

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Thèse de Doctorat

Présentée à l'Université de 8 Mai 1945 Guelma

Faculté de Math et Informatique et Sciences de la Matière

Département de : *Sciences de la Matière*

Spécialité : *sciences chimiques*

Présenté par : HADJAR Samah

Etude par modélisation moléculaire des complexes d'inclusion d'une molécule bioactive (Piroxicam) par la bêta- cyclodextrine

Membre de JURY

Président	: Nouar Laila	Pr. Université de 8 Mai 1945Guelma
Directeur de Thèse	: Khatmi Djameleddine	Pr. Université de 8 Mai 1945Guelma
Examineurs	: Kaboub Lakhmici	MCA. université Farhat Abesse Sétif
	Bouguessa Sabrina	MCA. université de Tébessa

2014-2015

Remerciements

*Je souhaite remercier en premier lieu mon directeur de thèse, **Mr le professeur KHATMI Djameleddine**, pour tous les précieux conseils qu'il m'a donné. Je lui suis également reconnaissante pour sa disponibilité, ses qualités pédagogiques et scientifiques. J'ai beaucoup appris à ces côtés et je lui adresse toute ma gratitude.*

*Mes remerciements les plus chaleureux sont adressés à **Mme NOUAR Leila**, professeur à l'université de Guelma, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de présider ce jury.*

*Je voudrais remercier les rapporteurs de cette thèse **Mme BOUGUessa Sabrina MCA** à l'université de Tébessa et **Mr. KABOUB Lekhemissi MCA** à l'université de Sétif, pour l'honneur qu'ils me font d'avoir acceptés d'examiner mon travail.*

*Je remercie cordialement **Mme Djemil rayene** et **Mme Laachi Nadia**, pour leurs soutiens moraux et leurs aides précieuses.*

اعتماد طريقتي الحساب التقريبي PM6 PM6-DH2 مقارنة بالطريقة الاقدم PM3. اظهر من خلال بحثنا الذي يدرس معقدات الادخال بين السيكلودكسترين و البيروكسيكام نتائج مرضية تتعلق بتوازن المعقدات حيث اضافت هذه الطرق قوى ترابط من نوع الرابطة الهيدوجينية التي بدورها تزيد من استقرار المعقد.

كما اعتمدنا على طرق اكثر دقة و هي الطريقة الهجينة ONIOM التي اثبتت ايضا ان المعقد الاكثر استقرارا هو Pyr-orientation و اعطت فكرة مكتملة حول الروابط الهيدوجينية المتشكلة و قوتها معتمدين في ذلك على تحليل الروابط الطبيعية NBO.

كلمات مفتاح: PM6, PM6-DH2, ONIOM, الروابط الهيدروجينية، تحليل الروابط NBO

ABSTRACT

PM6 and PM6-DH2 were used to find the lowest energy minimum of the piroxicam/ béta-cyclodextrin inclusion complex. The comparison of the results with those obtained by PM3 shows that PM6-DH2 is more powerful than PM3 to localizing the lowest energy of the complex. And it is possible due this method to determine the H-bond formation effect in the complexation. Actually, it has been found H-bonding driving force contributed in the complexation between Piroxicam and beta-cyclodextrin.

In fact, using methods with high levels such as ONIOM using different methods can be a useful way to describe the complexes stability. The results in the part of calculation show that the Pyr-orientation is more favored than the Benz-orientation. Also they improve and enhance the force between host and guest by H- bonds

RESUME

Les méthodes PM6 et PM6-DH2 sont utilisées dans notre étude en comparaison avec une méthode plus ancienne PM3, dans le but d'investiguer leur exactitude concernant la description des interactions inter moléculaire dans les complexes d'inclusion entre le Piroxicam et la cyclodextrine. En effet, notre étude montra que les deux méthodes augmentent la force intermoléculaire notamment H-Bond et permettent aussi localisation de minimum énergétique de l'orientation favorable.

L'utilisation des méthodes de calculs plus élevés, en parlant de la méthode ONIOM présente aussi que l'orientation la plus favorable est Pyr-orientation. L'analyse NBO permet de décrire et calculer les forces inter moléculaires. La contribution des H-bond augmente la stabilité des complexes.

Mots clés : PM6, PM6-DH2, ONIOM, H-Bond, analyse NBO.

