leurs complexes d'inclusion. Les charges de Milliken des

atomes lourds de l'EDA et le transfert de charge calculé par les méthodes PM3 et B3LYP/6-31G* des deux modèles sont résumés dans le tableau IV.5. Les résultats montrent que la molécule β -CD revoit l'électron de l'EDA, et le transfert de charge de l'EDA dans le modèle B (PM3: 0,010562e , B3LYP/6-31G*:0,042172e) est plus grand que dans modèle A (PM3: 0,009494e , B3LYP/6-31G*: 0,034004e).

Tableau IV.5: Mulliken charges (e) des atomes lourds de l'EDA, transfert des charges des deux orientations calculé par les méthodes PM3 et B3LYP/6-31G*.

atome	avant		Modèle A		Modèle B	
	PM3	B3LYP 631G	PM3	B3LYP 631G	PM3	B3LYP 631G
O148	-0.327044	-0.474857	-0.312047	-0.400476	-0.308642	-0.403830
N149	0.064166	-0.09084	0.048924	-0.53542	0.042505	-0.54296
C150	0.002592	0.294040	0.000461	0.073046	0.029818	0.067262
C151	-0.01885	-0.4933	-0.032853	0.228251	-0.034353	0.262189
C152	0.010169	0.231308	0.031973	0.061575	0.010574	0.058992
C153	0.015951	0.223811	0.015320	-0.02522	0.010417	-0.01804
C154	-0.015546	0.071258	0.005501	0.017847	-0.005682	0.029440
C155	0.021027	-0.205326	0.012504	-0.017295	0.016102	-0.028658
C156	0.121077	-0.409453	0.118263	0.054724	0.120089	0.040159
C157	-0.109664	0.775194	-0.094164	0.238215	-0.093162	0.261017
C158	0.078355	-0.514564	0.070220	0.030227	0.083297	0.005725
C159	0.248037	0.804525	0.240095	0.520028	0.251886	0.529279
N160	-0.090266	-0.211743	-0.094703	-0.211486	-0.112287	-0.218389
somme	0.000000	0.00000	0,009494	0,034004	0,010562	0,042172

2.5 Le calcul ONIOM

Pour améliorer la précision des résultats précédents, un calcul hybride QM/QM (ONIOM) a été employé pour calculer l'énergie de chacun des deux complexes les plus stables précédemment optimisés par PM3, la molécule β -cyclodextrine et la molécule invitée avec le niveau bas (la méthode semi empirique PM3), et la molécule invitée avec le niveau haut (B3LYP/6-31G*) dans l'ONIOM 2 et les niveaux HF et B3LYP dans l'ONIOM 3.

2.5.1 La méthode ONIOM 2

La méthode hybride ONIOM2 a été utilisée pour calculer l'énergie des deux complexes, où le complexe total est traité avec la méthode semi empirique PM3 (niveau bas), et un calcul de haut niveau théorique (B3LYP/6-31G*) est appliqué à la couche modèle présentée par l'EDA, de cette façon on réduisant le coût de calcul. Figure IV.7.

