

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

Université 8 mai 1945 Guelma

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



Département de : Sciences de la matière

**Thèse de Doctorat**

Spécialité : **Chimie**

Présentée par : **RAHIM Mohamed**

---

**Etude par modélisation moléculaire du complexe d'inclusion de  
3,3'-diaminodiphenylsulphone avec la  $\beta$ -cyclodextrine**

---

Présentée et soutenue publiquement le: 26/05/2015 devant le jury :

<b>Président:</b>	Monsieur	R. MERDES	<b>Pr</b>	Université 8 Mai 1945, Guelma
<b>Directrice de thèse:</b>	Madame	L. NOUAR	<b>Pr</b>	Université 8 Mai 1945, Guelma
<b>Examineurs:</b>	Monsieur	A. GHEID	<b>Pr</b>	Université M <sup>ed</sup> Cherif Messaadia, Souk Ahras
	Madame	C. BOUCHELTA	<b>MCA</b>	Université 20 Aout 1955, Skikda
<b>Invité:</b>	Madame	F. Madi	<b>MCA</b>	Université 8 Mai 1945, Guelma

**2014/2015**

## Dédicace

---

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

*A mes frères et mes sœurs*

*A mes amis*

*A toutes la famille*

*A tous ceux que j'aime et m'aiment*

*Je dédie Ce Modeste Travail*

---

## Remerciements

---

Ce travail de thèse a été effectué au sein du Laboratoire de chimie computationnelle et nanostructure université (LCCN) de 08 Mai 1945 Guelma.

J'adresse, tout d'abord, mes plus vifs remerciements à madame le professeur **L.Nouar** pour avoir assuré la responsabilité scientifique de cette thèse. Je tiens à lui exprimer ma gratitude pour son aide chaleureuse et pour sa qualité humaine tout au long de ce travail.

Je présente mes sincères remerciements à monsieur le professeur **R. MERDES**, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury.

Bien évidemment, l'étape finale de ces années de travail ne pourra être complétée que suite à l'avis des membres de jury: Monsieur, **A. GHEID Professeur** à l'université Mohamed Cherif Messaâdia de Souk Ahras, et Mesdames, **C. BOUCHELTA** maître de conférence **A** à l'université 20 août 1955 de Skikda, **F. MADI** maître de conférence **A** à l'université de Guelma à qui je tiens à exprimer ma reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je tiens également à remercier Messieurs **BELLHOCINE Youghourta** et **BOUHADIBA Abdelaziz Docteurs à l'université de Skikda**, non seulement pour avoir accepté de co-diriger ce travail de thèse mais aussi pour leurs qualités humaines.

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

Je remercie sincèrement et vivement mes proches pour la présence et le soutien qu'ils m'ont toujours témoignés.

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

---

*Merci à tous, sincèrement.*

## **SOMMAIRE**

---



# Sommaire

---

Résumé	I
Liste des figures	IV
Liste des tableaux	V
Liste des abréviations	VII
Préambule	VIII
Introduction générale	01

## **PARTIE A : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

### **CHAPITRE I MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION**

<b>I.1 Les cyclodextrines</b> .....	04
<b>I.1.1</b> Introduction .....	04
<b>I.1.2</b> Historique .....	05
<b>I.1.3</b> Structure, obtention et caractéristiques physico-chimiques .....	07
<b>I.1.3.1</b> Structure des petites Cyclodextrines .....	07
<b>I.1.3.2</b> Obtention de l' $\alpha$ -, $\beta$ - et $\gamma$ - Cyclodextrines .....	08
<b>I.1.3.3</b> Caractéristiques physico-chimiques de l' $\alpha$ -, $\beta$ - et $\gamma$ - Cyclodextrines .....	09
<b>I.1.4</b> Domaines d'application des cyclodextrines .....	12
<b>I.1.4.1</b> La catalyse .....	12
<b>I.1.4.2</b> Analyse .....	14
<b>I.1.4.3</b> Environnement .....	14
<b>I.1.4.4</b> Alimentation .....	14
<b>I.1.4.5</b> Cosmétologie .....	14
<b>I.1.4.6</b> Domaine Pharmaceutique .....	15
<b>I.1.5</b> Toxicité des cyclodextrines .....	15
<b>I.1.5.1</b> Interaction avec les membranes biologiques .....	15
<b>I.1.5.2</b> Toxicité rénale .....	16
<b>I.2 La molécule invitée (3DADPS)</b> .....	17
<b>I.2.1</b> Histoire .....	17
<b>I.2.2</b> Structure et propriétés .....	17
<b>I.2.3</b> Utilisations de la diaminodiphenylsiphone (DADPS) .....	19
<b>I.2.3.1</b> Réactions de la DADPS .....	19
<b>I.2.3.2</b> Mécanisme d'action .....	19
<b>I.2.4</b> Synthèse de la 3DADPS .....	20

<b>I.3 Complexes d'inclusion.....</b>	<b>21</b>
I.3.1 Introduction .....	21
I.3.2 Principe de formation du complexe d'inclusion .....	22
I.3.3 Structure et stœchiométrie du complexe d'inclusion .....	23
I.3.4 Forces impliquées dans les complexes d'inclusion .....	25
I.3.5 Conséquences de la complexation .....	26
I.3.6 Les applications des complexes d'inclusions .....	27
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>28</b>

## CHAPITRE II LES METHODES QUANTIQUES

<b>II.1 Introduction.....</b>	<b>35</b>
<b>II.2 Méthodes de chimie quantique.....</b>	<b>36</b>
II.2.1 L'équation de Schrödinger .....	36
II.2.1.1 Formulation générale .....	36
II.2.1.2 L'approximation de Born-Oppenheimer .....	38
II.2.1.3 L'approximation orbitale.....	40
II.2.2 Méthodes de champ auto-cohérent (Self consistent Field, SCF).....	42
II.2.2.1 Méthodes ab initio .....	42
II.2.2.1.1 La méthode Hartree-Fock (HF).....	43
II.2.2.1.2 Méthodes post-Hartree-Fock .....	43
II.2.2.2 Les méthodes semi-empiriques.....	44
II.2.2.2.1 Principe des méthodes semi-empiriques .....	47
II.2.2.2.2 Bases d'orbitales atomiques (Les bases de gaussiennes) .....	49
II.2.3 La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) .....	50
II.2.3.1 Fondements de la théorie.....	50
II.2.3.2 Les théorèmes de Hohenberg et Kohn.....	51
II.2.3.3 La méthodologie de Kohn-Sham.....	53
II.2.3.4 Approximations en DFT .....	53
II.2.3.4.1 Approximation locale de la densité (LDA).....	53
II.2.3.4.2 Approximation du gradient généralisé (GGA).....	54
II.2.3.4.3 Fonctionnelles hybrides pour le calcul moléculaire .....	55
II.2.4 Descripteurs globaux de réactivité dérivant de la DFT .....	57
II.2.4.1 Orbitales frontières HOMO-LUMO.....	57
II.2.4.2 Les descripteurs globaux ( $\chi$ , $\mu$ , $\eta$ , $\omega$ ) .....	58

II.2.5 La méthode hybride ONIOM .....	59
II.2.6 La méthode d'orbitale naturelle de liaison (NBO).....	61
<b>II.3 Les méthodes de solvation .....</b>	<b>62</b>
II.3.1 La méthode du continuum solvation .....	62
II.3.1.1 L'approche SCRF (Self-Consistent Reaction Field) .....	63
II.3.1.2 La méthode PCM (Polarizable Continuum Model).....	64
II.3.1.3 La méthode COSMO-PCM (CPCM).....	65
<b>II.4 Conclusion partielle .....</b>	<b>66</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>67</b>

**PARTIE B : ETUDE COMPUTATIONNELLE**  
**Chapitre III Calculs, résultats et discussions**

<b>III.1 Introduction.....</b>	<b>72</b>
<b>III.2 Construction des molécules .....</b>	<b>73</b>
<b>III.3 La procédure d'inclusion.....</b>	<b>74</b>
<b>III.4 Analyse des résultats .....</b>	<b>76</b>
<b>III.5 Résultats et discussions.....</b>	<b>78</b>
III.5.1 La minimisation de l'énergie.....	78
III.5.2 Paramètres thermodynamiques .....	81
III.5.3 Réactivité chimique.....	82
III.5.4 Energies des orbitales frontières HOMO-LUMO.....	83
III.5.5 Paramètres structurels.....	86
III.5.6 Analyse spectrale infrarouge.....	87
III.5.7 Calcul ONIOM2.....	88
III.5.8 Analyse NBO .....	90
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>94</b>
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>96</b>

**ANNEXE**

<b>Liste des publications .....</b>	<b>98</b>
-------------------------------------	-----------

## Résumé

---

La complexation de 3,3'-diaminodiphenylsulphone (3DADPS) par la  $\beta$ -cyclodextrine ( $\beta$ -CD) a été analysée en utilisant la méthode PM6 et plusieurs combinaisons des calculs hybrides d'ONIOM2 dans le vide et dans l'eau. L'objectif était d'élucider la structure électronique, les forces et les changements énergétiques qui accompagnent la complexation. Les énergies de complexation et d'interaction, les paramètres thermodynamiques, la réactivité chimique et la sélectivité des systèmes moléculaires ont été étudiés.

Les résultats montrent que le processus d'inclusion est exothermique. Les calculs NBO montrent que la liaison hydrogène entre la  $\beta$ -CD et 3,3'-diaminodiphenylsulphone est un facteur important contribuant à la stabilité globale du complexe.

**Mots clés:** ONIOM2, PM6, NBO,  $\beta$ -Cyclodextrine, 3, 3'-diaminodiphenylsulphone (3DADPS).

## Abstract

---

The complexation of 3,3'-diaminodiphenylsulphone (3DADPS) by  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) was analyzed using PM6 method and several combinations of ONIOM2 hybrid calculations in vacuum and in water. The objective was to elucidate electronic structure, driving forces and energy changes that accompany the complexation. Complexation and interaction energies, thermodynamic parameters, chemical reactivity and selectivity of the molecular systems have been investigated.

The results show that the inclusion process is exothermic. NBO calculations reveal that hydrogen bonding between  $\beta$ -CD and 3,3'-diaminodiphenylsulphone is a major factor contributing to the overall stability of the complex.

**Keywords:** ONIOM2, PM6, NBO,  $\beta$ -Cyclodextrin, 3,3'-diaminodiphenylsulphone (3DADPS).

اعتمادا على الطريقة الشبه تجريبية PM6 و الطرق الطيفية ONIOM2 قمنا بدراسة تحليلية لمعقد الإدخال 3،3-دي أمينو دي فنيل سيلفون مع بيتا حلقي ديكسترين وهذا في الفراغ ثم في الماء. الهدف من هذه الدراسة هو توضيح التركيب الالكتروني، القوى و تغيرات الطاقة التي تصاحب عملية التعقيد. كما درسنا في عملية التعقيد مختلف تجادبات الطاقة، الخصائص الديناميكية الحرارية، التفاعلات الكيميائية و كذلك الانتقائية الجزئية لمعقد الإدخال. بينت النتائج أن عملية التعقيد ناشرة للحرارة. استعمال طريقة NBO أثبتت أن الرابطة الهيدروجينية بين بيتا حلقي ديكسترين و 3،3-دي أمينو دي فنيل سيلفون تعتبر عامل رئيسي في تحديد الاستقرار العام لمعقد الإدخال. الكلمات الدالة: PM6 ONIOM2، NBO، بيتا حلقي ديكسترين، 3،3-دي أمينو دي فنيل سيلفون .

## Liste des figures

N°	Intitulé de la figure	Page
<b>Chapitre I</b>		
I.1	Représentations de la structure chimique des cyclodextrines naturelles	04
I.2	Structure tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles ( $\alpha$ -, $\beta$ - et $\gamma$ -CD de gauche à droite)	07
I.3	Représentation schématique de la production des cyclodextrines	09
I.4	Représentation tridimensionnelle d'une $\beta$ -cyclodextrine	09
I.5	Représentation schématique de la cyclodextrine, avec ses protons	10
I.6	Liaisons hydrogènes intramoléculaires d'une $\beta$ -CD	11
I.7	Cyclodextrine synthétisée par Berslow	13
I.8	Structure formé par une $\beta$ -cyclodextrine modifiée et l'acétate de pnitrophényle	13
I.9	Structure de 3,3'-Diaminodiphenylsulfone (3DADPS)	17
I.10	Etat physique de la 3DADPS	18
I.11	Mécanisme réactionnel de synthèse de la 3DADPS	20
I.12	Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée	21
I.13	Densités de probabilité de présence des molécules d'eau au voisinage des Cyclodextrines	22
I.14	Exemple de formation du complexe d'inclusion	22
I.15	Représentation schématique des différents types des complexes d'inclusion de cyclodextrine	24
<b>Chapitre II</b>		
II.1	Généalogie des méthodes semi-empiriques	48
II.2	Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO	57
II.3	Décomposition d'un système en deux couches	60
II.4	Principe du calcul de l'énergie par la méthode ONIOM2	60
<b>Chapitre III</b>		
III.1	Structure moléculaire de la $\beta$ -CD, (A) ; Vue horizontale et (B) ; Vue latérale	72
III.2	Structures géométriques de la $\beta$ -CD (a) et de 3DADPS (b) optimisées par la méthode PM6	74
III.3	Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion	75
III.4	L'évolution de l'énergie de complexation (a) et les géométries des molécules optimisées (b) du complexe d'inclusion 3DADPS/ $\beta$ -CD à différentes positions Z calculée par la méthode PM6	79
III.5	L'évolution de l'énergie de complexation (a) et les géométries des molécules optimisées (b) du complexe d'inclusion 3DADPS/ $\beta$ -CD à différents angles $\theta$ ( $^\circ$ ) calculée par la méthode PM6	80
III.6	Orbitales frontières HOMO-LUMO du 3DADPS (a), $\beta$ -CD (b) et 3DADPS/ $\beta$ -CD (c), dans le vide obtenues après l'optimisation par la méthode PM6	84
III.7	Orbitales frontières HOMO-LUMO du 3DADPS (a), $\beta$ -CD (b) et 3DADPS/ $\beta$ -CD (c), dans l'eau obtenues après l'optimisation par la méthode PM6	85
III.8	Spectre IR de 3DADPS isolé calculé par la méthode PM6: B3LYP/6-31G++ (d)	87
III.9	Spectre IR de 3DADPS dans le complexe C1 calculé par la méthode PM6: B3LYP/6-31G++ (d)	87
III.10	Structures géométriques des complexes d'inclusions 3DADPS/ $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau calculées par la méthode ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d): PM6). Les liaisons d'hydrogène sont indiquées par des pointillés	89
III.11	Structure du complexe d'inclusion 3DADPS/ $\beta$ -CD dans le vide calculée par la méthode NBO (B3LYP/ 6-31G(d) :PM6), (a) le 3DADPS donneur et la $\beta$ -CD acceptrice, (b) la $\beta$ -CD donneuse et le 3DADPS accepteur	90
III.12	Structure du complexe d'inclusion 3DADPS/ $\beta$ -CD dans l'eau calculée par la méthode NBO (B3LYP/ 6.31G(d) :PM6), (a) le 3DADPS donneur et la $\beta$ -CD acceptrice, (b) la $\beta$ -CD donneuse et le 3DADPS accepteur	91

## Liste des tableaux

N°	Intitulé du tableau	Page
<b>Chapitre I</b>		
<b>I.1</b>	Caractéristiques des cyclodextrines les plus courantes	<b>10</b>
<b>I.2</b>	Propriétés physico-chimiques de la 3DADPS	<b>18</b>
<b>Chapitre II</b>		
<b>II.1</b>	Types des énergies pour chaque opérateur de l'hamiltonien H	<b>37</b>
<b>Chapitre III</b>		
<b>III.1</b>	Différentes énergies du complexe 3DADPS/ $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau calculées par la méthode PM6	<b>81</b>
<b>III.2</b>	Paramètres thermodynamiques pour la $\beta$ -CD, 3DADPS, le complexe C1 dans le vide et le complexe C2 dans l'eau calculés par la méthode PM6	<b>81</b>
<b>III.3</b>	Le potentiel chimique ( $\mu$ ), l'électronégativité ( $\chi$ ), la dureté chimique ( $\eta$ ) et l'indice de l'électrophilicité ( $\omega$ ) pour la $\beta$ -CD, 3DADPS, le complexe C1 dans le vide et le complexe C2 dans l'eau calculés par la méthode PM6	<b>82</b>
<b>III.4</b>	Energies HOMO-LUMO pour la $\beta$ -CD, 3DADPS, le complexe C1 dans le vide et le complexe C2 dans l'eau calculés par la méthode PM6	<b>83</b>
<b>III.5</b>	Paramètres géométriques du 3DADPS avant et après l'inclusion dans la $\beta$ -CD	<b>86</b>
<b>III.6</b>	Les fréquences ( $\text{Cm}^{-1}$ ) calculées par la méthode PM6 :B3LYP/6-31G++(d) de 3DADPS isolée et dans le complexe C1 observées par le spectre IR	<b>88</b>
<b>III.7</b>	Energies relatives calculées selon la méthode ONIOM2 pour les complexes C1 dans le vide et C2 dans l'eau	<b>89</b>
<b>III.8</b>	Les orbitales donneuses et acceptrices d'électrons, énergies correspondantes $E^{(2)}$ , distances et angles obtenus par le calcul NBO (B3LYP/6-31G(d):PM6) pour les deux complexes C1 dans le vide et C2 dans l'eau	<b>92</b>



## Liste des abréviations

- $\alpha$ -CD** : Alpha-Cyclodextrine  
 **$\beta$ -CD**: Beta-Cyclodextrine  
 **$\gamma$ -CD**: Gamma- Cyclodextrine  
**AM1**: Austin Model 1  
**B3LYP**: Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr  
**BP86**: Becke, Perdew1986  
**B88** : Becke 1988  
**LYP** : Lee, Yang et Parr  
**P86** : Perdew 1986  
**VWN** : Vosko, Wilk et Nusair  
**CD**: Cyclodextrine  
**CGTase**: Cyclodextrine Glycosyl Transférase  
**CNDO**: Complete Neglect of Differential Overlap  
**DFT**: Density functional Theory (Théorie de la Fonctionnelle de la densité)  
**GGA**: Generalized Gradient Approximation  
**GIAO**: Gauge-Including Atomic Orbital  
**GTO**: Gaussian Type Orbital  
**HF**: Hartree Fock  
**HOMO**: Highest Occupied Molecular Orbital  
**LUMO**: Lowest Unoccupied Molecular Orbital  
**INDO**: Intermediate Neglect of Differential Overlap  
**IUPAC**: International Union of Pure and Applied Chemistry  
**LCAO**: Linear Combination of Atomic Orbital  
**LDA**: Local Density Approximation  
**M05-2X**: Minnesota Family of the hybrid functionals of Truhlar and Zhao  
**MM**: Molecular Mechanics  
**NBO**: Natural bond orbital  
**NDDO**: Neglect of Diatomic Differential Overlap  
**NDO**: Neglect of Differential Overlap  
**MNDO**: Modified Neglect of Diatomic Overlap

**3DADPS** : 3,3'-diaminodiphenylsulphone

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

**PM3**: Parameterized Model number 3

**PM6**: Parameterized Model number 6

**QM**: Quantum Mechanics

**SCF**: Self Consistent Field

**STO**: Slater Type Orbital

**VdW**: Van der Waals

**ZDO**: Zero Differential Overlap

**ZPE**: Zero Point Energy

**IR** : Infra Red

**RMN** : Nuclear Magnetic Resonance

**p-nitrophényle** : Para-nitrophényle

**M-β-CD** : Methyl-Béta-Cyclodextrin

**DM-β-CD** : DiMethyl-Béta-Cyclodextrin

**DM-α-CD** : DiMethyl-Alpha-Cyclodextrin

**BO** : Born-Oppenheimer

**AE** : Affinité Electronique

**PI** : Potentiel d'Ionisation

**SCRf** : Self-Consistent Reaction Field

**PCM** : Polarizable Continuum Model

**CPCM** : Cosmo- Polarizable Continuum Model

**SEM** : Scanning Electron Microscopy

## Préambule

---

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

**Titre:** Les forces motrices et la structure électronique dans le complexe  $\beta$ -cyclodextrine/ 3,3'-diaminodiphenylsulphone

Réf: **Mohamed Rahim**, FatimaMadi <sup>a</sup>, Leila Nouar <sup>a</sup>, Abdelazize Bouhadiba <sup>a</sup>, Sakina Haiahem<sup>a</sup>, Djamel Eddine Khatmi <sup>a</sup>, Youghourta Belhocine <sup>b</sup>, Journal of Molecular Liquids (2014).

# **INTRODUCTION GENERALE**

---

## **Introduction générale**

L'utilisation d'un modèle implique une représentation simplifiée d'un système ou d'un processus pour une meilleure compréhension. Les chimistes conçoivent, transforment et étudient des objets bien réels qu'ils ne voient pas. Ils doivent donc continuellement chercher à améliorer les représentations mentales qu'ils se font des atomes ou des molécules. Les modèles qui en découlent sont l'œuvre d'une patiente accumulation de faits expérimentaux et d'une rigoureuse confrontation de ces observations qui permettent de donner de la réalité invisible une image de plus en plus riche.

La chimie assistée par ordinateur (Computational Chemistry en anglais) est le domaine de la chimie qui fait intervenir l'ordinateur ; ses applications peuvent être de différente nature, telles que l'élucidation et l'analyse de structures chimiques, le traitement d'informations chimiques ou encore la chimie théorique. Les domaines de la chimie théorique sont, de même, très nombreux : chimie quantique, mécanique moléculaire, dynamique moléculaire ou encore représentation moléculaire.

La chimie quantique tient compte de la structure électronique d'un système et repose sur l'équation de Schrödinger.

L'utilisation de méthodes théoriques pour l'obtention de modèles qui puissent prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires est connue sous le nom de « Modélisation Moléculaire ». Celle-ci permet de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience et joue donc un rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale. Ainsi, la modélisation moléculaire peut par exemple permettre de se faire une idée précise de la structure de l'état de transition pour une réaction donnée, ce qui est difficile, voire impossible, pour la chimie expérimentale.

Le nombre d'études théoriques a fortement augmenté avec le développement des outils informatiques dans les 20 dernières années : des procédures de calculs numériques ainsi que des ordinateurs toujours plus puissants ont été mis au point, rendant ainsi possible l'étude de systèmes de plus en plus compliqués, et permettant l'utilisation de techniques de calculs et de niveaux de théorie de plus en plus poussés.

Dans notre travail nous nous sommes intéressés à l'étude sur ordinateur en phase gazeuse (dans le vide) et en phase liquide (dans l'eau) l'inclusion du 3,3'-diaminodiphenylsulfone (3DADPS) dans la bêta cyclodextrine ( $\beta$ -CD), ainsi que les interactions établies entre molécules au sein du complexe appelé « complexe d'inclusion » en utilisant pour la stabilité du complexe diverses méthodes de la mécanique quantique et les méthodes hybrides.

Les méthodes de chimie quantique permettent le calcul de la structure électronique de systèmes tels que les atomes, les molécules neutres, les espèces radicalaires, les ions, les clusters d'atomes, les surfaces de solides, etc. Des algorithmes de calculs très précis sont utilisés pour minimiser l'énergie totale en fonction des paramètres structuraux et pour prédire la structure la plus stable des composés étudiés. Les fonctions d'onde ainsi obtenues permettent de calculer des propriétés électriques et magnétiques, de même qu'elles conduisent à l'obtention d'indices de réactivité et d'autres caractéristiques encore. Ces méthodes permettent donc aussi bien l'interprétation de résultats expérimentaux, que la prédiction de propriétés pour lesquelles aucune expérience n'a pu encore fournir d'informations.

Cette étude est basée sur des résultats expérimentaux (obtenus par **Muthu Vijayan Enoch** en 2010) qui a étudié la formation du complexe d'inclusion 3DADPS/  $\beta$ -CD par les techniques spectrales (IR et SEM).

D'après cette étude basée sur les techniques spectrales d'absorption et de fluorescence, les auteurs ont confirmé la formation du complexe d'inclusion avec une stœchiométrie 1:1.

Cependant, leurs résultats ne peuvent pas élucider clairement la géométrie exacte du complexe et expliquer la nature des liaisons intermoléculaires impliquées dans la formation de ce dernier.

Ces travaux ont attiré notre attention et nous nous sommes proposés donc d'élaborer une étude théorique du complexe 3DADPS / $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau, afin d'apporter notre contribution conjointement avec l'expérience en adoptant une méthodologie de travail qui consiste à utiliser plusieurs méthodes de calculs de la chimie quantique, spécifiquement pour déterminer la structure géométrique optimale du complexe et caractériser la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôte et invitée.

Cette thèse est divisée en trois chapitres :

Dans le premier chapitre, nous donnerons quelques définitions des acteurs du sujet à savoir le 3,3'-Diaminodiphenylsulphone et les cyclodextrines et un aperçu sur les complexes d'inclusion.

Le deuxième chapitre sera consacré à la description des méthodes quantiques et les différentes méthodes de calculs utilisées dans notre travail (PM6, DFT, ONIOM2 et NBO).

Dans le troisième chapitre nous présenterons en détails la méthodologie suivie, les résultats obtenus ainsi que leur discussion pour les complexes d'inclusion de 3DADPS/  $\beta$ -CD

Cette thèse se termine par une conclusion générale.

## **PARTIE A : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

---

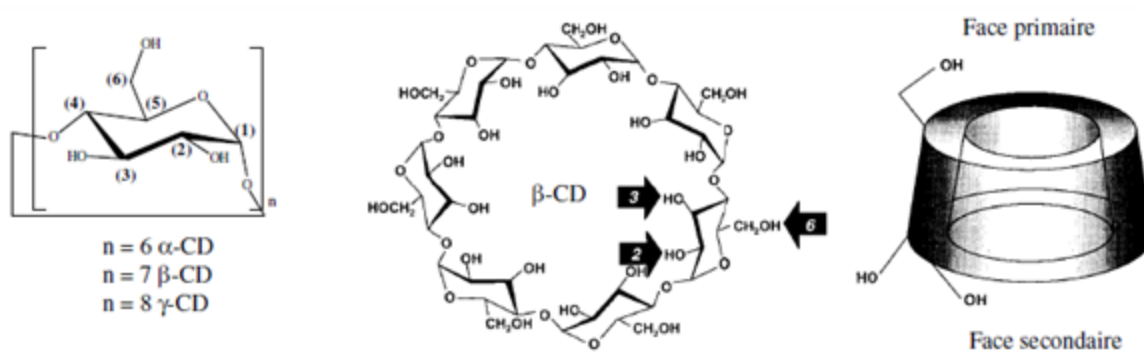
### **CHAITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION**



## I.1 Les cyclodextrines

### I.1.1 Introduction

Les cyclodextrines (CDs), également connues sous le nom de cyclomaltose, cycloamyloses ou encore dextrines de Schardinger, sont des oligosaccharides cycliques constitués de six à plus de 100 unités  $\alpha$ -D-glucopyranose [1], provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon [2]. Les trois cyclodextrines naturelles les plus courantes se composent de 6, 7 ou 8 unités  $\alpha$ -D-glucopyranose (figure I.1) en conformation chaise, reliées entre elles par des liaisons  $\alpha$ -1,4. Elles sont dénommées respectivement  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ -cyclodextrines [3].



**Figure I.1** Représentations de la structure chimique des cyclodextrines naturelles

Ces composés sont très utilisés pour leur capacité à complexer une très large gamme de molécules organiques [4]. Cette caractéristique est due à la structure spatiale remarquable de la cyclodextrine en tronc de cône, qui délimite une cavité en son centre. Cette cavité présente un environnement carboné apolaire, plutôt hydrophobe (squelette carboné et oxygène en liaison éther), capable d'accueillir des molécules peu hydrosolubles, tandis que l'extérieur du cône présente de nombreux groupements hydroxyle.

La présence de tant de groupes hydroxyle à l'extérieur du cône permet aux cyclodextrines de bien se dissoudre dans l'eau [5], cependant, cette solubilité varie fortement selon les dérivés ce qui, à ce jour, a permis une multitude d'applications industrielles [6] basées sur les propriétés des complexes d'inclusion telles que la solubilisation [7], la libération contrôlée des médicaments [8], le transport sélectif des composés [9], la réduction de la volatilité [10]...etc.

### **I.1.2 Historique**

L'histoire des cyclodextrines (CDs) commence il y a plus d'un siècle et depuis, de nombreux chercheurs ont apporté leur contribution à l'étude de ces molécules. C'est à eux que nous devons la connaissance des différents aspects des CDs, notamment leur obtention, leurs structures et caractéristiques physicochimiques ainsi que leurs propriétés.

En 1891, Villiers rapporte l'obtention de 3 g d'une substance cristalline après digestion bactérienne de 1000 g d'amidon [11]. Cette bioconversion est réalisée par une amylase (cyclodextrine glucosyl transférase), produite par différents bacilles dont *Bacillus Macerans*.

L'auteur détermine la composition de ce produit comme étant  $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$  et lui donne le nom de « cellulosine », car certaines de ses propriétés sont similaires à celles de la cellulose (résistance à l'hydrolyse acide et absence de propriétés réductrices). Il observe déjà deux formes cristallines différentes, probablement l' $\alpha$ -CD et la  $\beta$ -CD.

20 ans plus tard, Schrödinger, isole la souche microbienne responsable de la formation de ces « cellulosines », qu'il dénomme *Bacillus Macerans* et décrit le mode de purification et de préparation de ces oligosaccharides. C'est pour cela que dans les premières publications décrivant les cyclodextrines, elles sont nommées « dextrines de Schrödinger ». Il met aussi en lumière la capacité de ces dextrines (appellation générale des produits de dégradation de l'amidon) à former des adduits particuliers avec les molécules de diiode. La distinction entre l' $\alpha$ -dextrine et la  $\beta$ -dextrine est due à la différence de coloration de leurs complexes avec l'iode. Le complexe à base de l' $\alpha$ -dextrine est gris-vert alors que celui formé par la  $\beta$ -dextrine est rouge-brun [12].

## CHAPITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION

---

Vers 1930, Pringsheim et collaborateurs, découvrent que ces dextrines cristallines ont une forte tendance à former des complexes avec divers composés organiques [13].

C'est à la fin des années 1930 que la structure des CDs commence à être élucidée. En effet, c'est à cette époque que Freudenberg et collaborateurs arrivent à la conclusion que les « dextrines de Schrödinger » sont composées d'unités maltose et qu'elles ne contiennent que des liaisons glycosidiques  $\alpha$ -1,4 [14].

Ils décrivent le premier schéma d'isolation de fractions pures et homogènes et émettent l'hypothèse que ces dextrines cristallines ont une structure cyclique [15]. En 1948, ils découvrent la  $\gamma$ -CD et en déterminent sa structure [16].

En 1953, Freudenberg, Cramer et Plieninger déposent un brevet couvrant les aspects les plus importants des CDs dans la formulation pharmaceutique [17]. Ils y démontrent que la complexation des principes actifs par les CDs permet la protection de substances facilement oxydables par l'oxygène de l'air, l'augmentation de la solubilité dans l'eau de composés peu solubles, la réduction des pertes de substances très volatiles, etc.

En 1957, French rapporte l'existence de CDs de dimensions plus importantes et publie la première revue sur les CDs [18]. Il est à noter que, Sejtli [19], appelé aussi « godfather » des cyclodextrines, apporte une importante contribution dans ce domaine.

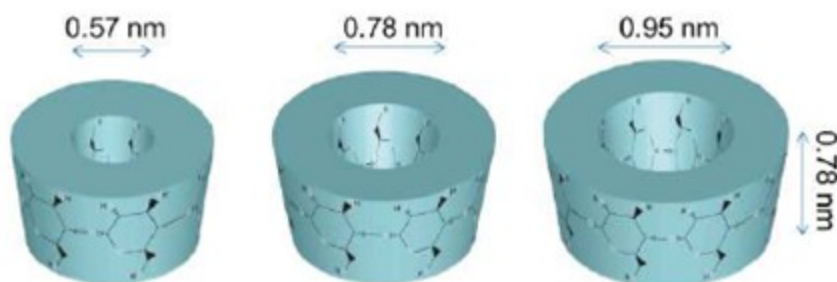
L'existence des cyclodextrines à plus de huit unités de glucose, appelées cyclodextrines à large cycle ou bien cyclodextrines géantes, a été décrite pour la première fois dans les années 1950. Leur purification difficile et les faibles rendements avec lesquels ils sont obtenus ont retardé leur caractérisation. Ce n'est que récemment qu'elles ont commencé à être étudiées de façon plus approfondie [20].

A partir de ce moment, on observe un regain d'intérêt dans l'étude des cyclodextrines, tant du point de vue de leur fabrication industrielle que de l'exploitation de leurs propriétés, de leurs modifications chimiques ou bien encore, de leurs domaines d'application.

### I.1.3 Structure, obtention et caractéristiques physico-chimiques

#### I.1.3.1 Structure des petites Cyclodextrines

Les 3 types de cyclodextrines les plus courantes sont l' $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ -cyclodextrine, constituées respectivement de 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques [21].



**Figure I.2** Structure tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles ( $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -CD de gauche à droite) [22].

En raison des facteurs stériques et des tensions dans le cycle glucosidique, les CDs comportant moins de six unités glucopyranose ne peuvent pas exister. En revanche, les cyclodextrines avec 9, 10, 11, 12, ou 13 unités glucopyranose ( $\delta$ -,  $\epsilon$ -,  $\zeta$ -,  $\eta$  -, ou  $\theta$ -CD, respectivement) ont été décrites, tandis que la  $\delta$ -CD a été bien caractérisée.

Les CDs de plus grande taille, celles qui ont une conformation hélicoïdale, sont rapidement réduites par des enzymes en des produits de taille restreinte [23].

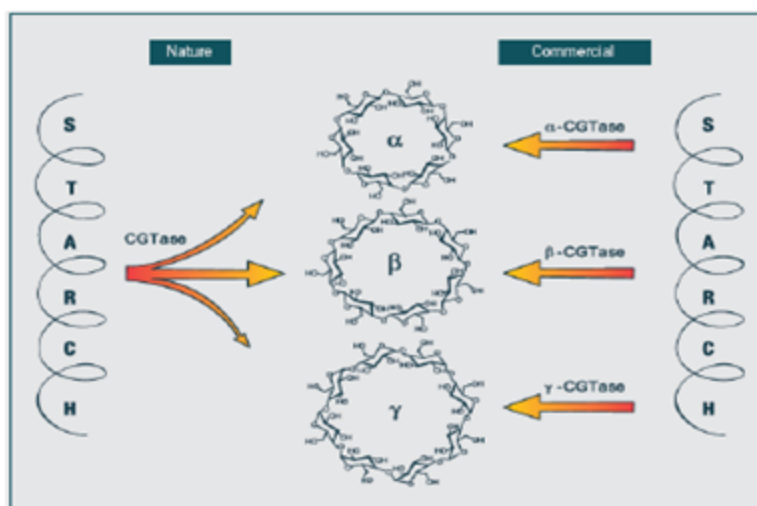
### **I.1.3.2 Obtention de l' $\alpha$ -, $\beta$ - et $\gamma$ - Cyclodextrines**

L'amidon est mis en solution aqueuse à haute température et partiellement hydrolysé pour réduire la viscosité du milieu. La cyclodextrine glucanotransférase (CGTase, 1,4- $\alpha$ -D-glucan:1,4- $\alpha$ -D-glucopyranosyltransférase, cyclizing) [24] est ensuite ajoutée au mélange. Au cours de la réaction, la structure hélicoïdale de l'amylose est détruite au profit d'une structure cyclique [25].

Les spires que forme naturellement cette macromolécule en solution aqueuse sont reliées par transfert de liaisons pour donner des oligosaccharides cycliques [26]. Les principales CDs ainsi obtenues sont l' $\alpha$ -CD, la  $\beta$ -CD et la  $\gamma$ -CD, constituées respectivement de 6, 7 et 8 unités glucose.

Il est possible de favoriser la formation d'une CD donnée en ajoutant au milieu réactionnel un solvant formant avec elle un complexe insoluble. Ainsi, l'ajout de toluène entraîne la formation d'un complexe  $\beta$ -CD/toluène qui est immédiatement éliminé par filtration, ce qui permet d'orienter la réaction en faveur de la  $\beta$ -CD. De même, les proportions relatives des différentes CDs obtenues varient selon les microorganismes à l'origine de la CGTase utilisée. Après séparation des complexes par filtration, les solvants utilisés pour la formation de ces complexes sont éliminés par distillation ou extraction.

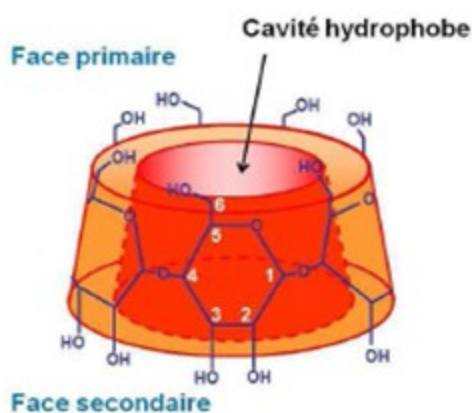
Suivent alors plusieurs étapes de purification (traitement sur charbon actif, filtration, cristallisation) au terme desquelles les CDs sont obtenues avec une pureté généralement supérieure à 99% [10a].



**Figure I.3** Représentation schématique de la production des cyclodextrines

### I.1.3.3 Caractéristiques physico-chimiques de l'α-, β- et γ- Cyclodextrines

Rappelons que ces macrocycles se présentent sous la forme d'un cône tronqué (Figure I.4) dont la surface externe est hydrophile et la surface interne hydrophobe. La nomenclature des cyclodextrines distingue une face primaire (la plus étroite) où l'on trouve les fonctions alcools primaires en position 6, et une face secondaire (la plus large) où l'on trouve les fonctions alcools secondaires en position 2 et 3 [27].



**Figure I.4** Représentation tridimensionnelle d'une β-cyclodextrine.

## CHAPITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION

La cavité interne du cône est relativement apolaire, car tapissée de deux couronnes de groupes CH (protons **H-3** près de la face secondaire et protons **H-5** près de la face primaire), séparées par les oxygènes glycosidiques [28]. On peut distinguer sur la figure I.5 que tous les protons **H-3** et **H-5** des différentes unités glucose pointent vers l'intérieur de la cavité des CDs, particularité importante pour l'étude par RMN des propriétés d'inclusion de ces molécules.

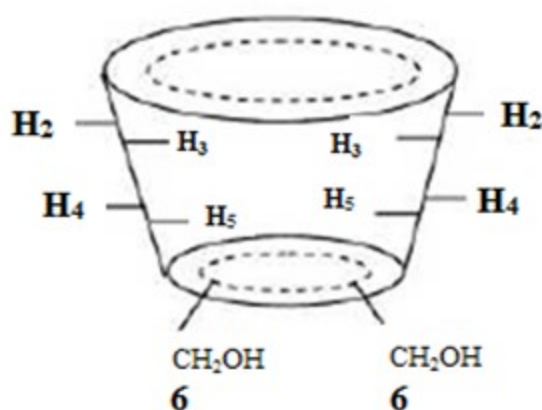


Figure I.5 Représentation schématique de la cyclodextrine, avec ses protons [29].