Abbreviations

AM1: Austin Model 1

B3LYP: Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr

CASSCF: Complete Active Space SCF

CCSD : Coupled- Cluster Singles and doubles

CD : Cyclodextrin

CI: Configuration Interaction

CLOA : Combinaison lineaire d'Orbitales Atomiques

CNDO : Complete Neglect of Differential Overlap

CPU: Central Processing Unit

DFT: Density Functional Theory

DFT-D: Density Functional Theory- Dispersion

DZP : Double Zeta Polarized

GGA : General Gradient Approximation

HF : Hartree-Fock

HLA : Halogene link Atom

INDO : intermediate Neglect of Differential Overlap

LA : link Atom

LAC: Link Atoms Connections

LAH: Link Atom Hosts

LSCF: Local Self Consistent Field

LSDA: Local Spin Density Approximation

LYP: Lee Yang Parr

MCSCF: multiconfigurations SCF

MM: Mécanique moléculaire

Abbreviations

MO: Molecular Orbital

MNDO : Modified Neglect of Diatomic Overlap

NBO: Natural Bond Orbital

NDDO: Neglect Diatomic Differential Overlap

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

PM3: Parametric Method 3

PM6: Parametric Method 6

PX: Piroxicam

QM/MM: Quantum mechanics/ Molecular mechanics

RHF: restricted Hartree-Fock

ROHF: restricted Open-shell Hartree-Fock

SCF: self consistent Field

UHF: unrestricted Hartree-Fock

SOMMAIRE

	PAGE
ABREVIATION	
RESUME	
INTRODUCTION GENERALE	01
PARTIE I : PARTIE THEORIQUE	
CHAPITRE I	
I.1.Théories et modèles	04
I.2.Au-delà de la mécanique classique	04
I.2.1.L'équation de Schrödinger	04
I.2.1.1.La formule de de Broglie	04
I.2.1.2.La formule de L'équation de Schrödinger	05
I.2.2.Les méthodes de résolutions de l'équation de Schrödinger	05
I.2.2.1.Méthode variationnelle	05
I.2.2.2.La méthode de perturbation	07
I.2.2.3.Approximation de Born-Oppenheimer	07
I.2.2.4.Approximation orbitalaire	08
I.2.2.5.La théorie LCAO	08
I.2.2.6.La méthode Hartree-Fock :	09
I.2.2.6.1.La méthode du champ « self-consistent » de Hartree	09
I.2.2.6.1.a.L'expression de l'énergie de l'atome	10
I.2.2.6.2.La méthode Hartree-Fock	11
I.2.2.6.2.a.L'expression de l'énergie totale E	11
I.3.Les méthodes de calcul quantiques	12

SOMMAIRE

I.3.1.La méthode HF_SCF	12
I.3.2.Les méthodes RHF et UHF	13
I.3.3.Méthode post Hartree-Fock	13
I.3.4.Méthodes d'interaction de configuration (CI)	14
I.3.4.a.Interaction de configuration à une seule configuration de référence	14
I.3.4.b.Méthodes SCF multiconfigurationnelles	15
I.4.Les bases de fonctions atomiques utilisées en calcul quantique	16
I.4.1.Les bases d'orbitales atomiques	16
I.4.2.Les méthodes SCF semi empiriques	18
I.5.Méthodes de fonctionnelles de la densité (DFT)	18
I.5.1.Le modèle de Thomas et Fermi	19
I.5.2.Hamiltonien de Kohn et Sham	21
I.5.3.Potentiel d'échange et de corrélation	24
I.6.Les méthodes hybrides	26
I.6.1.Les méthodes mécanique quantique/mécanique moléculaire	26
I.6.1.1La méthode ONIOM	28
Références	33

Chapitre II

II.1.Les anti- inflammatoires stéroïdiens AIS	37
II.1.2.Les anti- inflammatoires non stéroïdiens AINS	37
II.1.2.1.Le mode d'action des AINS	38

SOMMAIRE

II.1.2.2.La classification des AINS	39
II.1.2.3.Les OXICAMS	41
II.1.3.Les cyclodextrines	43
II.1.4.Les complexes PX/βCD	44
Référence	45

Chapitre III

III.1.Les méthodes quantiques en chimie des cyclodextrines	46
III.1.1.Les méthodes semi empiriques	46
III.1.2.Les méthodes ab initio et DFT	47
III.1.3.Les méthodes hybrides	48
III.2.Résultats et discussion	50
III.2.1.Le modèle moléculaire	50
III.2.2.Construction du modèle	50
III.2.3.Technique de recherche conformationnelle	51
III.2.4. Méthodes de calcul plus élevées	55
III.2.5.L'analyse NBO	56
III.2.6.L'effet de solvant	57
Référence	59

Conclusion générale

Liste des figures

Figure	Titres des Figure	Page
Figure I.1	Différents couches et niveaux théoriques de la méthode ONIAM	32
Figure II.1	les structures chimiques des Oxicams	41
Figure III.2	Représentations de la structure chimique des cyclodextrines naturelles.	42
Figure III.1	position relative entre Piroxicam et cyclodextrine.	49
Figure III.2	les énergies de complexation de PM3, PM6, PM6-DH2 du complexe Benz-orientation	50
Figure III.3	les énergies de complexation de PM3, PM6, PM6-DH2 du complexe Pyr-orientation.	51
Figure III.4	les structure des complexe le plus stable obtenues par a) PM6- DH2, b) PM6	52
Figure III.5	les structures obtenues par ONIAM [HF/3-21G* :B3LYP/6- 31G(d)] a)Pyr-orientation b) Benz-orientation	54

Liste des tableaux

Tableau	Titre des Tableaux	Page
Tableau I.1	la classification des AINS selon les familles chimiques	38
Tableau III.1	l'énergie de complexation (Kcal/mol) pour les orientations.	53
Tableau III.2	les résultats de l'analyse NBO	55
Tableau III.3	Les résultats de l'effet de la solvation	56

Introduction générale

Le modèle quantique, malgré toutes les approximations proposées par les théoriciens, permet de se faire une bonne idée de la nature des liaisons chimiques. En s'aidant des méthodes d'approximation plus élaborées, et grâce aux performances actuelles des ordinateurs, on peut approcher numériquement les solutions satisfaisantes des problèmes posés.

Quelques années plus tard, les calculs sont limités à des systèmes ne dépassent pas quelques dizaines d'atomes. En effet, les dimensions des problèmes sont fixées par le nombre total d'électrons à traiter. Que faire maintenant quand on désire passer à l'étude de grosse ou très grosse molécules, comme on en rencontre en biologie, dans les polymères, ou les supramolécules, la mécanique quantique reste la seule issue pour obtenir la solution « exacte ».