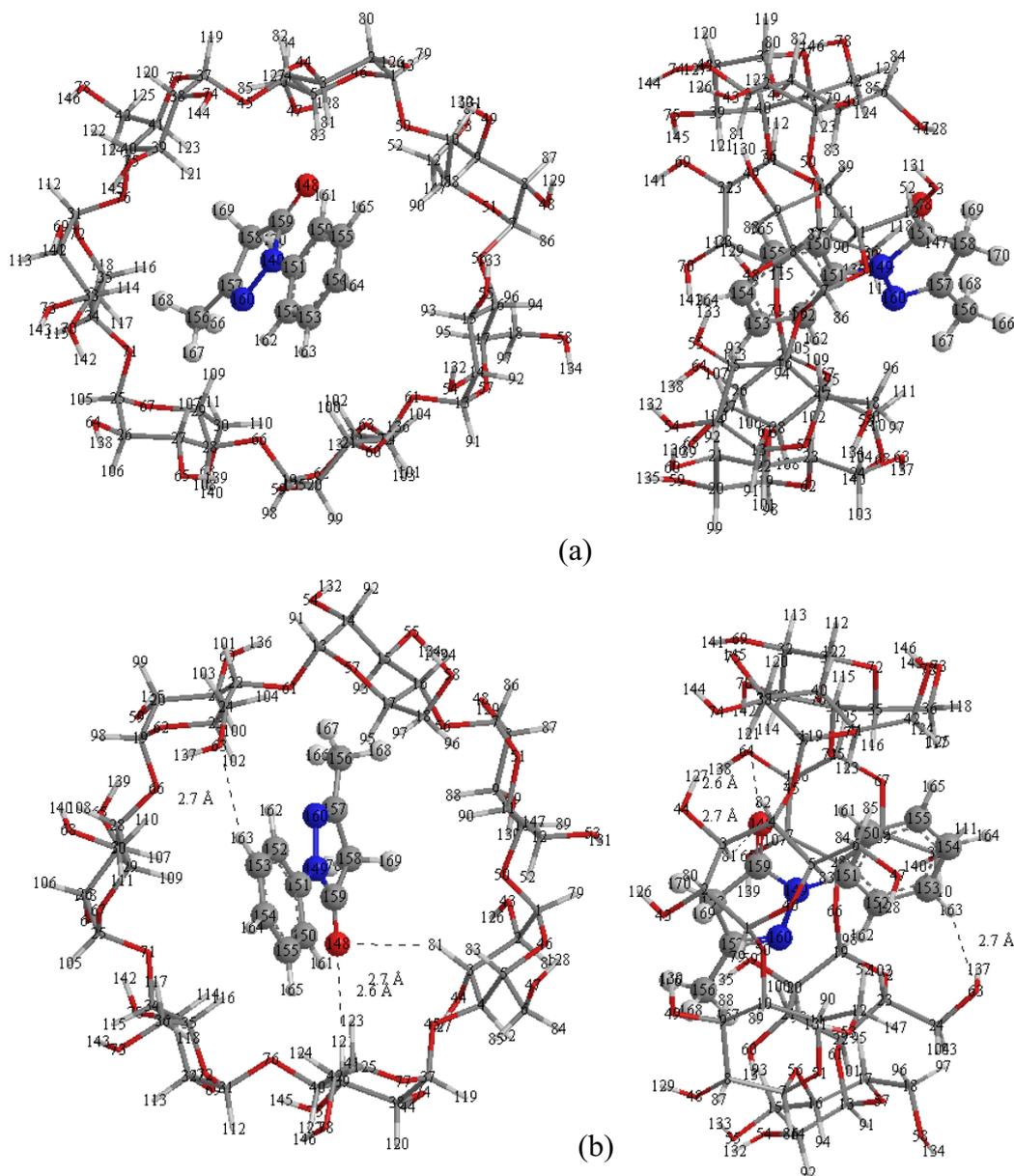


Figure IV.7 : Structures géométriques des complexes d'inclusion EDA/β-CD (a) et (b) correspondent respectivement aux modèles A et B obtenues à partir des calculs ONIOM2 (B3LYP/6-31G*:PM3).

Dans le tableau IV.6 nous regroupons les résultats obtenus par la méthode ONIOM2 pour chacun des deux modèles étudiés et les comparons à ceux issus des calculs PM3.

Tableau IV.6 : $E^{\text{ONIOM}2}$ et $E_{\text{complexation}}$ du complexe EDA/ β -CD calculés pour les deux modèles A et B.

Méthode	$E^{\text{ONIOM}2}(\text{B3LYP}/6\text{-}31\text{G}^*.\text{PM3})$ (kcal/ mol)	$E_{\text{complexation}}$ (kcal/ mol)	
		PM3	B3LYP 6-31G*
Modèle A	-355751.64	-13.0301208	159.51365
Modèle B	-355756.96	-13.5388745	154.41754

En effet, nous constatons la méthode ONIOM ($\text{B3LYP}/6\text{-}31\text{G}^*:\text{PM3}$) prédise que le modèle B est plus favorable que le modèle A et que l'écart énergétique est de 5.32 Kcal/mol. On remarque que cette valeur a le même ordre de grandeur que celui de la méthode PM3.

2.5.2 La méthode ONIOM 3

Afin d'étudier avec plus de précision les énergies de complexation nous avons entamé des calculs avec la méthode ONIOM 3. Dans ce cas les deux complexes sont divisés en trois couches. Le système réel englobant le complexe total est traité avec la méthode semi empirique PM3 (niveau bas), la couche modèle présentée par le cycle benzénique de l'EDA est traité avec le niveau théorique haut (B3LYP/6-31G*) et la couche intermédiaire composée du deuxième cycle de la molécule invitée est décrit avec le niveau de théorie moyen (HF/3-21G*).

Dans la figure IV.8 sont représentées les structures optimisées obtenues avec la méthode ONIOM3.

Comme nous pouvons le voir, dans le modèle B, les deux cycles de l'EDA sont profondément inclus dans la cavité de la β -CD. Cette disposition lui a permis d'établir les trois liaisons d'hydrogène citées précédemment. Pour le modèle A la molécule invitée est partiellement incorporé dans la cavité la β -CD.