Dans le tableau suivant sont répertoriées les principales caractéristiques de ces composés [30].

Tableau I.1 Caractéristiques des cyclodextrines les plus courantes

Propriétés	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Formule brute	C <sub>36</sub> H <sub>60</sub> O <sub>30</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>70</sub> O <sub>35</sub>	C <sub>48</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>
Masse molaire (g/mole)	972	1135	1297
Diamètre de la cavité centrale (Å)	4,7 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Solubilité dans l'eau (g/100 ml)	14,5	1,85	23,2
Nombre de molécules d'eau retenues dans la cavité	6 – 8	12	13
Volume approximatif de la cavité (Å <sup>3</sup> )	174	262	427
pKa, 25°C	12.332	12.202	12.081

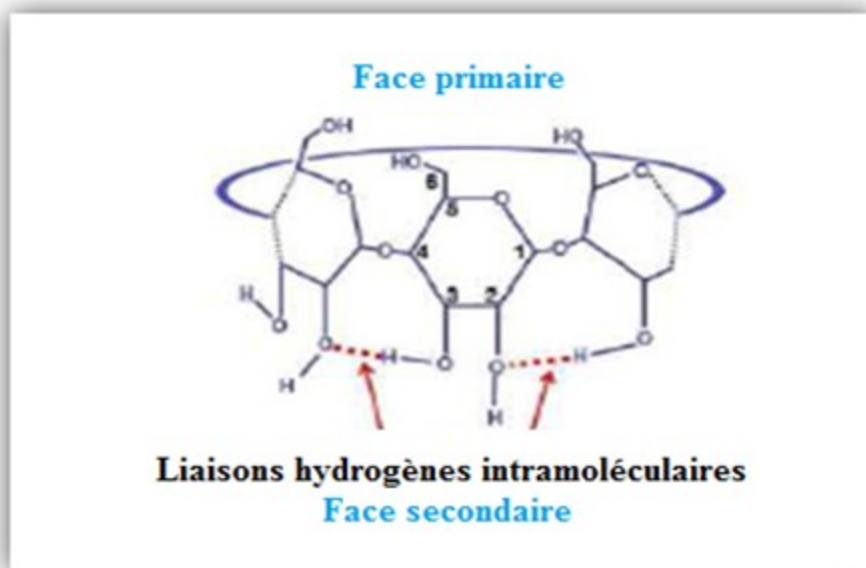
## CHAPITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION

La solubilité des cyclodextrines dans l'eau est relativement élevée, excepté pour la  $\beta$ -CD. Dans ce cas, une fonction hydroxyle portée par le C2 d'une unité glucopyranose peut former une liaison hydrogène avec la fonction hydroxyle portée par le C3 de l'unité voisine.

Dans une  $\beta$ -CD, ces liaisons H forment une ceinture à la périphérie de la face secondaire, ce qui lui confère une certaine rigidité. Ceci explique aussi la moins bonne solubilité de cette cyclodextrine dans l'eau par rapport aux autres.

En effet, dans l' $\alpha$ - et la  $\gamma$ -cyclodextrine, les liaisons hydrogène ne se font pas toutes sur la face secondaire. Il reste donc des fonctions hydroxyle libres pour interagir avec les molécules d'eau.

Par conséquent, ces deux cyclodextrines sont moins rigides mais plus solubles dans l'eau [31].



**Figure I.6** Liaisons hydrogènes intramoléculaires d'une  $\beta$ -CD.



### **I.1.4 Domaines d'application des cyclodextrines**

C'est cette propriété remarquable qu'ont les CDs de complexer en milieu aqueux un panel important de molécules hôtes qui fait que l'on trouve dans la littérature de nombreux domaines d'application dans la formulation de composés actifs [32].

#### **I.1.4.1 La catalyse**

La catalyse supramoléculaire s'inspire de deux domaines bien distincts : la catalyse enzymatique et la catalyse moléculaire. Les cyclodextrines constituent des structures qui facilitent la rencontre entre un substrat et un catalyseur. Ces systèmes imitent le fonctionnement des enzymes en plaçant un site de fixation proche d'un site catalytique [33].

Les travaux de Breslow et Overman [34] en 1970 sont à l'origine de cette branche de la catalyse supramoléculaire. Le greffage sur la face secondaire d'une  $\alpha$ -cyclodextrine d'un complexe métallique capable de catalyser la désacétylation de l'acétate de p-nitrophényle permet, pour la première fois, de placer un centre catalytique près d'un site de fixation du substrat (la cavité hydrophobe de la cyclodextrine).

Les résultats obtenus montrent une augmentation de l'activité quand le substrat est capable de s'inclure dans cette cavité.

Quelques années plus tard, Bender et coll [35], étudient l'hydrolyse de l'acétate de m-terbutylphényle en présence d'acide 1-(carboxyméthyl) benzimidazole et d' $\alpha$ - cyclodextrine.

Ils montrent aussi l'importance de la reconnaissance du substrat par la cyclodextrine dans le processus catalytique.

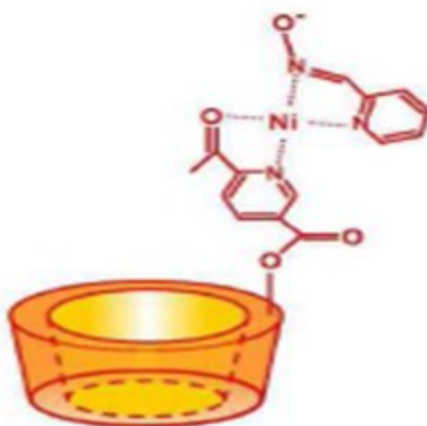


Figure I.7 Cyclodextrine synthétisée par Berslow.

En 2000, Kim et coll. [36] ont utilisé une série de  $\beta$ -cyclodextrines fonctionnalisées par différents polyazamacrocycles. Le complexe au zinc de ces cyclodextrines imite les carboxypeptidases, avec la cavité hydrophobe des cyclodextrines jouant le rôle de site de fixation pour le résidu aromatique de l'acétate de p-nitrophényle et le centre métallique Zn(II) jouant le rôle de site actif. La géométrie du complexe permet au groupe acétate de se placer à proximité d'une molécule d'eau fixée sur le métal.



Figure I.8 Structure formé par une  $\beta$ -cyclodextrine modifiée et l'acétate de p-nitrophényle.

### **I.1.4.2 Analyse**

En chromatographie, les cyclodextrines sont utilisées intensivement dans les séparations en raison de leur capacité à distinguer entre les isomères de position, les groupes fonctionnels, les homologues et les stéréoisomères [37]. Cette propriété en fait des agents parmi les plus utiles pour une large gamme de séparations. Elles sont utilisées en tant que ligands chimiquement collés ou fixés sur la phase stationnaire ou dans la phase mobile [38].

Les séparations chirales sont un des domaines les plus importants de l'application de CDs et leurs dérivés [39].

### **I.1.4.3 Environnement**

Les cyclodextrines peuvent jouer un rôle important dans les sciences environnementales en termes de solubilisation des contaminants organiques et métalliques, de l'enrichissement et du déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol, de l'eau et de l'atmosphère et la formulation des pesticides [40,41].

### **I.1.4.4 Alimentation**

Les cyclodextrines peuvent notamment être utilisées pour l'encapsulation des arômes, ces composés volatils peuvent être encapsulés dans le but de limiter leur dégradation ou les pertes durant les étapes de fabrication et de stockage (protection contre l'oxydation, la lumière, la chaleur) [42]. L'utilisation de complexes d'inclusion cyclodextrines-arômes peut aussi permettre d'utiliser les arômes en moindre quantité. On peut également les utiliser pour enlever ou masquer des composés conférant une odeur ou un goût désagréable [43].

### **I.1.4.5 Cosmétologie**

Les CDs ont été largement utilisés récemment dans l'encapsulation moléculaire des agents cosmétiques actifs. Elles apparaissent aujourd'hui dans de nombreuses formulations de produits cosmétiques, y compris les crèmes, lotions, shampooings, dentifrices, et parfums [44]. Les principaux objectifs et avantages de l'utilisation de CDs dans la formulation des produits cosmétiques peuvent être résumés comme suit [45] :

- Amélioration de la stabilité physique et chimique des molécules hôtes.
- Augmentation ou diminution de l'absorption cutanée de plusieurs composés.
- Augmentation ou diminution des irritations de la peau.
- Réduction ou élimination des odeurs corporelles indésirables.
- Matériaux à libération prolongée pour parfums cosmétiques.
- Création ou augmentation de la stabilisation des émulsions et les suspensions.

### **I.1.4.6 Domaine Pharmaceutique**

Les cyclodextrines sont des molécules intéressantes pour la formulation de médicaments. Les principales applications de ces excipients résident dans leur capacité à solubiliser des substances actives peu solubles en milieu aqueux et à améliorer potentiellement la biodisponibilité de molécules hydrophobes [46]. Elles permettent parfois d'augmenter la stabilité, de diminuer la perception du mauvais goût, voire les effets indésirables de certains principes actifs. De nombreux complexes à base de cyclodextrines ont été étudiés en solution ou à l'état solide pour être délivrés par différentes voies d'administration [47].

### **I.1.5 Toxicité des cyclodextrines**

Toutes les études de toxicité ont démontré que l'administration orale de cyclodextrines est non-toxique. Le caractère hémolytique des cyclodextrines est bien connu mais n'apparaît en fait qu'à forte concentration. Elles provoquent l'hémolyse en complexant et en relarguant le cholestérol des membranes cellulaires. En effet, à la première étape, la CD induit des changements morphologiques dans les érythrocytes suivis de l'hémolyse.

#### **I.1.5.1 Interaction avec les membranes biologiques**

Le modèle des changements morphologiques dans les érythrocytes induite par les CDs peut fournir des informations cruciales en ce qui concerne leur cytotoxicité. Deux types de changements morphologiques sont bien connus: des formations stomatocyte et échinocyte. [48]. Pour mieux comprendre le mécanisme par lequel les CDs induisent les changements morphologiques différentiels, il convient de tenir compte du fait que les CDs interagissent avec les radeaux lipidiques différents, en fonction de la taille de la cavité des CDs [49].

## CHAPITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION

---

Les modifications morphologiques induites par DM- $\alpha$ -CD peuvent être dues à l'extraction des sphingolipides des radeaux lipidiques des membranes érythrocytaires riches en sphingolipides.

Tandis que ceux induits par M- $\beta$ -CD et DM- $\beta$ -CD proviendraient de l'extraction du cholestérol et des protéines à partir des radeaux lipidiques des membranes érythrocytaires.

Cette hypothèse peut être étayée par les conclusions suivantes ; Fauvelle et al [50] ont indiqué que l'interaction de CD avec le lipide constituant des membranes érythrocytaires est un facteur déterminant de l'hémolyse induite par ces oligosaccharides cycliques, et l' $\alpha$ -CD possède la plus forte affinité avec le phosphatidylinositol de la membranaire lipidique.

En outre, nous avons signalé qu'il existe une corrélation positive entre l'activité hémolytique de plusieurs CDs et leur capacité à solubiliser le cholestérol, qui agit en tant que rigidificateur principal dans la bicouche lipidique [51].

### **I.1.5.2 Toxicité rénale**

On peut attribuer aux cyclodextrines un inconvénient le plus critique, à savoir la toxicité rénale irréversible de la  $\beta$ -cyclodextrine suite à la cristallisation des complexes de  $\beta$ -cyclodextrine avec le cholestérol dans les reins [52].

## **I.2 3,3'- diaminodiphenylsulfone (3DADPS)**

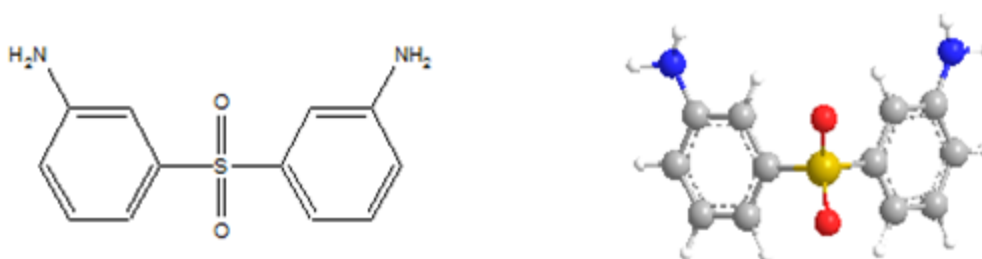
### **I.2.1 Histoire**

La diaminodiphenylsulfone (dapsoné ou sulfone-mère), est synthétisée par E. Fromm et J. Witmann en 1908 [53]. En 1937 Ernest Fourneau en France et G. Buttle au Royaume-Uni découvrent, indépendamment l'un de l'autre, l'action antibactérienne des sulfones [54] et deux ans plus tard, en 1939, Noël Rist démontre qu'elles sont efficaces, in vitro et in vivo, contre la tuberculose [55]. Mais les résultats sont peu satisfaisants sur l'homme.

Les recherches se poursuivent donc, et c'est aux États-Unis, en 1943, que Guy Henry Faget, guidé par la parenté des bacilles de Koch et de Hansen, essaie les sulfones avec succès dans le traitement de la lèpre [56]. Une nouvelle étape est franchie en 1950, quand H. Floch et P. Destombes introduisent la dapsoné à l'Institut Pasteur de Guyane [57]. Depuis lors, les sulfones sont devenus un des piliers du traitement de la lèpre [58].

### **I.2.2 Structure et propriétés**

La 3DADPS (**Figure I.9**) est un durcisseur de résine époxyde, il est utilisé comme un matériau pour l'amide de polysulfone et d'autres polymères et comme une matière première pour la résine résistante à la chaleur. La 3DADPS est un cliché intermédiaire de colorant, produits chimiques pour les couches, industrie d'adhésifs [59].



**Figure I.9** Structure de 3,3'-Diaminodiphenylsulfone (3DADPS)

## CHAPITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION

La diaminodiphenylsulphone (Dapsone) est une blanche inodore blanc crème poudre cristalline (Figure I.10) avec un goût légèrement amer, utilisé en combinaison avec la pyriméthamine dans le traitement du paludisme [60,61]. La dapsone est disponible dans le commerce dans les deux formulations topiques et orales.



**Figure I.10** Etat physique de la 3DADPS

Le tableau I.2 représente quelques paramètres physico-chimiques de la diaminodiphenylsulphone.

**Tableau I.2** Propriétés physico-chimiques de la 3DADPS

<b>Propriétés physico-chimiques</b>	
<b>Formule brute</b>	$C_{12}H_{12}N_2O_2S$
<b>Masse molaire</b>	248 g/mole
<b>Masse volumique</b>	250 à 350 Kg/m <sup>3</sup>
<b>Température de fusion</b>	175.5 °C
<b>Solubilité</b>	380 mg/l eau à 37°C
<b>PKa</b>	2.41
<b>Odeur</b>	Semblable orange
<b>Etat physique</b>	Solide (poudre)
<b>Couleur</b>	Blanche

### **I.2.3 Utilisations de la diaminodiphenylsphone (DADPS)**

La diaminodiphenylsphone) est un agent antibactérien le plus couramment utilisé en combinaison avec la rifampicine et la clofazimine comme polychimiothérapie pour le traitement des infections à *Mycobacterium leprae* (lèpre). Il est également le traitement de deuxième ligne pour la prophylaxie (prévention) contre la pneumonie à *Pneumocystis* provoquée par *Pneumocystis jiroveci* [62].

Dapsone topique est disponible dans une formulation de gel à 5% qui est vendu sous le nom de marque Aczone et est produite par Allergan. Dapsone oral est également disponible, mais est utilisé moins souvent que les autres antibiotiques sulfamides, dont beaucoup ont une plus faible incidence d'effets indésirables [63]. Il est sur la liste de l'Organisation mondiale de la Santé des médicaments essentiels, une liste des médicaments la plus importante nécessaire dans un système de santé de base [64].

#### **I.2.3.1 Réactions de la DADPS**

Des réactions d'hypersensibilité surviennent chez certains patients. Cette réaction peut être plus fréquente chez les patients recevant un traitement multi-drogue [65]. La réaction implique toujours une éruption cutanée et peut également inclure la fièvre, jaunisse, et une éosinophilie [66]. En général, ces symptômes se produisent au cours des six premières semaines de traitement ou pas du tout, et peut être améliorée par corticothérapie [67].

#### **I.2.3.2 Mécanisme d'action**

Comme un agent antibactérien, la dapsone inhibe la synthèse d'acide de dihydrofolate bactérien, par compétition avec le para-aminobenzoate pour le site actif de la dihydroptéroate synthetase [68]. Bien que structurellement distincte de la dapsone, le groupe sulfonamide de médicaments antibactériens fonctionnent également de cette manière.

Lorsqu'il est utilisé pour le traitement de maladies de la peau, dans lequel les bactéries n'ont pas de rôle, le mécanisme ou l'action de la dapsone est pas bien comprise. Dapsone a des effets anti-inflammatoires et immunomodulatoires [69], dont on pense provenir le blocus de la drogue de la myéloperoxydase. Ceci est considéré comme son mécanisme d'action dans le traitement de la dermatite herpétiforme [70].



## CHAPITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION

Dans le cadre de la salve respiratoire que les neutrophiles utilisent pour tuer les bactéries, la myéloperoxydase convertit le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) en acide hypochloreux (HOCl). HOCl est l'oxydant le plus puissant généré par les neutrophiles, et peut endommager les tissus significativement au cours de l'inflammation. L'arrêt de la myéloperoxydase dans une forme intermédiaire inactive, l'inhibition réversible de l'enzyme. Cela empêche l'accumulation de l'acide hypochloreux, et réduit les dommages de tissu pendant l'inflammation [71].

### I.2.4 Synthèse de la 3DADPS

La dapsona a été synthétisée par Fromm et Wittmann en 1908 (Figure I.11). Le 4,4'-dinitrodiphénylsulfure a été oxydé en le sulfone dans une solution de dichromate de potassium, l'acide acétique glacial et l'acide sulfurique. Les groupes nitrés sur le sulfone ont été réduits avec de l'étain et de l'acide chlorhydrique concentré, et la base libre obtenue par traitement avec un alcali [71].

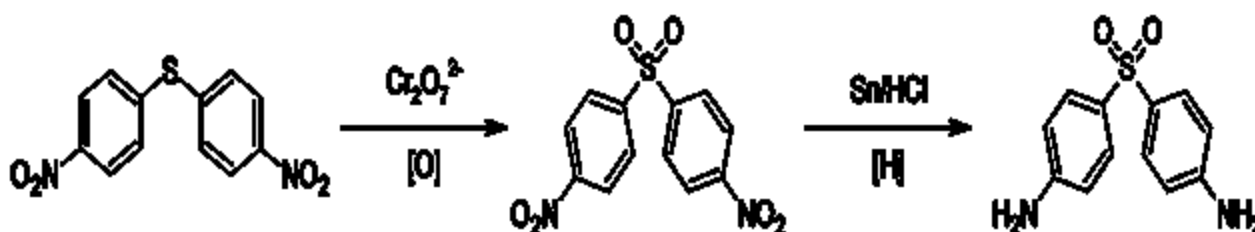


Figure I.11 Schéma réactionnel de synthèse de la 3DADPS

### **I.3 Complexes d'inclusion**

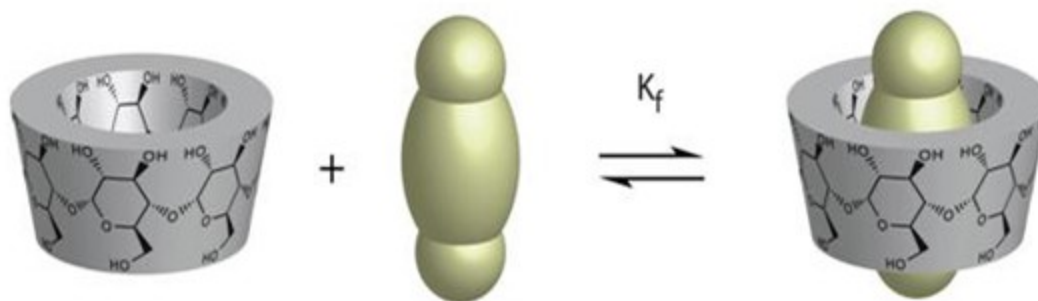
#### **I.3.1. Introduction**

Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat).

La molécule « invitée » est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule « hôte ». Les liens entre la molécule hôte et la molécule invitée sont des interactions faibles, ce qui permet une dissociation aisée et douce. Il existe plusieurs types de molécules hôtes permettant de telles associations : on peut citer les éthers couronnes, les clathrates, les intercalâtes, les zéolithes, les cavitands, les porphyrines, les cryptâtes, les cyclophanes et les cyclodextrines [72]. Ces dernières font l'objet de cet article. Les cyclodextrines (CD) sont des molécules dites « cages » car elles comportent au sein de leur structure, une cavité indéformable et hydrophobe (**Figure I.12**) qui leur permet d'emprisonner ou d'encapsuler d'autres molécules.

Selon la nature de la cyclodextrine et de l'invitée, un complexe d'inclusion possède des propriétés propres comme sa stœchiométrie, sa constante d'association et sa structure spatiale. L'association entre la molécule hôte et l'invitée est un équilibre chimique.

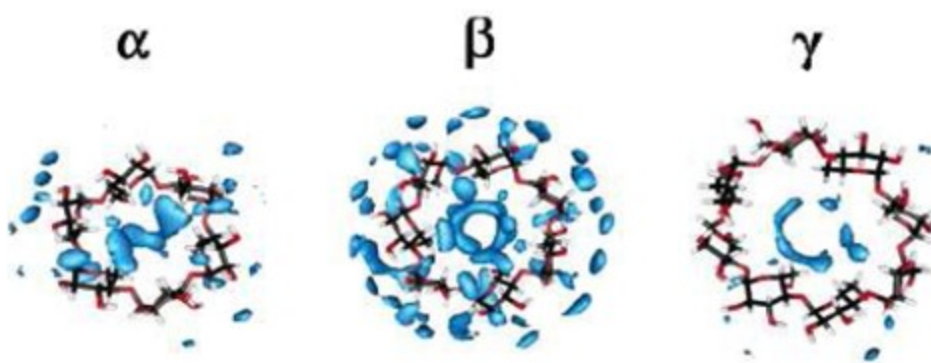
Cette association a lieu entre une ou plusieurs molécules hôtes et invitées. On définit la stœchiométrie d'un complexe d'inclusion par les coefficients stœchiométriques respectifs de la cyclodextrine et de l'invitée en équilibre chimique [72].



**Figure I.12** Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée.

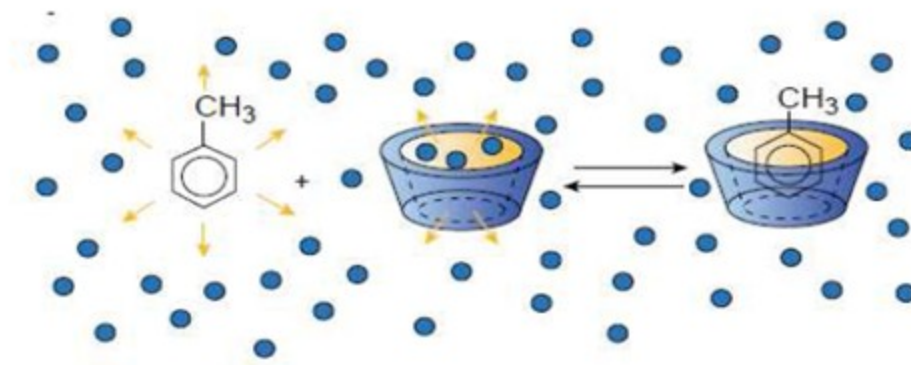
**I.3.2 Principe de formation du complexe d'inclusion**

Le principe d'inclusion d'une invité dans la cavité moléculaire de la cyclodextrine est basé sur le gain énergétique réalisé par le système hôte-invité lors du processus. En effet, en solution aqueuse, la cavité légèrement apolaire de la cyclodextrine est occupée par des molécules d'eau qui engendrent des interactions énergétiques défavorables de type polaire/apolaire [73].



**Figure I.13** Densités de probabilité de présence des molécules d'eau au voisinage des cyclodextrines [74].

Ces molécules d'eau pourront donc être facilement substituées par une "molécule invitée" appropriée, moins polaire que l'eau [75].



**Figure I.14** Exemple de formation du complexe d'inclusion [76].

## CHAPITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION

La complexation n'est pas permanente, l'association et la dissociation du complexe formé entre la cyclodextrine et l'invité sont alors gouvernées par l'équilibre thermodynamique [77] suivant, dans le cas d'une complexation entre une molécule de cyclodextrine et une molécule invitée [78].



$$K_{1/1} = \frac{[\text{CD.I}]}{[\text{CD}][\text{I}]}$$

Où

**CD**, représente la molécule hôte soit la cyclodextrine,

**I**, la molécule invitée

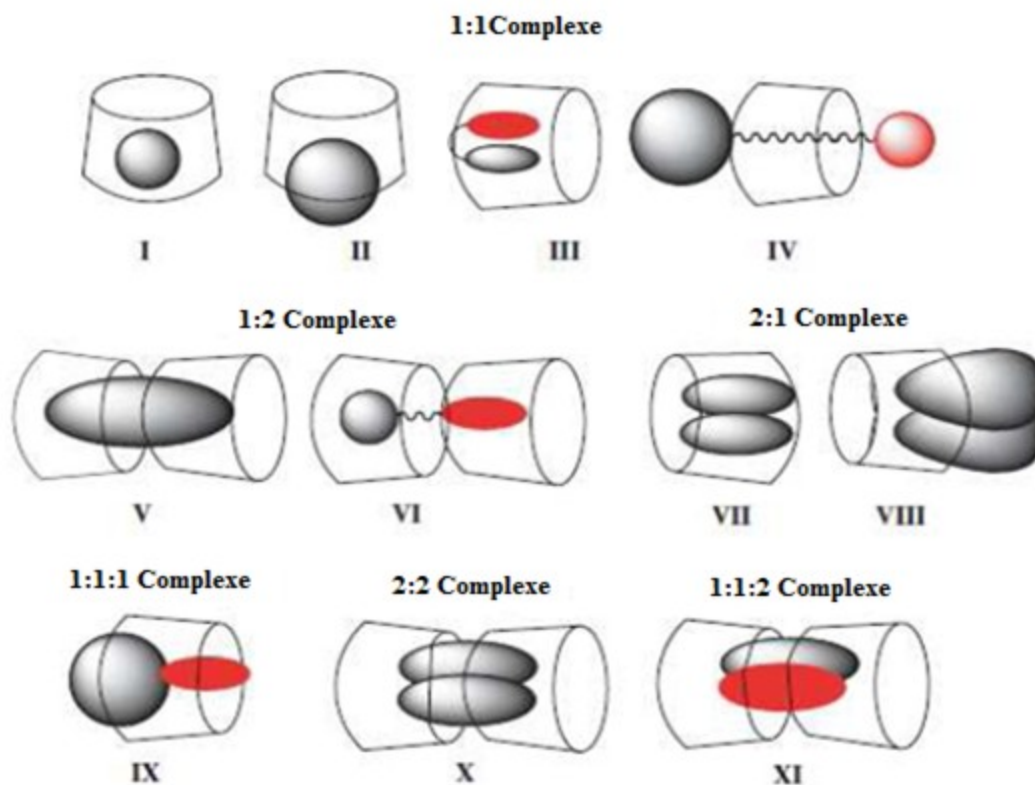
**K<sub>1/1</sub>**, est la constante de stabilité du complexe pour un rapport entre la cyclodextrine et la molécule invitée de 1 pour 1 [79].

Les interactions qui stabilisent le complexe sont principalement les forces hydrophobes. Aucune interaction covalente n'intervient lors de la complexation [80,81]. Ainsi, plusieurs forces intermoléculaires coexistent simultanément afin de favoriser et de préserver la stabilité du complexe. L'importance relative de chacune des forces dépend de la nature de la molécule invitée et du solvant. Les plus importantes de ces forces intermoléculaires assurant la stabilité du système hôte-invité sont les interactions de Van Der Waals [82].

### **I.3.3 Structure et stœchiométrie du complexe d'inclusion**

Les CDs peuvent ainsi inclure partiellement ou en totalité un composé invité, ce qui donne alors lieu à la formation de complexes comportant éventuellement plusieurs molécules de CDs ou de molécules invitées [83]. Pour chaque molécule invitée, la stœchiométrie, la stabilité, et la structure du complexe peuvent dépendre du type de la CD. De plus, un facteur important qui régularise la complémentarité est la taille des cavités de la CD.

La figure I.15 résume nombreux exemples de complexes CD-invité, avec divers arrangements structuraux [84].



**Figure I.15** Représentation schématique des différents types du complexes d'inclusion de cyclodextrine.

Les complexes d'inclusion les plus fréquents sont de type 1:1. C'est-à-dire qu'à une molécule de cyclodextrine correspond une molécule invitée incluse entièrement ou partiellement [85]. Si 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. Dans ce cas, on aboutit à la formation d'un complexe de type 2:1 [86]. Il existe aussi des complexes de type 1:1:1, 1:1:2, 2:2, 3:1, et 3:2.

Il est également possible que ce soit une même molécule de cyclodextrine qui interagisse avec plusieurs molécules pour former des complexes 1:2 ou 1:3.

### **I.3.4 Forces impliquées dans les complexes d'inclusion**

Le phénomène de complexation est la résultante de nombreuses interactions mettant en jeu la molécule hôte, la molécule invitée et le solvant et conduisant à l'état thermodynamique le plus stable. La nature et l'importance relative des différents phénomènes responsables de la formation d'un complexe CD-soluté sont encore mal connues et font toujours l'objet d'une controverse. Les forces motrices les plus discutées sont les suivantes [87] :

1. Interactions électrostatiques (ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle),
2. Interactions de Van Der Waals (dipôle-dipôle induit, dipôle induit-dipôle induit),
3. Interactions hydrophobes,
4. Liaisons hydrogènes (qui sont en fait de nature électrostatique),
5. Soulagement des contraintes de conformation de la CD (tension),
6. Exclusion des molécules d'eau initialement présentes dans la cavité,
7. Interactions de transfert de charges (type d'interaction de Van Der Waals).

Notons qu'il existe une ambiguïté attachée au terme d'interactions de Van Der Waals et les auteurs qui l'emploient ne désignent pas toujours les mêmes phénomènes. Dans le domaine des CDs, les chercheurs désignent généralement par ce terme soit la combinaison des forces d'induction (forces de Debye) et des forces de dispersion (forces de London), soit les forces de dispersion uniquement [88]. Les forces de Keesom sont implicitement incluses dans les interactions électrostatiques.

Pour certains auteurs, le phénomène régissant la complexation serait la substitution des molécules d'eau présentes dans la cavité par la molécule invitée. Ces molécules d'eau se trouvent dans un état énergétique défavorable à cause des interactions polaire-apolaire et leur exclusion s'accompagne d'une diminution de l'enthalpie [89].

Toutefois, d'autres auteurs avancent le fait que ces molécules d'eau doivent avoir un degré de liberté conformationnelle plus grand que celles présentes dans la solution et entretenant des liaisons hydrogènes avec leurs voisines.

Leur exclusion est donc un processus au cours duquel enthalpie et entropie se compensent et elles ne constituent pas un facteur déterminant lors de la complexation [88].

## CHAPITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION

---

De même, la modification des contraintes conformationnelle de la CD ne semble pas être déterminante mais permet par contre de maximiser les différentes interactions entre le soluté et la CD.

Les interactions hydrophobes et de VDW semblent être les plus importantes [88], l'existence d'interactions hydrophobes est vérifiée par plusieurs observations: la complexation du soluté concerne généralement sa partie la plus apolaire et la complexation est corrélée à l'hydrophobie de celui-ci. De plus, elle diminue par ajout de solvant et est accrue par ajout de sels. Les interactions de Van Der Waals sont elles aussi suspectées d'intervenir comme le prouve le fait que l'on peut observer des complexes stables dans des solvants organiques comme l'heptane.

De même, les liaisons hydrogènes et les interactions électrostatiques faisant intervenir les fonctions hydroxyles ou leurs substituants seraient impliquées, en particulier, dans l'orientation relative des deux molécules [87].

Il existe donc plusieurs interactions pouvant s'établir entre la CD et le soluté, celles-ci dépendant de la nature des substituants de la CD et de la nature du soluté complexé. En plus des interactions discutées ci-dessus, la complexation fait intervenir des paramètres stériques, c'est-à-dire les dimensions et la géométrie des deux molécules qui interagissent [89].

La cavité doit être assez grande pour contenir la molécule invitée ou au moins une partie mais pas trop grande pour que cette molécule ne se contente pas de traverser la cavité sans y établir d'interactions. Nous savons que les trois CDs natives ont des cavités de tailles différentes. Cela a pour conséquence que l' $\alpha$ -CD complexe d'avantage les molécules de faibles masses moléculaires ou ayant une chaîne aliphatique, la  $\beta$ -CD complexe les molécules aromatiques ou hétérocycliques tandis que la  $\gamma$ -CD complexe les molécules plus grosses contenant plusieurs cycles comme le pyrène [90].

### **I.3.5 Conséquences de la complexation**

La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée confère à ce complexe des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la CD et de la molécule incluse prises séparément [91]:

1. Modification de la solubilité dans l'eau ;
2. Modification des propriétés spectrales ;
3. Modification de la réactivité chimique due à la molécule;
4. Diminution de la diffusion et de la volatilité (dans le cas de substances volatiles) ;
5. Modification des propriétés chirales ;
6. Modification des propriétés biologiques (par exemple, le caractère hémolytique

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

### **I.3.6 Les applications des complexes d'inclusions**

Les principaux domaines d'application des complexes d'inclusion formés à partir des cyclodextrines profitent essentiellement du caractère biocompatible de la cyclodextrine et des modifications du comportement physico-chimique de l'invité introduites par l'inclusion d'un invité dans la cavité moléculaire. Ainsi on trouve un très grand nombre d'applications dans le domaine pharmaceutique (solubilisation, stabilisation, augmentation de la biodisponibilité de principes actifs) et agroalimentaire (stabilisateurs d'arômes, colorants, d'odeurs). Ces composés sont également très présents en chimie analytique et de catalyse avec des applications en tant que stabilisateurs de substances sensibles à la lumière ou à l'oxygène, catalyseurs chimiques, inducteurs chiraux en synthèse organique asymétrique ou encore en tant que séparateurs énantiomériques en électrophorèse capillaire, en chromatographie en phase gazeuse ou en chromatographie liquide haute performance [92].



**Références bibliographiques**

- [1] S.D.Eastburn, B.Y.Tao, Applications of modified cyclodextrins, *Biotechnol Adv*, 12 (1994) 325.
- [2] J.Szetjli, Synthesis and Chromatographic Evaluation of the new phase heptakis (3-O-pentafluoropropionyl-2,6-di-O-pentyl)- $\beta$ -cyclodextrin *Chem.Rev*, 98 (1998) 1743.
- [3] A.Harada, Cyclodextrin-based molecular machines *Acc.Chem.Res*, 34 (2001) 456.
- [4] (a) Y.Kawaguchi, A.Harada, A Cyclodextrin-Based Molecular Shuttle Containing Energetically Favored and Disfavored Portions in its Dumbbell Component. *Org.Lett*, 2 (2000) 1353.
- [5] W.C.E.Schofield, J.P.S.Badyal, The Association of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Cyclodextrins with Organic Acids, *ACS* 3 (2011) 2051.
- [6] A.Harada, R.Kobayashi, Y.Takashima, A.Hashidzume, H.Yamaguchi, Macroscopic self-assembly through molecular recognition. *Nature.Chem*, 3 (2011) 34.
- [7] (a) H.Schlenk, D.M.Sand, Hydrogen-deuterium exchange in lactams, *J.Am.Chem.Soc*, 83 (1961) 2312; (b) A.Cooper, M.A.Nutley, P.Camilleri, Molecular Recognition Thermodynamics of Steroids by Novel Oligo(aminoethylamino)- $\beta$ -cyclodextrins Bearing Anthryl: Enhanced Molecular Binding Ability by Co-inclusion Complexation, *Anal Chem*, 70 (1998) 5024.
- [8] C.Park, H.Kim, S.Kim, C.Kim, Intracellular release of anticancer agents from a hollow silica nanocontainer with glutathione-responsive cyclodextrin gatekeepers, *J.Am.Chem.Soc*, 131 (2009) 16614.
- [9] M.A.Spies, R.L.Schowen, Opening of DNA double helix at room temperature: Application of  $\alpha$ -cyclodextrin self-aggregates, *J.Am.Chem.Soc*, 124 (2002) 14049.
- [10] (a) A.R.Hedges, Cyclodextrin Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology, *Chem.Rev*, 98 (1998) 2035; (b) Kuekama, F.Hirayama, T.Irie, Cyclodextrins in drug delivery: An updated review, *Chem.Rev*, 98 (1998) 2045.
- [11] A.Villiers, **Cyclodextrins and the emergence of sugammadex**, *Compt.Rendu*, 112 (1891) 536.
- [12] F.Schardinger, W.Klin, Wochsch, Study of the  $\beta$ -Cyclodextrin Imipramine Hydrochloride Inclusion Complex and Determination of its Stability Constant (K) by UV-Visible Spectroscopy 17 (1904) 207.
- [13] (a) H.Pringsheim, A Comprehensive Survey Of Starch Chemistry, Ed. Chemical.Catalogue Co, R. Walton, New York, (1928) 451; (b)H.Pringsheim, Chemistry of the Saccharides, Mc Graw-Hill, New York, (1932) 225.
- [14] K.Freudenberg, W.Rapp, Ber.Dtsch, Physicochemical study of inclusion of drug molecules in cyclodextrins, *Chem.Ges*, 69 (1936) 2041.

## CHAPITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION

---

- [15] K.Freudenberg, G.Blomquist, L.Ewald, K.Soff, Ber.Dtsch. NMR Spectroscopy in Drug Development and Analysis, Chem.Ges, 69 (1936) 1258.
- [16] K.Freudenberg, F.Cramer, Naturforsch, Drug Delivery Strategies for Poorly Water-Soluble Drugs, 3 (1948) 464.
- [17] K.Freudenberg, F.Cramer, H.Plieninger, Cyclodextrins and their inclusion complexes Ger.Patent, 895 (1953) 769.
- [18] D.French, Cyclodextrin nephrosis in the rat, Adv.Carbohydr.Chem, 12 (1957) 189.
- [19] J.Szejtli, Evaluation of the new phase heptakis (3-O-pentafluoropropionyl-2,6-di-O-pentyl)- $\beta$ -cyclodextrin Chem. Rev, 98 (1998) 1750.
- [20] F.Ellouze, N.BenAmar, A.Deratani, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles: As an efficient, green and magnetically reusable catalyst for the one-pot synthesis of 1,8-dioxo-decahydroacridine derivatives under solvent-free conditions, C.R.Chimie, 14 (2011) 969.
- [21] F.Hapiot, A.Ponchel, S.Tilloy, E.Monflier, Cyclodextrins and their Applications in Aqueous-Phase Metal-Catalyzed Reactions C.R.Chimie, 14 (2011) 149.
- [22] F.Kayaci, T.Uyar, Interaction of water-soluble triphenylphosphines with  $\beta$ -cyclodextrin: a quantum chemistry study J. Agric.Food.Chem, 59 (2011) 11772.
- [23] E.Bilensoy, Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedecin (2011) 3.
- [24] M.Paloheimo, D.Haglund, S.Aho, M.Korhola, Recombinant Microbes for Industrial and Agricultural Applications, Appl.Microbiol.Biotechnol, 36 (1992) 584.
- [25] H.Leemhuis, R.M.Kelly, L.Dijkhuizen,  $\beta$ -Cyclodextrins modified by alkyl and poly(ethylene oxide) chains Appl.Microbiol.Biotechnol, 85 (2010) 823.
- [26] G.Crini, M.Morcellet, N.Morin, Quelques applications des complexes d'inclusion cyclodextrine/substrat, L'actualité chimique, 247 (2001) 18.
- [27] T.E.Beesley, R.P.W.Scott, C.Simpson, E.D.Katz, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons Ltd, (1998) 120.
- [28] I.Gomez-Orellana, D.Hallen, The thermodynamics of the binding of benzene to  $\beta$ -cyclodextrin in aqueous solution Thermochim. Acta. 221 (1993) 183.
- [29] C.Danel, N.Azaroual, C.Foulon, J-F.Goossens, G.Vermeersch, J-P.Bonte, C.Vaccher, NMR studies of chiral recognition mechanisms: interaction of enantiomers of N-imidazole derivatives with cyclodextrin hosts. Correlation with the CD-EKC studies, Tetrahedron: Asymmetry, 17 (2006) 975.

## CHAPITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION

---

[30] E.M.Martin Del Valle, Cyclodextrins and their uses, *Process Biochemistry*, 39 (2004) 1033.

[31] (a) R.Challa, A.Ahuja, J.Ali, R.K.Khar, AAPS, Complexation of Both Enantiomers of 2-Phenylpropionic Acid with Cyclodextrin *Pharm.Sci. Tech*, 6 (2005) 329.

[32] (a) W.Chen, X.Liu, P.Dai, Y.Chen, Z.Jiang, Polypseudorotaxane Hydrogels Based on F127 Block-Selected Inclusion Complexation with  $\alpha$ -Cyclodextrin *Advanced.Materials.Research*, 484 (2012) 1898; (b) W.Chen, P.Dai, Y.Chen, D.Chen, Z.Jiang, Research on the Inclusion Complex of Astaxanthin *Advanced Materials Research*, 471 (2012) 2777.

[33] (a) E.A.Karakhanov, A.L.Maximov, Molecular Imprinting Technique for the Design of Cyclodextrin Based Materials and Their Application in Catalysis, *Current.Org.Chem*, 14 (2010) 1284.

[34] R.Breslow, L.E.Overman, Molecular Encapsulation: Organic Reactions in Constrained Systems, *J.Am.Chem.Soc.* 92 (1970) 1075.

[35] M.Komiyama, E.J.Breaux, M.L.Bender, Ruthenium Porphyrin- $\beta$ -Cyclodextrin Complexes as Supramolecular Enzyme Models for Regioselective Cleavage of Carotenoids, *Bioorg.Chem.* 6 (1977) 127.

[36] D.H.Kim, S.S.Lee, An effective metallohydrolase model with a supramolecular environment: structures, properties, and activities. *Bioorg.Med.Chem*, 8 (2000) 647.

[37] S.H.Hun, Separation Methods in Drug Synthesis and Purification, *Biomed.Chromatography*, 11 (1997) 259.

[38] E.T.Beasley, P.W. Raymond, P.Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, (1998) 253.

[39] X.Lu, Y.Chen, Chiral separation of amino acids derivatized with fluoresceine-5isothiocyanate by capillary electrophoresis and laser-induced fluorescence detection using mixed selectors of beta-cyclodextrin and sodium taurocholate, *J.Chromatography A*, 955 (2002) 133.

[40] C.Vu, J.Fan, Cyclodextrin and their uses, *INTER. J. of Adv Research* 24 (1998) 67.

[41] M.Kamiya, K.Kameyama, S.Ishiwata, Effects of cyclodextrins on photodegradation of organophosphorus pesticides in humic water, *Chemosphere*, 42 (2001) 251.

[42] J.Szejtli, Past, present and future of cyclodextrin research, *Pure.Appl.Chem* 76 (2004) 1825.

[43] G.Astray, C.Gonzalez-Barreiro, J.C.Mejuto, R.Simal-Gandara, Handbook of Behavior, Food and Nutrition, *J.Food Hydrocolloids*, 23 (2009) 1631.

## CHAPITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION

---

[44] H.J.Buschmann, E.Schollmeyer, Cyclodextrins: Emerging Applications, *Int.J. Cosmet.Sci*, 53 (2002) 185.

[45] (a) D.Duchêne, D.Wouessidjewe, Dermal use of cyclodextrins and derivatives. In: Duchêne, M., Ed., *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives*. Editions de Santé, Paris, (1991) 449; (b) D.Duchêne, D.Wouessidjewe, M.C.Poelman, Cyclodextrins in cosmetics. In: *Novel Cosmetic Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York, (1991) 275.

[46] T.Loftsson, H.Fridriksdottir, T.K.Gudmundsdottir, Binary and ternary complexes of arteether  $\beta$ -CD, characterization, molecular modeling and in vivo studies, *Int.J.Pharm*, 127 (1996) 293.

[47] T.Loftsson, D.Hreinsdottir, M.Masson, Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs, *Int.J.Pharm*, 302 (2005) 18.

[48] K.Motoyama, H.Toyodome, R.Onodera, T.Irie, F.Hirayama, K.Uekama, H.Arima, Involvement of lipid rafts of rabbit red blood cells in morphological changes induced by methylated  $\beta$ -cyclodextrins, *Biol.Pharm.Bull*, 32 (2009) 700.

[49] S.Ohkubo, N.Nakahata, *Yakugaku Zasshi*, Behavioral and biochemical abnormalities in rats, PubMed PMID: 17662304, *Archana* 127 (2007) 27.

[50] F.Fauvelle, J.C.Debouzy, S.Crouzy, M.Goschl, Y.Chapron, Cyclodextrins enhance recombinant phosphatidylinositol phosphate kinase activity, *J.Pharm.Sci*, 86 (1997) 935.

[51] T.Irie, K.Uekama, Pharmaceutical applications of cyclodextrins : Toxicological issues and safety evaluation, *J.Pharm.Sci*, 86 (1997) 147.

[52] H.W.Frijlink, A.C.Eissens, N.R.Hefting, K.Poelstra, C.F.Lerk, D.K.Meijer, The pharmacokinetics of  $\beta$ -Cyclodextrin and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in the rat, *Pharm.Res*, 8 (1991) 9.

[53] E. Fromm and J. Wittmann, *New Strategies in Chemical Synthesis and Catalysis*, *Berichte Deutsch Chem. Ges.* 41 (1908) 2266.

[54] Ernest Fourneau, Thérèse et Jacques Tréfouël, Federico Nitti, Daniel Bovet : Action antistreptococcique des dérivés sulfurés organiques 204 (1937) 1763.

[55] N. Rist, F. Bloch et al. : Action du p.aminophénylsulfamide et de la p.diaminodiphénylsulfone sur les cultures des bacilles tuberculeux des mammifères et des oiseaux. *C. R. Soc. Biol.* (1939).

[56] G. H. Faget, R. C. Pogge, F. A. Johansen et al. : The Promin Treatment of Leprosy : A Progress Report. *Pub. Health Rep* (1943) 45.

[57] H. Floch, P. Destombes, *Bull. Soc. Pathol*, Activity of a monosubstituted sulfone: succinyl-diaminodiphenyl-sulfone in leprosy, *Exot. Filiales*, 44 (1951) 151-156.

## CHAPITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION

[58] E. Bergogne-Bérézin, P. Dellamonica : Histoire des antibiotiques dans Antibiothérapie en pratique clinique. 2ème édition, Masson (1999) 3.

[59] M. Vijayan Enoch, R. Rajamohan, M. Swaminathan: Fluorimetric and prototropic studies on the inclusion complexation of 3, 3-diaminodiphenylsulphone with  $\beta$ -cyclodextrin and its unusual behavior. *Spectrochimica Acta Part A* 77 (2010) 473–477.

[60] Pocket Medicine: The Massachusetts General Hospital Handbook of Internal Medicine. 3rd Edition (2007)135-136.

[61] Croft, A. M. : Malaria: prevention in travellers. *Clinical evidence* (2007) 903.

[62] Alkadi. H, Antimalarial drug toxicity. A review of *Chemotherapy* 53 (2007) 385–391.

[63] Zhu, et al: Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *Journal of the American Academy of Dermatology* 45 (2001) 420–34.

[64] WHO Model List of Essential Medicines, World Health Organization (2014).

[65] Richardus JH, Smith TC. : Increased incidence in leprosy of hypersensitivity reactions to dapsone after introduction of multidrug therapy. *Lepr Rev* 60 (1989) 267–73.

[66] Joseph MS. : Hypersensitivity reaction to dapsone. *Lepr Rev* 56 (1985) 315–20.

[67] Rossi S.: *Australian Medicines Handbook*. Adelaide. ISBN 0-9757919-2-3. Ed. (2006).

[68] Bozeman P, Learn D, Thomas E. : Inhibition of the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase by dapsone. *Biochem Pharmacol* 44 (1992) 553-563.

[69] Begon E, Chosidow O, Wolkenstein P. : Disulone. *Ann Dermatol Venereol* (in French) 131 (2004) 73.

[70] Utrecht JP. : Myeloperoxidase as a generator of drug free radicals. *Biochem. Soc. Symp.* 61(1995) 163–70.

[71] Bozeman P, Learn D, Thomas E. : Assay of the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase. *J Immunol Methods* 126 (1990) 125-133.

[72] Tabushi I., Yamamura K., Fujita K., Kawakubo H.: Specific inclusion catalysis by beta.-cyclodextrin in the one-step preparation of vitamin K1 or K2 analogs. *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1019-1026.

[73] S.Muñoz-Botella, B.del Castillo, M.A.Martyn, *Nanomedicine for drug delivery and therapeutics*, *Ars.Pharm*, 36 (1995) 187.

## CHAPITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION

---

[74] K.J.Naidoo, J.Chen, J.L.M.Jansson, G.Wildmalm, A.Maliak, Molecular properties related to the anomalous solubility of  $\beta$ -cyclodextrin, *J.Phys.Chem B*, 108 (2004) 4236.

[75] R.Yang, J-B.Chen, X-Y.Dai, R.Huang, C-F.Xiao, Z-Y.Gao, B.Yang, L-J.Yang, S-J.Yan, H-B.Zhang, C.Qing, J.Lin, Synthesis and cytotoxic activities of novel hybrid compounds of imidazole scaffold-based 2-substituted benzofurans, *Carb.Polymers*, 89 (2012) 89.

[76] E.Bilensoyl, *Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedecin*, John Wiley & Sons, (2011) 25.

[77] G.Schmid, *Molecular Biotechnology for Plant Food Production*, Trends Biotechnol, 7 (1989) 244.

[78] H.Connors, The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution, *Chem Rev*, 97 (1997) 1325.

[79] H.Connors, Population characteristics of cyclodextrin complex stabilities in aqueous solution, *J.Pharm.Sci*, 84 (1995) 843.

[80] E.Schneiderman, A.M.Stalcup, *Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications*, *J.Chromatogr B*, 745 (2000) 83.

[81] K.Surendra, N.S.Krishnaveni, R.Sridhar, K. Rama Rao, Synthesis of  $\beta$ -Hydroxysulfides from Alkenes under Supramolecular Catalysis in the Presence of  $\beta$ -Cyclodextrin in Water, *J.Org.Chem*, 71 (2006) 5819.

[82] L.Liu, Q-X.Guo, On the ease of predicting the thermodynamic properties of beta-cyclodextrin inclusion complexes, *J.Chem.Inf.Comput.Sci*, 39 (1999) 133.

[83] W.An, H.Zhang, L.Sun, A.Hao, J.Hao, F.Xin, *Supramolecular Cyclodextrins Amphiphiles*, *Carbohydrate Research*, 345 (2010) 914.

[84] A.Douhal, *Chemical, physical and biological aspects of confined systems, Cyclodextrine Materials, Photochemistry Photophysics and photobiology*, Elsevier, (2006) 5.

[85] M.Kodaka, *Cyclodextrin Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology*, *J.Phys.Chem.A*, 102 (1998) 8101.

[86] M.Kikuchi, Y.Uemura, F.Hirayama, M.Otagiri, K.Uekama, *The Practice of Medicinal Chemistry*, *J.Incl.Phenom*, 2 (1984) 623.

[87] Liu. L, Guo Q.X: The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrin. *J. Incl. Phenom.* 42 (2002) 1-14.

[88] Connors KA.: The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution. *Chem. Rev.* 97 (1997) 1325-1357.

## CHAPITRE I : MOLECULE HOTE, INVITEE ET COMPLEXE D'INCLUSION

---

[89] Szejtli J.: Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. Chem. Rev. 98 (1998) 1743-1753.

[90] Martin Del Valle E.M.: Cyclodextrins and their uses: a review. Proc. Biochem. 39 (2004) 1033-1046.

[91] D. Kois, U.H. Brinker, Metal Catalyzed Reductive C-C Bond Formation, J. Am. Chem. Soc. 45 (1998) 4314-4319.

[92] G. Crini, M. Morcellet, N. Morin : Quelques applications des complexes d'inclusion cyclodextrine/substrat. A review, l'actualité chimique. 11 (2001) 18-25.

## **CHAPITRE II : LES METHODES QUANTIQUES**



### II.1 Introduction

Les travaux effectués au début du vingtième siècle par Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger, et Heisenberg ont abouti à l'élaboration de la mécanique quantique.

L'application des principes de cette mécanique aux systèmes chimiques (molécules) a donné naissance à une nouvelle discipline, appelée aujourd'hui, chimie quantique. La chimie quantique décrit la structure moléculaire comme une série de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons. Elle s'appuie sur la résolution de l'équation de Schrödinger décrivant les interactions électroniques à l'intérieur d'une structure moléculaire.

L'équation de Schrödinger contient l'essence de toute la chimie. Pour citer Dirac : **Les lois physiques fondamentales nécessaires pour la théorie mathématique d'une grande partie de la physique et de la totalité de la chimie sont complètement connues ainsi [1].**

L'un des principaux avantages de la mécanique quantique, par rapport aux autres techniques de modélisation moléculaire, est qu'elle ne fait appel qu'à un nombre minimal d'approximations et considère de manière explicite les électrons de la molécule étudiée. Cela permet le calcul ab-initio (c'est-à-dire à partir des fondements de la mécanique quantique) de propriétés importantes telles que les charges atomiques, la topologie et l'énergie des orbitales frontières, les populations de recouvrement interatomiques ou encore le potentiel électrostatique moléculaire.

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde  $\Psi$ . Celle-ci n'a pas de signification physique en tant que telle, mais son carré caractérise la probabilité de trouver un électron dans un volume donné.

## II.2 Méthodes de chimie quantiques

### II.2.1 L'équation de Schrödinger

#### II.2.1.1 Formulation générale

Toute l'information que l'on peut obtenir sur un système constitué d'un ensemble de particules est contenue dans la fonction d'onde  $\Psi$  du système. La fonction d'onde d'un système composé de N atomes et 2n électrons est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps suivante [2] :

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

Où  $E$  est l'énergie du système et  $\mathbf{H}$  est l'opérateur correspondant : l'hamiltonien du système.  $\Psi$  est la fonction d'onde du système, fonction des coordonnées des noyaux, des électrons et contient toute l'information du système,  $E$  est l'énergie totale. Les valeurs propres de  $\mathbf{H}$  sont les valeurs observables de cette énergie et les fonctions d'onde correspondantes sont les fonctions propres associées.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont la géométrie moléculaire, et donc les stabilités relatives, les spectres de vibrations, les moments dipolaires et quadripolaires, les spectres électroniques et aussi des fonctions descriptives de la réactivité, telles que les charges atomiques et les fonctions de Fukui. Toutefois, la précision avec laquelle on peut espérer calculer ces quantités est très variable en fonction de la nature de ces propriétés. Cette équation ne peut en effet pas être résolue de manière exacte pour les systèmes moléculaires, et l'on doit donc effectuer un certain nombre d'approximations.

Pour un système traité comme étant composé de charges ponctuelles (2n électrons et N noyaux), sans traitement relativiste, l'hamiltonien pour un système à couches fermées est donné par :

$$\mathbf{H} = - \sum_{K=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2m_e} \cdot \nabla_K^2 - \sum_{K=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A}{r_{KA}} + \sum_{K=1}^{2n} \sum_{I>K}^{2n} \frac{e^2}{r_{KI} \cdot 4\pi\epsilon_0} - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2 \cdot M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}} \quad (\text{II. 2})$$

L'hamiltonien  $\mathbf{H}$  donné par l'équation II.1 est la somme de cinq opérateurs qui sont résumées dans le **tableau II.1**.

**Tableau II.1** Types des énergies pour chaque opérateur de l'hamiltonien H

Approximation	Energie correspondante
$-\sum_{k=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2m_e} \cdot \nabla_k^2$	Energie cinétique des électrons
$-\sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A}{r_{kA}}$	Energie potentielle des électrons dans les noyaux
$+\sum_{k=1}^{2n} \sum_{l>k}^{2n} \frac{e^2}{r_{kl}} \cdot 4\pi\epsilon_0$	Energie de répulsion électrostatique entre les électrons
$-\sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2 \cdot M_A} \nabla_A^2$	Energie cinétique des noyaux
$+\sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}}$	Energie de répulsion électrostatique entre les noyaux

$\hbar^2$  est la constante de Planck  $h$  divisée par  $2\pi$ ,  $m_e$  est la masse de l'électron,  $e$  est la charge de l'électron,  $M_A$  est la masse du noyau A,  $r_{kA}$  est la distance entre l'électron  $k$  et le noyau A,  $R_{AB}$  est la distance entre les noyaux de l'atome A et de l'atome B dont les charges nucléaires sont respectivement  $Z_A$  et  $Z_B$ .  $\nabla_k^2$  est le laplacien du  $k^{\text{ième}}$  électron défini de la manière suivante :

$$\nabla_k^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_k^2} \quad (\text{II.3})$$

Cet hamiltonien ne prend pas en considération les interactions entre les électrons et des champs extérieurs au système ou entre les électrons et les spins nucléaires (par exemple RMN) ; elle est indépendante du temps.

On constate que l'équation de Schrödinger, basée sur cet hamiltonien, est difficilement applicable à des molécules polyatomiques ; on doit donc introduire des approximations telles que l'approximation de Born-Oppenheimer et l'approximation orbitale pour la résoudre.

On utilisera par la suite les notations en unité atomiques. Dans ce système d'unités  $m_e = 1$  ;  $\hbar = 1$ ,  $e = 1$  et  $4\pi\epsilon_0 = 1$ .

On assumera d'autre part que le système étudié est à couches fermées. Grâce à l'utilisation des unités atomiques, l'hamiltonien se simplifie sous la forme :

$$H = - \sum_{K=1}^{2n} \frac{1}{2} \nabla_k^2 - \sum_{K=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{KA}} + \sum_{K=1}^{2n} \sum_{I>K}^{2n} \frac{1}{r_{KI}} - \sum_{A=1}^N \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (\text{II. 4})$$

### II.2.1.2 L'approximation de Born-Oppenheimer

En 1927, Born et Oppenheimer [3] ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (II.1) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde  $\Psi$ . Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux [4].

En d'autres termes, pour une conformation  $\mathbf{R}$  donnée des noyaux, seule la contribution électronique  $\varepsilon(\mathbf{R})$  à l'énergie totale  $\mathbf{E}$  est nécessaire pour connaître les propriétés du système.

Cela revient donc à résoudre deux équations du type Schrödinger, l'une pour la partie nucléaire et l'autre pour la partie électronique.

La fonction d'onde du système, solution de l'équation de Schrödinger dans l'approximation de Born et Oppenheimer, peut donc s'écrire sous la forme d'un produit de deux fonctions :

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \Psi_{\mathbf{R}}(\mathbf{r}) \cdot \Phi(\mathbf{R}) \quad (\text{II. 5})$$

Où  $\Phi(\mathbf{R})$  est la fonction d'onde nucléaire,  $\Psi_{\mathbf{R}}(\mathbf{r})$  est la fonction d'onde électronique correspondant à un jeu de positions  $\mathbf{R}$  des noyaux figés,  $\mathbf{r}$  et  $\mathbf{R}$  étant respectivement les positions des électrons et des noyaux.

En écrivant l'hamiltonien  $\mathbf{H}$  sous la forme :

$$\mathbf{H} = -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{M_A} \nabla_{\mathbf{R}_A}^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} - \frac{1}{2} \sum_{K=1}^{2n} \nabla_{\mathbf{K}}^2 + V(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (\text{II.6})$$

Où  $V(\mathbf{r}, \mathbf{R})$  est un potentiel dépendant de la position des électrons et des noyaux, on fait apparaître un opérateur électronique  $\mathbf{H}_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})$  de la forme :

$$\mathbf{H}_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = -\frac{1}{2} \sum_{K=1}^{2n} \nabla_{\mathbf{K}}^2 + V(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (\text{II.7})$$

On peut montrer, moyennant certaines approximations, que si l'on remplace l'expression (II.5) dans l'équation de Schrödinger, on obtient :

$$\mathbf{H}_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \varepsilon(\mathbf{R}) \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (\text{II.8})$$

La fonction d'onde  $\Psi_e(\mathbf{r})$  est une fonction propre de l'opérateur électronique  $\mathbf{H}_e$  avec la valeur propre  $\varepsilon(\mathbf{R})$ , pour des positions  $\mathbf{R}$  des noyaux figées. En résolvant l'équation (II.8) pour plusieurs positions successives des noyaux, on obtient alors une fonction de  $\mathbf{R}$  :

$$U(\mathbf{R}) = \varepsilon(\mathbf{R}) + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (\text{II.9})$$

Qui représente l'énergie Born-Oppenheimer du système en fonction des positions  $\mathbf{R}$  des noyaux immobiles.

Born et Oppenheimer [5-6] ont aussi montré que le mouvement des atomes est régi par une équation de type Schrödinger où le potentiel dépend de l'énergie électronique évaluée par l'équation (II.8) :

$$\left[ -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{M_A} \nabla_{\mathbf{R}_A}^2 + U(\mathbf{R}) \right] \Phi(\mathbf{R}) = E_N \Phi(\mathbf{R}) \quad (\text{II.10})$$

$U(\mathbf{R})$  joue donc le rôle d'une énergie potentielle pour le mouvement des noyaux, l'ensemble des conformations  $\mathbf{R}$  des atomes permet alors de construire une surface d'énergie potentielle appelée « surface de Born-Oppenheimer (BO) ». Il s'agira d'une fonction à  $3N-6$  variables ( $3N-5$  pour les molécules linéaires) dont les minima correspondent aux géométries stables de la molécule. Au minimum de plus basse énergie correspond la géométrie à l'équilibre de la molécule. La détermination d' $U(\mathbf{R})$  et de ses dérivées première et seconde permet de localiser des points stationnaires sur la surface de BO et, par conséquent, d'élaborer des chemins réactionnels.

Elle donne aussi accès aux constantes de force des molécules et donc aux fréquences de vibrations, de même que peuvent être calculées des propriétés telles que le moment dipolaire, la polarisabilité, etc.

Pour la résolution de la partie électronique, en considérant que le comportement des électrons n'est pratiquement pas modifié par les faibles déplacements des noyaux que l'on suppose comme étant figés dans leur position instantanée, l'hamiltonien dans l'approximation de Born-Oppenheimer se limite aux composantes électroniques seules :

$$\mathbf{H}_e = - \sum_{K=1}^{2n} \frac{1}{2} \nabla_K^2 - \sum_{K=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{KA}} + \sum_{k=1}^{2n} \sum_{l>k}^{2n} \frac{1}{r_{kl}} \quad (\text{II.11})$$

On remarque cependant que le dernier terme  $\sum_{k=1}^{2n} \sum_{l>k}^{2n} \frac{1}{r_{kl}}$  est un opérateur bioélectronique alors que les deux premiers sont monoélectroniques, ce qui pose une difficulté ultérieure pour le traitement de la fonction  $\Psi_e$ .

### II.2.1.3 L'approximation orbitale

La fonction d'onde électronique  $\Psi_e$  (que nous désignerons dorénavant uniquement par la lettre  $\Psi$ ) est une fonction des coordonnées de tous les électrons du système. Si  $2n$  est le nombre d'électrons ( $2n$  est choisi ici par commodité),  $\Psi$  est une fonction à  $(2n) \times 3$  variables que l'on note communément  $\Psi(1, 2, \dots, 2n)$ .

L'approximation orbitale, introduite par Hartree en 1928 [7], consiste à découpler les  $2n$  électrons en développant la fonction  $\Psi(1,2,\dots,2n)$  en un produit de  $2n$  fonctions monoélectroniques, de sorte que :

$$\Psi(1,2,\dots,2n) = \prod_{i=1}^{2n} \Phi_i(i) \quad (\text{II.12})$$

Où l'indice  $i$  désigne l'orbitale  $i$

Cette situation correspond physiquement à un modèle de particules indépendantes dans lequel chaque électron se déplace dans un champ moyen créé par les noyaux et la densité électronique moyenne des autres électrons. Cela signifie que chaque électron ressent les autres en moyenne, ce qui constitue naturellement une approximation. La fonction d'onde n'a cependant pas de terme décrivant le spin car celui-ci est absent de l'hamiltonien électronique.

Pour décrire complètement la distribution des électrons, la coordonnée de spin  $s$  doit donc être introduite, et celle-ci prendra les valeurs  $+1/2$  ou  $-1/2$ . Le spin est une propriété intrinsèque de l'électron, de nature purement quantique, et n'a donc pas d'équivalent en mécanique classique. La fonction d'onde de spin pour le spin aligné le long de l'axe (+)  $z$  sera  $\alpha(s)$  et celle pour le spin aligné le long de (-)  $z$  sera  $\beta(s)$ .

La fonction d'onde électronique est donc composée d'une partie spatiale, l'orbitale, et d'une partie de spin. La fonction est ce que l'on appelle une spin-orbitale et on l'écrit :

$$\phi(\mathbf{r},s) = \chi(\mathbf{r})\eta(s) \quad (\text{II.13})$$

Où  $\mathbf{r}$  et  $s$  sont les coordonnées d'espace et de spin, respectivement.

Pour un système à  $2n$  électrons la fonction d'onde polyélectronique  $\Psi$  la plus simple s'écrit donc sous la forme d'un produit de spin-orbitales supposées normalisées :

$$\Psi = \phi_1(1) \cdot \phi_2(2) \cdot \phi_3(3) \cdot \dots \cdot \phi_{2n}(2n) \quad (\text{II.14})$$

La fonction d'onde représentée par l'équation ci-dessus n'est cependant pas encore complète, car elle ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons, ni le principe d'exclusion de Pauli [8].

Celui-ci a montré que pour les fermions (particules à spin  $\frac{1}{2}$ ), un spin-orbitale doit être antisymétrique par rapport à la permutation impaire des coordonnées d'espace et de spin. En permutant deux électrons il vient, par exemple :

$$\Psi(1, 2, \dots, K, \dots, 2n) = -\Psi(1, K, \dots, 2, \dots, 2n) \quad (\text{II.15})$$

Une telle fonction obéit au principe d'exclusion de Pauli qui impose à deux électrons de ne pas pouvoir occuper la même spin-orbitale, ainsi qu'à l'indiscernabilité des électrons.

Or, dans la formulation de Hartree de la fonction d'onde, cela n'est pas le cas, car l'électron  $i$  occupe précisément la spin-orbitale  $i$ .

Hartree et Fock ont généralisé ce concept en montrant que le principe d'exclusion de Pauli est respecté si l'on écrit la fonction d'onde sous la forme d'un déterminant construit à partir de  $n$  spin-orbitales [9] ; on obtient alors ce qui est connu sous le nom de « déterminant de Slater ».

Le problème consiste dès lors à rechercher les meilleures spin-orbitales conférant l'énergie la plus basse possible au système, conformément au principe variationnel ; ce but est atteint en utilisant la méthode auto-cohérente de Hartree-Fock.

### II.2.2 Méthodes de champ auto-cohérent (Self consistent Field, SCF)

Ces méthodes prennent en compte les électrons  $\sigma$  et reposent sur des calculs plus élaborés que ceux de la méthode de Huckel. On distingue deux variantes, suivant la manière dont les termes d'énergie électronique sont calculés [10] :

#### II.2.2.1 Méthodes *ab initio*

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



Les méthodes ab-initio se divisent en deux sous familles : les méthodes Hartree –Fock (HF) [11,12], et les méthodes post Hartree-Fock, (post HF) [13]. La plus simple utilisée pour le calcul de structures électroniques est la méthode Hartree-Fock (HF).

La principale différence entre ces deux méthodes est que les interactions électroniques sont négligées dans les méthodes HF et réintroduites dans les méthodes post HF. Ces méthodes ne peuvent être appliquées qu'à des systèmes de quelques dizaines d'atomes pour les méthodes HF et d'une dizaine d'atomes seulement pour les méthodes post HF [14].

### **II.2.2.1.1 La méthode Hartree-Fock (HF)**

Malgré l'approximation de Born Oppenheimer, une solution exacte de l'équation de Schrödinger n'est pas possible pour des systèmes contenant deux (02) électrons ou plus.

D'autres approximations sont nécessaires. La théorie de Hartree-Fock (HF) est basée sur le principe variationnel qui postule que si  $E_1$  est l'énergie de l'état fondamental d'un système, la valeur moyenne de l'énergie est supérieure ou égale à  $E_1$  pour toutes les fonctions d'ondes possibles de ce système. Une solution approximative de l'équation de Schrödinger est alors obtenue en cherchant la fonction d'onde qui minimise la valeur moyenne de l'énergie.

Dans le cadre de la théorie de Hartree-Fock, on fait appel à une approximation spécifique aux systèmes multiélectroniques : l'approximation du champ auto-cohérent (SCF) [15].

Cette approximation consiste à considérer que chaque électron se déplace dans le champ moyen des autres. En conséquence, la fonction d'onde peut être écrite telle que le produit de fonctions monoélectroniques appelées orbitales moléculaires (OM).

### **II.2.2.1.2 Méthodes post-Hartree-Fock**

Les méthodes post-HF tentent de corriger ces problèmes en introduisant des fonctions d'onde basées sur la fonction d'onde HF mais en tenant compte de configurations électroniques autres que celles de l'état fondamental (dites « configurations excitées »).

Or ces méthodes sont très coûteuses en temps de calcul et deviennent vite impraticables pour de grosses molécules ayant un intérêt chimique, ne pouvant traiter que des systèmes contenant une centaine d'atomes. Une alternative très efficace à ces méthodes consiste à utiliser des méthodes DFT qui permettent de tenir compte d'une partie des effets de corrélation électronique et avec un coût de calcul moins élevé que celui des méthodes post-HF [16].

### II.2.2.2 Les méthodes semi-empiriques

Le nombre des intégrales bioélectroniques, ainsi que la relative difficulté de leur calcul, font des méthodes ab-initio une grosse machine numérique dont l'usage est réservé, encore de nos jours, au traitement de systèmes de petite taille pouvant servir de systèmes de référence. Dans sa pratique plus quotidienne, le chimiste a souvent besoin de résultats moins précis, permettant cependant des comparaisons à l'intérieur de familles de composés.

L'objectif est d'en tirer des conclusions qualitatives d'une certaine généralité. C'est cette motivation qui a suscité la mise au point de méthodes de calcul intermédiaires entre les méthodes ab-initio et celles qui s'inspirent de la méthode de Huckel.

La plus populaire de ces méthodes est sans conteste la méthode CNDO/2 qui constitue un modèle de libertés intelligemment prises vis-à-vis de la théorie et qui apparaît comme le prototype des méthodes semi-empiriques [17].

Les méthodes semi empiriques sont généralement utilisées pour traiter de grosses molécules, afin d'obtenir une première description de ses propriétés moléculaires (structure, réactivité). On distingue plusieurs variantes :

**CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap)** 1ère 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. Méthode considérablement exempte des défauts de la CNDO. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.

**MINDO/3 (Modified INDO)** 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-Powell). 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. Méthode 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 (Austin Model 1)** Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO. Ce modèle était la prochaine théorie semi-empirique produite par le groupe de Dewar. AM1 a été conçu pour éliminer les problèmes avec MNDO qui ont été considérés pour résulter d'une tendance aux répulsions d'évaluation d'excédent entre les atomes séparés par des distances approximativement égales à la somme de leurs rayons de Van-der-Waals. La stratégie adoptée était de modifier le terme de répulsion noyau-noyau en utilisant des fonctions gaussiennes. Des fonctions gaussiennes attrayantes et répulsives ont été utilisées; les gaussiennes attrayantes ont été conçus pour surmonter la répulsion directement et ont été centrés dans la région où les répulsions étaient trop grandes. Des fonctions gaussiennes répulsives ont été centrées aux petites séparations internucléaires.

**PM 3 (Parametric Method 3)** Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites de paramétrisation de chacune d'elles. PM3 est également basée sur MNDO (le nom dérive du fait que c'est la troisième paramétrisation de MNDO, AM1 étant considérée la seconde).

L'hamiltonien de PM3 contient essentiellement les mêmes éléments que celui pour AM1 mais les paramètres pour le modèle PM3 ont été dérivés en utilisant une procédure de paramétrisation automatisée conçue par J. J. P. Stewart.

En revanche, beaucoup des paramètres dans AM1 ont été obtenus en appliquant la connaissance et l'intuition chimiques.

Par conséquent, certains des paramètres ont significativement différentes valeurs dans AM1 et PM3 quoique les deux méthodes utilisent la même forme fonctionnelle et prévoient de diverses propriétés thermodynamiques et structurales approximativement au même niveau de l'exactitude.

Quelques problèmes demeurent avec PM3. Un des plus importants de ces derniers est la barrière de rotation de la liaison d'amide qui est beaucoup trop basse et dans certains cas presque inexistant. Ce problème peut être corrigé par l'utilisation d'un potentiel de torsion empirique. Il reste discussion considérable au-dessus des mérites relatifs d'AM1 et PM3 s'approche à la paramétrisation.

**SAM 1 (Semi-ab-initio Model 1)** La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique. Le nom a été choisi pour refléter la croyance du Dewar que les méthodes comme AM1 offrent un perfectionnement significatif au-dessus des méthodes semi-empiriques plutôt comme CNDO/2 qu'elles devraient être données un nom générique différent. SAM1 concerne à évaluer les intégrales de répulsion électronique ; l'inspection approfondie des résultats d'AM1 et MNDO a suggéré que l'effet stérique ait été surestimé en raison de la manière de laquelle les intégrales de répulsion électronique ont été calculées. Les intégrales résultantes ont été alors mesurées, partiellement à rendre certains effets de la corrélation électronique d'être incluses et pour compenser partiellement l'utilisation d'un ensemble minimal de fonctions de base. Les termes gaussiens dans la répulsion noyau-noyau ont été maintenues à fin-accordent le modèle.

Le nombre de paramètres dans SAM1 n'est pas plus grand que dans AM1 et moins que dans PM3. Cela prend plus longtemps (jusqu'à deux ordres de grandeur) bien qu'on l'ait estimé qu'avec les améliorations dans le matériel d'ordinateur une telle augmentation était acceptable.

Ces méthodes semi-empiriques présentent l'énorme avantage par rapport aux méthodes ab-initio de nécessiter un temps de calcul inférieur de plusieurs ordres de grandeur, variable en fonction de la taille du système. Par exemple, le traitement ab-initio 6-31G\* de B6H10 est 3000 fois plus lent qu'en CNDO. Le gain est évidemment de plus en plus important au fur et à mesure que la taille du système considéré augmente [18].

**PM6 (Parametric Method 6)** C'est la méthode la plus récente proposée par James J. P. Stewart en 2007 [19], utilisée en chimie quantique, réécrite à partir de la base avec un nouveau paramétrage plus précis pour tous les principaux éléments et les métaux de transition. De plus de 9000 composés ont été utilisés pour développer la nouvelle méthode PM6 à partir de PM3 et PM5. Cela se compare à seulement 39 composés utilisés à MNDO, environ 200 composés utilisés à AM1, et d'environ 500 composés utilisés en PM3 [20]. Cette méthode est la plus utilisée pour les complexes d'inclusion [21].

### II.2.2.2.1 Principe des méthodes semi-empiriques

Ces méthodes ont toutes un objectif commun qui sont de réduire dans une proportion importante le nombre des intégrales à calculer, et, en particulier, celui des intégrales bioélectroniques. Elles sont toutes fondées sur les approximations suivantes [17] :

- 1) La base d'orbitales utilisée est constituée par les orbitales de Slater de la couche de valence. Les intégrales de recouvrement sont négligées dans la résolution des équations SCF.
- 2) Toutes les intégrales bioélectroniques, à trois ou quatre centres, sont supposées nulles. En outre, certaines intégrales bioélectroniques, à un ou deux centres, sont également négligées ; leur nombre et leur nature dépendent de la méthode utilisée.
- 3) Les termes non diagonaux de la matrice de l'hamiltonien de cœur sont estimés au moyen de relations empiriques qui reposent toutes sur l'hypothèse que ces intégrales sont proportionnelles à l'intégrale de recouvrement des orbitales atomiques concernées.
- 4) La plupart des intégrales mono ou bioélectroniques à un centre sont souvent estimées à partir de données tirées des spectres électroniques des atomes ou des ions des éléments considérés.