Actuellement divers méthodes de calculs sont en concurrence telle que, les méthodes HF, méthode DFT et méthode Hybride. Ses différentes méthodes sont disponibles sur des programmes aisément accessibles et facilement utilisables. La série des programmes GUASSIAN, remise à jour tous les deux ans, est la plus utilisée par les chimistes. Dans les méthodes de chimie quantique, la nature des grandeurs à calculer, les bases et les méthodes à utiliser sont déterminées de façon très simple par des mots clés au début du fichier de données. La contrepartie de cette simplicité est une certaine opacité dans les opérations effectuées pouvant laisser passer des erreurs graves, bien que le programme soit capable de diagnostiquer certaines d'entre elles. En toute état de cause, et quelque soit le programme utilisé, l'inadéquation de la méthode choisie au système étudié passera presque inaperçu.

Introduction générale

Au départ, en 2002, quant on a commencé les calculs sur des systèmes « hôte-invité », on pouvait faire uniquement des calculs de mécanique moléculaire. Puis, les optimisations avec des méthodes semi empiriques est devenu possible. Pour les méthodes ab initio, on se limitait uniquement à des calculs de single point. Ce n'est qu'à partir de 2008 que des optimisations avec les méthodes DFT et ab initio ont pu être effectuées, malheureusement avec des petites bases de type 3-21 G*.

Avec l'arrivée de la méthode ONIOM nous avons pu élever la base de la molécule invité, pour atteindre la 6-31G(d) et en conservant une base de 3-21G* pour la cyclodextrine.

Le coût computationnel est raisonnable et ne dépassait pas les cinq jours dans les pires des cas. Il faut signaler ici que le cout computationnel de l'optimisation de ces systèmes, avec une méthode de DFT ou ab initio utilisant une base 6-31G(d), est de trente jours, ce qui est considéré comme très long. Le choix de la méthode ainsi que le coût computationnel ont été un souci particulièrement important dans nos recherche entreprises ou il faut s'assurer a chaque fois du meilleur ajustement précision de la méthode et coût computationnel. Une autre difficulté rencontrée dans ces recherches, est la rareté des données expérimentales d'ordre structurales des complexes d'inclusion étudiés. Les expérimentalistes citent entre autres des difficultés de solubilité pour des expériences RMN et la difficulté d'obtenir des mono cristaux pour ces complexes d'inclusion. Cela les amené à proposer que des images et schéma sur laquelle sont situés les différentes partie de la molécule invitée par rapport à la cavité de la cyclodextrine et la grande et petite périphérie, sans donner de détails supplémentaires.

Introduction générale

Par ce travail nous visons à trouver la meilleure fonctionnelle de DFT pouvons décrire précisément les complexes d'inclusion en utilisant l'approche ONIOM2 pour assurer un cout computationnel raisonnable.

Dans notre étude, on a démontré la performance des méthodes ONIOM à la formation des complexes d'inclusion stable. On a choisi pour cela une molécule bio active et très intéressante en domaine pharmaceutique, c'est le Piroxicam, est un anti inflammatoire non stéroïdien, sa structure est un peu grande, c'est pour cela notre étude est commencé par une recherche conformationnelle basé sur les méthodes PM6 et PM6-DH2 ; dans le but de rapprocher approximativement au minimum qui est considéré comme un point de départ des calculs ONIOM. La description des structures présenté par les SE ou ONIOM présentent la possibilité de former les liaisons inter moléculaires (H-bond) qui jouent un rôle primordiale à la stabilité des complexes.

On a divisé ce travail, en trois chapitres

Chapitre I : Consacré à des rappels des différentes méthodes quantiques, semi empiriques, abinitio et les méthodes hybrides sur lesquelles s'appuient nos travaux.

Chapitre II : Identification des molécules sujets, le Piroxicam et des complexes d'inclusion

Chapitre III : Consacré à l'étude théorique des complexes d'inclusion de Piroxicam avec la β -CD et aux résultats de calculs obtenus par la modélisation moléculaire

CHAPITRE I

I.1. Théories et modèles

L'établissement de corrélations entre les phénomènes observés nécessite des modèles conceptuels, souvent formalisés à l'aide de mathématiques ou de tout autre langage aussi indépendant que possible des opinions de la personne.

Toute théorie scientifique n'est pas chargée d'expliquer la nature mais de rendre cohérent l'ensemble des observations macroscopiques effectuées par l'homme soit à l'aide d'instrument. En générale, elle s'applique dans un domaine délimité où les principes et postulats de bases sont vérifiés.

Ainsi, la mécanique classique ne s'applique qu'aux cas où les vitesses sont petites devant la vitesse de la lumière, et la mécanique quantique n'a tout son sens que dans le monde microscopique ^[1].

I.2. Au-delà de la mécanique classique

La compréhension de la liaison chimique et sa modélisation ne peuvent se faire qu'à l'aide de la théorie quantique.

I.2.1. L'équation de Schrödinger

I.2.1.a. La formule de de Broglie

En 1924, Louis de Broglie ^[2] a supposé que, de même qu'on avait associé à un rayonnement électromagnétique monochromatique une particule (le photon) ayant une énergie $h\nu$ et une quantité de mouvement $p=h/\lambda$. On pouvait, réciproquement associer à une particule matérielle (électron, proton, atome,...) une onde « onde de de Broglie » ou « onde de matière » dont la longueur d'onde se calcule par :

$$\lambda = h / \sqrt{2m(E - E_p)} \quad / E_p \neq 0 \text{ (particule dans un champ)}$$

h : la constante de Planck. m : masse de particule. E : énergie totale de la particule.