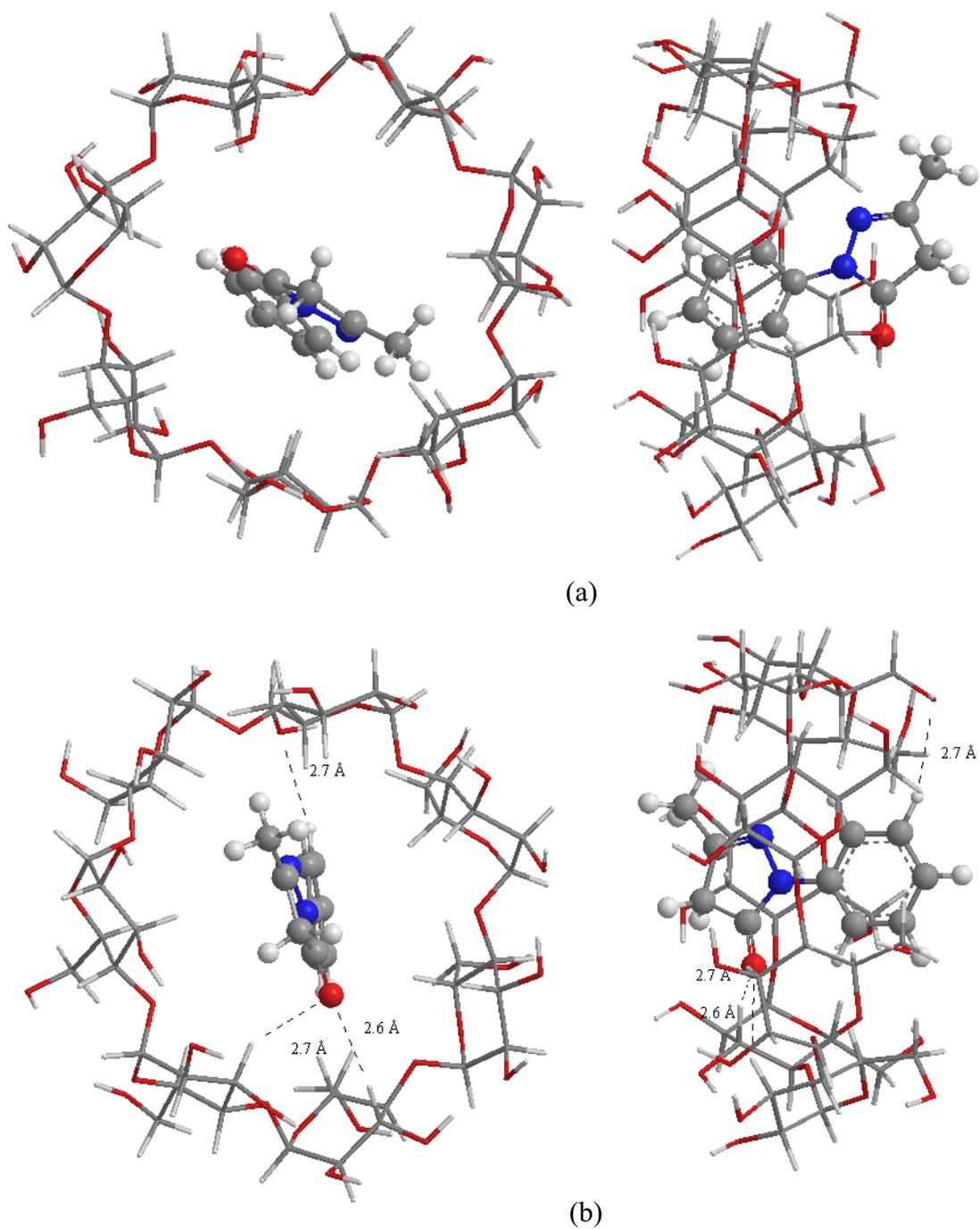


Figure IV.8 : Les structures géométriques des deux complexes, orientation A(a) et l'orientation B (b) optimisées avec ONIOM3 (B3LYP/6-31G*; HF ; PM3).

Les résultats computationnels obtenus sont exposés dans le tableau IV.7.

Tableau IV.7: E^{ONIOM3} et $E_{complexation}$ du complexe EDA/ β -CD calculés pour les deux modèles A et B.

Méthode	E^{ONIOM3} (B3LYP/HF/PM3) (kcal/mol)	$E_{complexation}$ (kcal/mol)	
		PM3	B3LYP 6-31G*
Modèles A	-359208.62	-13.0301208	159.51365
Modèles B	-359210.15	-13.5388745	154.41754

La méthode ONIOM3 confirme les résultats, obtenus avec les méthodes PM3 et ONIOM2 mais la différence énergétique devient 1.53 Kcal/mol.