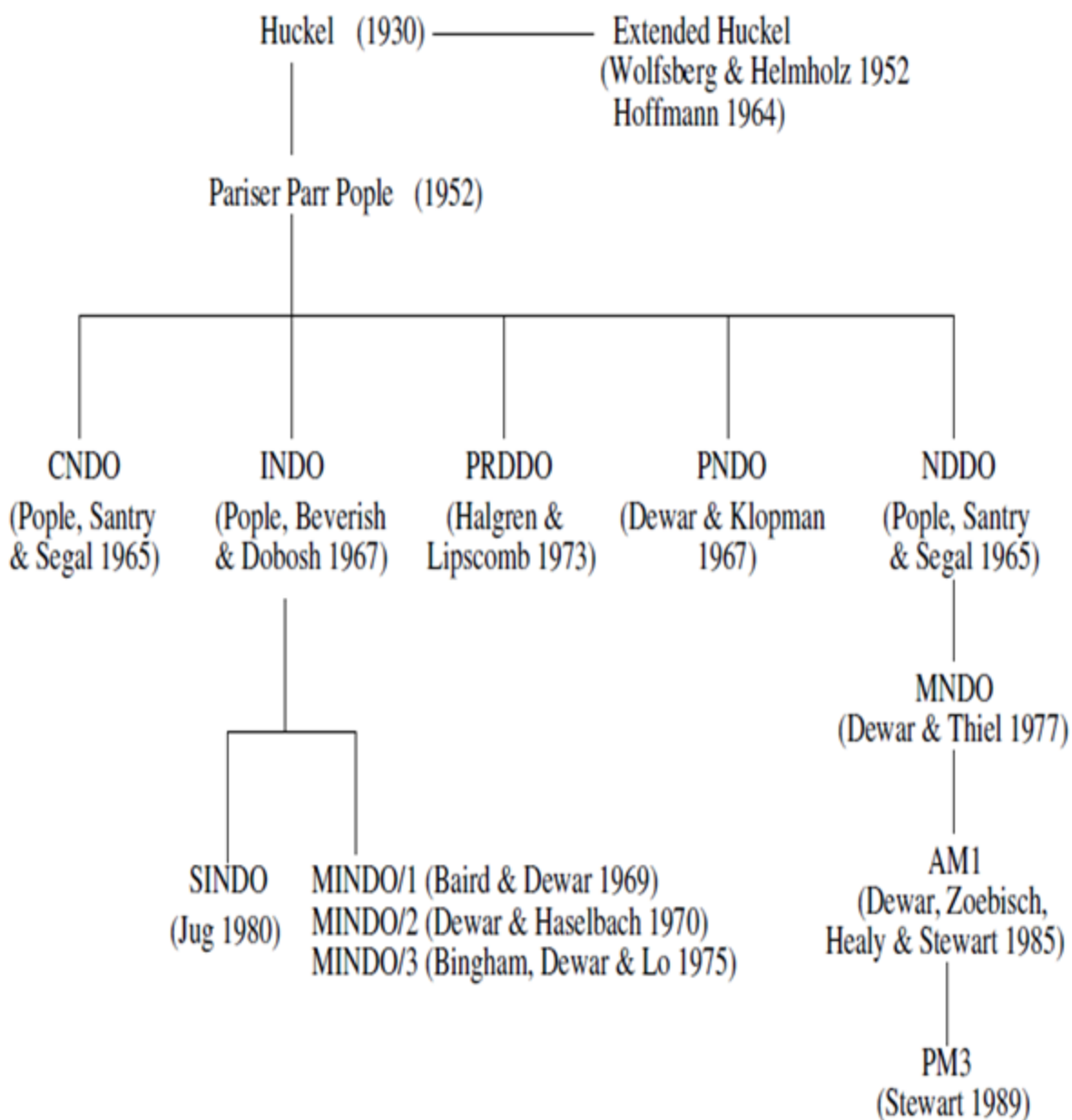


Figure II.1 Généalogie des méthodes semi-empiriques

### II.2.2.2.2 Bases d'orbitales atomiques (Les bases de gaussiennes)

Les gaussiennes sont des fonctions très populaires en chimie quantique, spécialement pour les méthodes ab-initio, car le produit de deux gaussiennes centrées sur deux atomes A et B différents peut s'écrire à l'aide d'une seule gaussienne  $\chi_A^G \cdot \chi_B^G$  centrée en un point situé sur le segment AB. Le calcul des intégrales bioélectroniques en ressort ainsi considérablement simplifié. Bien que les fonctions de Slater soient peu commodes d'utilisation pour les calculs numériques, elles présentent l'avantage de décrire raisonnablement les orbitales atomiques.

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

$$\chi^S \approx d_1 \cdot e^{-\zeta_1 r^2} + d_2 \cdot e^{-\zeta_2 r^2} + d_3 \cdot e^{-\zeta_3 r^3} \quad (\text{II.16})$$

Où  $d_1, d_2, d_3$  sont les coefficients fixes de cette combinaison linéaire appelée STO-3G.

Il existe bon nombre de bases des gaussiens possibles. Les plus communément utilisées sont celles qui ont été développées par Pople et collaborateurs [22]. La plus simple est la base **STO-3G**, aussi appelée « base minimale ». Le sigle « **3G** » signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Le niveau suivant développé par Pople comprend les bases split-valence telles que **3-21G**, **4-31G** et **6-31G**, où le premier chiffre représente le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales de cœur.

Les orbitales de valence y sont représentées par deux fonctions qui sont composées du nombre de gaussiennes indiqué dans la seconde partie de la dénomination de la base. Ainsi la base **6-31G** du carbone, par exemple, utilisera six gaussiennes pour représenter l'orbitale 1s, trois gaussiennes pour l'orbitale 2s et 1 gaussienne pour représenter les orbitales **2p**. Pour une plus grande flexibilité on peut encore rajouter des fonctions de polarisation.

La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (par exemple **6-31G\***), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : **6-31G(d)**. La base **6-31G\*** ou **6-31G(d)** signifie ainsi qu'un jeu de fonctions **d** a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, alors que **6-31G\*\*** ou **6-31G (p,d)** signifie qu'un jeu de fonctions **p** a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions **d** ont été ajoutées aux autres atomes.

### II.2.3 La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

#### II.2.3.1 Fondements de la théorie

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [23]. Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle trop simpliste lorsqu'il a été proposé.

Hohenberg et Kohn, en 1964 [24], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie  $E[\rho(\mathbf{r})]$  associée à un principe variationnel, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité. Des applications pratiques ont ensuite été possibles grâce aux travaux de Kohn et Sham (KS) [25] qui ont proposé, en 1965, un set d'équations monoélectroniques analogues aux équations de Hartree-Fock à partir desquelles il est en principe possible d'obtenir la densité électronique d'un système et donc son énergie totale.

Fonctionnelle et dérivée fonctionnelle sont des entités mathématiques de première importance dans la théorie DFT. Mathématiquement, on désigne par « fonctionnelle » une entité qui fait correspondre un nombre à chaque fonction provenant d'une classe définie.

La notation d'une fonctionnelle est  $F[f(\mathbf{r})]$ , où  $\mathbf{r}$  est une variable de la fonction  $f$ . La dérivée fonctionnelle est la quantité  $\frac{\delta F}{\delta f}$  telle que :

$$\delta F = F[f + \delta f] - F[f] = \int \delta f \frac{\delta F[f]}{\delta f} d\mathbf{r} + \dots \quad (\text{II.17})$$



L'équation (II.17) représente la série coupée jusqu'au terme linéaire de  $\delta\rho$ . Il existe une correspondance biunivoque entre la densité électronique d'un système et le potentiel externe  $v(\mathbf{r})$ . La densité électronique  $\rho(\mathbf{r})$  constitue la grandeur fondamentale de la DFT, et les termes de l'hamiltonien électronique utilisé en début de ce chapitre peuvent s'écrire en fonction de matrices densité, grandeurs qui généralisent la notion de densité électronique.

### II.2.3.2 Les théorèmes de Hohenberg et Kohn

Les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn formulés en 1964 [24] ont permis de donner une cohérence aux modèles développés sur la base de la théorie proposée par Thomas et Fermi à la fin des années 30.

#### Premier théorème

Le premier théorème démontre que pour un système électronique décrit par un hamiltonien  $H$  de la forme de celui utilisé en avant, le potentiel externe  $v(\mathbf{r})$  est déterminé, à une constante additive près, par la densité électronique  $\rho(\mathbf{r})$  du système. Comme  $\rho(\mathbf{r})$  détermine le nombre d'électrons, la densité nous permet donc d'accéder à toutes les propriétés électroniques relatives à l'état fondamental du système.

On peut alors utiliser la densité électronique comme variable de base pour la résolution de l'équation de Schrödinger électronique.

Etant donné que  $\rho(\mathbf{r})$  est liée au nombre d'électrons du système, elle peut en effet également déterminer les fonctions propres  $\Psi$  de l'état fondamental ainsi que toutes les autres propriétés électroniques du système ; si  $N$  est le nombre d'électrons du système, on a que :

$$\int \rho(\mathbf{r}) \cdot d\mathbf{r} = N \quad (\text{II.18})$$

Connaissant la densité électronique  $\rho(\mathbf{r})$  d'un système, on a donc accès au nombre d'électrons, au potentiel externe, ainsi qu'à l'énergie totale  $E_v[\rho]$ . Celle-ci peut s'écrire sous la forme :

$$E_v[\rho] = T[\rho] + \int \rho v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + V_{ee}[\rho] = \int \rho v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F_{HK}[\rho] \quad (\text{II.19})$$

Où  $F_{\text{HK}}[\rho] = T[\rho] + V_{\text{ee}}[\rho]$  est la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn,  $F_{\text{HK}}[\rho]$  est une fonctionnelle prenant en compte tous les effets interélectroniques ; elle est indépendante du potentiel externe, et elle est donc valable quelque soit le système étudié.

La connaissance de  $F_{\text{HK}}[\rho]$  permet l'étude de tous les systèmes moléculaires, malheureusement la forme exacte de cette fonctionnelle est à l'heure actuelle loin d'être connue, et il faut avoir recours à des approximations.

### Deuxième théorème

Le second théorème établit le principe variationnel de l'énergie  $E_v[\rho]$ . Pour une densité électronique d'essai,  $\hat{\rho}(\mathbf{r})$ , telle que  $\hat{\rho}(\mathbf{r}) \geq 0$  et  $\int \hat{\rho}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N$ , on a toujours  $E_v[\rho] < E_v[\hat{\rho}]$ .

La condition pour qu'une fonctionnelle telle que  $E_v[\rho]$  admette un extremum est que sa dérivée fonctionnelle s'annule. D'après la définition :

$$\delta E_v = \int \frac{\delta E_v}{\delta \rho} d\rho d\mathbf{r} = 0 \quad (\text{II.20})$$

La résolution du problème consiste dès lors à chercher à minimiser  $E_v[\rho]$  avec la contrainte  $\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N$ . On résout le problème une fois encore par l'utilisation de multiplicateurs de Lagrange.

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent cependant aucune information sur la manière de trouver la fonctionnelle  $F_{\text{HK}}[\rho]$ , et il va donc falloir trouver une méthode adéquate pour traiter ce problème.

### II.2.3.3 La méthodologie de Kohn-Sham

La fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contient une composante d'énergie cinétique  $T[\rho]$  et une composante d'énergie potentielle  $V_{ee}[\rho]$ . Cette dernière peut, comme il l'a déjà été dit, elle-même se scinder en une partie classique (la répulsion coulombienne), notée  $J[\rho]$ , et une partie d'origine quantique,  $K[\rho]$ .

Thomas et Fermi avaient proposé une approximation de  $T[\rho]$ , mais celle-ci, comme il l'a été dit, s'est révélée être insuffisante pour décrire de manière satisfaisante l'énergie cinétique des systèmes électroniques. Kohn et Sham ont proposé en 1965 [25] de calculer une énergie cinétique approchée  $T_s[\rho]$  en introduisant les orbitales.

Cette méthode, plus indirecte, est donc basée sur l'utilisation d'orbitales qui permettent d'évaluer avec une bonne précision l'énergie cinétique ; une faible correction étant apportée dans un second temps. Il faut noter que les orbitales utilisées dans l'équation de Kohn-Sham sont celles conduisant à un minimum pour l'énergie totale et sont obtenues de manière auto-cohérente. La signification physique de ces orbitales n'est cependant pas claire ; l'orbitale HOMO permet néanmoins d'obtenir la valeur du potentiel d'ionisation, sur la base du théorème de Janak.

Kohn et Sham ont donc permis à la DFT de devenir un outil efficace pour l'étude des systèmes chimiques. Actuellement, la très grande majorité des calculs DFT sont réalisés dans le cadre de ce formalisme ; les approximations qui vont brièvement être décrites ci-après s'inscrivent dans le cadre du formalisme de Kohn-Sham.

### II.2.3.4 Approximations en DFT

#### II.2.3.4.1 Approximation locale de la densité (LDA)

Par le concept de LDA (Local Density Approximation) il est possible d'estimer l'énergie d'échange-corrélation d'un système inhomogène en utilisant les résultats d'un gaz homogène d'électrons de densité égale à la densité locale d'un système inhomogène.

L'énergie de corrélation d'un gaz uniforme d'électrons n'est pas déterminée exactement.

Cependant, certaines expressions approchées permettent de décrire les densités électroniques faibles ou élevées. Cette approximation considérée localement permet de décrire correctement les systèmes ayant une densité électronique variant faiblement dans l'espace.

Par contre, la LDA, présente des inconvénients: certaines grandeurs sont surestimées, telles que les énergies de cohésion, d'autres sont sous-estimées, telles que les longueurs de liaisons. Nous noterons que la LDA traite l'échange localement, alors que la méthode HF le traite sur tout le système ce qui la rend mieux adaptée à ce genre de problème [26]. Cette approche notée LDA (Local Density Approximation) est adéquate pour l'étude de systèmes isotropes et toute une famille de fonctionnelles la propose : Wigner [27], Kohn et Sham [28], Vosko, Wilk et Nusair (VWN) [29] ou encore Perdew et Zunger [30].

Cependant, cette approximation atteint ses limites pour des systèmes où la densité électronique varie fortement et les liaisons à longue portée (liaisons hydrogène) sont présentes [31-32].

#### II.2.3.4.2 Approximation du gradient généralisé (GGA)

Ainsi une amélioration peut donc être apportée sur ce point en utilisant des corrections qui prennent en compte les variations locales de la densité (gradient). Ces approximations sont définies comme semi-locales et sont regroupées sous le nom de **GGA (Generalized Gradient Approximation)**. Les variations semi-locales impliquent à la fois l'échange et la corrélation prennent alors la forme générale suivante :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho(\vec{r})] = \int \epsilon_{XC}[\rho(\vec{r}), \vec{\nabla}\rho(\vec{r})]\rho(\vec{r})d\vec{r} \quad (II.21)$$

Ces fonctionnelles améliorent dans de nombreux cas les résultats structuraux et énergétiques. Les plus utilisées sont celles proposées par Perdew (P86) [33], Becke (B88) [34], Perdew et Wang (PW86 et PW91) [35-36] et par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) sous sa forme initiale [37] ainsi que sous sa forme modifiée [38].

La fonctionnelle d'échange corrélation reste la seule approximation liée à la DFT, même si sa qualité s'améliore constamment avec par exemple l'apparition de fonctionnelles non locales [39].

### II.2.3.4.3 Fonctionnelles hybrides pour le calcul moléculaire

De nombreuses fonctionnelles ont été développées depuis, tant pour l'échange que pour la corrélation. Parmi les plus connues et les plus utilisées on peut citer les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [40] et de Perdew et Wang (PW91) [41]. Pour la corrélation, on dispose, entre autres, des fonctionnelles de Perdew (P86) [42], de Lee, Yang et Parr (LYP) [43] et de Perdew et Wang (PW91) [41]. Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies de liaison dans les molécules, ainsi que des barrières d'énergie par rapport à l'approximation locale LDA.

Il faut encore citer les fonctionnelles dites « hybrides », basées sur le formalisme de la connection adiabatique [44]. Le principe émerge de la question demandant s'il est possible d'utiliser l'échange de Hartree-Fock dans le formalisme de Kohn-Sham. La formule de la connection adiabatique justifie théoriquement la détermination de l'énergie d'échange HF à partir de l'énergie des orbitales Kohn-Sham.

L'utilisation de la partie d'échange HF associée aux fonctionnelles GGA fournit des résultats comparables à ceux de l'approximation des gradients généralisés. La première fonctionnelle de ce type a été proposée par Becke, et contient 50 % d'échange HF ; c'est la fonctionnelle « half and half » [45].

Elle présentait l'inconvénient de contenir une trop forte proportion d'échange HF, et la fonctionnelle de ce type actuellement la plus utilisée est celle connue sous l'acronyme B3LYP [42]. Celle-ci est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale de Vosko, Wilk et Nusair (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr.

Enfin, de nouveaux travaux ont récemment été entrepris afin de développer de nouvelles fonctionnelles ab-initio sans paramètres. A l'heure actuelle, il n'existe qu'une seule fonctionnelle de ce type, élaborée par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) [46], qui s'est montrée très efficace pour les calculs de géométries, de fréquences et d'énergies d'excitations électroniques.

### A) La fonctionnelle B3LYP

La B3LYP représente le fonctionnel hybride la plus populaire de la chimie computationnelle. Elle a été introduite par l'équipe de Becke en 1993 [47]. La particularité de cette fonctionnelle est de présenter une combinaison linéaire entre des fonctionnelles d'échange-corrélation GGA et de l'échange Hartree-Fock. L'énergie d'échange calculée par cette méthode est composée de 80% de DFT et de 20% HF. Néanmoins, cette méthode présente quelques limitations telles que :

La sous-estimation des hauteurs de barrière énergétique [48], l'absence de prise en compte des liaisons non covalente : la B3LYP est incapable de décrire des liaisons de type Van Der Waals pour des composés liés par des interactions de portée moyenne. Malgré ces problèmes, cette fonctionnelle est couramment utilisée pour la plupart des composés chimiques en modélisation moléculaire.

### B) La fonctionnelle M05-2X

Cette fonctionnelle a été proposée en 2006 par Truhlar et ses collaborateurs [49]. Elle appartient à la famille des fonctionnelles dites méta-GGA qui, en plus de considérer le gradient de la densité électronique (comme dans les méthodes GGA), font intervenir dans les équations de Laplace (c'est-à-dire la dérivée seconde) de la densité électronique. Celles-ci permettent un gain de précision dans la détermination des propriétés moléculaire mais posent certains problèmes au niveau de la stabilité numérique. Contrairement à la fonctionnelle B3LYP, le taux de la contribution HF dans le calcul de l'énergie d'échange est plus élevé (56% contre 20% pour B3LYP). Comparée à la B3LYP, M05-2X présente une meilleure performance pour la connaissance de la cinétique thermochimique et des interactions non-covalentes (en particulier les interactions faibles, les liaisons hydrogène).

### C) La fonctionnelle MPW1PW91

Cette fonctionnelle utilise un seul paramètre d'échange « Perdew-Wang » modifié par Adamo et Barone, combiné avec la corrélation non-locale fournie par Perdew / Wang 91 [50].

### D) La fonctionnelle B3PW91

Cette fonctionnelle utilise la fonctionnelle B88 à trois paramètres avec la corrélation non-locale fournie par Perdew / Wang 91 [36].

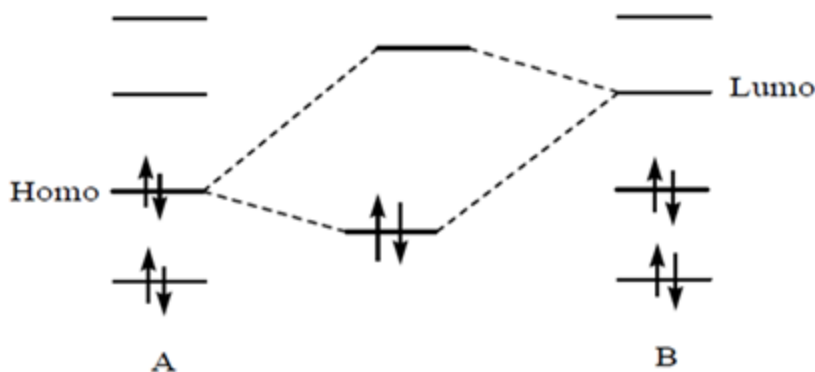
## II.2.4 Descripteurs globaux de réactivité dérivant de la DFT

### II.2.4.1 Orbitales frontières HOMO-LUMO

Lorsque deux atomes se combinent, deux orbitales atomiques donnent naissance à deux orbitales moléculaires : une orbitale d'énergie inférieure (orbitale liante) et une autre orbitale d'énergie supérieure (orbitale antiliante). Si  $n_A$  et  $n_B$  sont les nombres des OM de A et B, le calcul des OM revient alors à traiter  $n_A n_B$  problème à deux orbitales.

Une première simplification peut être faite en remarquant qu'une interaction à 2 électrons est stabilisante et une interaction à 4 électrons est déstabilisante. Fukui (prix Nobel 1981) a alors introduit en 1952 une approximation [51] puisque plus les orbitales sont proches, plus leur interaction est forte, on ne considèrera que les interactions correspondantes aux deux paires d'OM occupées et vacantes les plus proches, et on négligera tout le reste.

La plus haute OM occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO) sont appelées par Fukui orbitales frontières car elles séparent les orbitales occupées des orbitales vacantes (**figure II.2**).



**Figure II.2** Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.

Le problème devient encore plus simple dans le cas d'une réaction à fort caractère ionique. En effet, un réactif nucléophile (ou n'importe quel composé riche en électrons) donne facilement des électrons. Il réagit donc essentiellement par son HOMO, qui possède une énergie élevée. Inversement, un réactif électrophile (composé pauvre en électrons) tend à recevoir des électrons qu'il ne pourra loger que dans une orbitale vacante.

Un électrophile réagit par conséquent essentiellement par sa LUMO qui a une énergie basse. La stabilisation dépend de l'écart énergétique HOMO-LUMO et du recouvrement entre les orbitales en interaction.

### II.2.4.2 Les descripteurs globaux ( $\chi$ , $\mu$ , $\eta$ , $\omega$ )

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, la mollesse, l'électrophilicité, ...etc. La DFT est fondée sur le principe variationnel. En effet, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique.

Les descripteurs globaux qui sont entre autre l'électronégativité ( $\chi$ ), le potentiel chimique ( $\mu$ ), la dureté chimique ( $\eta$ ) et l'indice de l'électrophilie ( $\omega$ ) ont été calculés en utilisant les énergies des orbitales frontières  $E_{\text{HOMO}}$  (comme l'énergie d'ionisation) et  $E_{\text{LUMO}}$  (comme l'affinité électronique).

Ces descripteurs sont indépendants de l'espace, donc ils prennent la même valeur en tout point du système auquel ils se rapportent. Ils permettent donc de décrire la stabilité ou la réactivité globale d'une molécule.

Le potentiel électrochimique ( $\mu$ ) [51,52] qui est un descripteur global, est lié à l'électrophilicité et la nucléophilie d'une molécule. Il est l'inverse de l'électronégativité de Mulliken ( $\chi$ ) [53].

En tenant compte des énergies de la HOMO et de la LUMO correspondant au théorème de Koopmans [54], le potentiel électrochimique peut être en fonction de l'énergie du potentiel d'ionisation (PI) et de la première affinité électronique (AE) comme suit :

$$\mu = \frac{1}{2} [\text{PI} + \text{AE}] = \frac{1}{2} [E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}] = -\chi \quad (\text{II.22})$$

La dureté globale ( $\eta$ ), exprime la résistance de la molécule au transfert de charge qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte, elle mesure donc la stabilité de la molécule [55].

$$\eta = \frac{1}{2} [E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}] \quad (\text{II.23})$$



La question posée est ainsi de savoir combien un électrophile pouvait acquérir d'électrons, s'il était immergé dans une mer d'électron libre. La valeur du nombre d'électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découlerait, permettrait de comparer le pouvoir électrophile de deux espèces [56,57]. Soit donc un électrophile, la variation de son énergie électronique lors d'un transfert de charge à potentiel externe constant.

Des études expérimentales menées en 1998 [58,59], ont conduit à penser que l'indice d'électrophilicité ( $\omega$ ) pouvait être un bon descripteur de la réactivité d'une molécule.

L'électrophilicité (eq.II.24) est définie par la capacité d'une molécule à se lier fortement à une entité nucléophile par un transfert d'électrons. Autrement-dit c'est la capacité d'acquérir des électrons pour se stabiliser.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{II.24})$$

La comparaison entre deux pouvoirs électrophiles de deux molécules n'a pas de sens que si les deux molécules sont effectivement des électrophiles. En effet, si le potentiel chimique est positif, ce qui est fréquent pour les anions, la charge acquise est négative, i.e. que ces substances auront tendances à donner des électrons. Il serait donc logique pour généraliser ce concept, d'utiliser la charge acquise à la place de la stabilisation énergétique.

### II.2.5 La méthode hybride ONIOM

La méthode ONIOM (Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics) [60,61] permet d'étudier des systèmes de grande taille à un niveau de calcul élevé et à un temps de calcul réduit. Elle consiste à découper le système étudié en plusieurs couches, chacune des couches étant traitée à un niveau de calcul différent. Cette méthode permet donc de décrire de façon précise la partie du système appelée couche interne ou encore système modèle.

C'est une méthode qui permet également de décrire de façon moins précise le reste du système, appelé couche externe ou environnement. La couche interne et la couche externe constituent le système en entier, appelé système réel. La décomposition du système en ces deux couches est illustrée sur la figure II.3.

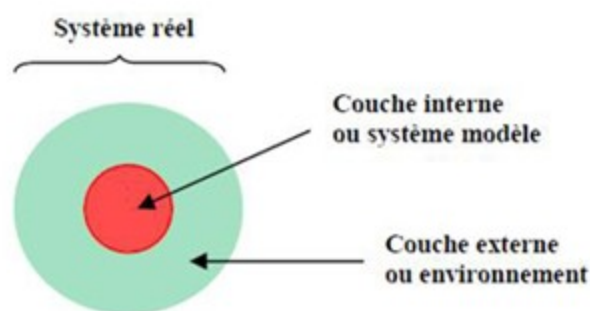


Figure II.3 Décomposition d'un système en deux couches.

La méthode ONIOM permet d'obtenir l'énergie du système réel à un niveau de calcul élevé, appelé haut niveau, ( $E(\text{haut}, \text{réel})$ ) à partir de l'énergie du système réel calculée à un niveau de calcul moins élevé, appelé bas niveau, ( $E(\text{bas}, \text{réel})$ ) et de l'énergie du système modèle calculée à haut niveau ( $E(\text{haut}, \text{modèle})$ ) et à bas niveau ( $E(\text{bas}, \text{modèle})$ ).

Le principe du calcul est schématisé sur la figure II.4.

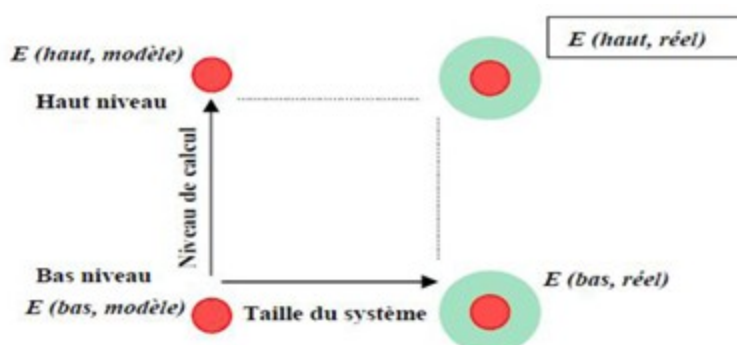


Figure II.4 Principe du calcul de l'énergie par la méthode ONIOM2.

L'énergie du système réel peut donc être calculée au haut niveau selon la formule suivante :

$$E(\text{haut}, \text{réel}) = E(\text{bas}, \text{réel}) + E(\text{haut}, \text{modèle}) - E(\text{bas}, \text{modèle}) \quad (\text{II.25})$$

Dans cette méthode, les deux calculs sur le système modèle permettent donc d'obtenir un facteur correctif sur le calcul du système réel effectué à bas niveau.

Les deux niveaux de calcul peuvent être très différents, comme par exemple le couple DFT / mécanique moléculaire [62].

Dans notre cas, la méthode utilisée pour traiter le haut niveau est la méthode DFT, avec différentes fonctionnelles et la base 6-31G (d), et celle utilisée pour traiter le bas niveau est la semi empirique PM6.

### II.2.6 La méthode d'orbitale naturelle de liaison (NBO)

L'idée originale de la méthode NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis [63]. Ainsi la densité est décrite sur et entre les atomes avec des doublets de cœur (CR), des doublets non-liants (LP), des doublets de liaison (BD) résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des orbitales hybrides.

La construction des NBO permet de déterminer une énergie  $E_{\text{Lewis}}$  de la fonction d'onde. La différence entre  $E$  et  $E_{\text{Lewis}}$  permet d'évaluer la qualité du schéma de Lewis proposé. Une analyse perturbatrice des interactions « donneuses-acceptrices », appelée analyse perturbatrice au second-ordre est effectuée entre les NBO occupées (donneuses) type de Lewis et les NBO inoccupées (acceptrices), non-Lewis [64]. Elle traduit l'interaction « donneuse-acceptrice ». Elle mesure le transfert d'énergie engendré par la combinaison d'une NBO (i) occupée (donneuse) et une NBO (j) vacante (acceptrice).

L'énergie de stabilisation  $E$  liée à la délocalisation de  $i$  vers  $j$ , est explicitement estimée par l'équation suivante [65]:

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i, j)^2}{\epsilon_i \epsilon_j} \quad (\text{II.26})$$

Où  $q_i$  est l'occupation de l'orbitale donneuse,  $F(i, j)$  est l'opérateur de Fock et  $\epsilon_i, \epsilon_j$  sont les énergies des orbitales NBO [66].

### II.3 Les méthodes de solvation

#### II.3.1 La méthode du « continuum solvation »

La possibilité d'intégrer les effets dus au solvant pour le calcul des différentes propriétés des systèmes chimiques reste un challenge dans la chimie quantique, car cela implique l'intervention de la mécanique statistique et donc, l'ajout de difficultés d'ordre supérieur. La majorité des réactions chimiques et biologiques ont cependant lieu en solution, et le désir du chimiste théorique est donc celui de pouvoir posséder et utiliser des modèles permettant de tenir compte des effets dus au solvant.

Tomasi et Persico [51,54-55] ont proposé de diviser les différentes approches possibles du traitement des effets de solvant en quatre catégories :

- Equation d'état virielle, fonctions de corrélation
- Simulation de type Monte Carlo ou de dynamique moléculaire
- Traitements de type continuum
- Traitements moléculaires

L'idée de modéliser les interactions électrostatiques dues au solvant en plaçant le soluté dans une cavité de taille définie date des travaux de Kirkwood [52] et Onsager sur les effets de solvation sur les molécules polaires [53].

A partir de l'équation de Laplace (ou de Poisson), et sous certaines conditions limites, plusieurs modèles ont été par la suite proposés [50]. Dans cette approche, le soluté, traité de manière quantique, est placé dans une cavité entourée de molécules de solvant considérées comme un continuum. Ce modèle de continuum simple est le modèle de la cavité d'Onsager, souvent dénommé « modèle SCRF », pour « Self-Consistent Reaction Field » [68].

Les modèles de type « continuum » impliquent toutes sortes de formes de cavité contenant le soluté, et le solvant se trouvant en-dehors est traité comme un milieu continu, caractérisé par quelques-unes seulement de ses propriétés comme sa constante diélectrique, par exemple.

Le champ électrique produit par les particules chargées comprenant le soluté interagit alors avec ce milieu, produisant une polarisation, ce qui se reflète sur les fonctions d'onde du soluté.

La cavité représente la portion de l'espace où la densité de solvant est nulle et où le soluté prend place. Il est bien connu que la réponse d'un milieu diélectrique continu à toute distribution de charge consiste en une distribution de charge de surface à l'interface entre les deux. Le problème, non trivial, consiste dès lors à calculer cette charge de surface ; la partie la plus difficile étant de résoudre l'équation de Poisson avec une telle condition de manière analytique simple.

$$4\pi\sigma(\mathbf{r}) = (\epsilon - 1) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r})\mathbf{E}^-(\mathbf{r}) \quad (\text{II.28})$$

$\mathbf{n}(\mathbf{r})$  est le vecteur normal de la surface en un point  $\mathbf{r}$  et  $\mathbf{E}^-(\mathbf{r})$  est le champ électrique total à l'intérieur de la surface en ce point. Les charges d'écran  $\sigma$  devant se calculer de manière itérative (elles viennent s'ajouter aux cycles SCF de la molécule isolée), les méthodes incluant les effets de solvation requièrent donc des temps de calculs plus longs.

### II.3.1.1 L'approche SCRF (Self-Consistent Reaction Field)

L'approche la plus simple utilise des séries de Taylor pour représenter l'expansion classique multipolaire de la structure électronique. Cette expansion est tronquée au terme dipolaire et seules les interactions des charges atomiques et des dipôles avec le milieu sont donc prises en compte. L'approche SCRF utilise une cavité idéale (sphérique ou ellipsoïdale) qui permet une solution analytique pour le calcul de l'énergie d'interaction entre le multipôle du soluté et celui du continuum.

Ces simplifications conduisent à des problèmes de précision, et cette méthode est très sensible au choix du rayon de la cavité, mais pas tant à la constante diélectrique (pour les solvants particulièrement polaires).

Ce modèle est implémenté en standard dans les programmes comme « GAMESS » ou le « GAUSSIAN » de la manière la plus simple possible :

- Utilisation d'une cavité sphérique
- Le potentiel électrostatique du soluté est représenté par sa charge ou par le moment dipolaire

L'interaction électrostatique du soluté ne peut être résumée en ces deux termes uniquement. Au final, la restriction de la cavité sphérique n'est donc pas représentative de la véritable forme du solvant, et seul dans les cas spéciaux de molécules particulièrement sphériques, le modèle SCRF peut se montrer suffisant.

### II.3.1.2 La méthode PCM (Polarizable Continuum Model)

Récemment, une approche de type continuum utilisant une généralisation du formalisme de Born pour l'interaction entre les charges atomiques partielles et le milieu diélectrique a été proposé [69]. Dans le principe, les monopoles centrés sur les atomes génèrent tous les multipôles requis pour représenter la distribution électronique.

Une méthode plus sophistiquée encore, dénommée « Polarizable Continuum Model » (PCM) a été développée par Tomasi et ses collaborateurs [54-55]; celle-ci permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en une sorte de mosaïque constituée de petits polygones sphériques.

L'interaction électrostatique entre le soluté et le solvant est dans ce cas décrit par un ensemble de charges ponctuelles polarisables, placées au centre de chaque petit morceau. Ce modèle est donc beaucoup plus versatile en termes de description réaliste de la cavité et plus précis en ce qui concerne l'énergie due à l'interaction électrique entre le soluté et le milieu environnant.

La méthode PCM place ainsi le soluté dans une cavité formée par l'union de sphères centrées sur chaque atome et le potentiel électrostatique du soluté est décrit par la production d'une charge apparente sur la surface de la cavité, ce qui implique un plus grand réalisme pour l'interaction électrostatique. Le traitement par ordinateur divise la surface en de petits morceaux sur lesquels la charge (et sa contribution au gradient) est évaluée. Sur la base de différentes études, on a défini la taille de ces sphères comme ayant un volume équivalent à environ 1,2 fois le rayon de Van der Waals [54-68].

### II.3.1.3 La méthode COSMO-PCM (CPCM)

Le modèle COSMO-PCM (CPCM) représente quant à lui une approche différente basée sur l'implémentation du « Conductor like Screening Model (COSMO) of solvation » [50-68]. Dans le modèle COSMO, le milieu environnant est décrit par un conducteur et non plus par un milieu diélectrique ( $\epsilon = \infty$ ), permettant de fixer les conditions limites initiales. Les termes d'énergie calculés en premier lieu pour le conducteur, sont ensuite divisés par un facteur de scaling décrit par la fonction :

$$f(\epsilon) = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + X} \quad (\text{II. 29})$$

Où  $x$  est un facteur de correction empirique (fixé par comparaison avec les valeurs obtenues pour des cas analytiques simples impliquant un milieu diélectrique) et  $\epsilon$  est le constant diélectrique (ici de l'eau), ce qui permet de revenir au milieu diélectrique originel.

Cette technique simplifie les calculs d'interactions électrostatiques et les corrections sont effectuées à posteriori pour le comportement diélectrique. Les implémentations actuelles de ce modèle incluent le calcul de multipôle allant jusqu'aux hexadecapôles pour représenter la densité de charge de la molécule de soluté.

Cette distribution induit à son tour une distribution de charge à la surface de la cavité et cela est pris en compte dans les cycles de calculs SCF, ce qui permet un traitement auto-cohérent pour les fonctions d'ondes moléculaires et les charges de la surface.

Il est généralement reconnu que les erreurs de cavité sont plus faibles dans la méthode COSMO-PCM (CPCM) que dans la méthode PCM seule, ceci étant dû à l'utilisation, dans COSMO, de conditions limites exprimées en termes de potentiel électrostatique plutôt qu'en termes de champ électrique.

Ces modèles ont cependant de nombreuses limitations ; l'une des plus importantes étant qu'ils ne permettent pas de tenir compte de l'aspect dynamique des effets entre le soluté et le solvant (liaisons hydrogène, par exemple). Malgré cela, ces méthodes de solvation peuvent être utilisées (approche du continuum ; méthodes SCRf et PCM) afin d'améliorer les énergies et les géométries des espèces chimiques intervenant dans mécanismes réactionnels, par exemple.

### II.4 Conclusion partielle

Les développements théoriques ont permis de faire de la physique quantique appliquée à la chimie un outil indispensable associé à la chimie expérimentale.

Nous avons eu ainsi moyen, dans ce chapitre, de constater qu'au cours des années de développement de la chimie quantique deux voies se sont dégagées ; l'une aborde les problèmes en décrivant les systèmes par une fonction d'onde, l'autre le fait par le biais de sa densité électronique.

Les méthodes DFT souffrent cependant d'un manque de procédures systématiques qui permettent d'améliorer les fonctionnelles et les propriétés moléculaires calculées, ce qui n'est pas le cas avec les calculs ab initio pour lesquels il est à priori possible d'augmenter la qualité des résultats en augmentant le niveau de calculs ou la qualité de la base de fonctions. La seule limitation dans le cas ab initio étant naturellement liée au temps requis pour effectuer de tels calculs.

Il a été vu que ces deux méthodes peuvent parfois être utilisées conjointement, et il ne serait pas si surprenant que dans un futur proche, ces deux théories donnent naissance à une nouvelle théorie mixte dans laquelle la fonctionnelle d'énergie serait orbitalement dépendante et non plus densité-dépendante [70].



## Références bibliographiques

- [1] J. S. Lomas : L'actualité chimique, La mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire (1986) 67.
- [2] Schrödinger : Models and Modelers of Hydrogen, Ann. Phys 79 (1926) 489.
- [3] I. N. Levine : Quantum Chemistry, 5th edition. (1999) 455.
- [4] Born, Oppenheimer : Advances in quantum methods and applications in chemistry, physics, and biology, J.R. Ann. Phys. Rev. 84 (1927) 457.
- [5] J. P. Doucet, J. Weber : Computer-aided molecular design: Theory and applications, Academic Press, London, 1st edition. (1996) 266.
- [6] Lara KABALAN, Approches modélisatrices des propriétés magnétiques, spectroscopiques et de commutation de complexes moléculaires. UNIVERSITÉ BORDEAUX (2010) 66.
- [7] Kiwi-Minsker, L. Porchet, S. Doepper, R. Renken A. In heterogeneous catalysis and Fine Chemicals IV, Elsevier, Amsterdam (1997) 67.
- [8] Kobayashi H : Preparation of Solid Catalysts, Catal. Today 10 (1991) 167.
- [9] Colbourn E.A : Theoretical Heterogeneous Catalysis, Adv. Solid State Chem. 1 (1989) 1.
- [10] E. Schrodinger: Wave-particle duality, Ann. Phys. 76 (1926) 361-376.
- [11] D. Liotta: Advances in Molecular Modeling 1, Ed. JAI Press (1988).
- [12] Hartree D.R : The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field, Part I theory and methods, Proc. Cambridge Phil. Soc 24 (1928) 89-110.
- [13] Fock, V: Computational finite element methods in nanotechnology, Phys 61 (1930) 126-148.
- [14] Moller. C, Plesset, M.S: Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. Phys. Rev. 46 (1934) 618-622.
- [15] Thèse : CHEMELLE Julie-Anne : Etude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, tant sur le plan immédiat que retardé. UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1 (2010).

[16] Thèse : Catalina David : Mécanismes de réduction des ponts S-S dans les protéines étudiés par spectroscopie Raman et modélisation moléculaire. Université de Franche-Comté (2009) 77.

[17] Livre : Jean-Louis Rivail : Eléments de Chimie quantique, Paris (1999), 318-319.

[18] Livre : I. N. Levine : Quantum Chemistry 4th edition. Prentice Hall (1991) 59.