E_p : énergie potentielle.

I.2.1.b. La formule de l'équation de Schrödinger

L'équation de Schrödinger ^[3] des états stationnaires est une équation différentielle qui donne les amplitudes ψ possible des ondes stationnaires de de Broglie.

Pour un système à N particule, l'équation de Schrödinger s'écrit :

$$\mathcal{H}\psi = E\psi \dots\dots\dots(1)$$

\mathcal{H} Le Hamiltonien associer la somme de l'énergie cinétique et potentielle du système.

ψ La fonction d'onde qui dépend des coordonnées des électrons et des noyaux.

E L'énergie de l'état stationnaire.

Cette équation ne peut être résolue exactement que dans un nombre très limité de cas de système très simples.

I.2.2. Les méthodes de résolutions de l'équation de Schrödinger

I.2.2.a. Méthode variationnelle :

La méthode variationnelle ^[4] est la plus employée, elle est basée sur le théorème de minimum suivant :

Si E_1 est la valeur propre la plus basse du Hamiltonien \mathcal{H} d'un système, et si u_1 est la fonction d'onde exacte de l'état correspondant, alors pour toute fonction ψ quelconque normalisée, on a la relation suivante :

$$E = \int \psi^* \mathcal{H}\psi dV \geq \int u_1^* \mathcal{H}u_1 dV = E_1 \dots\dots\dots(2)$$

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

ψ Peut être développée en série de fonctions propres (orthonormées) d'un opérateur hermitien.

$$\psi = \sum_{i=1}^{\infty} c_i u_i \dots \dots \dots (3)$$

Si ψ est normalisé,

$$E = \sum_{i=1}^{\infty} c_i u_i \quad E_i = \sum_{i=1}^{\infty} c_i^2 E_i \dots \dots \dots (4)$$

$$\text{avec } \sum_{i=1}^{\infty} c_i^2 = 1 \dots \dots \dots (5)$$

Multiplications par E_1 les deux membres de (5) et soustrayons les membres à nombre de l'équation (4)

$$E - E_1 = \sum_{i=1}^{\infty} c_i^2 (E_i - E_1) \dots \dots \dots (6)$$

$$E - E_1 \geq 0 \quad . \quad \text{Dont} \quad \sum_{i=1}^{\infty} c_i^2 (E_i - E_1) \quad \text{toujours positives.}$$

Une fonction d'onde telle que ψ prise comme fonction d'essai pour l'état fondamental du système étudié, aura une valeur propre E d'autant plus proche de E_1 que ψ sera plus proche de la fonction \mathcal{U}_1 exacte.

Formellement, on fait donc varier (d'où le nom de « méthode variationnelle » la fonction ψ de $\delta \psi$ jusqu'à obtenir la valeur minimum de E , c à d telle que $\delta E = 0$).

I.2.2.b. La méthode de perturbation

Cette méthode ^[5] permet de rechercher les changements des niveaux d'énergie et des fonctions propres d'un système physique quand une faible perturbation est appliquée.

Supposant que Hamiltonien \mathcal{H} de l'équation de Schrödinger peut être écrite comme la somme de 2 parties :

$$\mathcal{H} = \mathcal{H}^0 + \lambda \mathcal{H}' \dots\dots\dots(7)$$

\mathcal{H}^0 : correspond au problème « non perturbé ». Le système physique correspondant à \mathcal{H}^0 est un système le plus proche possible du système réel.

$$\mathcal{H}^0 \mathcal{U}_n^{(0)} = E_n^{(0)} \mathcal{U}_n^{(0)} \dots\dots\dots(8)$$

$E_n^{(0)}$: Valeur propre.

$\mathcal{U}_n^{(0)}$: Fonction propre de système non perturbé.

λ : Explicite dans la perturbation \mathcal{H}' , est un intermédiaire de calcul : un nombre positif $0 \leq \lambda \leq 1$.

I.2.2.c. Approximation de Born-Oppenheimer

La fonction d'onde d'une molécule dépend à la fois des coordonnées des noyaux (\vec{R}) et de celles des électrons (\vec{r}). En raison de la masse très supérieure des noyaux, elles ont des mouvements beaucoup plus lentes que ceux des électrons.

L'approximation Born-Oppenheimer ^[6] consiste à considérer que les électrons se meuvent dans le champ des noyaux immobiles. la fonction d'onde $\psi(\vec{r}, \vec{R})$ s'écrit sous la forme d'un produit de deux parties.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

$$\psi(\vec{r}, \vec{R}) = \phi_{el}(\vec{r})(\vec{R}) \dots\dots\dots(9)$$

La résolution de l'équation de Schrödinger relative à toute les particules est remplacée par la recherche de la fonction électronique ϕ_{el} , la géométrie des noyaux étant fixée .