2.6 Analyse NBO :

Le transfert de charges entre les molécules hôtes et invitée a été étudié à partir du programme NBO 3.1 implémenté dans le logiciel Gaussian 03W, utilisant les deux méthodes **B3LYP/6-31G*** et **B3PW91/6-31G*** dans le but de comprendre les interactions du second ordre entre les orbitales occupées et vacantes d'un sous système à un autre et qui présente la mesure de la délocalisation intermoléculaire. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau IV.8.

Tableau IV.8: Orbitales donneurs et accepteurs d'électrons, énergies correspondantes $E^{(2)}$, distances $d(\text{Å})$ et angles ($^\circ$) pour les deux orientations.

Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$ (Kcal/mole)		$d(\text{Å})$	Angle ($^\circ$)	
		B3LYP/ 6-31G*	B3PW91/ 6-31G			
<i>Orientation A</i>	LP N 160	BD* C 35 - H 116	0.40	0.39	3.00	146.72
<i>Orientation B</i>	LP O 148	BD* C 39 - H 121	1.03	1.01	2.4879	152.51
	LP O 63	BD* C153 - H163	0.67	0.64	2.7092	147.95
	LP O 148	BD* C 33 - H 114	0.63	0.61	2.7044	165.84

Les liaisons hydrogènes sont définies ici comme des interactions de C–H^{···}O et C–H^{···}N dans laquelle la distance de H^{···}O est inférieure ou égale à 3.0 Å et l'angle C–H^{···}O est plus grand de 145°.

Les valeurs des énergies d'interaction des liaisons d'hydrogènes qui sont entre 0.3 et 1.03 kcal /mole indiquant des caractéristiques des liaisons hydrogènes faibles [31].

L'analyse des différentes valeurs du tableau 8 montre clairement que l'application des différentes méthodes citées donnerait presque les mêmes valeurs et l'écart ne dépasserait pas les 0.03 kcal et cela montrerait que l'analyse NBO sur une géométrie donnée est indépendante de la méthode utilisé.

On remarque que dans le modèle le plus favorable (B) la présence de trois liaisons d'hydrogène, la première entre l'atome d'oxygène O148 de l'EDA et la liaison C39-H121 de la CD, la deuxième entre le même atome d'oxygène et la liaison C33-H114 dans laquelle la molécule EDA joue le rôle de donneur de protons, et la troisième liaison entre l'atome O 63 de la CD et la liaison C 153-H163 dans laquelle la molécule β-CD joue le rôle de donneur de protons.

Le modèle (A) comporte une seule liaison d'hydrogène entre l'atome N 160 de l'EDA et la liaison C 35 - H 116 de la CD dans laquelle la molécule EDA joue le rôle de donneur de protons.

Dans cette orientation, on observe que le cycle qui contient les deux atomes d'azote de l'EDA n'est pas inclus profondément dans la cavité de la β-CD, pour cela il établit une seule liaison.

En revanche, pour le modèle (B) la molécule d'EDA est totalement incluse dans la cavité de la CD, cela explique le nombre de liaisons hydrogène établit et la stabilité de ce complexe.

Conclusion Générale

Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons essayé de prévoir des informations sur les structures des complexes d'inclusion entre l'Edaravone (EDA) et la β -CD en utilisant quelques méthodes de la modélisation moléculaire telle que : la méthode semi empirique PM3, la méthode B3LYP/6-31G* de la théorie de la densité fonctionnelle (DFT), et la méthode hybride ONIOM. Cette étude a été divisée en quatre étapes; dans la première nous avons effectué le docking par la méthode semi empirique PM3 pour trouver la structure la plus stable pour les deux modèles et nous avons trouvé que l'orientation où le $-\text{CH}_3$ de l'Edaravone (l'invité) situé près des hydroxyles primaires de la β -CD est la plus favorisée selon les énergies de complexation du processus de complexation du complexe β -CD/EDA, cette préférence est due aux interactions entre atomes non liés.

Dans la deuxième étape, nous avons calculé les paramètres thermodynamiques telle que ΔH , ΔG et ΔS des complexes les plus stables pour les deux modèles et nous avons trouvé que ces derniers sont enthalpiquement favorables. Et le processus de l'inclusion de β -CD/EDA est spontané dans la nature.

La troisième étape est basée sur l'étude géométrique des deux molécules hôte et invité et nous avons constaté que la cavité ronde de la β -CD change en forme ovale, et la molécule invitée a subi un changement considérable dans les angles dièdres.