[19] J. J. P. Stewart: Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. J. Mol Model. 13(2007)1173-1213.

[20] Thèse : Youness BENJALAL : Étude théorique de la nanostructuration d'atomes métalliques en surface Au(111) induite par l'adsorption de molécules organiques. Université Hassan II Mohammedia. (2009) 44.

[21] J. Rezac, J. Fanfrlik, D. Salahub, P. Hobza : Semiempirical quantum chemical PM6 method augmented by dispersion and H-bonding correction terms reliably describes various types of noncovalent complexes, J. Chem. Theory Comput. 5 (2009) 1749-1760.

[22] Binkley, J.S.; Pople, J.A: Computational Methods in Quantum Chemistry, Am. Chem. Soc. 102 (1980) 939.

[23] (a) Thomas, L.H : Finite-temperature field theory, Proc. Cambridge Phil. Soc. 23 (1927) 452, (b) Fermi E, Springer Handbook of Atomic, Molecular and Optical Physics, Rend. Accad 6 (1927) 602.

[24] Hohenberg. P Kohn. W : Inhomogeneous electron gas, Phys. Rev A 136 (1964) 864.

[25] Kohn. W, Sham. L : Self-consistent equations including exchange and correlation effects, Phys. Rev. A 140 (1965) 1133.

[26] Rapport : C. Audouze : Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique. Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628. Université Paris-Sud. (2003) 1-8.

[27] E. P. Wigner : Effects of the electron interaction on the energy levels of electrons in metals. Trans. Faraday Soc. 34 (1938) 678-685.

[28] W. Kohn L.J. Sham: Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. Phys. Rev. A. 140 (1965) 1133-1138.

[29] S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair : Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Can. J. Phys.* 58(1980)1200-1211.

[30] J.P. Perdew, A. Zunger : Self-interaction correction to density-functional approximations for many-electron systems. *Phys. Rev. B.* 23 (1981) 5048-5079.

[31] F. Sim, A. St-Amant, I. Papai, D.R. Salahub : Gaussian density functional calculations on hydrogen-bonded systems. *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 4391-4400.

[32] Thomas Guillon : Calculs DFT et propriétés électriques de complexes à transition de spin. Université de Toulouse (2007) 98.

[33] J. P. Perdew: Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev. B.* 33 (1986) 8822-24.

[34] A. D. Becke: Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic-behavior. *Phys. Rev. A.* 38 (1988) 3098-100.

[35] J.P. Perdew, Y. Wang.: Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: Generalized gradient approximation. *Phys. Rev. B.* 33 (1986) 8800-8802.

[36] Livre : J. P. Perdew: In electronic structure of solids. 91, Ed. P. Ziesche and H. Eschrig (Akademie Verlag, Berlin (1991) 11.

[37] J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof.: Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.* 77 (1996) 3865-3868.

[38] J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof : Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.* 78 (1997) 1396.

[39] J. P. Perdew, S. Kurth, A. Zupan and P. Blaha : Accurate density functional with correct formal properties: A step beyond the generalized gradient approximation. *Phys. Rev. Lett.* 82 (1999) 2544-2547, 5179.

[40] Gerloch. M : Transition metal chemistry: The valence shell in d-block chemistry, Weinheim (1994) 37.

[41] Baldrige, K : An efficient implementation for determining volume polarization in self-consistent reaction field theory, *J. Chem. Phys* 106 (1997) 6622.

[42] Tomasi. J, Persico. M : Molecular interactions in solution: An overview of methods Based on continuous distributions of the solvent, *chem Rev* 94 (1994) 2027.

[43] Kirkwood J.G : Ionic soft matter ; modern trends in theory and applications and proceedings, J. Chem. Phys 2 (1934) 351.

[44] Onsager L : Electric moments of molecules in liquids, J. Am. Chem. Soc 58 (1936) 1486.

[45] Miertuš S, Scrocco E, Tomasi J : Fundamental world of quantum chemistry: A tribute to the memory, J. Chem. Phys 55 (1981) 117.

[46] Cammi. R, Tomasi. J : Chemical reactivity theory: A density functional view, J. Comp. Chem 16 (1995) 1449.

[47] Zhao. Y, Gonzalez-Garcia. N: Chemistry of organic-inorganic hybrid materials, J. Phys. Chem A 20 (2005) 109.

[48] Lee. Yang, W. Parr: Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, Phys. Rev. B 37 (1988) 785.

[49] T. Irie, K. Uekama : Solubility, delivery and ADME problems of drugs and drug-candidates, J. Pharm. Sci. 86 (1997) 147–162.

[50] C. Adamo and V. Barone : Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The MPW1PW models. J. Chem. Phys. 108 (1998) 664-675.

[51] R.G. Parr and W. Yang : Density-functional theory of atoms and molecules. Oxford University Press, New York, Oxford. (1989) 112-113.

[52] P. Geerlings, F. De Proft, and W. Langenaeker : Conceptual Density Functional Theory. Chem. Rev. 103 (2003) 1793–1874.

[53] Robert S. Mulliken : A New Electroaffinity Scale; Together with Data on Valence States and on Valence Ionization Potentials and Electron Affinities. J. Chem. Phys. 2 (1934) 782-793.

[54] T. Koopmans : Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. Physica. 1 (1934) 104-113.

[55] Ralph G. Pearson : Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases. J. Chem. Educ. 64 (1987) 561-567.

[56] R G. Parr, L V .Szentpaly , S Liu : Electrophilicity Index , J. Am.Chem. Soc 121 (1999) 1922.

[57] L R. Domingo, M Arno, R .Contreras , P. Perez : Quantitative Characterization of the Local Electrophilicity of Organic Molecules. Understanding the Regioselectivity on Diels–Alder Reactions, J. Phys. Chem., A106 (2002) 952.

[58] A. T. Maynard, M. Huang, W. G. Rice, and D. G. Covell : Reactivity of the HIV-1 nucleocapsid protein p7 zinc finger domains from the perspective of density-functional theory. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA.* 95 (1998) 11578-11583.

[59] Mingjun Huang, Andrew Maynard, Jim A. Turpin, Lisa Graham, George M. Janini, David G. Covell, and William G. Rice : Anti-HIV Agents That Selectively Target Retroviral Nucleocapsid Protein Zinc Fingers without Affecting Cellular Zinc Finger Proteins. *J. Med. Chem.* 41 (1998) 1371–1381.

[60] K. Morokuma: ONIOM and its applications to material chemistry and catalyses. *Bull. Korean Chem. Soc.* 24 (2003) 797-801.

[61] M. Svensson, S. Humbel, K. Morokuma : Energetics using the single point IMOMO (integrated molecular orbital + molecular orbital) calculations: Choices of computational levels and model system. *J. Chem. Phys.* 105 (1996) 3654-3661.

[62] Thèse : Béatrice Boulet : Extraction sélective des actinides par les calixarènes ; Application à l'analyse radiotoxicologique. Université Paris (2005) 88.

[63] G. Lewis: The atom and the molecule, *J. Am. Chem. Soc.* 38 (1916) 762-785.

[64] A. E. Reed, L. A. Curtiss, et F. Weinhold: Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem. Rev.* 88 (1988) 899–926.

[65] Mirabdullah S. Sadjadi, Babak Sadeghi, K. Zare : Natural bond orbital (NBO) population analysis of cyclic thionylphosphazenes, [NSOX (NPCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]; X = F (1), X = Cl (2) *THEOCHEM* 817 (2007) 27–33.

[66] Thèse ; Maxime MERCY : Coordination et Réactivité des ligands Bifonctionnels, une étude théorique, Université de Toulouse (2010) 66.

[67] K. Fukui : A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *J. Chem Phys* 20 (1952) 722-725.

[68] Cossi. M : Energies, Structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model, *J. Comp. Chem.* 19 (1998) 833.

[69] Rashin. A, Honig. B : Contributions from dispersion and Born self-free energies to the solvation energies of salt solutions, *J. Phys. Chem* 89 (1985) 5588.

[70] Livre ; Parr, R.G.; Yan, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, University Press, Oxford, (1989)49.

## **PARTIE B : ETUDE COMPUTATIONNELLE**

### **CHAPITRE III : CALCULS, RESULTATS ET DISCUSSIONS**

### III.1 Introduction

Les cyclodextrines sont des macromolécules qui constituent une famille d'oligosaccharides cycliques. Elles sont actuellement au centre de recherches scientifiques récentes car elles conviennent à de multiples applications en agroalimentaire, en écologie, en cosmétologie et notamment en industrie pharmaceutique. Les cyclodextrines possèdent une structure torique en forme de cage (Figure ci-dessous), dans laquelle les groupes hydroxyles (OH) polaires sont localisés à l'extérieur lui conférant un caractère hydrophile, tandis que la cavité centrale est apolaire et relativement hydrophobe. L'amphiphilité des cyclodextrines leur permet ainsi d'encapsuler dans leur cavité des molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau. Ce comportement nous a poussé à étudier cette remarquable propriété pour cerner les mécanismes qui régissent les complexes d'inclusion dans le but de proposer éventuellement des molécules à visée pharmacologique pouvant donner lieu à des substances médicamenteuses.

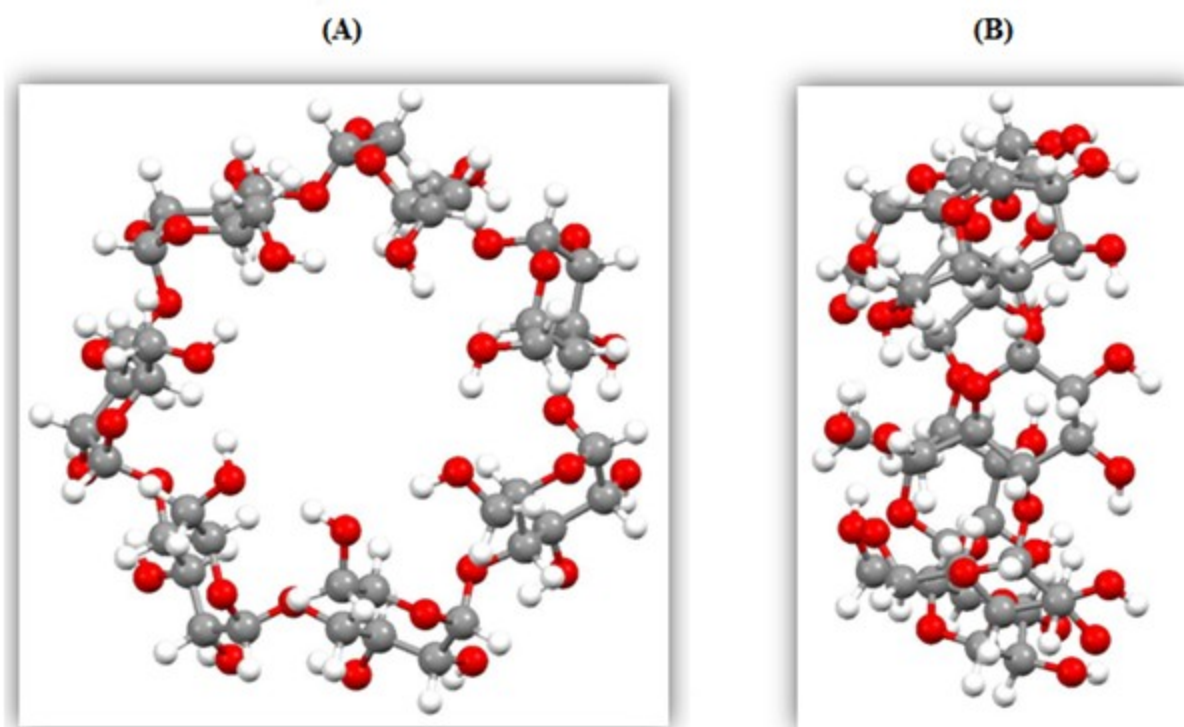


Figure III.1 Structure moléculaire de la  $\beta$ -CD, (A) ; Vue horizontale et (B) ; Vue latérale

Dans cette optique, nous nous sommes inspirés d'une étude expérimentale réalisée par Enoch et ses collaborateurs [1] qui porte sur la proposition d'un modèle d'inclusion du complexe 3,3'-Diaminodiphenylsulphone /  $\beta$ -cyclodextrine dans une solution aqueuse.

D'après cette étude basée sur les techniques spectrales d'absorption et de fluorescence, les auteurs ont confirmé la formation du complexe d'inclusion avec une stoechiométrie 1:1.

Cependant, leurs résultats ne peuvent pas élucider clairement la géométrie exacte du complexe et expliquer la nature des liaisons intermoléculaires impliquées dans la formation de ce dernier.

Ces travaux ont attiré notre attention et nous nous sommes proposés donc d'élaborer une étude théorique du complexe 3DADPS / $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau, afin d'apporter notre contribution conjointement avec l'expérience en adoptant une méthodologie de travail qui consiste à utiliser plusieurs méthodes de calcul de la chimie quantique, pour déterminer la structure géométrique optimale du complexe et caractériser la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôte et invitée. Ces méthodes sont également utilisées pour décrire les changements subis par le 3DADPS après la complexation et quelques propriétés électroniques et thermodynamiques.

Il est aussi important de préciser que la taille des systèmes traités est importante (complexes possédant plus de 150 atomes), alors certaines méthodes comme la DFT s'avèrent coûteuses en temps de calcul et dépendent des ressources informatiques disponibles, par conséquent, nous avons fait souvent recours aux méthodes semi-empiriques.

### **III.2 Construction des molécules**

La structure initiale du 3DADPS a été construite en utilisant l'interface graphique du logiciel Hyperchem [2]. Le programme assigne des données standards à la structure dessinée (angle, longueur,...) et la transforme en une molécule à trois dimensions. Quant à la structure de la  $\beta$ -Cyclodextrine, elle a été extraite du logiciel ChemOffice 3D Ultra (version 6, Cambridge Software) [3], en se basant sur les différentes données cristallographiques fournies par les auteurs. Le 3DADPS et la  $\beta$ -Cyclodextrine ont été optimisés avec la méthode semi empirique PM6 (Figure III.1).



Les calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussian 09W [4].

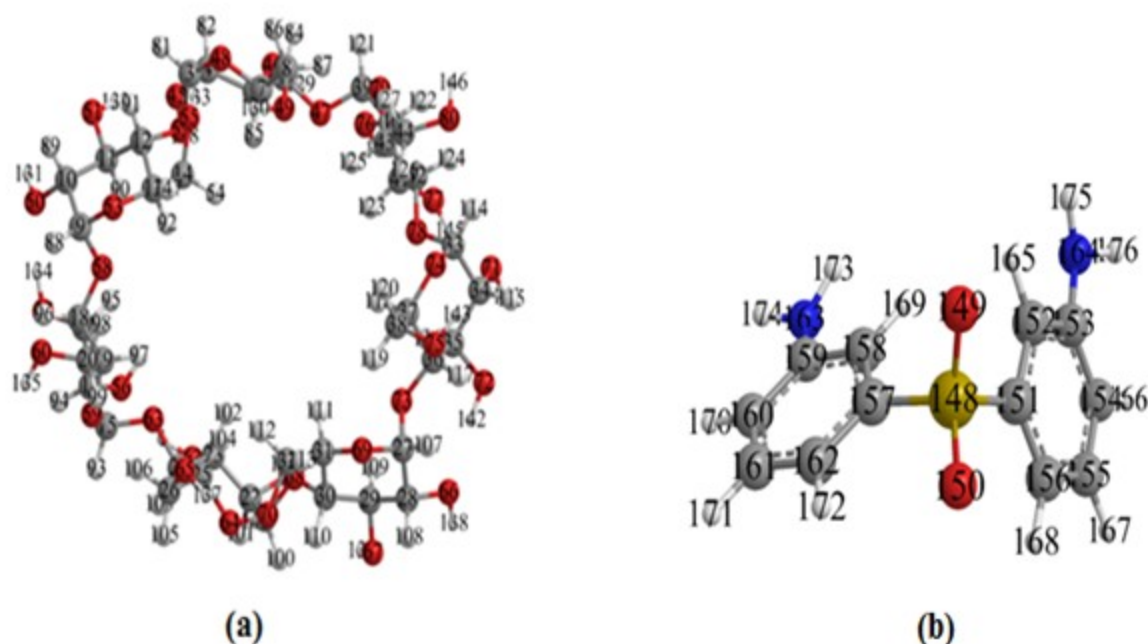
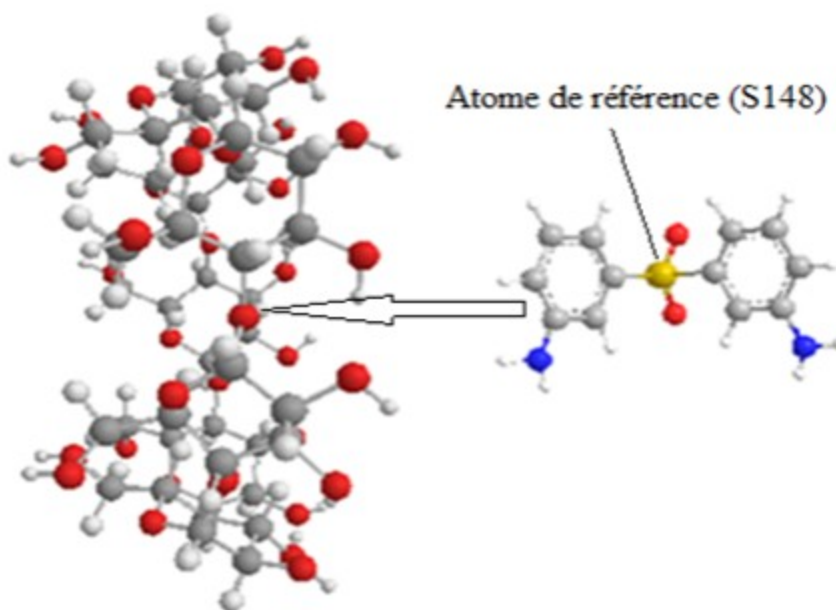


Figure III.2 Structures géométriques de la  $\beta$ -CD (a) et de 3DADPS (b) optimisées par la méthode PM6

### III.3 La procédure d'inclusion

Le processus d'inclusion choisi dans notre travail a été décrit dans les travaux de Liu et col. [5] dans lesquels les oxygènes glycosidiques de la molécule hôte ( $\beta$ -CD) sont placés dans le plan XY, et leur centre est défini comme le centre d'origine des coordonnées du système total.

Le procédé d'inclusion est exécuté en maintenant fixe les coordonnées de la  $\beta$ -CD et en déplaçant la molécule invitée placée sur l'axe (OZ) par translation. Les différentes positions relatives entre le 3DADPS et la  $\beta$ -CD sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de référence ( $S_{148}$ ) dans la molécule invitée et l'origine des coordonnées (du plan équatorial de la  $\beta$ -CD). Nous avons étudié l'inclusion de 3DADPS suivant la face large de la  $\beta$ -CD (Figure III.3).



**Figure III.3** Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion

L'orientation dans laquelle la molécule 3DADPS est en face des groupements hydroxyles secondaires de la  $\beta$ -CD est nommée le « **Complexe C1** ».

L'étude du complexe C1 dans la phase aqueuse en utilisant l'eau comme solvant est très importante pour caractériser les différents changements au sein de la structure, essentiellement au niveau des énergies (énergie de complexation, énergie de déformation, énergie ONIOM et énergie NBO). Le complexe étudié dans le solvant est nommé « **Complexe C2** ».

La molécule 3DADPS située à une distance de 10Å de l'origine des coordonnées cartésiennes, est rapprochée manuellement de la cavité de la  $\beta$ -CD tout au long de l'axe OZ, par pas de 1Å jusqu'au point -10Å. Après la localisation du minimum dans la translation, la molécule 3DADPS subira des rotations autour de l'axe OZ par angle de 30° de 0° à 360° afin d'explorer plus d'espace conformationnel. À chaque position le système est optimisé sans restriction en utilisant la méthode semi empirique PM6. Ainsi il est possible de localiser le minimum absolu.

### **III.4 Analyse des résultats**

La variation de l'énergie sur l'ensemble des positions étudiées de notre système permet de mesurer la force motrice vers la complexation. Les énergies de complexation déterminent tous les minimums locaux (à chaque point), ainsi il sera donc possible de localiser le minimum global.

On rappelle que l'énergie de complexation ( $E_{\text{complexation}}$  ou  $\Delta E$ ) est obtenue à partir de l'équation (III.1) [6]:

$$\Delta E = E_{\text{Complexe}} - (E_{\beta\text{-CD libre}} + E_{3\text{DADPS libre}}) \quad \text{(III.1)}$$

Où ;  $E_{\text{Complexe}}$ ,  $E_{\beta\text{-CD libre}}$  et  $E_{3\text{DADPS libre}}$  représentent respectivement, l'énergie totale du complexe, l'énergie de la  $\beta$ -CD libre et de la 3DADPS libre optimisées.

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

L'énergie de déformation pour chaque composant (la molécule hôte ou la molécule invitée) tout au long de la formation du complexe, est définie comme la différence entre l'énergie du composant totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe (Equation III.2) [4].

$$E_{\text{Déformation}} [\text{Composant}] = E [\text{Composant}]^{\text{Opt, SP}} - E [\text{Composant}]^{\text{Opt}} \quad \text{(III.2)}$$

Avec  $E [\text{Composant}]^{\text{Opt, SP}}$ ,  $E [\text{Composant}]^{\text{Opt}}$  représentent respectivement l'énergie single point (point fixe) du composant pris à partir du complexe optimisé et l'énergie du composant libre.

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

$$E_{\text{Interaction}} = E_{\text{Complexe}} - (E_{\text{Opt, } \beta\text{-CD}}^{\text{SP}} + E_{\text{Opt, 3DADPS}}^{\text{SP}}) \quad (\text{III.3})$$

Où  $E_{\text{Opt, } \beta\text{-CD}}^{\text{SP}}$  et  $E_{\text{Opt, 3DADPS}}^{\text{SP}}$  représentent respectivement les énergies single point de la  $\beta$ -CD et de la 3DADPS pris à partir du complexe optimisé.

Pour une meilleure compréhension de la reconnaissance moléculaire, la géométrie d'équilibre du complexe 3DADPS /  $\beta$ -CD a été également complètement optimisée en utilisant la méthode ONIOM2. Son énergie totale est donnée par l'équation III.4 :

$$E_{\text{ONIOM}} = E(\text{haut, modèle}) + E(\text{bas, réel}) - E(\text{bas, modèle}) \quad (\text{III.4})$$

Où  $E(\text{haut, modèle})$  est l'énergie de la couche interne (3DADPS) au niveau de théorie élevé,  $E(\text{bas, réel})$  est l'énergie du système réel au bas niveau de théorie (le complexe) et  $E(\text{bas, modèle})$  est l'énergie du modèle (3DADPS) au bas niveau de théorie, la  $\beta$ -CD représente la couche externe.

Dans la terminologie de Morokuma et ses collègues [7], le système complet est appelé réel (real). Il est traité à un niveau inférieur de la théorie. La couche interne se nomme modèle (model). Elle est traitée à la fois au niveau de théorie supérieur et inférieur.

La méthode ONIOM est une méthode hybride de calcul de haut niveau, qui permet à différents niveaux de théorie d'être appliquée à différentes parties d'un système moléculaire.

Dans la méthode ONIOM à deux couches, le système moléculaire à l'étude est divisé en une couche interne et une couche externe. La couche interne comprend la plupart des éléments indispensables du système, et dans cette approche notre complexe d'inclusion est réparti en deux régions distinctes.

Comparée à la molécule invitée, la  $\beta$ -cyclodextrine comprend un nombre important d'atomes, elle joue le rôle d'environnement dans le complexe d'inclusion, elle peut donc être traitée avec un calcul quantique QM de bas niveau telle que la méthode semi empirique PM6.

En revanche la partie de taille moins importante (3DADPS) fera l'objet d'un calcul de haut niveau de type Hartree-Fock (HF) ou avec la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant différentes bases en leur associant les fonctions de polarisation [8].

Il est important de connaître l'effet des molécules d'eau sur la stabilité du complexe 3DADPS/ $\beta$ -CD, de sorte que la géométrie la plus stable obtenue par des calculs PM6 (dans notre cas à  $Z = -2\text{\AA}$ ) du complexe sera optimisée dans le solvant (eau).

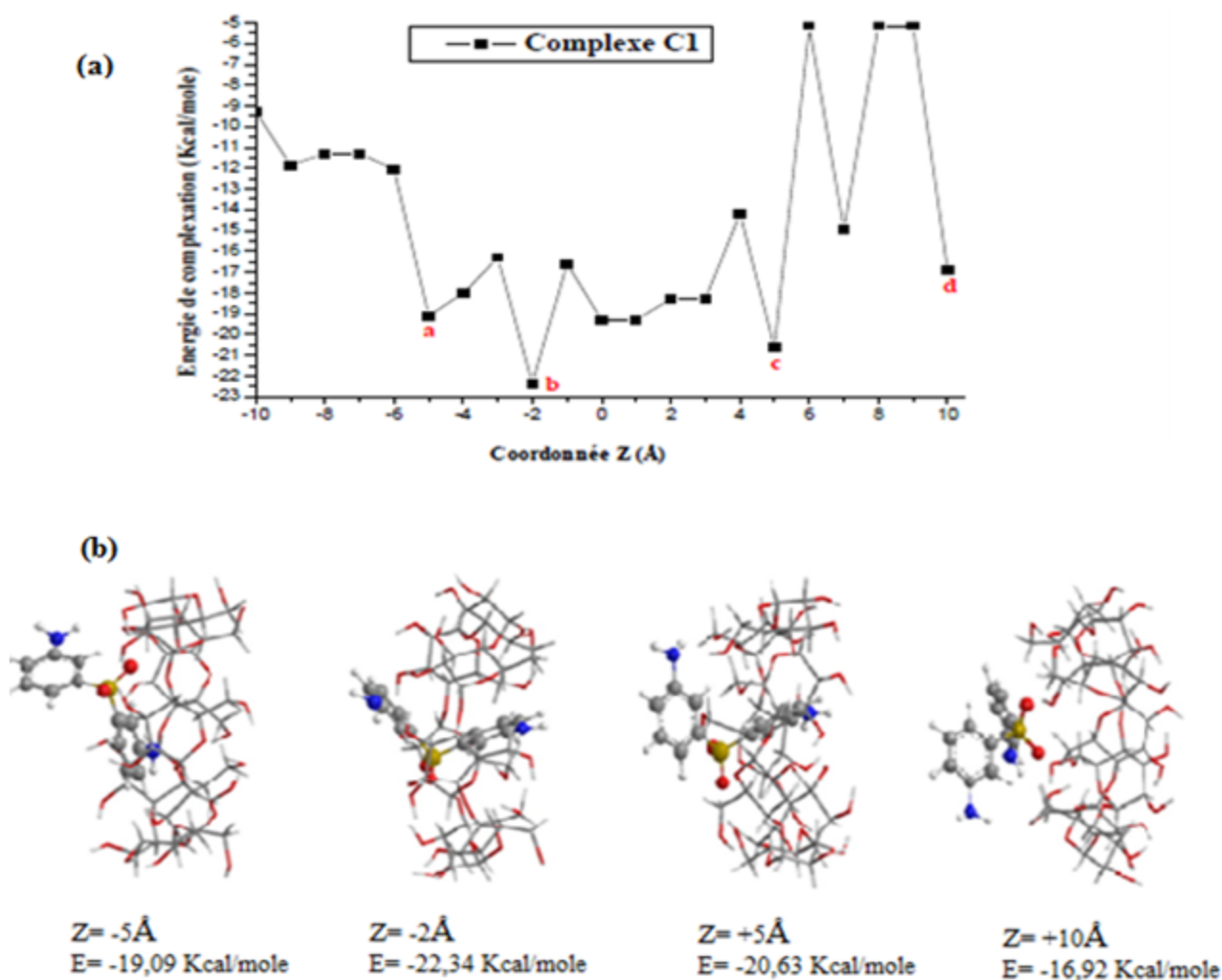
L'étape suivante consiste à effectuer des calculs à différents niveaux en utilisant la méthode hybride ONIOM2 [9,10] dans le but d'effectuer une exploration plus précise sur la géométrie et la structure électronique du complexe 3DADPS/ $\beta$ -CD. Pour cela, nous choisissons les niveaux de calculs ONIOM2 suivants: (B3LYP / 6-31G (d): PM6), (MPW1PW91 / 6-31G (d): PM6) et (M05-2X / 6-31G (d): PM6).

Finalement des analyses de type NBO (Natural Bond Orbital) ont été appliquées pour l'évaluation des interactions intermoléculaires entre la  $\beta$ -CD et la 3DADPS [11,12].

### III.5 Résultats et discussions

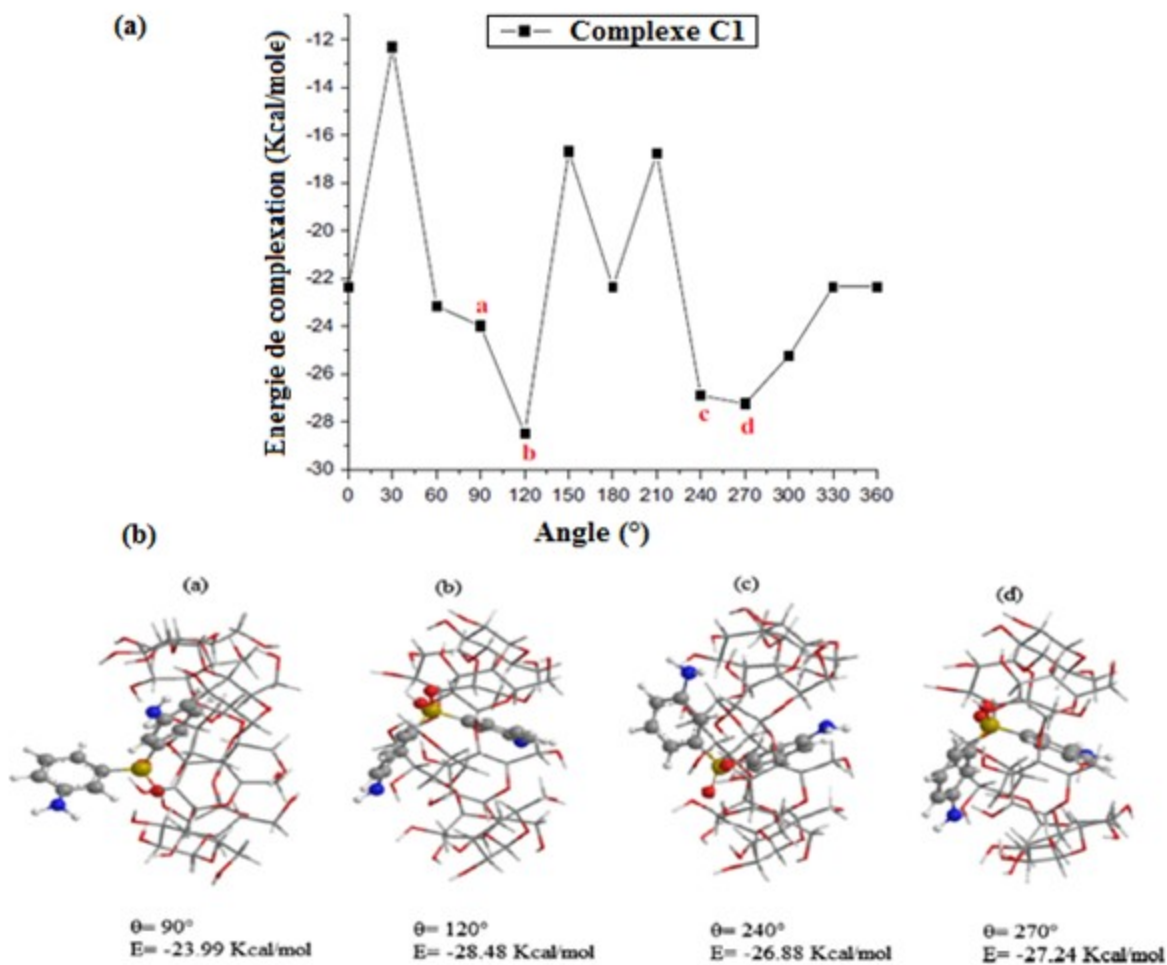
#### III.5.1 La minimisation de l'énergie

Dans notre étude, nous avons considéré uniquement les complexes d'inclusion de stoechiométrie 1:1 formés entre une molécule de la  $\beta$ -CD et une molécule de 3DADPS. Tel qu'indiqué par la méthode semi-empirique PM6, le processus d'inclusion produit la courbe d'énergie de complexation (Figure III.4). Toutes les énergies obtenues sont négatives, ce qui démontre que le processus d'inclusion du complexe 3DADPS/ $\beta$ -CD est thermodynamiquement favorable.



**Figure III.4** Évolution de l'énergie de complexation (a), les géométries optimisées du complexe d'inclusion 3DADPS/ $\beta$ -CD à différentes positions Z (b), calculée par la méthode PM6.

La courbe montre plusieurs minimums locaux ( $Z_a = -5 \text{ \AA}$ ,  $Z_b = -2 \text{ \AA}$ ,  $Z_c = +5 \text{ \AA}$ ,  $Z_d = 10 \text{ \AA}$ ), où le minimum de plus basse énergie correspond à la position  $Z_b$  située à  $-2 \text{ \AA}$ , ensuite la structure initiale la plus stable obtenue ( $Z = -2 \text{ \AA}$ ) est placée dans le plan XY où elle subira un déplacement dans le sens anti-horaire autour de l'axe Z à partir de  $0^\circ$  à  $360^\circ$  suivant une variation d'angle de l'ordre de  $30^\circ$ . L'énergie la plus faible calculée ( $-28,48 \text{ kcal/mole}$ ) correspond à l'angle de  $120^\circ$  (figure III.5).



**Figure III.5** Évolution de l'énergie de complexation(a), les géométries optimisées du complexe d'inclusion 3DADPS/ $\beta$ -CD à différents angles  $\theta$  (°) (b), calculée par la méthode PM6.

Les énergies calculées pour le complexe 3DADPS / $\beta$ -CD sont mentionnées dans le **tableau III.1**, on peut observer que la complexation et l'interaction des énergies négatives pour les complexes d'inclusion indiquent que les procédés d'encapsulation dans le vide et dans l'eau sont thermodynamiquement favorables.

La différence entre les énergies de complexation et celles des interactions des complexes d'inclusion 3DADPS/  $\beta$ - CD (C1 et C2) correspond respectivement à -35,40 Kcal/mole et -16,67 kcal/mole ce qui suggère que le complexe C2 (dans l'eau) est plus favorable que le complexe C1 (dans le vide).

**Tableau III.1** Différentes énergies du complexe 3DADPS/ $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau calculées par la méthode PM6.

E (Kcal/mole)	Complexe C1 (dans le vide)	Complexe C2 (dans l'eau)	$\Delta E$
$E_{\text{Complexation}}$	- 28,48	- 63,88	- 35,40
$E_{\text{Interaction}}$	- 13,46	- 30,13	- 16,67
$E_{\text{DEF}}(3\text{DADPS})$	1,2	1,01	
$E_{\text{DEF}}(\beta\text{-CD})$	6,58	3,84	
$\Delta E = E_{C2} - E_{C1}$			

En outre, les résultats indiquent que l'énergie de déformation de la molécule  $\beta$ -CD est supérieure à celle de 3DADPS dans les deux complexes C1 et C2. La molécule  $\beta$ -CD dans le vide nécessite plus d'énergie que dans l'eau, afin d'adapter la structure à se lier à l'intérieur de la cavité de la  $\beta$ -CD. Ceci peut être confirmé par le fait que la flexibilité de la structure d'accueil est une exigence structurelle importante pour la complexation.

### III.5.2 Paramètres thermodynamiques

Pour prédire les paramètres thermodynamiques du processus d'encapsulation, des calculs ont été effectués sur les complexes C1 et C2 à 1 atm et 298,15 K par la méthode PM6 afin d'évaluer la variation d'énergie libre de Gibbs ( $\Delta G^\circ$ ), de l'enthalpie ( $\Delta H^\circ$ ) et l'entropie ( $\Delta S^\circ$ ) du procédé. Les résultats reportés dans le tableau III.2, montrent que la variation de l'énergie libre ( $\Delta G^\circ$ ) à la température ambiante est négative pour les deux complexes en bon accord avec les résultats expérimentaux [1]. Cependant le complexe dans l'eau est nettement favorisé.

**Tableau III.2** : Paramètres thermodynamiques pour la  $\beta$ -CD, 3DADPS, les complexes C1 et C2 calculés par la méthode PM6.

	3DADPS	$\beta$ -CD	C1 (dans le vide)	C2 (dans l'eau)
H (Kcal/mole)	113,04	- 840,48	- 749,35	- 793,95
$\Delta H^\circ$ (Kcal/mole)			- 21,91	- 66,51
G (Kcal/mole)	73,98	- 968,41	- 895,04	- 942,43
$\Delta G^\circ$ (Kcal/mole)			- 0,61	- 48,00
S (cal/mole.K)	131,03	429,05	488,62	497,99
$\Delta S^\circ$ (cal/mole.K)			- 71,46	- 62,09



En outre, les valeurs obtenues pour les variations d'enthalpie ( $\Delta H^\circ$ ) pour les complexes sont négatives, le procédé est donc exothermique. La valeur de  $\Delta H^\circ$  pour le complexe C2 est plus négative indiquant des interactions fortes entre la 3DADPS et la cavité de la  $\beta$ -CD dans ce complexe. La variation d'entropie est également négative pour les complexes; ceci est dû à la diminution du degré de liberté de translation et de rotation lors de la complexation de la molécule 3DADPS avec la  $\beta$ -CD.

Les valeurs négatives  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$  et  $\Delta S^\circ$  suggèrent que la formation du complexe d'inclusion 3DADPS/ $\beta$ -CD est un processus spontané dans le vide et dans l'eau.

### III.5.3 Réactivité chimique

Afin d'estimer le caractère électrophile/nucléophile des complexes, nous avons calculé avec la méthode PM6 les valeurs du potentiel chimique ( $\mu$ ), de la dureté ( $\eta$ ), de l'électronégativité ( $\chi$ ) et l'indice global d'électrophilie ( $\omega$ ). Les résultats sont regroupés dans le **tableau III.3**.

**Tableau III.3** Le potentiel chimique ( $\mu$ ), l'électronégativité ( $\chi$ ), la dureté chimique ( $\eta$ ) et l'indice global d'électrophilie ( $\omega$ ) pour la  $\beta$ -CD, 3DADPS, le complexe C1 et le complexe C2

	3DADPS	$\beta$ -CD	Complexe C1 (dans le vide)	Complexe C2 (dans l'eau)
$\mu$	- 6,17	3,02	- 0,95	- 5,97
$\chi$	6,17	- 3,02	0,95	5,97
$\eta$	4,82	13,77	0,35	3,80
$\omega$	3,95	0,33	1,30	4,68

Lors de la formation des complexes, la différence de potentiel chimique entre eux est à l'origine du transfert d'électrons du complexe C1 de plus grand potentiel chimique et donc de plus faible électronégativité vers le second complexe C2 ayant un bas potentiel chimique et une plus grande électronégativité. Ce transfert s'arrête lorsque les potentiels chimiques des deux complexes deviennent égaux.