I.2.2.d.Approximation orbitalaire

Est une solution approche de l'équation de Schrödinger pour la fonction d'onde électronique d'un système polyélectronique [7]. Cette fonction dépend des coordonnés des n électrons ($e_1, e_2, \dots \dots e_i, \dots e_n$) et est le produit de fonction mono électronique ne dépendant chacune que des coordonnés d'un seul électron :

$$\phi_{el}(e_1, e_2, \dots \dots e_i, \dots e_n) = \phi_1(e_1)\phi_2(e_2) \dots \phi_i(e_i) \dots \phi_n(e_n) \dots\dots\dots(10)$$

I.2.2.e.La théorie LCAO

La solution la plus simples et la plus utilisée consiste à développer chaque OM φ_i comme une combinaison linéaire des orbitales atomiques (LCAO)[07] χ_j des différents atomes constituant la molécule.

$$\varphi_i = \sum_j c_{ij} \chi_j \dots\dots\dots(11)$$

c_{ij} : Coefficients des orbitales atomiques χ_j de l'OM φ_i

I.2.2.f.La méthode Hartree-Fock :

I.2.2.f.1.La méthode du champ « self-consistent » de Hartree

En 1927, Hartree proposa une méthode approche de résolution de l'équation de Schrödinger pour les atomes polyélectroniques. C'est la méthode du champ auto-cohérent (SCF : self-consistent Field ^[8]).

L'appellation de champ self consistant ^[9] renvoie spécifiquement au model qui est censé régir le mouvement de chacun des électrons d'un atome, soumis d'une part à l'attraction du noyau et d'autre part à la distribution des charges étendues dans l'espace qui représente les autres électrons.

Par l'application de la méthode variationnelle à une fonction d'onde de départ (est le produit des OA des électrons indépendants contenant des coefficients susceptible d'être variés), on calcule les énergies potentielles moyennes des équations de Hartree (F). Un tel calcul doit nécessairement se faire de façon itérative jusqu'à ce que les orbitales calculées soient identiques étape en étape.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I.2.2.f.1.a. L'expression de l'énergie de l'atome

L'expression de l'énergie est donnée par cette équation :

$$E = \sum_{i=1}^N H_i + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N J_{ij} \dots\dots\dots(12)$$

$$H_i = \int \psi_i^* (i) \left[-\frac{\hbar}{2m} \Delta_i - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r_i} \right] \psi_i (i) dV_i \dots\dots\dots(13)$$

H_i : La somme de l'énergie cinétique de l'électron i dans l'orbitale ψ_i et de l'énergie potentielle de son attraction par le noyau.

J_{ij} : est appelée intégrale coulombienne. C'est l'énergie moyenne de répulsion électrostatique des électrons i et j occupant les orbitales ψ_i et ψ_j

L'introduction des multiplicateurs de Lagrange ϵ_{ij} à la fonctionnelle F des ψ_i pour trouver le minimum pour E

$$F(\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_N) = E(\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_N) - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \epsilon_{ij} \int \psi_i^* (i) \psi_j (j) d_i \dots\dots\dots(14)$$

L'expression de l'énergie totale peut s'écrire :

$$E = \sum_{i=1}^N \epsilon_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N J_{ij} \dots\dots\dots(15)$$

$$\epsilon_i = H_i + \sum_{j \neq i}^N J_{ij} \quad (i = 1, 2, \dots, N)$$

I.2.2.f.2. La méthode Hartree-Fock

En 1930 Fock ^[10-12] a introduit les spins dans la méthode de Hartree, en tenant compte de l'antisymétrie ^[13,14] des fonctions d'onde totales.

En remplaçant la méthode de Hartree les produits d'orbitales par les produits de spin-orbitales, on tient alors en compte des spins. Il faut aussi tenir en compte de l'indiscernabilité des électrons et du principe de Pauli. On remplace donc les produits de spin-orbitales par des déterminants de Slater ^[15,16].

I.2.2.f.2.a. L'expression de l'énergie totale E

L'expression de l'énergie est donnée par la relation :

$$E = E_1 + E_2 + \dots \dots \dots (16)$$

E_1 : ne dépendra que des opérateurs $\mathcal{K}_{coeur}(i)$

$$E_1 = \int \psi^* \sum_{i=1}^{2n} \mathcal{K}_{coeur}(i) \psi dV_1 \dots \dots \dots dV_{2n} d\sigma_1 \dots \dots \dots d\sigma_{2n} \dots \dots \dots (17)$$

σ : L'intégral sur le spin.

$$E_1 = \int \psi^* (1) \mathcal{K}_{coeur}(1) \psi_i(1) dV_1 \dots \dots \dots (18)$$

$$\mathcal{K}_{coeur}(i) = \left[-\frac{\hbar}{2m} \Delta_i - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r_i} \right]$$

$$E_1 = 2 \sum_{i=1}^n H_i \dots \dots \dots (19)$$

E_2 : ne dépendra que des termes d'interactions entre paires d'électrons i et j

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Donc l'énergie E s'écrit :

$$E = 2 \sum_{i=1}^n \sum_{j \neq i}^n H_{ij} + \sum_{i=1}^n J_{ii} + \sum_{i=1}^n \sum_{j \neq i}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \dots \dots \dots (20)$$

K_{ij} : Appelé intégrale d'échange .il n'apparaissant pas dans le modèle de Hartree.

Physiquement, K_{ij} corrige l'interaction coulombienne (principe de Pauli).

I.3.Les méthodes de calcul quantiques

I.3.1.La méthode HF_SCF

Les étapes du calcul SCF sont les suivants :

À partir d'un ensemble d'orbitales moléculaires d'essai (initial guess) $(\psi^K)^0$, on bâtit la fonction totale ϕ avec laquelle on calcule l'énergie moyenne E_0 du système dans l'état décrit par la fonction $(\psi^K)^0$

Ensuite, on recherche une nouvelle d'OM $(\psi^K)^1$ qui minimise l'énergie du système (méthode variationnelle). Le fait que le calcul des solutions qui minimisent l'énergie nécessite la connaissance d'une solution (même grossièrement approximative) nécessite l'emploi d'une procédure itérative auto-cohérente.