Ensuite, nous avons utilisé le calcul ONIOM2 et ONIOM3 pour les deux complexes les plus favorables et nous avons trouvé un résultat similaire à celui qui a été trouvé par la méthode semi empirique PM3 qui montre que le modèle B est énergétiquement le plus favorable.

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

L'effet de solvatation qui n'est pas considéré dans cette étude a un rôle important dans les complexes entre l'EDA et la cyclodextrine. Néanmoins ce travail représente un résultat préliminaire qui donne une idée très importante sur le procédé d'inclusion d'EDA dans la β -CD.

Références bibliographiques

- [1] L. JANUS, utilisations de molécules cages pour la dépollution et l'analyse chimique, Lille 1, 2003.
- [2] Z. Abdul Haiyee, N. Saim, M. Said, R. Md. Illias, W. Mustapha, O. Hassan, Food Chemistry 114 (2009) 459–465.
- [3] H. Hamdi, R. Abderrahim, F. Meganem, Spectrochimica Acta Part A 75 (2010) 32–36
- [4] E.M. Martin Del Valle, Process Biochemistry xxx (2003) xxx–xxx
- [5] Y. BAKKOUR, Etude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées, Lille 1, 2005.
- [6] P. Grnas, G. Neunert, K. Baczynski, K. Polewski, Food Chemistry 114 (2009) 190–196.
- [7] Taizen Nakase*, Shotaroh Yoshioka and Akifumi Suzuki, Nakase et al. BMC Neurology 2011,
- [8] J. Zenga, Y. Rena, C. Zhoua, S. Yua, W. Chen, Carbohydrate Polymers 83 (2011) 1101–1105
- [9] T. WATANABE, M. TANAKA, K. WATANABE, YAKUGAKU ZASSHI 124(3) 99–111 (2004)
- [10] Bruno A. Rezende, Steyner F. Cortes, International Journal of Pharmaceutics 367 (2009) 133–139.
- [11] A. Douhal, Cyclodextrin Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology, volume 1, 2006 Elsevier B.V; p 29-30, 83-84.
- [12] Mag. Walter Snor, Molecular Modelling on Cyclodextrin Inclusion Complexes, univ Wien, 2009.

- [13] X.Jin , X.Wang , C. Ren , Y. Miao , L. Yi, J Mol Model, Springer-Verlag 2010
- [14] Frank Jensen ; Introduction to Computational Chemistry Second Edition; John Wiley & Sons Ltd 2007.p88
- [15] R. André Fernandes da Mata, Local Correlation Methods in Classical and Quantum Mechanics Hybrid Schemes, univ Stuttgart 2007.
- [16] E. Klein, M. Matis, V. Lukes, Z. Cibulkova, Polymer Degradation and Stability 91 (2006) 262-270.
- [17] Whitten, Davis, Peck, Stanley; General Chemistry, 7th Edition, Prince W.I. Peterovsky 2003, p 489-490.
- [18] Alain Gerschel, Liaisons intermoléculaires: les forces en jeu dans la matière condensée EDP Sciences librairie, 1995.
- [19] M.BRUT, Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques : Les Modes Statiques, Université Toulouse III, 2009.
- [20] Mirabdullah S. Sadjadi , Babak Sadeghi, K. Zare, THEOCHEM 817 (2007) 27–33.
- [21] Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A.Jr., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A.,

- Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A., *Gaussian 03, Revision B.03.*, 2003 Gaussian Inc, Pittsburgh P.A.
- [22] Version 6.0, Cambridge software.
- [23] C. Yan, X. Li, Z. Xiu, Ce Hao, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 764 (2006) 95–100.
- [24] N. Leila, H. Sakina, B. Abdelaziz, M. Fatiha; *Journal of Molecular Liquids* 160 (2011) 8–13.
- [25] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652.
- [26] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785–789.
- [27] J. Zeng, Y. Ren, C. Zhou, S.Yu, Wen-Hua Chen; *Carbohydrate Polymers* 83 (2011) 1101–1105.
- [28] M. Karelson, V.S. Lobanov, R. Katrizky, *Chem. Rev.* 96 (1996) 1027–1043.
- [29] H. Aki, T. Niiya, Y. Iwase, Y. Kawasaki, K. Kumai, T. Kimura, *Thermochim. Acta* 416 (2004) 87.
- [30] Liu L, Song KS, Li XS, Guo QX (2001) *J Incl Phenom MacrocyclChem* 40:35–39
- [31] G. Uccello-Barretta, F. Balzano, G. Sicoli, D. Paolino, S. Guccione, *Bioorg. Med.Chem.* 12 (2004) 477.