En outre, les résultats indiquent que, lorsque la molécule 3DADPS s'insère dans la cavité de la  $\beta$ -CD, la dureté du complexe diminue, conférant ainsi plus de stabilité aux complexes formés.

Nous constatons également, à partir des résultats présentés dans le **tableau III.3**, que la 3DADPS est le plus électrophile que la  $\beta$ -CD. Sachant que plus l'indice d'électrophilie est important, plus le système est électrophile et plus l'énergie de stabilisation est importante. Sur la base de ce raisonnement, nous pouvons conclure que le complexe C2 est le plus stable et le plus électrophile.

### III.5.4 Energies des orbitales frontières HOMO-LUMO

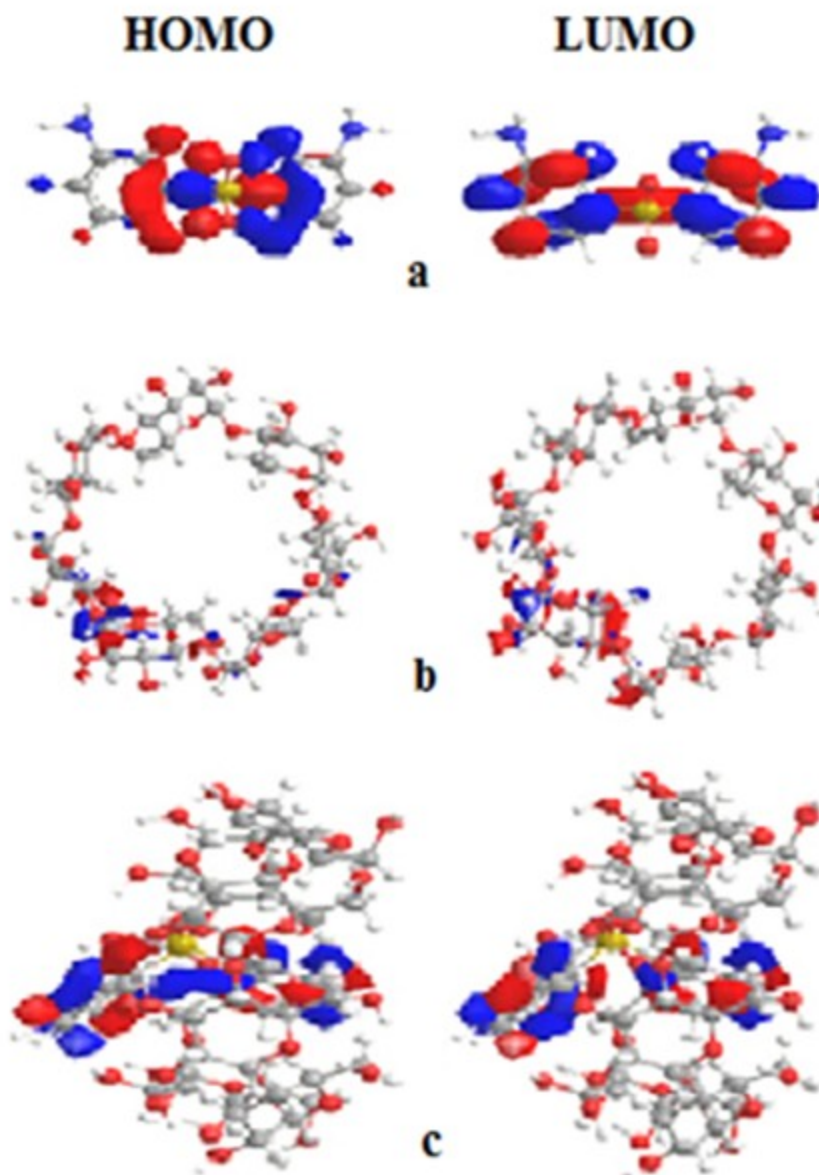
D'après la théorie des orbitales frontières, le transfert de charge peut avoir lieu principalement par le passage des électrons de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) du nucléophile vers la plus basse vacante (LUMO) de l'électrophile.

L'écart énergétique HOMO-LUMO de chaque complexe (**tableau III.4**) suggère un changement substantiel dans la structure électronique de la molécule hôte. Le gap HOMO-LUMO du complexe C2 est plus important, par conséquent il est plus stable et moins réactif.

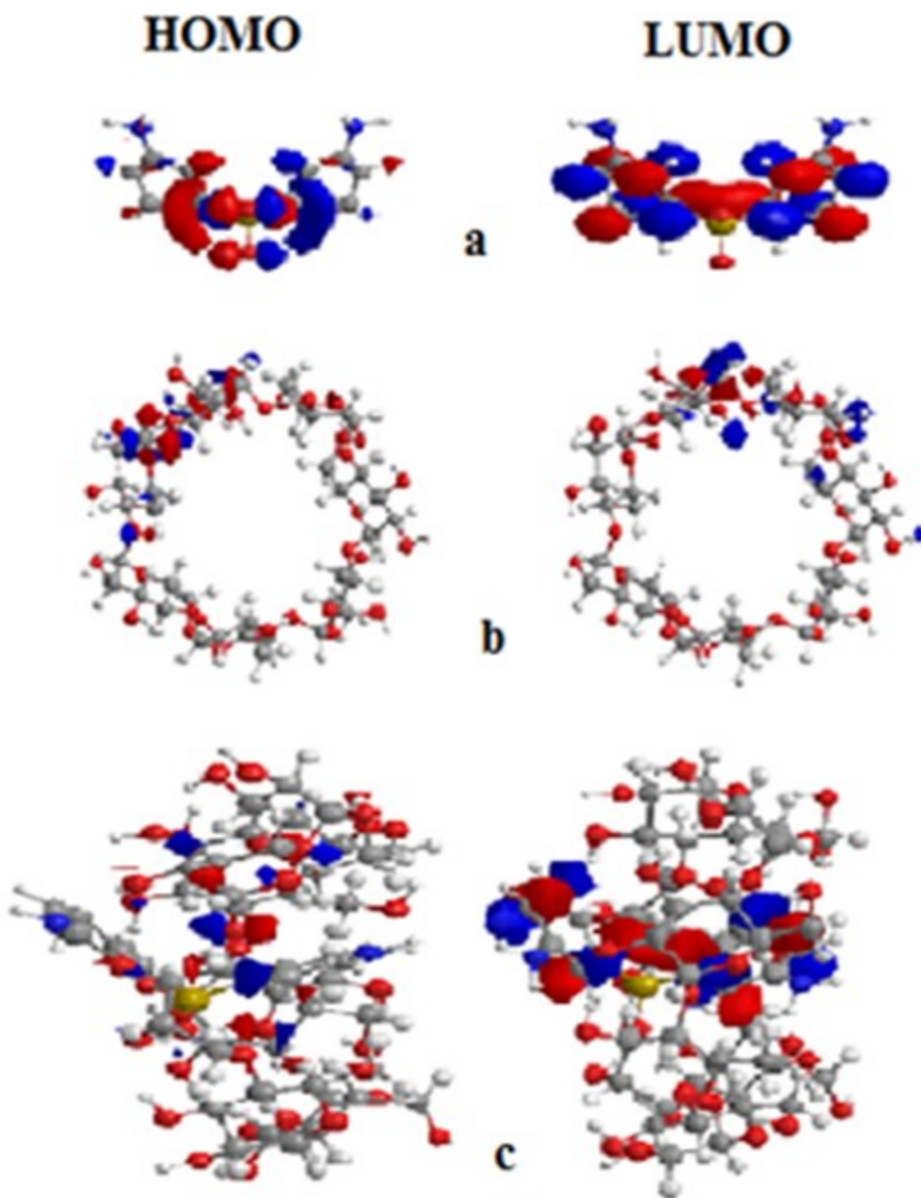
**Tableau III.4** Energies HOMO-LUMO pour la  $\beta$ -CD, 3DADPS, le complexe C1 dans le vide et le complexe C2 dans l'eau calculés par la méthode PM6.

	3DADPS	$\beta$ -CD	Complexe C1	Complexe C2
$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	- 10,99	- 10,75	- 1,30	- 10,65
$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	- 1,35	16,79	- 0,60	- 1,29
$E_{\text{HOMO-ELUMO}}$ (eV)	- 9,64	- 27,55	- 0,70	- 9,36

Les orbitales frontières de 3DADPS, la  $\beta$ -CD, le complexe C1 dans le vide et le complexe C2 dans l'eau sont représentées respectivement dans les figures III.6 et III.7.



**Figure II.6** Orbitales frontières HOMO-LUMO du 3DADPS (a),  $\beta$ -CD (b) et 3DADPS/ $\beta$ -CD (c), dans le vide obtenues après l'optimisation par la méthode PM6.



**Figure II.7** Orbitales frontières HOMO-LUMO du 3DADPS (a),  $\beta$ -CD (b) et 3DADPS/ $\beta$ -CD (c) dans l'eau obtenues après l'optimisation par la méthode PM6.

### III.5.5 Paramètres structuraux

Les paramètres de structure de la molécule hôte avant et après complexation dans le  $\beta$ -CD obtenus à partir des calculs PM6 dans le vide et dans l'eau sont résumés dans le **tableau III.5**

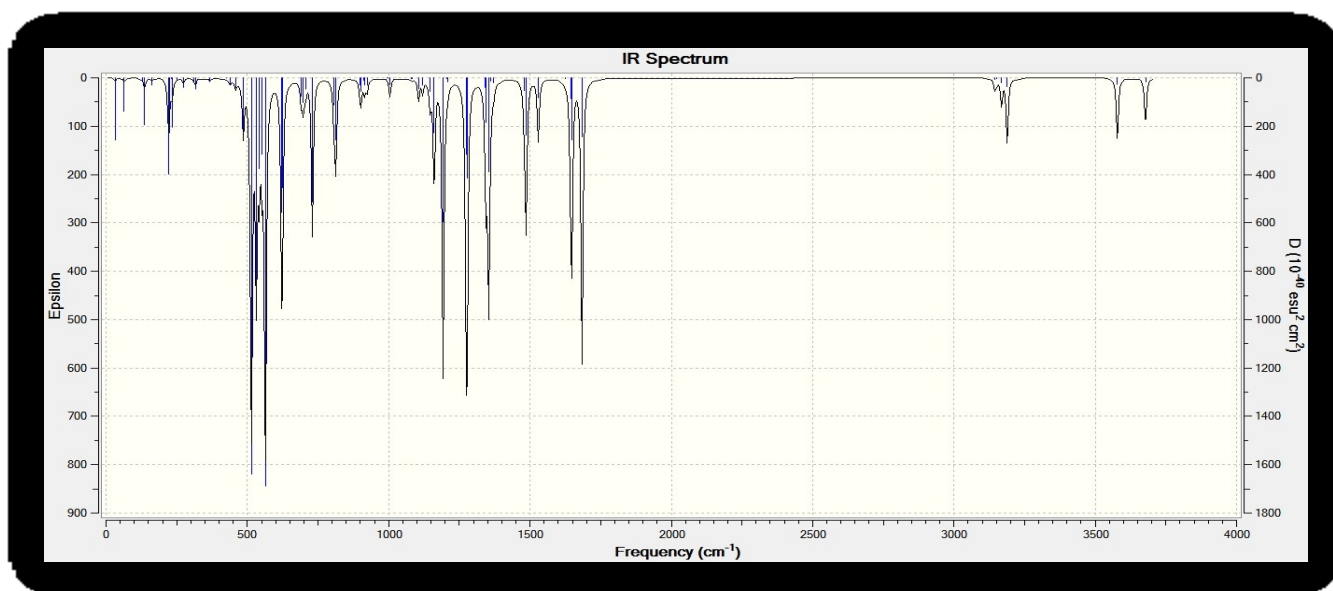
**Tableau III.5** Paramètres géométriques du 3DADPS avant et après l'inclusion dans la  $\beta$ -CD.

	3DADPS isolée	3DADPS dans le complexe C1	3DADPS dans le complexe C2
Longueurs de liaison (Å)			
<b>S148 – O149</b>	1.01	1.46	1.47
<b>S148 – O150</b>	1.01	1.46	1.48
<b>S148 – C151</b>	1.41	1.73	1.73
<b>S148 – C157</b>	1.41	1.73	1.72
<b>N163 – C159</b>	1.45	1.40	1.42
<b>N164 – C153</b>	1.45	1.41	1.41
<b>N163 – H173</b>	1.74	1.02	1.02
<b>N164 – H176</b>	1.74	1.01	1.01
<b>C152 – C153</b>	1.41	1.41	1.41
<b>C158 – C159</b>	1.41	1.41	1.41
Angles de valence (°)			
<b>O149-S148-C151</b>	108.10	108.60	109.60
<b>O149-S148-C157</b>	108.10	108.00	109.00
<b>O149-S148-O150</b>	119.40	118.00	114.20
<b>O150-S148-C151</b>	108.30	106.70	107.20
<b>O150-S148-C157</b>	108.30	107.80	106.60
<b>N163-C159-C158</b>	119.90	120.80	119.60
<b>N164-C153-C152</b>	119.90	119.70	120.60
Angles dièdres (°)			
<b>O149-S148-C151-C156</b>	- 21.40	21.90	143.80
<b>O149-S148-C151-C152</b>	158.00	-154.80	- 33.30
<b>O149-S148-C157-C162</b>	21.40	-30.30	- 149.70
<b>O149-S148-C157-C158</b>	-158.00	148.00	26.40
<b>S148-C151-C156-C155</b>	-179.80	-177.70	177.00
<b>S148-C157-C162-C161</b>	179.80	179.70	178.40
<b>N163-C159-C158-C157</b>	-175.40	173.40	- 174.60
<b>N164-C153-C152-C151</b>	175.40	-175.40	170.80

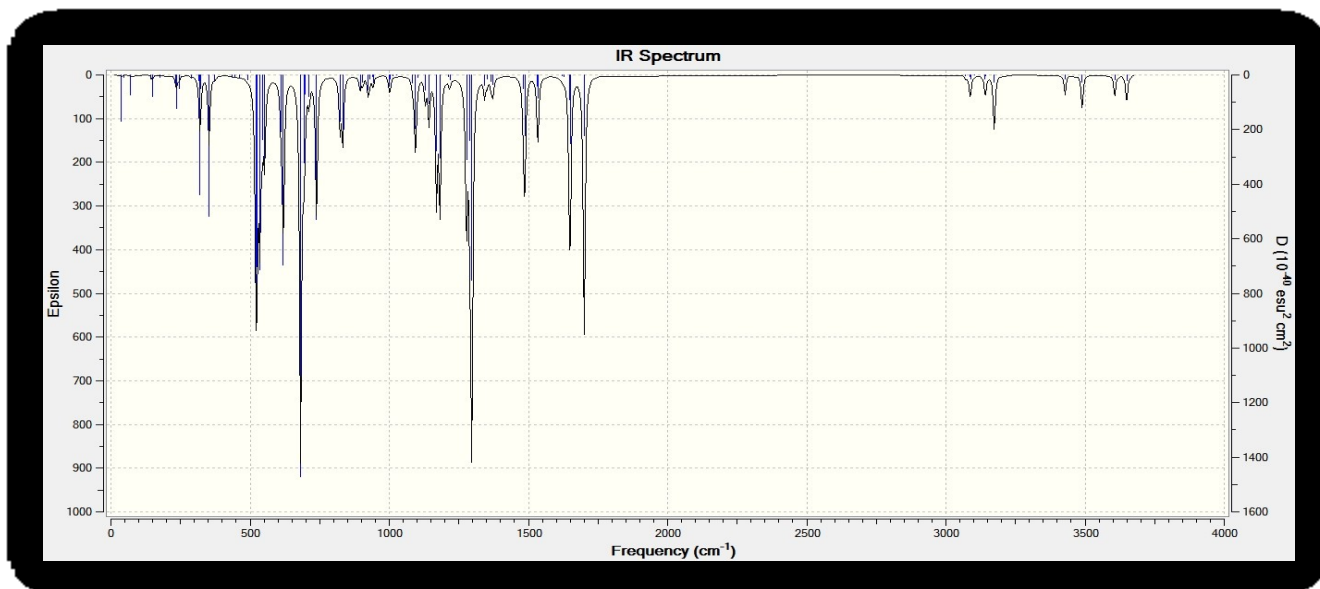
Les résultats indiquent que, comparativement à sa géométrie initiale, la molécule 3DADPS subit un changement substantiel au niveau de certaines longueurs de liaison et angles dièdres après complexation, pour qu'elle puisse adopter une conformation spécifique à l'intérieur de la cavité de l'hôte lui permettant de former un complexe d'inclusion stable aussi bien dans le vide que dans l'eau.

### III.5.6 Analyse spectrale infrarouge

Les éventuelles interactions entre la molécule 3DADPS et la  $\beta$ -CD à l'état solide a été étudiée expérimentalement par la spectroscopie infrarouge. Sur les **Figure III.8 et III.9** nous avons illustré les spectres IR de la molécule 3DADPS isolée et de son complexe d'inclusion calculés par la méthode B3LYP/6.31G++(d) :PM6.



**Figure III.8** Spectre IR de la molécule 3DADPS **isolée** calculé par la méthode PM6 :B3LYP/6-31G++ (d).



**Figure III.9** Spectre IR de la molécule 3DADPS dans le **complexe C1** calculé par la méthode PM6 :B3LYP/6-31G++ (d).

Les intensités théoriques sélectionnées des bandes de 3DADPS et 3DADPS /  $\beta$ -CD sont données dans le **tableau III.6**.

**Tableau III.6** Fréquences calculées ( $\text{cm}^{-1}$ ) par la méthode PM6 :B3LYP/6-31G++(d) de 3DADPS isolée et dans le complexe C1

Liaisons	Fréquences expérimentales ( $\text{cm}^{-1}$ )		Fréquences calculées ( $\text{cm}^{-1}$ )	
	3DADPS isolée	3DADPS/ $\beta$ -CD	3DADPS isolée	3DADPS/ $\beta$ -CD
N-H	3381,47	3268,23	3578,30	3428,22
C-H	3093,17	2926,31	3143,22	3088,19
C-S-C	1308,61	1305,59	1344,81	1342,51

Les bandes d'absorption calculées sont supérieures aux valeurs expérimentales. En effet, il est bien connu qu'il est difficile de reproduire les données vibrationnelles expérimentales car cela dépend fortement de l'approche choisie (approximation harmonique), de la méthode et de la fonctionnelle utilisée au niveau du calcul DFT. Cependant, la tendance de nos résultats est en accord avec les données expérimentales, car la formation du complexe entraîne la modification des positions et intensités des bandes d'absorption suite à l'apparition de nouvelles interactions non covalentes, par rapport à celles des molécules  $\beta$ -CD et 3DADPS pures.

### III.5.7 Calcul ONIOM2

Afin de mieux comprendre la reconnaissance moléculaire entre l'invité et l'hôte des deux structures obtenues précédemment par la méthode PM6, nous avons utilisé la méthodologie hybride "ONIOM2". Nous avons d'abord sélectionné la méthode semi-empirique PM6 pour le calcul à faible niveau que nous avons appliqué à la  $\beta$ -CD et puis un niveau de calcul élevé de type DFT avec les fonctionnelles B3LYP, MPW1PW91 et M05-2X, couplées à la base 6-31G(d) pour la molécule 3DADPS.

Les calculs de type ONIOM2 confirment les résultats obtenus précédemment avec la méthode PM6 (Tableau III-7). Les différentes variantes utilisées ONIOM2 (B3LYP / 6-31G (d): PM6), ONIOM2 (MPW1PW91 / 6-31G (d): PM6) et ONIOM2 (M05-2X / 6-31G (d): PM6) prédisent que le complexe C2 est plus favorable énergétiquement que le complexe C1 selon un écart respectif de l'ordre de -40,03, - 40,52 et -40,94 Kcal/mole.

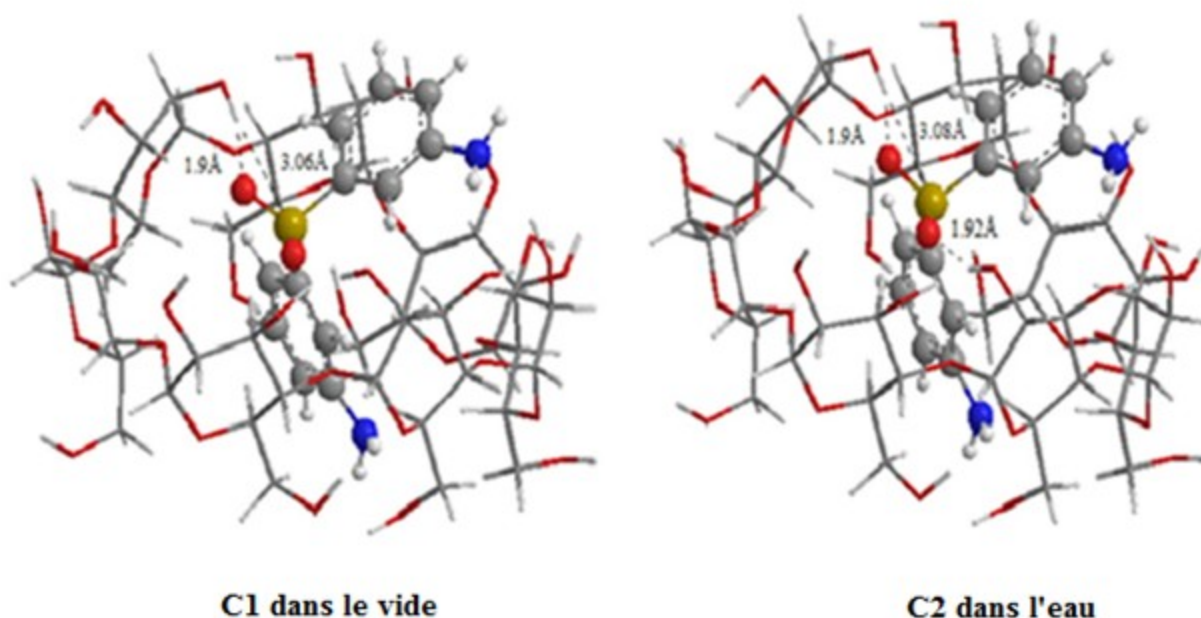
**Tableau III.7** Energies relatives calculées selon la méthode ONIOM2 pour les complexes C1 (dans le vide) et C2 (dans l'eau)

E (Kcal/mole)	C1 dans le vide	C2 dans l'eau	$\Delta E$
E (PM6)	- 1615,08	- 1656,60	- 41,52
$E^{ONIOM}$ (B3LYP/6.31G(d) :PM6)	- 706026,37	- 706066,40	- 40,03
$E^{ONIOM}$ (MPW1PW91/6.31G(d) :PM6)	- 705926,05	- 705966,57	- 40,52
$E^{ONIOM}$ (M05-2X/6.31G(d) :PM6)	- 705963,73	- 706004,67	- 40,94

$$\Delta E = E_{C2} - E_{C1}$$

Les structures des complexes optimisées C1 et C2 au niveau ONIOM2 (B3LYP / 6-31G (d): PM6) (**Figure III.10**), montrent clairement que la molécule 3DADPS est totalement encapsulée dans la cavité de la molécule de  $\beta$ -CD. Nous avons pu constater que le complexe C2 présente deux liaisons hydrogène intermoléculaires dans la structure (inférieures à 3 Å) en très bon accord avec les données rapportées [22].

Le complexe C2 possède plus de liaisons hydrogène que le complexe C1, c'est la raison pour laquelle l'énergie de complexation de C2 est plus faible.



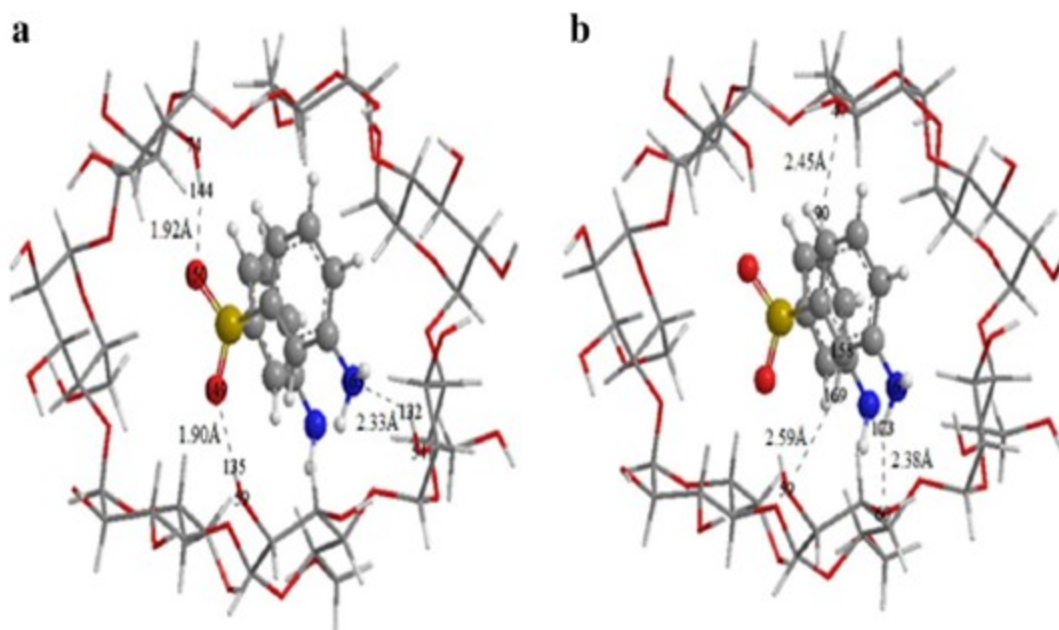
**Figure III.10** Structures géométriques des complexes d'inclusions C1 et C2 calculées par la méthode ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d): PM6). Les liaisons H sont indiquées par des pointillés.



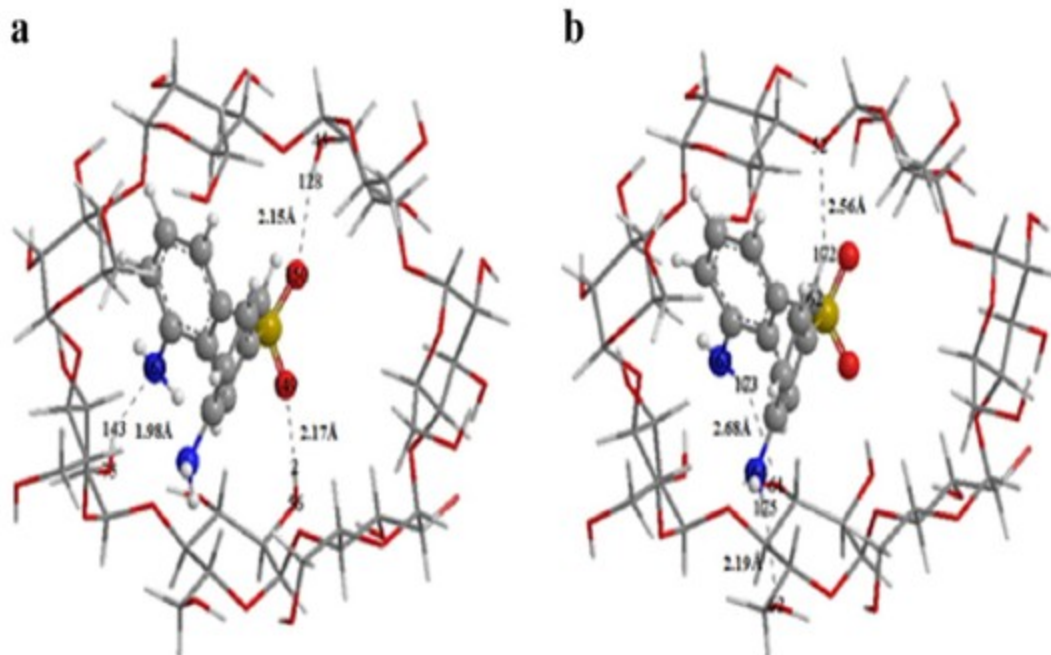
### III.5.8 Analyse NBO

Afin d'obtenir des informations supplémentaires sur la nature de l'interaction entre 3DADPS et  $\beta$ -CD, nous avons entrepris une analyse de la population avec la technique NBO [12].

Le processus de complexation est accompagné de la formation de complexes étroitement liés invité-hôte où différentes interactions non covalentes jouent un rôle central, comme celles de Van der Waals et les liaisons hydrogène. Un examen attentif des structures optimisées des complexes C1 et C2 présentées dans les **figures III.11** et **III.12** révèle la présence d'un certain nombre de liaisons hydrogène fortes.



**Figure III.11** Structure du complexe d'inclusion 3DADPS/ $\beta$ -CD dans **le vide** calculée par la méthode NBO (B3LYP/ 6-31G(d) :PM6), **(a)** le 3DADPS donneur et le  $\beta$ -CD acceptrice, **(b)** la  $\beta$ -CD donneuse et le 3DADPS accepteur.



**Figure III.12** Structure du complexe d'inclusion 3DADPS/β-CD dans l'eau calculée par la méthode NBO (B3LYP/ 6.31G(d) :PM6), **(a)** le 3DADPS donneur et la β-CD acceptrice, **(b)** la β-CD donneuse et le 3DADPS accepteur.

D'après le **tableau III.8**, on peut constater la présence d'un grand nombre d'interactions donneur et accepteur entre la cavité et la molécule hôte.

## CHAPITRE III : CALCULS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

**Tableau III.8** Les orbitales donneuses et acceptrices d'électrons, énergies correspondantes  $E^{(2)}$ , distances et angles obtenus par le calcul NBO (B3LYP/6-31G(d):PM6) pour les deux complexes C1 dans le vide et C2 dans l'eau

NBO (B3LYP/6-31G(d):PM6)	$E^{(2)}$ (Kcal/mol)	d(Å)	Angle (°)
<u>Dans le vide</u>			
3DADPS donneur $\beta$ -CD acceptrice			
<b>LP O149</b> $\sigma^*$ (1) O59 – H135	9.31	1.90	160.1
<b>LP N163</b> $\sigma^*$ (1) O54 – H132	6.49	1.92	162.0
<b>LP O150</b> $\sigma^*$ (1) O74 – H144	3.64	2.33	132.7
$\beta$ -CD donneuse 3DADPS accepteur			
<b>LP O47</b> $\sigma^*$ (1) C155 – H90	3.29	2.45	159.2
<b>LP O60</b> $\sigma^*$ (1) N163 – H173	1.49	2.59	153.2
<b>LP O59</b> $\sigma^*$ (1) C158 – H169	5.77	2.38	143.3
<u>Dans l'eau</u>			
3DADPS donneur $\beta$ -CD acceptrice			
<b>LP O149</b> $\sigma^*$ (1) H2 – O56	6.43	2.17	173.8
<b>LP O62</b> $\sigma^*$ (1) H175 – N164	5.56	2.15	169.4
<b>LP N163</b> $\sigma^*$ (1) H143 – O75	2.39	1.98	148.6
$\beta$ -CD donneuse 3DADPS acceptrice			
<b>LP O52</b> $\sigma^*$ (1) H172 – C162	2.93	2.56	141.1
<b>LP O61</b> $\sigma^*$ (1) H173 – N163	1.38	2.68	122.5
<b>LP O150</b> $\sigma^*$ (1) H128 – O45	1.64	2.19	153.2

Lorsque la molécule 3DADPS est considérée comme ayant un caractère donneur, d'importantes liaisons H sont alors observées.

### Pour le complexe C1

(i) La première liaison entre l'atome d'oxygène (O<sub>149</sub>) et l'atome d'hydrogène (H<sub>135</sub>) de la liaison O<sub>59</sub>-H<sub>135</sub> de longueur 1,90 Å et formant un angle de 160,1°. L'énergie de cette liaison H est estimée à 9,31 kcal / mol.

(ii) La deuxième liaison entre l'atome d'oxygène (O<sub>150</sub>) et l'atome d'hydrogène (H<sub>144</sub>) de la liaison O<sub>74</sub>-H<sub>144</sub> dont la longueur est de 1,92 Å et formant un angle de 162°. L'énergie de cette liaison H est évaluée à 6,49 kcal / mol.

(iii) La troisième liaison entre l'atome d'azote (N<sub>163</sub>) et l'atome d'hydrogène de la liaison O<sub>54</sub>-H<sub>132</sub> de longueur 2,33 Å, l'angle formé entre N<sub>163</sub>⋯H<sub>132</sub> – O<sub>54</sub> est de 132,7°.

L'énergie calculée de cette liaison H est de l'ordre de 3,64 kcal / mol.

**Pour le complexe C2**

(i) La première liaison entre l'atome d'oxygène (O<sub>149</sub>) et l'atome d'hydrogène (H<sub>2</sub>) de la liaison H<sub>2</sub>-O<sub>56</sub> dont la distance est de 2,17 Å et un angle de 173,8° et une énergie de stabilisation de 6,43 kcal/ mol.

(ii) La seconde liaison entre l'atome d'oxygène (O<sub>150</sub>) et l'atome d'hydrogène (H<sub>128</sub>) de la O<sub>45</sub>-H<sub>128</sub>. L'énergie de cette liaison est évaluée à 5,56 kcal / mol.

Dans le cas où β-CD est considéré comme un donneur, l'interaction la plus importante dans le cas du complexe C1 est observée entre l'atome d'oxygène (O<sub>47</sub>) et l'atome d'hydrogène (H<sub>90</sub>) de la liaison C<sub>155</sub>-H<sub>90</sub>. L'énergie de cette liaison H a été estimée à 3,29 kcal / mole (2,45 Å, 159,2°) ; alors que l'interaction la plus importante pour le second complexe C2 s'établit entre l'atome d'oxygène (O<sub>52</sub>) et l'atome d'hydrogène (H<sub>172</sub>) de la liaison C<sub>162</sub>-H<sub>172</sub>. L'énergie de cette liaison H a été estimée à 2,93 kcal/mol (256 Å, 159,2°). D'après les résultats des calculs NBO on peut conclure que, les interactions hydrogène intermoléculaires dans les complexes d'inclusion / β-CD 3DADPS jouent un rôle essentiel en faveur de leur stabilité.

## Références bibliographiques

- [1] Muthu Vijayan Enoch, Rajaram Rajamohan, Meenakshisundaram Swaminathan: Fluorimetric and prototropic studies on the inclusion complexation of 3,3'-diaminodiphenylsulphone with  $\beta$ -cyclodextrin and its unusual behavior, *Spectrochimica Acta Part A* 77 (2010) 473–477.
- [2] Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc.
- [3] Chem 3D Version 6.0, Cambridge software.
- [4] Gaussian, Inc., Wallingford CT, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D.J. Fox (2009).
- [5] Liu, L. Guo, Q.X: Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 50 (2004) 50- 95.
- [6] Barbiric, D.J.; Castro, E.A.; de Rossi, R.H. A molecular mechanics study of 1:1 complexes between azobenzene derivatives and  $\beta$ -cyclodextrin, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 532(2000) 171.
- [7] Liu, L., Guo, Q.-X.: Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 50 (2004) 95–103.
- [8] Thèse de doctorat : SAKINA HAIAHEM : Etude computationnelle des complexes d'inclusion de Métobromuron Paeonol avec la  $\beta$ -Cyclodextrine, Université 8 mai 1945 Guelma (2013).
- [9] F. Maseras, K. Morokuma, A new integrated ab initio + molecular mechanics geometry optimization scheme of equilibrium structures and transition states, *J. Comput. Chem.* 16 (1995) 1170.
- [10] J.S. Holt: Structural characterization of the Brooker'smerocyanine/ $\beta$ -cyclodextrin complex using NMR spectroscopy and molecular modeling, *J. Mol. Struct.* 965 (2010) 31.
- [11] E. Kavitha, N. Sundaraganesan, S. Sebastian, M. Kurt: Molecular structure, anharmonic vibrational frequencies and NBO analysis of naphthalene acetic acid by density functional theory calculations, *Spectrochim. Acta A* 77 (2010) 612–619.

[12] Samah Hadjar, Djameleddine Khatmi: Electronic structure and H-bond interactions in  $\beta$ -cyclodextrin/piroxicam complex, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 9 (2012) 1–6.

[13] R.G. Parr and W. Yang.: Density-functional theory of atoms and molecules. Oxford University Press, New York, Oxford. (1989) 112-113.

[14] P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker : Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.* 103 (2003) 1793–1874.

[15] Robert S. Mulliken.: A New Electroaffinity Scale; Together with Data on Valence States and on Valence Ionization Potentials and Electron Affinities. *J. Chem. Phys.* 2 (1934) 782-793.

[16] T Koopmans : Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. *Physica.* 1 (1934) 104-113.

[17] Ralph G. Pearson. : Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases. *J. Chem. Educ.* 64 (1987) 561-567.

[18] R G. Parr, L V .Szentpaly , S Liu, Electrophilicity Index , *J. Am.Chem. Soc.* 121 (1999) 1922.

[19] L R. Domingo, M Arno, R .Contreras , P. Perez, Quantitative Characterization of the Local Electrophilicity of Organic Molecules. Understanding the Regioselectivity on Diels–Alder Reactions, *J. Phys. Chem., A*106 (2002) 952.

[20] A. T. Maynard, M. Huang, W. G. Rice and D. G. Covell : Reactivity of the HIV-1 nucleocapsid protein p7 zinc finger domains from the perspective of density-functional theory. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA.* 95 (1998) 11578-11583.

[21] Mingjun Huang, Andrew Maynard, Jim A. Turpin, Lisa Graham, George M. Janini , David G. Covell , and William G. Rice. : Anti-HIV Agents That Selectively Target Retroviral Nucleocapsid Protein Zinc Fingers without Affecting Cellular Zinc Finger Proteins. *J. Med. Chem.* 41 (1998) 1371–1381.

[22] E. Van den Worm, C.J. Beukelman, B.H. Kroes, et al.: Effects of methoxylation of apocynin and analogs on the inhibition of reactive oxygen species production by stimulated human neutrophils, *Eur. J. Pharmacol.* 433 (2001) 225–230.

## **CONCLUSION GENERALE**

## Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons utilisé les méthodes de la chimie quantique pour modéliser des complexes d'inclusion. La méthodologie adoptée à travers les approches PM6, ONIOM2 et l'analyse NBO nous a permis de rationaliser la structure électronique et la géométrie des complexes 3DADPS/ $\beta$ -CD aussi bien dans le vide (complexe C1) que dans l'eau (complexe C2), pour lesquels nous avons constaté que les changements substantiels structuraux de la molécule 3DADPS sont à l'origine de son encapsulation dans la  $\beta$ -CD.

Les résultats confirment que l'énergie de complexation du complexe C2 dans l'eau est nettement plus favorable que celle du complexe C1, mettant en évidence ainsi l'effet du solvant.

Les valeurs négatives calculées des enthalpies  $\Delta G$ ,  $\Delta H$  et  $\Delta S$  indiquent que la formation du complexe d'inclusion 3DADPS/  $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau, est un processus spontané.

L'étude de la réactivité chimique nous a permis de constater que la 3DADPS est le plus électrophile que la  $\beta$ -CD. Sachant que plus l'indice d'électrophilie est important, plus le système est électrophile et plus l'énergie de stabilisation est importante. Sur la base de ce raisonnement, nous pouvons conclure que le complexe C2 est le plus stable et le plus électrophile.

L'écart énergétique HOMO-LUMO de chaque complexe suggère un changement substantiel dans la structure électronique de la molécule hôte. Le gap HOMO-LUMO du complexe C2 est plus important, par conséquent il est plus stable et moins réactif.