Le même processus (cycle) est répété, donnant les solutions $(\psi^K)^2$ et l'énergie E_2 et ainsi de suite jusqu'à ce que deux ensembles d'OM successifs $(\psi^K)^{n-1}$ $(\psi^K)^n$ ou deux énergies successives E_{n-1} , en différent de moins d'une quantité fixée d'avance.

I.3.2. Les méthodes RHF et UHF

Un système à couches électroniques complètes (closed-shells), ou fermées, on peut le représenter par un modèle à particules indépendantes dans lequel chaque niveau d'énergie mono électronique effectif est rempli par le maximum d'électrons possibles (deux électrons de spins opposés sont associées à chaque ε_k . on parle de la méthode RHF (Restricted Hartree-Fock) ^[17] .

Dans le système à couches incomplète (open shell), deux méthodes sont disponibles, correspondant à deux types d'opérateur \hat{F} . (F appelé opérateur de Fock).

Dans la méthode UHF ^[18] (Unrestricted Hartree Fock) (H-F sans contrainte de spin), les spins α et β sont associés à des ensembles différents d'OM dont les énergies ε_k ne peuvent pas être égales deux à deux. C'est le cas en particulier si les nombres de spins α se diffèrent du nombre de spin β .

On peut au contraire « obliger » les électrons à occuper par paire la même OM ; c'est la méthode de ROHF ^[19] (restricted open shell).

I.3.3. Méthode post Hartree-Fock

Les méthodes post HF constituent une amélioration des méthodes HF. Elles prennent en compte la corrélation électronique, qui a été négligée dans le déterminant de Slater construit dans l'approximation orbitalaire de la théorie HF. Elle représente mieux les répulsions entre électrons par rapport à la méthode HF ou ils sont simplement moyennés. L'énergie de corrélation est la différence entre l'énergie exacte et l'énergie HF de la molécule. Les électrons sont corrélés à double titre. Ils se repoussent parce qu'ils sont chargés négativement et quand ils ont le même spin. A courte distance, la corrélation est dite

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

« Dynamique », et la probabilité de trouver deux électrons proches l'un de l'autre est surestimé. A longue distance, dites « non dynamique » sous estime les longueurs de liaison.

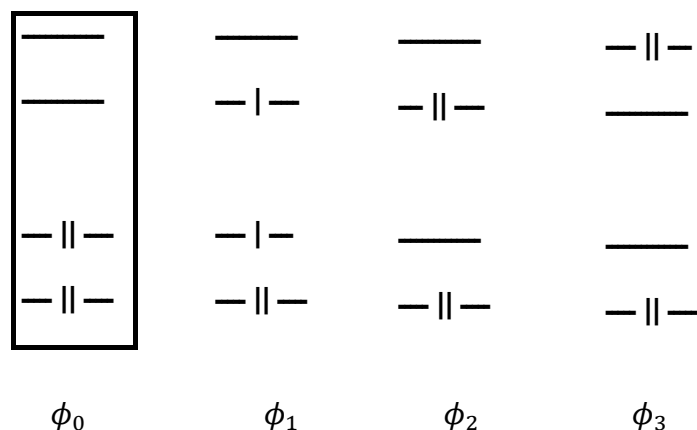
De ces faits et malgré sa faible valeur, la corrélation électronique aura son importance surtout dans le cas des réactions chimiques et les gros systèmes.

I.3.4.Méthodes d'interaction de configuration (CI)

Elles reposent sur le principe de l'interaction de configuration IC (en Anglais CI : *configuration interaction*), qui consiste à exprimer la fonction multiélectronique par une combinaison linéaire de plusieurs déterminants de Slater ϕ correspondant à plusieurs configurations électroniques.

I.3.4.a. Interaction de configuration à une seule configuration de référence

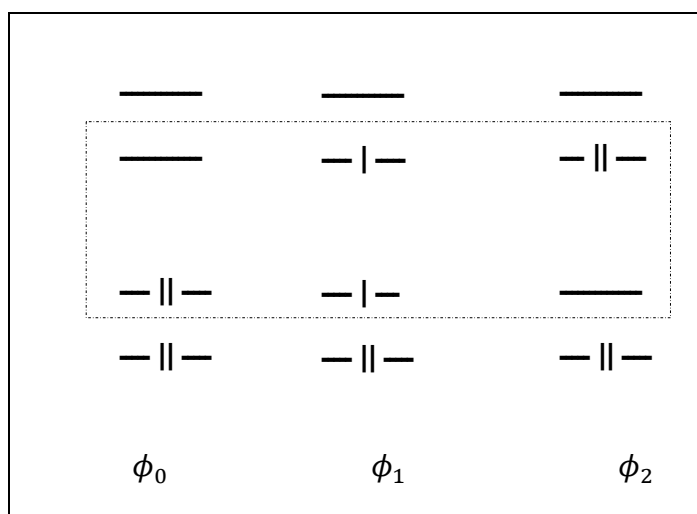
Après l'étape HF qui fournit un ensemble d'OM $\{\psi^k\}$ correspondant, pour un système à couches complètes, à un seul déterminant de Slater ϕ_0 , configuration de référence, on construit avec les mêmes OM des déterminants « excités » $\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n$, dans lesquels par rapport à ϕ_0 , un ou plusieurs électrons ont été déplacés « excités » d'une spinorbitale occupée à une spinorbitale vacante (figure a) la fonction d'onde multiélectronique est posé dans la forme :



I.3.4.b. Méthodes SCF multiconfigurationnelles

La méthode multiconfigurationnelle SCF (MCSCF) ^[20,21] qui consiste à décrire le système par une fonction analogue à celle utilisée dans le cas d'une interaction de configuration.

Si les systèmes multiconfigurationnelles sont mieux traités par les méthodes du CI que par la seule étape HF. Il reste que les $\{\psi^k\}$ utilisés dans l'IC sont optimisés pour la seule configuration de référence ϕ_0 . D'où l'idée de méthodes SCF multiconfigurationnelles, dans lesquelles on minimise l'énergie de ψ par rapport, aux c_i^k et aux λ_i de plusieurs configurations de référence.



La méthode MCSCF la plus utilisée est la méthode CASSCF ^[22,23] (*complete active space SCF*). Ce type de calcul consiste à choisir un espace actif c à d un ensemble d'OM occupées et vacantes (par exemple toutes les orbitales π d'un système conjuguée) dans lequel toutes les configurations sont engendrées et incluses dans le calcul de l'énergie.

I.4. Les bases de fonctions atomiques utilisées en calcul quantique

I.4.1. Les bases d'orbitales atomiques

Bases « tous électrons »

Les orbitales atomiques utilisées dans les calculs présentent une partie angulaire identique à celle des atomes hydrogénoïdes, mais pour des raisons pratiques de calcul, la partie radiale polynomiale est remplacée par une combinaison linéaire de gaussiennes :

$$R(r) = \sum_{i=1}^n c_i \exp(-\alpha_i/r^2) \dots \dots \dots (21)$$

Où n varie le plus souvent de 1 à 6.

Pople ^[24] et ses collaborateurs ont été les premiers à établir des jeux de coefficients et d'exposants de gaussiennes des fonctions de Slater pour de nombreux atomes du tableau périodique.

Ainsi, ils ont mis au point différents types de bases :

- Des bases dites simple zéta (SZ) ou bases minimales dans lesquelles chaque OA de symétrie donnée est représentée par une STO, combinaison linéaire de N gaussiennes de même symétrie : ce sont les bases notées STO-NG, N étant un nombre entier. Ainsi, dans une base STO-3G, chaque fonction est une combinaison linéaire de 3 gaussiennes.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

- Des bases doubles, triple ou quadruple zéta dans lesquelles chaque OA est représentée respectivement par deux, trois ou quatre fonctions combinaisons linéaires de gaussiennes.
- Des bases split-valence double zéta (SVDZ), triple zéta (SVTZ) ou quadruple (SVQZ) dans lesquelles les orbitales de cœur sont représentées par une fonction et les orbitales de valence par deux, trois ou quatre fonctions.

Les bases sont considérablement améliorées par l'addition d'orbitales supplémentaires :

- ajout d'orbitales de polarisation de type p (pour les hydrogènes) d, f (pour les atomes de la deuxième et troisièmes période) etc.
- ajout d'orbitales diffuses (α_i faible) , généralement de type s et p.

Ces orbitales OA supplémentaires accroissent la plasticité du nuage électronique et permettent d'optimiser les fonctions d'ondes. Il existe plusieurs nomenclatures usuelles des bases, acceptées comme mots-clés par les programmes classiques. Ainsi la base 6-31G est constituée d'une combinaison linéaire de 6 gaussiennes pour les orbitales internes et de deux couches de valence décrites respectivement par 3 et 1 gaussiennes.

Un premier astérisque (6-31G*) signale l'addition d'un ensemble d'orbitales de polarisation d sur les atomes « lourds » (autre que H) et un deuxième astérisque (6-31G**) l'addition d'un ensemble p sur les hydrogènes.

I.4.2. Les méthodes SCF semi empiriques

Elles diffèrent des méthodes SCF par les points suivants : seuls les électrons de valence sont traités explicitement avec une base standard. Les intégrales intervenant dans l'expression de l'énergie ne sont pas calculées analytiquement. Certaines sont négligées, d'autres sont évaluées avec des expressions empiriques. Les méthodes de ce genre sont nombreuses et se distinguent par le niveau des approximations et le choix des paramètres empiriques ajustés grâce à des données expérimentales telles que l'enthalpie de formation. Par exemple:

CNDO (complete neglect of differential overlap) ^[25-27]

INDO (intermediate NDO)

MINDO(modified INDO)

MNDO (modified NDO) et ses variantes de paramétrisation AM1 ^[28] et PM3 ^[29-31] et la méthode récente PM6 ^[32]. Ces dernières méthodes sont les plus utilisées par les chimistes organiciens.

I.5. Méthodes de fonctionnelles de la densité (DFT)

La méthode DFT (Density Functionnal Theory), développées depuis une dizaine d'années, tendent à concurrencer les méthodes HF et poste HF. Elles sont fondées sur des équations différentes dans lesquelles l'énergie est exprimée en fonction de la densité électronique totale. L'avantage principal est d'inclure dans une seule étape le calcul de l'énergie de corrélation.

I.5.1. Le modèle de Thomas et Fermi

Le modèle de Thomas ^[33] et Fermi ^[34] est une méthode moins précise que celle de Hartree-Fock, mais beaucoup plus simple, qui permet d'estimer le potentiel électrique (donc l'énergie potentielle) et la densité de charge dans un atome en assimilant l'ensemble des électrons à un gaz ^[2]. Elle est très utile comme première approximation et donne directement des valeurs du potentiel dans l'atome. Cette méthode est plus facile à utiliser pour les atomes lourds, avec lesquels elle donne d'ailleurs les meilleurs résultats.