Les résultats indiquent que, comparativement à sa géométrie initiale, la molécule 3DADPS subit un changement substantiel au niveau de certaines longueurs de liaison et angles dièdres après complexation, pour qu'elle puisse adopter une conformation spécifique à l'intérieur de la cavité de l'hôte lui permettant de former un complexe d'inclusion stable aussi bien dans le vide que dans l'eau.



D'après le calcul ONIOM2 on a trouvé que le complexe C2 possède plus de liaisons hydrogène que le complexe C1, c'est la raison pour laquelle l'énergie de complexation de C2 est plus faible.

Finalement, les géométries optimisées par le calcul NBO montrent que les liaisons hydrogène entre la molécule 3DADPS et la  $\beta$ -CD sont des interactions déterminantes et contribuent à la stabilité globale des complexes.

**ANNEXE**  
**LISTES DES PUBLICATIONS**

---

## Liste des publications

---

**M. Rahim**, F. Madi, L. Nouar, S. Haiahem, D. Fateh and D. Khatmi :  **$\beta$ -Cyclodextrin Interaction with Edaravone: Molecular Modeling Study.** Advances in Quantum Chemistry. 68 (2014) 269-278.

**Mohamed Rahim**, FatihaMadi, Leila Nouar, Abdelazize Bouhadiba, Sakina Haiahem, Djamel Eddine Khatmi, Youghourta Belhocine : **Driving forces and electronic structure in  $\beta$ -cyclodextrin/3,3'-diaminodiphenylsulphone complex.** Journal of Molecular Liquids 199 (2014) 501–510.

Imene Djilani, Fatiha Madi, Leila Nouar, Sakina Haiahem, **Mohamed Rahim**, Djamel Eddine Khatmi, Abdelaziz Bouhadiba : **Theoretical investigation to characterize the inclusion complex of a-lipoic acid and  $\beta$ -cyclodextrin.** C. R. Chimie 18 (2015) 170–177

*Advances in*  
**Quantum Chemistry**

Proceedings of MEST 2012: Electronic Structure Methods with  
Applications to Experimental Chemistry

**Volume 68**

*Volume Editor*  
Philip E. Hoggan

*Series Editors*  
John R. Sabin  
and Erkki Brändas





# $\beta$ -Cyclodextrin Interaction with Edaravone: Molecular Modeling Study

M. Rahim, F. Madi, L. Nouar, S. Haiahem, D. Fateh and D. Khatmi

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

## Contents

1. Introduction	269
2. Computational details	271
3. Results and discussions	272
3.1 The optimization	272
3.2 The structure parameters of inclusion complexes	274
3.3 NBO analysis	276
4. Conclusion	277
Acknowledgments	278
References	278

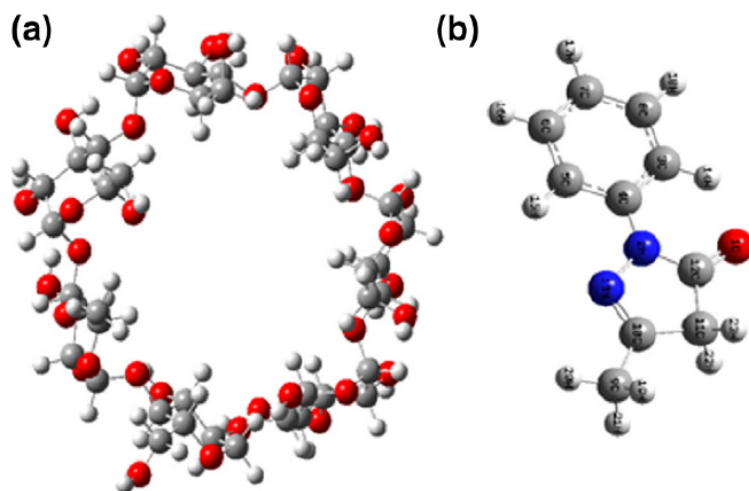
## Abstract

PM3 DFT, HF, and ONIOM2 calculations were performed on the inclusion complexation of  $\beta$ -cyclodextrin with edaravone (EDA). The results obtained with PM3 clearly indicate that the complexes formed are energetically driven; the B orientation (EDA entering into the cavity of  $\beta$ -CD from its wide side) is found stabler than the A orientation (EDA entering into the cavity of  $\beta$ -CD from its narrow side). The structures show several intermolecular hydrogen bond interactions that were studied on the basis of NBO analysis used to quantify the donor–acceptor interactions between the guest molecules and  $\beta$ -CD.



## 1. INTRODUCTION

Edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one, Fig. 14.1) is a novel free radical scavenger and was the first neuroprotective agent that was clinically used for the treatment of acute cerebral infarction.<sup>1</sup> By inhibiting lipid peroxidation, EDA can be used to protect brain cells, vascular endothelial cells, and nerve cells from oxidative damage.<sup>2</sup> However, the poor solubility and stability of EDA have largely influenced its oral bioavailability and



**Figure 14.1** Geometrical structures of  $\beta$ -CD (a) and edaravone (b) optimized by PM3. For color version of this figure, the reader is referred to the online version of this chapter.

the oral formulation of EDA has not yet been used clinically. Therefore, there is considerable focus on how to increase the water solubility and physico-chemical stability of EDA and to develop its high-quality oral formulation.

Some attempts have been made to improve the solubility of edaravone by various methods. One of them is based on the encapsulation by cyclodextrins (CDs).<sup>3</sup>

Cyclodextrins (CDs) are oligosaccharides composed of six to eight glucopyranose units bound by  $\alpha$ -(1–4) linkages that are commonly named  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -CD, respectively.

$\beta$ -CD, in particular, has an internal cavity of truncated cone shape. The cavity is relatively hydrophobic inside, while the outer surface is quite hydrophilic because of the numerous hydroxyl groups. By virtue of their shape and nature of cavity, CDs accommodate a variety of hydrophobic as well as hydrophilic molecules, whole or partly, inside their cavity through non-covalent interactions to form inclusion complexes.<sup>4</sup> The study of pharmaceutical inclusion complexes with CDs is a subject of great interest because of their utility to improve the solubility, dissolution rate, and bioavailability of poorly water-soluble drugs.<sup>5,6</sup>

At present, there are many theoretical methods used in molecular modeling for supermolecular systems such as the complexes of CDs or their derivatives with guest molecules. Among them, molecular mechanics (MM),<sup>7,8</sup> molecular dynamics (MD),<sup>9</sup> semi-empirical methods,<sup>10</sup> and a hybrid Own N-layer Integrated Orbital Molecular Mechanics (ONIOM) method<sup>11,12</sup> have been widely used for relatively large size and numerous atoms of CDs and their derivatives. Among these frequently used methods, a hybrid ONIOM method,

developed by Morokuma et al., has captured many researchers' interest because it can treat different parts of a system simultaneously with good accuracy and lower computational cost compared to *ab initio* or DFT and has proven reliable to gauge inclusion interaction of CDs and derivatives with guests.<sup>13–15</sup>

To our knowledge, the complexation of  $\beta$ -CD with EDA has not yet been studied theoretically. So, the aim of this investigation is to study the inclusion complex between EDA and  $\beta$ -CD with stoichiometry 1:1, first we describe complex formation between  $\beta$ -CD and edaravone using semi-empirical PM3 method in order to locate the minimum energy structures, used as starting structure for a subsequent optimization.

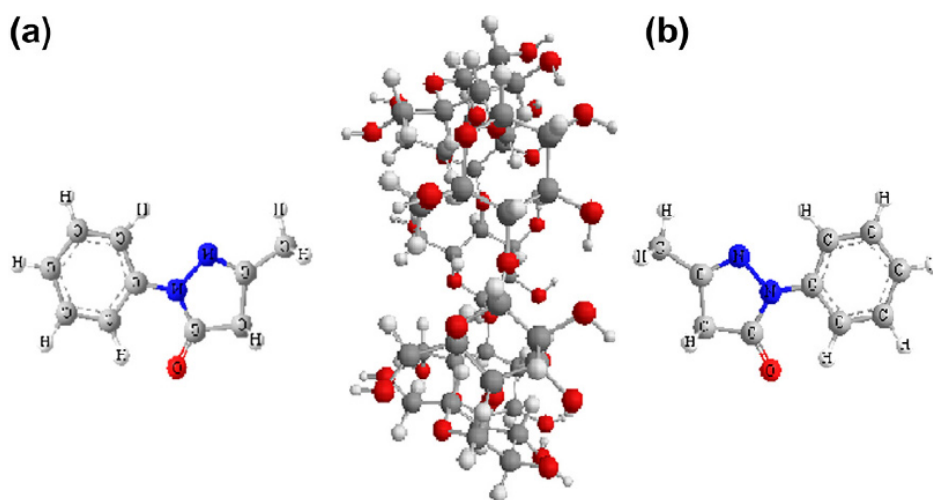
After that, the structure is subjected to higher level calculations (such as the ONIOM2 method). This approximates the ideal geometry and provides further insight into various complexation properties of the guest molecule. Finally, the NBO analysis procedure is used to quantify the donor–acceptor interactions between host and guest.



## 2. COMPUTATIONAL DETAILS

All calculations were performed using the Gaussian 09 program.<sup>16</sup> The structure of edaravone was constructed using Hyperchem 7.5 molecular modeling package.<sup>17</sup>

The initial structure of  $\beta$ -CD is built with CS Chem3D Ultra (version 10, Cambridge software). The geometry obtained is taken for further modeling of the inclusion complexes with EDA. Then the two structures EDA and  $\beta$ -CD were optimized by the PM3 semi-empirical method. These EDA/ $\beta$ -CD complexes are constructed by introducing the EDA molecule into the  $\beta$ -CD cavity through the narrow and wide side of the latter, respectively. The glycosidic oxygen atoms of  $\beta$ -CD are placed in *XY* plane and their center is defined as that of the whole system. For the complexation process (Fig. 14.2), the  $\beta$ -CD is kept in this position while the EDA approaches<sup>ÅÅ</sup> along the *Z*-axis toward the narrow and wide side of the  $\beta$ -CD, respectively. Two possible orientations of the guest molecule are considered. The relative position between EDA and  $\beta$ -CD is measured by the distance N149 of the EDA guest and the center. The molecule is initially located at a distance of 9 Å from the center and is moved through the host cavity along the *Z*-axis to  $-9$  Å stepwise by 1 Å. For each step, the geometry of the complex was fully optimized by PM3 without imposing symmetry restrictions. In order to find an even more stable complex structure, each guest molecule is calculated for all structures obtained by scanning the approach angle around the *Z*-axis, at 30° intervals from 0° to 360°.



**Figure 14.2** The structures of edaravone/ $\beta$ -CD complex for A and B orientations. For color version of this figure, the reader is referred to the online version of this chapter.

For the equilibrium geometries of the EDA/ $\beta$ -CD complexes, DFT or *ab initio* HF single point calculations with the split-valence 6-31G(d) basis set were performed for the PM3 optimized complexes.

After that, different levels of calculation were used for the hybrid method (ONIOM2) in order to investigate the geometry and electronic structure of  $\beta$ -CD/EDA complex more precisely. We chose the following levels of ONIOM calculations for the  $\beta$ -CD/EDA complex: [(B3LYP/6-31G(d):PM3), (MPW1PW91/6-31G(d):PM3)]. Finally, natural bond orbital (NBO) calculation at the MPW1PW91/6-31G(d) level, for the most stable complex EDA/ $\beta$ -CD complex optimized by ONIOM method, was carried out in order to elucidate the intermolecular interaction between host and guest molecules by determining the stabilization energy  $E^{(2)}$ . Moreover, in the NBO approach,<sup>18</sup> a stabilization energy  $E^{(2)}$  related to the delocalization trend of electrons from donor to acceptor orbitals is calculated via perturbation theory. A large stabilization energy  $E^{(2)}$  between a lone pair LP(Y) of an atom Y, and an antibonding  $\sigma^*$  (X-H) orbital, is generally indicative of an X-H...Y hydrogen bond.

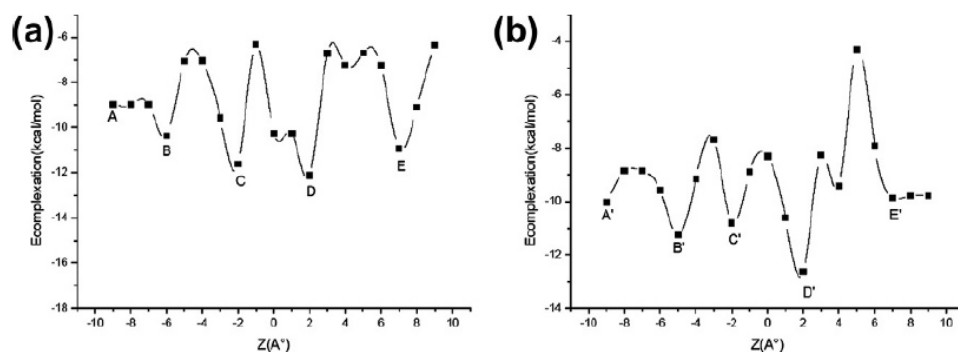
## 3. RESULTS AND DISCUSSIONS

### 3.1 The optimization

The complexation energy ( $\Delta E$ ) between EDA and  $\beta$ -CD is calculated for the minimum energy structure according to:

$$\Delta E_{\text{Complexation}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{EDAFree}} + E_{\beta\text{-CDfree}}) \quad (1)$$





**Figure 14.3** Complexation energy of the inclusion of EDA into  $\beta$ -CD at different positions ( $Z$ ) and orientations: (a) A orientation, (b) B orientation.

As preliminary studies based on PM3 two  $\Delta E$  minima are found at  $Z_D = 2 \text{ \AA}$ ,  $\theta = 0^\circ$  and  $Z_D = 2 \text{ \AA}$ ,  $\theta = 280^\circ$  for A orientation (EDA entering the cavity of  $\beta$ -CD from its narrow side) and B orientation (EDA entering the cavity of  $\beta$ -CD from its wide side), respectively. In Figure 14.3, the PM3 complexation energies are plotted as a function of the internal distance between the  $\beta$ -CD center and the EDA guest molecule.

Complexation energy variation with inclusion indicated complexes adopt inclusion geometry with the EDA structure being completely embedded inside the  $\beta$ -CD cavity.

The calculated complexation energy for EDA/ $\beta$ -CD for A and B orientations is shown in Table 1. The complexation energies were found equal to  $-13.03 \text{ kcal/mol}$  for A orientation and to  $-13.53 \text{ kcal/mol}$  for B orientation; corresponding to a difference between the two orientations equal to  $-0.50 \text{ kcal/mol}$ . Generally, the complex with more negative complexation energy is considered favored (B orientation).

This preference becomes more significant with Zero point vibrational energy ( $-2.26 \text{ kcal}$ ) calculations also giving the B orientation stabler than the A orientation. This slight difference in the complexation energies between the two orientations obtained with PM3 does not allow the nature of the driving forces and their relative contributions to be determined. We therefore consider a higher level of calculation. Starting from the structures obtained with PM3 at minimum energy, we carried out two-layered ONIOM2 method full geometry optimization at our two chosen different levels of theory. We point out that the high level of calculation was carried out on the EDA while the low level was applied on the  $\beta$ -CD for the simple reason that  $\beta$ -CD plays only an environment role.

**Table 14.1** Complexation energies (kcal/mol) at the minimum energy for both orientations (kcal/mol, unless otherwise stated)

Method	A orientation	B orientation	Difference
PM3	-13.03	-13.53	-0.50
$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	-0.14	-0.05	
$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	0.22	0.08	
$E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	-0.36	-0.13	
Zero point vibrational energy	-590.01	-592.27	-2.26
B3LYP/6-31G(d)	159.51	154.41	-5.10
HF/6-31G(d)	166.63	164.06	-2.57
ONIOM2			
(B3LYP/6-31G(d):PM3)	-355751.64	-355756.96	-5.32
(MPW1PW91/6-31G(d):PM3)	-359204.62	-359210.15	-5.53

The same result is also obtained with the B3LYP/6-31G(d) and HF/6-31G(d) single point calculation (Table 1) in which the energy difference is -5.10 and -2.57 kcal/mol.

The ( $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ ) gap is an important scale of stability<sup>19</sup> and chemicals with large ( $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ ) values tend to be stabler. We investigated the electronic structure of these complexes using the PM3 method. The HOMO and LUMO energies of inclusion complexes are shown in Table 1. The higher energy gap value was obtained for the orientation B (-0.13 eV) which suggests that this complex is stabler compared to A (-0.36 eV).

In Table 14.1, we report and compare energy values computed with the ONIOM 2 method to those obtained from PM3 calculations. We found that the ONIOM calculations confirm PM3 results. In fact, both ONIOM (B3LYP/6-31G(d):PM3) and ONIOM (MPW1PW91/6-31G(d):PM3) predicted the B orientation to be stabler than the A orientation by -5.32 and -5.53 kcal/mol, respectively. The relative energy difference of the optimized complexes has the same order of magnitude as that obtained by PM3.

### 3.2 The structure parameters of inclusion complexes

The selected geometrical parameters for free and encapsulated EDA in A and B orientations are reported in Table 14.2. The results indicate that the guest in A and B orientations has completely changed its initial geometry.

**Table 14.2** Geometrical parameters of EDA before and after inclusion in  $\beta$ -CD, bond distances (Å) and dihedral angles (°) calculated by PM3 method

Parameters	Free EDA	A Orientation	B Orientation
<b>Bond lengths (Å)</b>			
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
<b>Bond angles (°)</b>			
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
<b>Dihedral angle (°)</b>			
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

This change is clearly measured by the difference between the values of the dihedral angles of the EDA molecule before and after the complexation. This indicates that the EDA molecule adopted a specific conformation leading to the formation of most stable inclusion complexes.

Besides, another phenomenon observed was the geometrical changes in the  $\beta$ -CD molecule after insertion of guest. We found the round cavity of  $\beta$ -CD itself turns into an oval-shaped cavity (Table 14.3). Therefore, the hydroxyl groups of the top/bottom and the glycosidic oxygen of the rim of  $\beta$ -CD play a significant role in binding the EDA.

**Table 14.3** Distances (Å) in  $\beta$ -CD before and after complexation with EDA calculated by PM3 method for B orientation

Distances (Å)	Free $\beta$ -CD	$\beta$ -CD in B orientation
O(76)–O(66)	8.13	7.86
O(61)–O(50)	8.04	7.58
O(55)–O(50)	6.45	6.42
O(66)–O(45)	9.96	9.51

### 3.3 NBO analysis

The natural bond analyses (NBO) were applied for investigating donor–acceptor interactions in the complexes of EDA with  $\beta$ -cyclodextrin. Table 14.4 shows some of the significant donor–acceptor interactions and corresponding  $E^{(2)}$  energies, distances, and angles for A and B orientations.

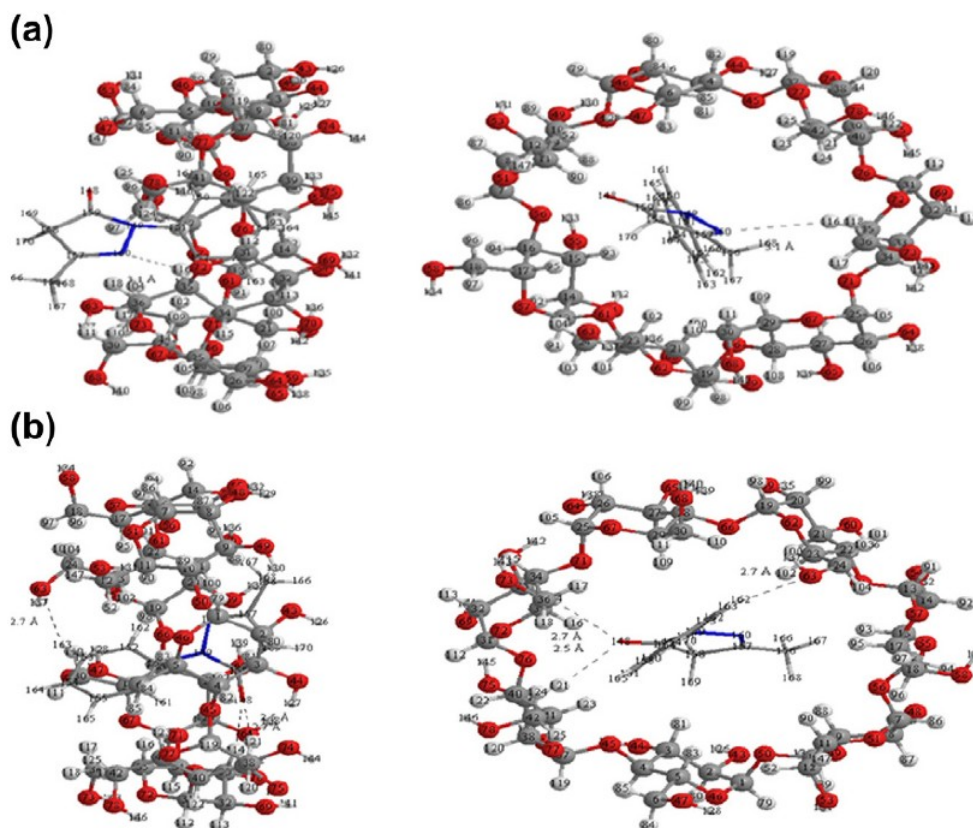
The donor–acceptor interactions of inclusion complex of EDA into  $\beta$ -CD cavity were investigated using NBO. The results are given in Table 14.4. It is clear that when the EDA is regarded as a donor in B orientation, three weak H-bonds were detected (Fig. 14.4b).

- (i) The first one between the oxygen atom (O148) and the hydrogen of the H121–C39 bond positioned at 2.4 Å and an angle of 152.5°. The energy of this H-bond was estimated to be 1.03 kcal/mol.
- (ii) The second, between the oxygen atom (O63) and the hydrogen of the H163–C153 bond at 2.7 Å and 147.95° (0.67 kcal/mol).
- (iii) The third, between the oxygen atom (O148) and the hydrogen of the H114–C33 bond at 2.7 Å and 165.84° (0.61 kcal/mol).

**Table 14.4** The electron-donor orbitals, electron-acceptor orbitals, and corresponding  $E^{(2)}$  energies, distances, and angles for A and B orientations

Donor	Acceptor	$E^{(2)}$ (kcal/mol)	d (Å)	Angle (°)
MPW1PW91/6-31G(d)				
<i>A Orientation</i>				
LP N 160	BD* C35–H116	0.40	2.9	146.72
<i>B Orientation</i>				
LP O 148	BD* C39–H121	1.03	2.4	152.51
LP O 63	BD* C153–H163	0.67	2.7	147.95
LP O 148	BD* C33–H114	0.61	2.7	165.84





**Figure 14.4** Geometrical structures optimized with MPW1PW91/6-31G(d) method for edaravone/ $\beta$ -CD complexes: (a) A orientation, (b) B orientation. For color version of this figure, the reader is referred to the online version of this chapter.

In the A orientation, one H-bond was detected (Fig. 14.4a) between the nitrogen atom (N160) and the hydrogen of H116–C35 bond at 2.9 Å and 146.72° (0.40 kcal/mol).

#### 4. CONCLUSION

In this study, the structure of  $\beta$ -CD/EDA complex was calculated using PM3, DFT, HF, and various ONIOM2 methods. It was concluded that the B orientation which is totally embedded in the cavity of  $\beta$ -CD is more favorable. To form a stable inclusion complex, the conformation of EDA is significantly altered during complexation. The NBO natural bonding orbital population analysis used to quantify the interaction between EDA and  $\beta$ -CD shows that the driving forces of EDA– $\beta$ -CD complex formation intermolecular hydrogen bonds in addition to the hydrophobic interactions.

## ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research and General Direction of Scientific Research as a part of projects CNEPRU (No. B01520090002) and PNR (8/u24/4814).

## REFERENCES

1. Nakamura, A.; Akamatsu, Y.; Miyagi, S.; Fukumori, T.; Sekiguchi, S.; Satomi, S. *Transplant. Proc.* **2008**, *40*, 2171.
2. Sato, T.; Mizuno, K.; Ishii, F. *Int. J. Pharm.* **2009**, *12*, 38.
3. Zeng, Jian; Ren, Yong; Zhou, Chengliang; Shuqin, Yu.; Chen, Wen-Hua. *Carbohydr. Polym.* **2011**, *83*, 1101.
4. Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743.
5. Esclusa-Diaz, M. T.; Gayo-Otero, M.; Perez-Marcos, M. B.; Villa-Jato, J. L. *Int. J. Pharm.* **1996**, *142*, 183.
6. Obaidat, A. A.; Matalqah, S. M.; Najib, N. M. *Acta Pharm.* **2002**, *52*, 9.
7. Tokes, B.; Ferencz, L.; Buchwald, P.; Donath-Nagy, G.; Vancea, S.; Santa, N.; Kis, E. L. *J. Biochem. Biophys. Methods* **2008**, *70*, 1276.
8. Tablet, C.; Hillebrand, M. *Spectrochim. Acta, Part A* **2008**, *70*, 740.
9. Pacioni, Natalia L.; Pierini, Adriana B.; Veglia, Alicia V. *Spectrochim. Acta, Part A* **2013**, *103*, 319.
10. Yan, C.; Xiu, Z.; Li, X.; Teng, H.; Hao, C. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2007**, *58*, 337.
11. Maseras, F.; Morokuma, K. *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1170.
12. Svensson, M.; Humbel, S.; Froese, R. D. J.; Matsubara, T.; Sieber, S.; Morokuma, K. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 19357.
13. Madi, F.; Largate, L.; Nouar, L.; Khatmi, D. E. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* **2012**, *43*, 868.
14. Abdelaziz Bouhadiba; Leila Haiahem Sakina Nouar; Imene Djilani; Fatiha Madi; DjamelEddine Khatmi. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s10847-012-0266-x>.
15. Haiahem, Sakina; Nouar, Leila; Djilani, Imene; Bouhadiba, Abdelazize; Madi, Fatiha; DjamelEddine, Khatmi. *C. R. Chim.* **2013**, *16*, 372.
16. 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., {it Gaussian 03, Revision B.01}, Gaussian Inc., Pittsburgh.
17. Hyperchem, Release 7.51 for Windows 2002 Hypercube, Inc.
18. Imene, Djilani; Leila, Nouar; Fatiha Haiahem Sakina, Madi; Abdelaziz, Bouhadiba; DjamelEddine, Khatmi. *C. R. Chim.* **2013**
19. Karelson, M.; Lobanov, V. S.; Katritzky, R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1027.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Liquids

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/molliq](http://www.elsevier.com/locate/molliq)

## Review

Driving forces and electronic structure in  $\beta$ -cyclodextrin/  
3,3'-diaminodiphenylsulphone complexMohamed Rahim<sup>a</sup>, Fatiha Madi<sup>a</sup>, Leila Nouar<sup>a,\*</sup>, Abdelazize Bouhadiba<sup>a</sup>, Sakina Haihem<sup>a</sup>,  
Djamel Eddine Khatmi<sup>a</sup>, Youghourta Belhocine<sup>b</sup><sup>a</sup> Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 08 Mai 1945, Guelma, Algeria<sup>b</sup> Laboratory of Chemistry of Materials, Campus Shaab Ersas, Faculty of Exact Sciences, 1 University Constantine, Algeria

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 8 March 2014

Received in revised form 14 September 2014

Accepted 19 September 2014

Available online 22 September 2014

## Keywords:

 $\beta$ -CD

3,3'-Diaminodiphenylsulphone

PM6

ONIOM2

NBO

## ABSTRACT

The complexation of 3,3'-diaminodiphenylsulphone (3DADPS) by  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) was analyzed using PM6 method and several combinations of ONIOM2 hybrid calculations in vacuum and in water. The objective was to elucidate electronic structure, driving forces and energy changes that accompany the complexation. Complexation and interaction energies, thermodynamic parameters, chemical reactivity and site selectivity of the molecular systems have been investigated. The results show that the inclusion process is exothermic. NBO calculations reveal that hydrogen bonding between  $\beta$ -CD and 3,3'-diaminodiphenylsulphone is a major factor contributing to the overall stability of the complex.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

## Contents

1. Introduction . . . . .	501
2. Computational details . . . . .	504
3. Results and discussion . . . . .	505
3.1. Passing and circling process . . . . .	505
3.2. Thermodynamics . . . . .	505
3.3. Chemical reactivity . . . . .	506
3.4. Structural parameters . . . . .	507
3.4.1. FT-IR spectra . . . . .	508
3.5. ONIOM2 calculations . . . . .	508
3.6. NBO analysis . . . . .	509
4. Conclusions . . . . .	509
Acknowledgment . . . . .	509
References . . . . .	509

## 1. Introduction

$\beta$ -Cyclodextrin ( $\beta$ -CD) is a cyclic oligosaccharide derived by enzymatic hydrolysis of common starch, which has an internal cavity shaped

like a truncated cone of about 8 Å deep and 6.0–6.4 Å in diameter. This cavity possesses a relatively low polarity, so it can accommodate guest organic molecules inside [1]. Due to its particular chemical structure,  $\beta$ -CD can improve the stability, dispersing and dissolving properties of some drugs, and enhance its physical and chemical activity through the inclusion complexes [2]. Therefore,  $\beta$ -CD is by far the most widely used in pharmaceutical sciences and different fields of chemistry ranging from analytical to synthetic chemistry in CDs [3,4].

\* Corresponding author.

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

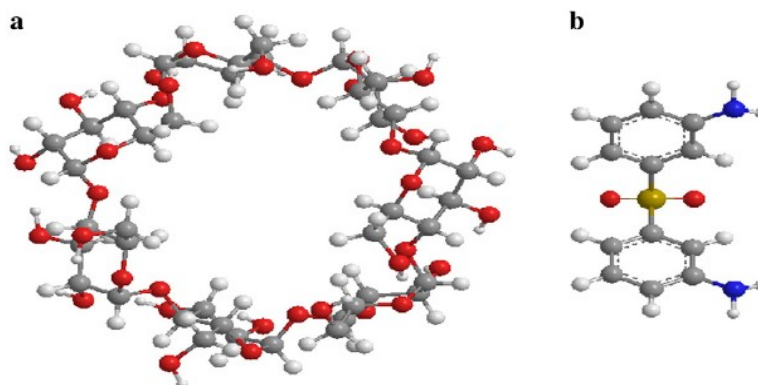


Fig. 1. Geometrical structures of  $\beta$ -CD (a) and 3DADPS (b) optimized by PM6 method.

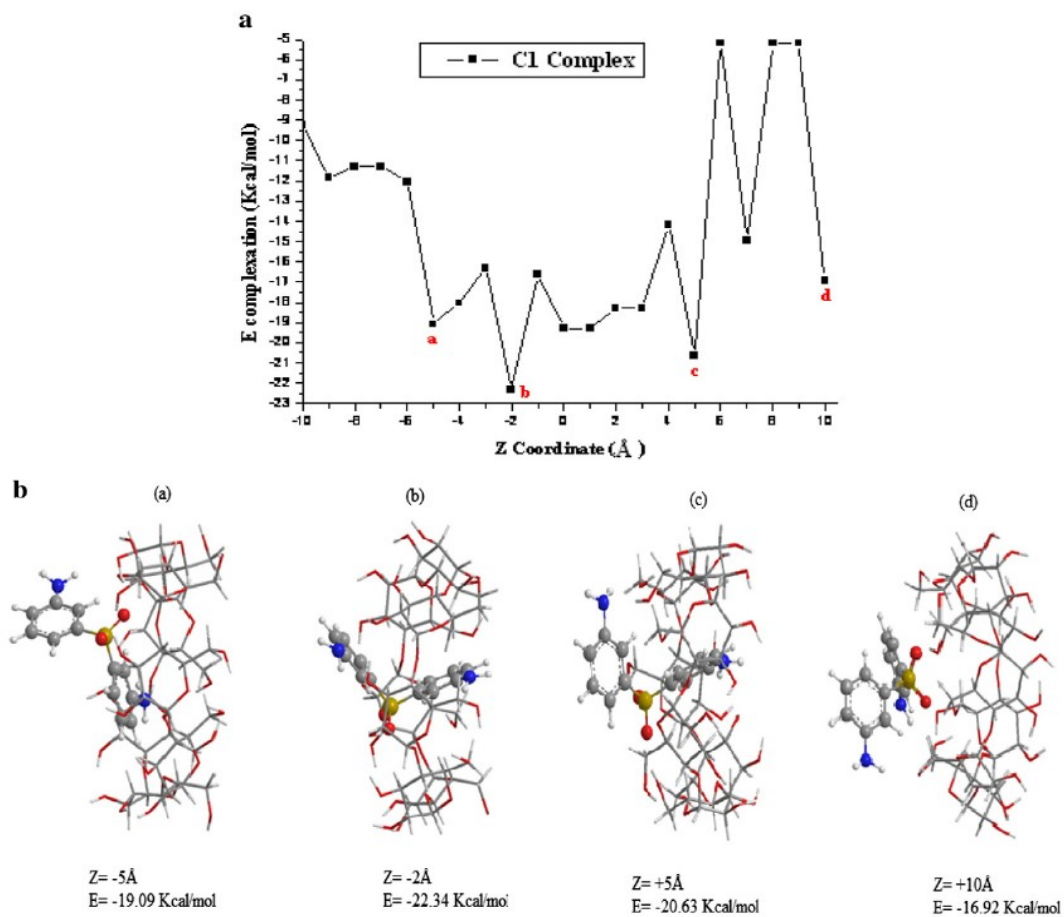


Fig. 2. Evolution of the complexation energy (a) and the optimized molecular geometry (b) during the movement along the Z axis of the inclusion complex of 3DADPS into  $\beta$ -CD, PM6 calculations.



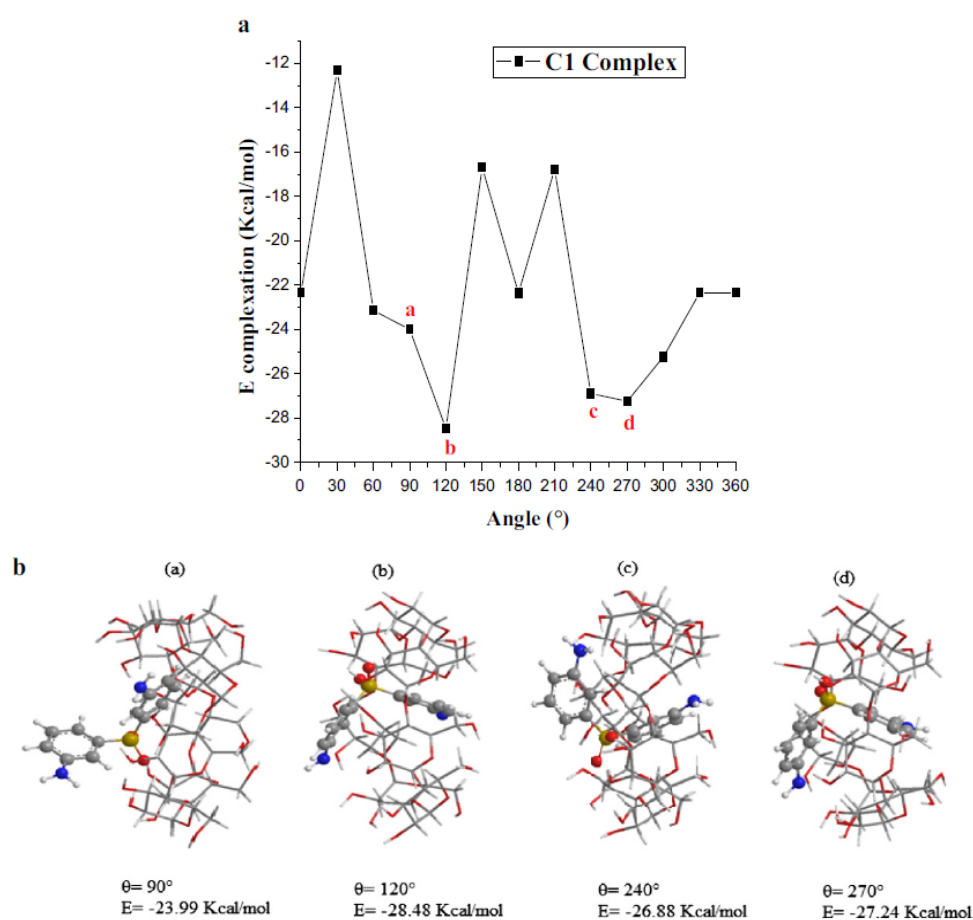


Fig. 3. Complexation energy (a') and the optimized molecular geometry (b') of the inclusion complex of 3DADPS into  $\beta$ -CD at different scanning  $\theta$ , PM6 calculations.

3,3'-Diaminodiphenylsulphone (3DADPS) has been reported to be pharmaceutically important as antimalarial and antileprotic drugs [5]. The compound has a low aqueous solubility, possibly limiting its range of applications [6].

M.V. Enoch et al. [5] have studied experimentally the encapsulation of 3,3'-diaminodiphenylsulphone in  $\beta$ -CD to test its affinity for CD. The results show that the formation of the 3DADPS/ $\beta$ -CD inclusion complex was confirmed by fluorimetric titration infra-red (FT-IR) spectral study and scanning electron microscope (SEM) images in the solid state, but the geometry of the 3DADPS/ $\beta$ -CD complex was not elucidated.

We propose in this article a theoretical approach with the aim to have some structural insights on the geometries of the 3DADPS/ $\beta$ -CD

complex, to make a comparison between them and to evaluate the principal intermolecular interactions between guest and host molecules.

Semi-empirical method PM6 (parameterized model 6) was introduced [7–10], which is superior to other semi-empirical QM methods

**Table 2**  
Thermodynamic parameters, HOMO, LUMO chemical potential ( $\mu$ ) (eV), electronegativity ( $\chi$ ) (eV), hardness ( $\eta$ ) (eV) and electrophilicity ( $\omega$ ) (eV) of the 3DADPS,  $\beta$ -CD and inclusion C1 in vacuum and C2 in water complexes calculated by PM6 method.

	3DADPS	$\beta$ -CD	C1 in vacuum	C2 in water
PM6				
H (kcal/mol)	113.04	-840.48	-749.35	-793.95
$\Delta H$ (kcal/mol)			-21.91	-66.51
G (kcal/mol)	73.98	-968.41	-895.04	-942.43
$\Delta G$ (kcal/mol)			-0.61	-48.00
S (cal·mol <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> )	131.03	429.05	488.62	497.99
$\Delta S$ (cal·mol <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> )			-71.46	-62.09
$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	-10.99	-10.75	-1.30	-10.65
$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	-1.35	16.79	-0.60	-1.29
$E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	-9.64	-27.55	-0.70	-9.36
$\mu$	-6.17	3.02	-0.95	-5.97
$\chi$	6.17	-3.02	0.95	5.97
$\eta$	4.82	13.77	0.35	3.80
$\omega$	3.95	0.33	1.30	4.68

**Table 1**  
Energies by PM6 method of 3DADPS inclusion in  $\beta$ -CD in vacuum and in water.

E (kcal/mol)	C1 complex in vacuum	C2 complex in water	$\Delta E$
$E_{\text{Complexation}}$	-28.48	-63.88	-35.40
$E_{\text{Interaction}}$	-13.46	-30.13	-16.67
$E_{\text{DEF}}$ (3DADPS)	1.20	1.01	
$E_{\text{DEF}}$ ( $\beta$ -CD)	6.58	3.84	

$$\Delta E = E_{\text{C2}} - E_{\text{C1}}$$

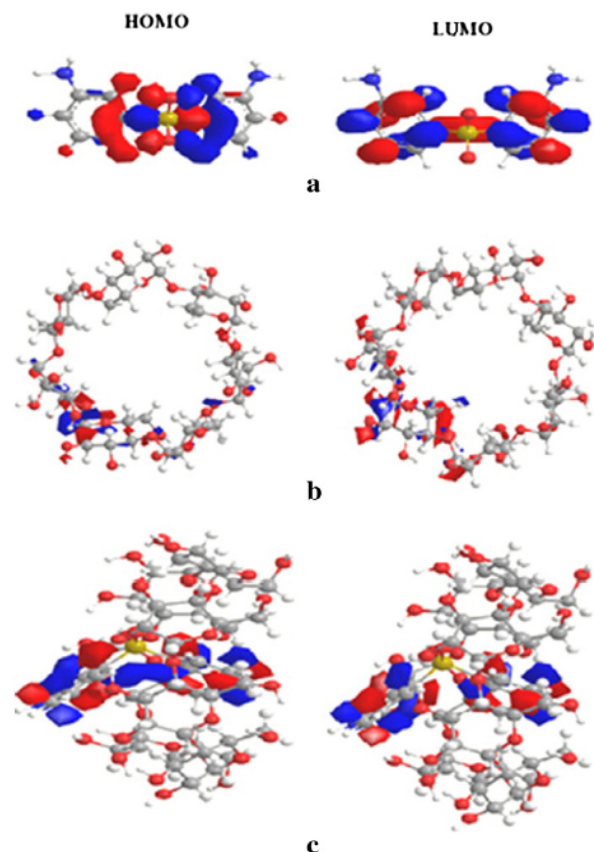


Fig. 4. Typical contour plots of HOMO and LUMO respectively of the 3DADPS (a),  $\beta$ -CD (b) and the C1 complex in vacuum (c).

in various aspects. As compared to the earlier semi-empirical methods AM1 and PM3, several modifications have been made to the neglect of diatomic differential overlap (NDDO) core-core interaction term and to the parameter optimization method. PM6 method has a good performance on cyclodextrin inclusion complexes (such as  $\beta$ -cyclodextrin/baclofen [11], dopamine and epinephrine with  $\beta$ -cyclodextrin [12] hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin/sulfadiazine [13], and  $\beta$ -cyclodextrin/ortho-anisidine [14]). Therefore we selected the PM6 method for finding an even more stable structure of the complex.

In the present paper, we investigate the complexation of  $\beta$ -CD with 3DADPS using PM6 and ONIOM2 methods, aiming to gain an insight into the CD inclusion ability attributed to the variation of host molecular size and also to elucidate the driving forces and electronic structure in  $\beta$ -cyclodextrin/3,3'-diaminodiphenylsulphone complex.

## 2. Computational details

All calculations were carried out using the Gaussian 03 quantum mechanical package [15] and MOPAC2009 [16].

The structure of 3DADPS was constructed using Hyperchem 7.5 molecular modeling package [17]. The starting geometry of  $\beta$ -CD was taken from Chem-Office 3D ultra (version 10, Cambridge software). The two structures 3DADPS and  $\beta$ -CD were optimized by PM6, see Fig. 1.

For the complexation process, the glycosidic oxygen atoms of  $\beta$ -CD are placed in XY plane and their center is defined as the center of the

whole system. 3DADPS approaches and passes through the cavity of  $\beta$ -CD from +Z to -Z direction, and the distance between the labeled sulfur atom S148 and  $\beta$ -CD ranges from -10 to +10 Å. The guest is initially located at a Z-coordinate of 10 Å and is moved through the host cavity along the Z-axis to -10 Å with a step size of 1 Å. For each step, the geometry of the complex is fully optimized by PM6 without imposing any symmetrical restrictions. In order to find an even more stable structure of the complex, the guest molecule was rotated around the Z-axis by 30° from 0° to 360°. Once the preliminary energy minima were determined, the system was re-optimized removing restraint on  $\beta$ -CD and reference atom of 3DADPS.

Frequency calculations using PM6 are performed to confirm the completeness of optimization, and no negative eigenvalue was found for the final structures.

It is important to know the effect of water molecules on the stability of the 3DADPS/ $\beta$ -CD complex, so the geometry obtained by PM6 calculations of the complex was optimized in water. We represented the solvent implicitly by calculation polarized continuum model (PCM) [12]. For simplicity the complexes formed in vacuum and in solvent are defined respectively as "C1 complex" and "C2 complex".

After that, different levels of calculation were made using a hybrid method ONIOM (Our Own N-layer Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics) [18–24] with the aim to perform a more precise inspection on the geometry and electronic structure of the  $\beta$ -CD/3DADPS complex. For that, we choose the following levels of ONIOM2 calculations: (B3LYP/6-31G(d):PM6), (MPW1PW91/6-31G(d):PM6) and (M05-2X/6-31G(d):PM6).

Finally the natural bond orbital (NBO) analyses were applied as a powerful approach for the evaluation of the intermolecular interactions between  $\beta$ -CD and 3DADPS molecules. The natural bonding orbital (NBO) calculations were performed using NBO 3.1 program as implemented in the Gaussian 03 package in order to understand various second order interactions between the filled orbitals of one subsystem and vacant orbitals of another subsystem, which is a measure of the intermolecular delocalization on hyperconjugation [25–27].

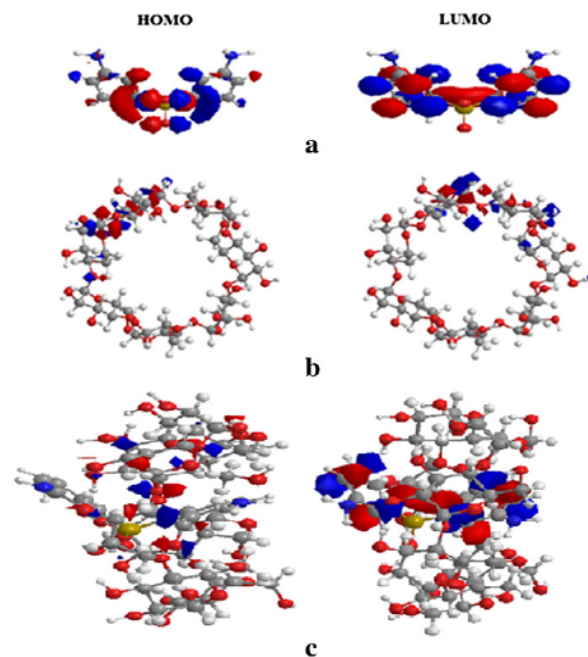


Fig. 5. Typical contour plots of HOMO and LUMO respectively of the 3DADPS (a'),  $\beta$ -CD (b') and the C1 complex in water (c').

**Table 3**  
Geometrical parameters of 3DADPS before and after inclusion in  $\beta$ -CD.

PM6	3DADPS free	3DADPS in C1 complex	3DADPS in C2 complex
<b>Bond lengths (Å)</b>			
S148–O149	1.45	1.46	1.47
S148–O150	1.45	1.46	1.48
S148–C151	1.74	1.73	1.73
S148–C157	1.74	1.73	1.72
N163–C159	1.41	1.40	1.42
N164–C153	1.41	1.41	1.41
N163–H173	1.01	1.02	1.02
N164–H176	1.01	1.01	1.01
C152–C153	1.41	1.41	1.41
C158–C159	1.41	1.41	1.41
<b>Bond angles (°)</b>			
O149–S148–C151	108.10	108.60	109.60
O149–S148–C157	108.10	108.00	109.00
O149–S148–O150	119.40	118.00	114.20
O150–S148–C151	108.30	106.70	107.20
O150–S148–C157	108.30	107.80	106.60
N163–C159–C158	119.90	120.80	119.60
N164–C153–C152	119.90	119.70	120.60
<b>Dihedral angles (°)</b>			
O149–S148–C151–C156	–21.40	21.90	143.80
O149–S148–C151–C152	158.00	–154.80	–33.30
O149–S148–C157–C162	21.40	–30.30	–149.70
O149–S148–C157–C158	–158.00	148.00	26.40
S148–C151–C156–C155	–179.80	–177.70	177.00
S148–C157–C162–C161	179.80	179.70	178.40
N163–C159–C158–C157	–175.40	173.40	–174.60
N164–C153–C152–C151	175.40	–175.40	170.80

### 3. Results and discussion

#### 3.1. Passing and circling process

To quantify the interaction between host and guest in the optimized geometries, we have evaluated complexation energy ( $E_{\text{complexation}}$ ), which was calculated by subtracting the sum of the energies of individual free host and guest molecules from the energy of the inclusion complex using the following formula (Eq. (1)):

$$E_{\text{Complexation}} = E_{\text{Complex}} - (E_{\text{free 3DADPS}} + E_{\text{free } \beta\text{-CD}}) \quad (1)$$

$$E_{\text{Interaction}} = E_{\text{Complex}} - (E_{\beta\text{-CD in complex}}^{\text{SP}} + E_{\text{3DADPS in complex}}^{\text{SP}}). \quad (2)$$

In formula (2)  $E_{\beta\text{-CD in complex}}^{\text{SP}}$  and  $E_{\text{3DADPS in complex}}^{\text{SP}}$  correspond respectively to the single point energy of the  $\beta$ -CD and 3DADPS in the optimized complex.

The deformation energy for each component, host and guest throughout the formation of the complex was defined as the difference in the energy of the totally optimized component compared to its energy in the complex (formula (3)).

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

The total ONIOM energy  $E^{\text{ONIOM}}$  is given by

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

As given by the semi-empirical PM6 method, the inclusion process produces the complexation energy curve (Fig. 2a). All complexation energies are negative which demonstrate that the inclusion process of 3DADPS in  $\beta$ -CD was thermodynamically favorable. The curve shows several local minima ( $Z_a = -5 \text{ \AA}$ ,  $Z_b = -2 \text{ \AA}$ ,  $Z_c = +5 \text{ \AA}$ ,  $Z_d = 10 \text{ \AA}$ ),

where the lowest minimum energy is located at  $Z_b$  value of  $-2 \text{ \AA}$  (see Fig. 2b).

The most stable initial structure studied in circling process is placed in XY plane and circled counter-clockwise around the Z-axis from  $0^\circ$  to  $360^\circ$  at  $30^\circ$  intervals. The energy changes are shown in Fig. 3a. The energy is the lowest ( $E_{\text{complexation}} = -28.48 \text{ kcal/mol}$ ) when  $\theta$  is equal to  $120^\circ$  (see Fig. 3b).

The calculated energies for the 3DADPS/ $\beta$ -CD complex are mentioned in Table 1. From Table 1, it can be observed that the negative complexation and interaction energies for the inclusion complexes indicate that the encapsulation processes in vacuum and in water are thermodynamically favorable in nature. The difference in complexation and interaction energies for the inclusion complexes of 3DADPS with  $\beta$ -CD corresponds respectively to  $-35.40$  and  $-16.67 \text{ kcal/mol}$  which suggests that the C2 complex (in water) is more favorable than that of the C1 complex.

In addition, the results indicated that the deformation energy of the  $\beta$ -CD molecule is higher than that of 3DADPS in C1 and C2 complexes. The  $\beta$ -CD molecule in C1 complex requires more energy than in the C2 complex. This can be supported by the fact that flexibility of the host structure is an important structural requirement for the complexation. 3DADPS molecule in C1 complex requires slightly more energy than for C2 complex in order to adapt its structure to bind within the cavity of  $\beta$ -CD.

#### 3.2. Thermodynamics

To inspect the thermodynamic parameters of the encapsulation process, the statistical thermodynamic calculations were performed on the complex at 1 atm and 298.15 K by the PM6 method. The thermodynamic parameters such as the Gibbs free energy changes ( $\Delta G^\circ$ ), the enthalpy changes ( $\Delta H^\circ$ ), and the entropy change ( $\Delta S^\circ$ ) of the process were calculated. The results, summarized in Table 2, show that the values of Gibbs free energy changes ( $\Delta G^\circ$ ) for all structures are negative, which imply that they do occur spontaneously at room temperature and the conclusion agrees well with the experimental results [5]. Additionally, the



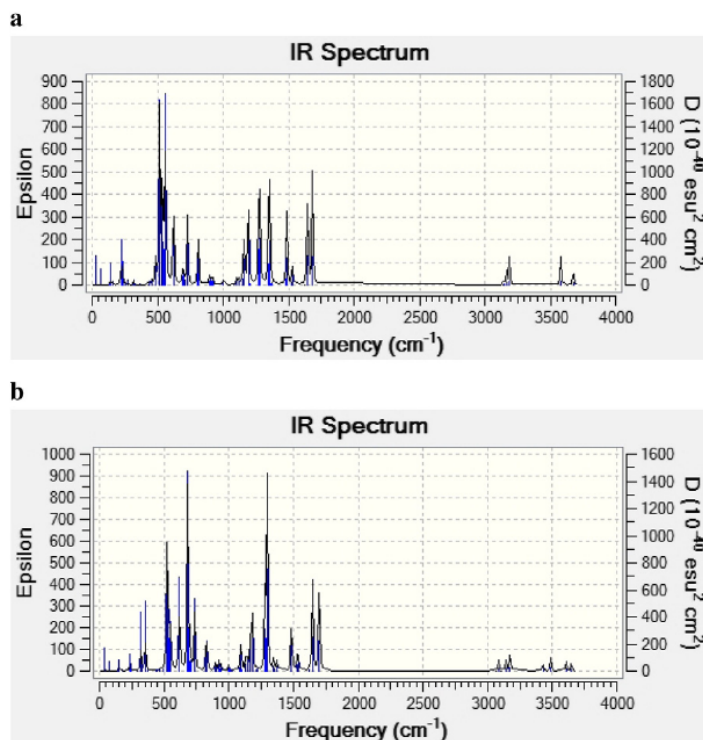


Fig. 6. Calculated IR spectra of the isolated 3DADPS (a) and C1 complex (b), PM6 calculations.

obtained values for enthalpy changes ( $\Delta H^\circ$ ) for the complexes are negative, which means that the process is exothermic. The  $\Delta H^\circ$  value for the C2 complex is more negative indicating strong interactions between 3DADPS and  $\beta$ -CD cavity in this complex. Also from the PM6 calculations we obtained negative entropy changes for the complexes; this is due to the decrease in the translational and rotational degrees of freedom upon complexation of the 3DADPS molecule with  $\beta$ -CD compared to the free molecules.

The negative  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$  and  $\Delta S^\circ$  values suggest that the formation of the  $\beta$ -CD/3DADPS inclusion complex is a spontaneous and enthalpy-driven process in vacuum and in water.

### 3.3. Chemical reactivity

The chemical reactivity and site selectivity of the molecular systems have been determined by the PM6 method. Global reactivity descriptors: electronegativity ( $\chi$ ), chemical potential ( $\mu$ ), global hardness ( $\eta$ ) and electrophilicity index ( $\omega$ ) were calculated using the energies of

frontier molecular orbital  $E_{\text{HOMO}}$  (as ionization energy) and  $E_{\text{LUMO}}$  (as electron affinity) and given by Eqs. (5)–(8).

$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2 \quad (5)$$

$$\chi = -\mu = (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})/2 \quad (6)$$

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})/2 \quad (7)$$

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (8)$$

The results of the HOMO and LUMO energies of the complex and the structural parameters  $\mu$ ,  $\chi$ ,  $\eta$ , and  $\omega$  calculated by the PM6 method for the isolated 3DADPS,  $\beta$ -CD and its inclusion complexes are summarized in Table 2.

Table 4

The frequencies of the isolated 3DADPS and C1 complex 3DADPS before and after inclusion in  $\beta$ -CD calculated by B3LYP/6-31G++(d) method.

Bands	Experimental frequencies		Calculated frequencies	
	Free 3DADPS	3DADPS/ $\beta$ -CD	Free 3DADPS	3DADPS/ $\beta$ -CD
N-H	3381.47	3268.23	3578.30	3428.22
C-H	3093.17	2926.31	3143.22	3088.19
C-S-C	1308.61	1305.59	1344.81	1342.51

Table 5

Relative energy for the optimized structures of complex 3DADPS/ $\beta$ -CD in both complexes as calculated by ONIOM2 methods.

E (kcal/mol)	C1 in vacuum	C2 in water	$\Delta E$
E (PM6)	-1615.08	-1656.60	-41.52
$E^{\text{ONIOM}}$ (B3LYP/6-31G(d):PM6)	-706,026.37	-706,066.40	-40.03
$E^{\text{ONIOM}}$ (MPW1PW91/6-31G(d):PM6)	-705,926.05	-705,966.57	-40.52
$E^{\text{ONIOM}}$ (M05-2X/6-31G(d):PM6)	-705,963.73	-706,004.67	-40.94

$\Delta E$  is relative energy difference,  $\Delta E = E_{\text{C2}} - E_{\text{C1}}$ .

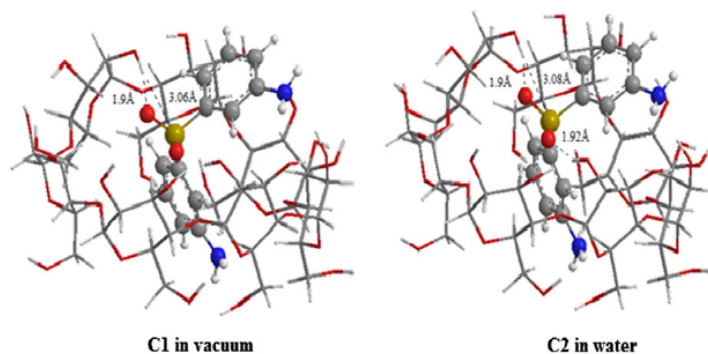


Fig. 7. Geometrical structures optimized by ONIOM2 (B3LYP 6.31G(d):PM6) method for 3DADPS/ $\beta$ -CD complexes: C1 complex in vacuum and C2 complex in water. Dotted lines are the hydrogen bonds.

The partial charge transfer will occur by a contribution from the mixing of the filled orbital of one component molecule with the vacant orbital of another. The most important terms in this kind of interaction are contributed from the partial charge transfer between the HOMO of one component and the LUMO of another. The energy gap between HOMO and LUMO of each complex suggested that there will be a significant change in the electronic structures of the guest molecule. The HOMO–LUMO gap for the C1 complex was more negative, which advocates that this complex is more stable than the C2 complex. The typical structures of the HOMO and LUMO are shown in Figs. 4 and 5.

The value of electronic chemical potential  $\mu$ , hardness  $\eta$ , electronegativity  $\chi$  and electrophilicity  $\omega$  for complexes is differing from the individual host and guest molecules. When the 3DADPS molecule and  $\beta$ -CD are brought together, electrons will flow from lower electronegativity to higher electronegativity. On the other hand, electrons are transferred to the lower electronic chemical potential, until the electronic chemical potentials become equal [28]. The difference in electronegativity drives the electron transfer. As a result, the electrons will transfer from a definite occupied orbital in 3DADPS and will go into a definite empty orbital in  $\beta$ -CD. Also, results indicate that when the 3DADPS molecules penetrate into the

cavity of the CD, the hardness of the complex was decreased, which means that the stability of the complexes is lower than isolated  $\beta$ -CD. We conclude, from the reported results in Table 2, that 3DADPS is qualified as the most electrophilic than the  $\beta$ -CD. In addition,  $\omega$  is an important index of electrophilicity and large values are characteristics of most electrophilic systems. Based on this reasoning, we can conclude, from the results, that the C2 complex is qualified as the most electrophilic.

#### 3.4. Structural parameters

The structural parameters of the guest molecule before and after complexation in  $\beta$ -CD obtained from the PM6 calculations in vacuum and in water are summarized in Table 3. The results indicate that 3DADPS in the complexes has completely altered its initial geometry. This alteration is clearly justified by the difference between the values of the bond lengths, the torsion and dihedral angles. A great distortion in dihedral angles when compared to other parameters was also found. This indicates that 3DADPS adopts a specific conformation inside the host cavity to form stable inclusion complex in vacuum and in water.

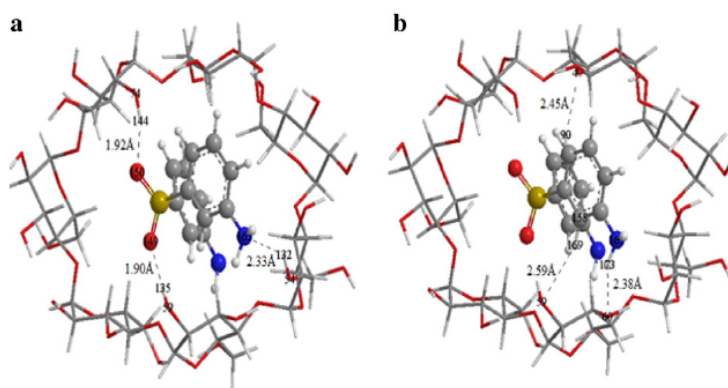


Fig. 8. Structures of 3DADPS/ $\beta$ -CD inclusion complex in vacuum from NBO (B3LYP/6-31G(d):PM6) calculations, 3DADPS donor and  $\beta$ -CD acceptor (a)  $\beta$ -CD donor and 3DADPS acceptor (b).

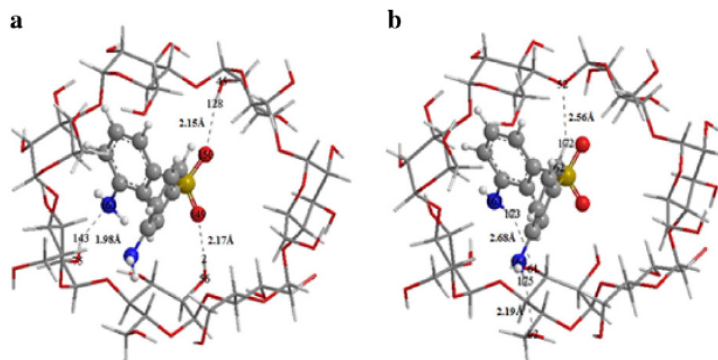


Fig. 9. Structures of 3DADPS/β-CD inclusion complex in water from NBO (B3LYP/6-31G(d):PM6) calculations, 3DADPS donor and β-CD acceptor (a) β-CD donor and 3DADPS acceptor (b).

#### 3.4.1. FT-IR spectra

The possible interaction between the 3DADPS molecule and hydrophobic CD in solid state was investigated by Fourier-transform infrared (FT-IR) spectroscopy. Fig. 6 illustrated the computed FT-IR spectra of 3DADPS and its corresponding solid inclusion complex.

The experimental [5] and theoretical (selected) intensities of the bands of 3DADPS and 3DADPS/β-CD at PM6 calculations are given in Table 4. The calculated intensity of the bands is higher than their experimental values. The factor may be responsible for the discrepancies between the experimental and calculated intensities due to the fact that the experimental values are anharmonic while the calculated values are harmonic ones. So the observed intensity is in good agreement with the calculated.

If 3DADPS and β-CD form an inclusion complex, the non-covalent interactions between them change the absorption intensities of the corresponding bonds. Based on this consideration, we noticed the differences between spectra of 3DADPS, and inclusion complex in the experimental and the calculated values. The intensity of these bands changed for the inclusion compound as compared to those for pure 3DADPS and β-CD, indicating the formation of an inclusion

complex. This result was in good agreement with the structural parameters.

#### 3.5. ONIOM2 calculations

In order to further understand molecular recognition between the guest and the host of the two resulting structures previously obtained by the PM6 method, we adopted ONIOM2 methods. We made apply PM6 the low level to β-CD and a high level of calculation at a medium basis set corresponding respectively B3LYP/6-31G(d), MPW1PW91/6-31G(d) and M05-2X/6-31G(d) to 3DADPS. The obtained results are summarized in Table 5. The ONIOM2 results follow the same trend as the PM6 optimizations. In fact both ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d):PM6), ONIOM2 (Mpw1pw91/6-31G(d):PM6) and ONIOM2 (M05-2X/6-31G(d):PM6) predicted the C2 complex to be more favorable than the C1 complex by respectively,  $-40.03$ ,  $-40.52$  and  $-40.94$  kcal/mol.

The ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d):PM6) optimized structures of the C1 and C2 complexes as shown in Fig. 7, clearly demonstrate that the 3DADPS molecule is totally encapsulated in the cavity of β-CD molecule. We could notice that C2 complex presents two intermolecular H-bonds

Table 6

The electron donor orbital, electron acceptor orbital and the corresponding  $E^{(2)}$  energies, distances and angles obtained with NBO (B3LYP/6-31G(d):PM6) calculations for C1 and C2 complexes.

		$E^{(2)}$ (kcal/mol) B3LYP/6.31G(d)	d (Å)	Angle (°)
<i>In vacuum</i>				
3DADPS proton donor and β-CD acceptor				
LP O149	$\sigma^*$ (1) O59–H135	9.31	1.90	160.1
LP O150	$\sigma^*$ (1) O74–H144	6.49	1.92	162.0
LP N163	$\sigma^*$ (1) O54–H132	3.64	2.33	132.7
β-CD proton donor and 3DADPS proton acceptor				
LP O47	$\sigma^*$ (1) C155–H90	3.29	2.45	159.2
LP O59	$\sigma^*$ (1) C158–H169	1.49	2.59	153.2
LP O60	$\sigma^*$ (1) N163–H173	5.77	2.38	143.3
<i>In water</i>				
3DADPS proton donor and β-CD acceptor				
LP O149	$\sigma^*$ (1) H2–O56	6.43	2.17	173.8
LP O150	$\sigma^*$ (1) H128–O45	5.56	2.15	169.4
LP N163	$\sigma^*$ (1) H143–O75	2.39	1.98	148.6
β-CD proton donor and 3DADPS proton acceptor				
LP O52	$\sigma^*$ (1) H172–C162	2.93	2.56	141.1
LP O61	$\sigma^*$ (1) H173–N163	1.38	2.68	122.5
LP O62	$\sigma^*$ (1) H175–N164	1.64	2.19	153.2



in the structure. The H-bond is defined as C–H–O bond lengths are less than 3 Å, which is in agreement with the reported data [29]. Obviously, the hydrogen bonds of the C2 complex are more than those of the C1 complex. This explains why the complexation energy of the C2 complex is lower than the C1 complex.

### 3.6. NBO analysis

We undertook a population analysis using the natural bonding orbital method (NBO), in order to obtain additional insight into the nature of interaction between 3DADPS and  $\beta$ -CD.

In terms of the NBO approach [27] this is expressed by means of the second order perturbation interaction energy  $E^{(2)}$  involving neighboring orbitals. The selected electron donor orbital, electron acceptor orbital and their corresponding second-order interaction energies of the  $E^{(2)}$  indicate the intensity of the interaction between the electron donor and electron acceptor orbital. The process of complexation is accompanied by formation of tightly bound guest–host complex where various non-covalent interactions play a pivotal role such as Van der Waals interactions and hydrogen bonding. Careful examination of the optimized structures of the C1 and C2 complexes presented in Figs. 8 and 9 reveals the presence of a number of strong hydrogen bonding. From Table 6, it can be seen that a great number of donor and acceptor interactions occur between the cavity and the guest molecule.

The interactions are in detail:

\* When the 3DADPS is regarded as a donor, the important H-bonds were observed.

For C1 complex

- (i) The first one between the oxygen atom (O149) and the hydrogen atom (H135) of the O59–H135 bond positioned to 1.90 Å and with a O149–H135–C59 angle of 160.1°. The energy of this H-bond was estimated at 9.31 kcal/mol.
- (ii) The second one between the oxygen atom (O150) and the hydrogen atom (H144) of the O74–H144 bond positioned to 1.92 Å and with a O150–H144–C74 angle of 162.7°. The energy of this H-bond was estimated at 6.49 kcal/mol.
- (iii) The third one between the nitrogen atom (N163) and the hydrogen atom H132 of the O54–H132 bond positioned to 2.33 Å and with a N163–H132–O54 angle of 132.7°. The energy of this H-bond was estimated at 3.64 kcal/mol.

For C2 complex

- (i) The first one between the oxygen atom (O149) and the hydrogen atom (H2) of the H2–O56 bond located at 2.17 Å with an angle equal to 173.8° with stabilization energy equal to 6.43 kcal/mol.
- (ii) The second one between the oxygen atom (O150) and the hydrogen atom (H128) of the O45–H128. The energy of this H-bond was estimated at 5.56 kcal/mol.

\* In the case where  $\beta$ -CD is regarded as a donor, the important interaction is observed between the oxygen atom (O47) and the hydrogen atom (H90) of the C155–H90 bond. The energy of this H-bond was estimated at 3.29 kcal/mol (2.45 Å, 159.2°) for the C1 complex; for the C2 complex the important interaction is established between the oxygen atom (O52) and the hydrogen atom (H172) of the C162–H172 bond. The energy of this H-bond was estimated at 2.93 kcal/mol (2.56 Å, 159.2°).

We can conclude according the results obtained from NBO calculations that the intermolecular hydrogen interactions in the 3DADPS/ $\beta$ -CD inclusion complexes play an essential role with regard to the stability of these complexes.

## 4. Conclusions

The electronic structure and the geometry of the 3DADPS: $\beta$ -CD complexes in vacuum (C1 complex) and in water (C2 complex) were investigated using PM6 and various ONIOM2 methods. The result suggests

that the complexation energy of the C2 complex is significantly more favorable than the C1 complex. The analyses of the thermodynamic calculations indicate that the negative  $\Delta G$ ,  $\Delta H$  and  $\Delta S$  values suggest that the formation of the  $\beta$ -CD/3DADPS inclusion complex in vacuum and in water is a spontaneous and an enthalpy-driven process. The final optimization geometries show that the hydrogen bonding between the host and the guest interactions is the major factor contributing to the overall stability of the complexation.

## Acknowledgment

This study was supported by the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research and the General Direction of Scientific Research as a part of projects CNEPRU (No. B01520090002) and PNR (8/u24/4814).

## References

- [1] F. Vogtle, *Supramolecular Chemistry. An Introduction*, Wiley, New York, 1991.
- [2] K. Anzai, H. Kono, J. Mizoguchi, T. Yanagi, F. Hirayama, H. Arima, K. Uekama, Two-dimensional C13–H1 heteronuclear correlation NMR spectroscopic studies for the inclusion complex of cyclodextrin ( $\beta$ -Cyclodextrin) with a new *Helicobacter pylori* eradicating agent (TG44) in the amorphous state, *Carbohydr. Res.* 341 (2006) 499–506.
- [3] W. Saenger, Cyclodextrin inclusion compounds in research and industry, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 344–362.
- [4] J. Szejtli, *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic, Dordrecht, 1988.
- [5] Muthu Vijayan Enoch, Rajaram Rajamohan, Meenakshisundaram Swaminathan, Fluorimetric and prototropic studies on the inclusion complexation of 3,3-diaminodiphenylsulfone with  $\beta$ -cyclodextrin and its unusual behavior, *Spectrochim. Acta A* 77 (2010) 473–477.
- [6] Roger J. Morgan, James E. O'neal, Daniel B. Miller, The structure, modes of deformation and failure, and mechanical properties of diaminodiphenyl sulphone-cured tetraglycidyl 4,4'-diaminodiphenyl methane epoxy, *J. Mater. Sci.* 14 (1999) 109–124.
- [7] J. James, P. Stewart, Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements, *J. Mol. Model.* 13 (2007) 1173.
- [8] J. Rezac, J. Fanfrlik, D. Salahub, P. Hobza, Semiempirical quantum chemical PM6 method augmented by dispersion and H-bonding correction terms reliably describes various types of noncovalent complexes, *J. Chem. Theory Comput.* 5 (2009) 1749–1760.
- [9] M.V. Gaspar de Araujo, O.F.L. Macedo, C. da Cunha Nascimento, L.S. Conegero, L.S. Barreto, L.E. Almeida, N. Bezerra da Costa Jr., I.F. Gimenez, Study on the interaction of Basic Violet 2 with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 72 (2009) 165–170.
- [10] X. Yong, W. Xueye, Z. Yu, Theoretical study on interactions of  $\beta$ -cyclodextrin with trans-dichloro (dipyridine) platinum (II), *J. Comput. Theor. Chem.* 967 (2011) 213–218.
- [11] Fakhreldin Suliman, Abdalla A. Elbasher, Enantiodifferentiation of chiral baclofen by  $\beta$ -cyclodextrin using capillary electrophoresis: a molecular modeling approach, *J. Mol. Struct.* 1019 (2012) 43–49.
- [12] Rayenne Djemil, Djameleddine Khatmi, Quantum mechanical study of complexation of dopamine and epinephrine with cyclodextrin using PM6, ONIOM and NBO analysis, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 9 (2012) 1–6.
- [13] M.V. Gaspar de Araujo, E.K. Barbosa Vieira, G.S. Lazaro, L.S. Conegero, L.E. Almeida, L.S. Barreto, I.F. Gimenez, Sulfadiazine/hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin host-guest system: characterization, phase-solubility and molecular modeling, *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2008) 5788–5794.
- [14] Imene Djilani, Leila Nouar, Fatima Madi, Sakina Haiahem, Abdelaziz Bouhadiba, Djameleddine Khatmi, Inclusion complexes of ortho-anisidine and  $\beta$ -cyclodextrin: a quantum mechanical calculation, *C. R. Chim.* 16 (2013) 696–703.
- [15] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
- [16] MOPAC2009, J.J.P. Stewart, *Stewart Computational Chemistry*, Colorado Springs, CO, USA, <http://OpenMOPAC.net>, 2008.
- [17] Hyperchem. Release 7.51 for Windows, Hypercube Inc., 2002
- [18] F. Maseras, K. Morokuma, *J. Comput. Chem.* 16 (1995) 1170.

- [19] M. Svensson, S. Humbel, R.D.J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, Transition-state structural refinement with GRACE and CHARMM: flexible QM/MM modelling for lactate dehydrogenase, *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 193.
- [20] S. Dapprich, I. Komaromi, K.S. Byun, K. Morokuma, M.J. Frisch, A new ONIOM implementation in Gaussian 98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 461 (1999) 1–21.
- [21] F. Madi, L. Largete, L. Nouar, D.E. Khatmi, Theoretical study of the inclusion processes of ethyl p-hydroxybenzoate with  $\beta$ -cyclodextrin: PMBMM and ONIOM2 calculations, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 43 (2012) 868–872.
- [22] C.L. Yan, Z.L. Xiu, X.H. Li, H. Teng, C. Hao, Quantum studies on the deprotection mechanism of 2-phenyl-1,3-dioxolane catalyzed by  $\alpha$ ,  $\beta$ -cyclodextrins, *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.* 58 (2007) 337.
- [23] L.F. Wang, Halogenation effects of pheniramines on the complexation with  $\beta$ -cyclodextrin, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 50 (2009) 392.
- [24] J.S. Holt, Structural characterization of the Brooker's merocyanine- $\beta$ -cyclodextrin complex using NMR spectroscopy and molecular modeling, *J. Mol. Struct.* 965 (2010) 31.
- [25] E. Kavitha, N. Sundaraganesan, S. Sebastian, M. Kurt, Molecular structure, anharmonic vibrational frequencies and NBO analysis of naphthalene acetic acid by density functional theory calculations, *Spectrochim. Acta A* 77 (2010) 612–619.
- [26] E. Alvira, J.A. Mayoral, J.I. Garcia, Molecular modelling study of  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes, *Chem. Phys. Lett.* 271 (1997) 178.
- [27] Samah Hadjar, Djameleddine Khatmi, Electronic structure and H-bond interactions in  $\beta$ -cyclodextrin/piroxicam complex, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 9 (2012) 1–6.
- [28] S. Siva, J. Thulasidhasan, N. Rajendiran, Host-guest inclusion complex of propafenone hydrochloride with  $\alpha$  and  $\beta$ -cyclodextrin: spectral and molecular modeling studies, *Spectrochim. Acta A* 115 (2013) 559–567.
- [29] E. Van den Worm, C.J. Beukelman, B.H. Kroes, et al., Effects of methoxylation of apocynin and analogs on the inhibition of reactive oxygen species production by stimulated human neutrophils, *Eur. J. Pharmacol.* 433 (2001) 225–230.





Full paper/Mémoire

## Theoretical investigation to characterize the inclusion complex of $\alpha$ -lipoic acid and $\beta$ -cyclodextrin



Imene Djilani, Fatiha Madi, Leila Nouar\*, Sakina Haihem, Mohamed Rahim, Djamel Eddine Khatmi, Abdelaziz Bouhadiba

Laboratory of computational chemistry and nanostructures, Department of material sciences, Faculty of mathematical, informatics and material sciences, University of 08 Mai 1945, Guelma, Algeria

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 16 February 2014

Accepted after revision 13 May 2014

Available online 13 January 2015

#### Keywords:

 $\beta$ -CD $\alpha$ -LA

PM6

ONIOM2

NBO

GIAO

### ABSTRACT

We simulated the docking of  $\alpha$ -lipoic acid ( $\alpha$ -LA) in  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) using two models. We considered in this study complexes formed by 1:1 host–guest stoichiometry in vacuo and in aqueous phase, using PM6, DFT and ONIOM2 hybrid calculations. The results obtained with PM6 method clearly indicate that the complexes formed are energetically favored with or without solvent, model 2 ( $\alpha$ -LA entering the cavity of  $\beta$ -CD from its wide side by COOH group) is found more favored than model 1 ( $\alpha$ -LA entering into the cavity of  $\beta$ -CD from its wide side by cyclic group), the preference being greater in the case of ONIOM2 calculations. In addition, NBO analysis gives that mutual interactions between the donor and acceptor orbitals of  $\alpha$ -lipoic acid and  $\beta$ -CD plays an important role to the stabilization of such a complex. Finally,  $^1\text{H}$  nuclear magnetic resonance (NMR) chemical shifts of free and complexed  $\alpha$ -LA were calculated by the Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) method and compared with available experimental data. The results of GIAO calculations were analyzed and discussed.

© 2014 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction

$\alpha$ -Lipoic acid ( $\alpha$ -LA), a widely occurring coenzyme found in prokariotic and eukariotic microorganisms [1] as well as in animals and plants [2], was first isolated by Reed and et al. [3,4].

$\alpha$ -LA is a disulfide derivative of octanoic acid that forms an intramolecular disulfide bond in its oxidized form (Fig. 1b). High electron density resulting from special position of the two sulfur atoms in the 1,2-dithiolane ring confers upon  $\alpha$ -LA a high tendency for the reduction of other redox-sensitive molecules according to environmental condition [5,6].

It has been known for decades to be a crucial prosthetic group of various cellular enzymatic complexes.

$\alpha$ -LA has been characterized as an efficient antioxidant. It has been proposed to be a potential therapeutic agent in the treatment or prevention of different pathologies that may be related to an imbalance of the oxidoreductive cellular status. This occurs in the case of neurodegeneration, ischemia–reperfusion, polyneuropathy, diabetes, AIDS, and hepatic disorder status [7,8].

Although various studies on experimental models, as well as on clinical trials, suggest a beneficial effect of  $\alpha$ -LA in the treatment of neurodegenerative conditions, AIDS, and diabetes, the efficacy of  $\alpha$ -LA in hepatic and hepatic-associated diseases is controversial.

$\alpha$ -LA is rapidly converted to its metabolite dihydroliipoic acid in most tissues and is in this form against other free radicals.

\* Corresponding author.

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