On peut ensuite trouver les fonctions d'onde d'un électron satisfaisant l'équation de Schrödinger avec une énergie potentielle de Thomas-Fermi.

Soit $v(r)$ le potentiel électrostatique en un point intérieur à l'atome, supposé à symétrie sphérique. L'énergie potentielle d'un électron i à la distance r_i du noyau est :

$$-ev(r_i) = E_{peff} \dots \dots \dots (22)$$

Cette énergie potentielle correspond à l'énergie potentielle effective des équations de Hartree, qui est, on se le rappelle :

$$-\frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r_i} + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_{j(\neq i)=1}^N \int \frac{|\Psi_j|^2}{r_{ij}} dV_j \dots \dots \dots (23)$$

Supposons qu'il y ait des électrons au point r avec toutes les valeurs possibles de l'énergie cinétique de zéro à $ev(r)$, de telle sorte que les électrons d'énergie cinétique maximum ont une énergie totale nulle et sont juste encore liés à l'atome (car $v(r)$ n'est vraiment nul que lorsque r tend vers ∞). Thomas et Fermi ont supposé (1927) que la densité de charge des électrons à la distance r du noyau est déterminée à partir de cette énergie cinétique maximum $ev(r)$ comme elle le serait dans un gaz d'électron libres n'est pas décrit par

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

la statistique qui décrit les gaz ordinaires (statistique de Maxwell-Boltzmann), mais par la statistique de Fermi-Dirac, qui donne pour le nombre d'électrons par unité de volume du gaz électronique ayant une énergie inférieure à E :

$$\frac{8\pi(2mE)^{3/2}}{3 h^3}$$

La densité de charge de ces électrons est leur nombre par unité de volume multiplié par $-e$:

$$\rho = -e \frac{8\pi(2mE)^{3/2}}{3 h^3} \dots\dots\dots(24)$$

Thomas et Fermi ont donc pris l'expression :

$$\rho = -e \frac{8\pi(2mev(r))^{3/2}}{3 h^3} \dots\dots\dots(25)$$

Pour la densité de charge de l'ensemble des électrons d'énergie cinétique inférieure à $ev(r)$. C'est la densité de charge négative. Quant à la charge positive dans l'atome, elle est concentrée au noyau et vaut Ze .

Par ailleurs, le potentiel électrique en présence de charges est déterminé par l'équation de Poisson (où Δ est l'opérateur laplacien) :

$$\Delta v(r) = -\frac{\rho}{\epsilon_0} \dots\dots\dots(26)$$

Donc, l'équation de Thomas-Fermi s'écrit :

$$\Delta v(r) = -e \frac{8\pi(2mev(r))^{3/2}}{3\epsilon_0 h^3} \dots\dots\dots(27)$$

La fonction inconnue est le potentiel $v(r)$.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Cette équation ne peut être résolue analytiquement. On la met sous une forme commode pour la résolution numérique. Pour cela, on pose :

$$v(r) \equiv \frac{Z_{eff}(r)e}{4\pi\epsilon_0} \dots\dots\dots(28)$$

Où Z_{eff} est un numéro atomique effectif, comparable à celui que nous avons utilisé dans le modèle de Slater. Z_{eff} tend vers Z lorsque r tend vers 0, et tend vers 0 lorsque r tend vers l'infini.

On pose également :

$$f \equiv \frac{Z_{eff}(r)}{Z} \qquad x \equiv \frac{r}{(\alpha_0/4)(9\pi^2/2Z)^{1/3}}$$

x est la distance au noyau exprimée en une nouvelle unité. En effectuant ces substitutions compliquées, l'équation de Thomas-Fermi prend la forme :

$$\frac{d^2f}{dx^2} = f^{3/2}x^{-1/2} \dots\dots\dots(29)$$

I.5.2. Hamiltonien de Kohn et Sham

Le premier pas fut fait dès 1965 par Kohn et Sham ^[35] qui proposèrent de reconstruire de la densité électronique ρ à partir d'un jeu de N fonctions mono-électroniques égal au nombre d'électrons, ils ressuscitaient ainsi la notion de fonctions d'onde absente des théories statistiques, et du même coup le modèle orbital pour les systèmes à N électrons. L'application ultérieure du procédé aux molécules conduisit par voie de conséquence à réintroduire l'approximation des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques LCAO, étape presque obligatoire si l'on veut que les propriétés topologiques du modèle à noyaux fixes de Born-Oppenheimer puissent être prises en compte, quelle que soit la géométrie de l'édifice

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

moléculaire. Enfin, il a fallu améliorer les diverses fonctionnelles léguées par la théorie statistique, notamment sur le plan des corrections liées à l'inhomogénéité du gaz d'électrons.

Moyennant tous ces développements, les techniques de fonctionnelles de densité ont donné naissance à une méthode de calcul aux aspects multiples, la DFT, dont les applications à l'étude des structures chimiques se sont multipliées à une vitesse incroyable.

Un tel succès est dû à ce que la DFT permet en principe de réaliser des calculs incluant une bonne part de la corrélation à peu près au même prix que les méthodes SCF à électrons indépendant pour des édifices moléculaires de plus en plus gros.

Etant donné le manque d'informations sur la forme réelle de la fonctionnelle $E[\rho]$, Kohn et Sham font au départ l'hypothèse que la densité inconnue ρ correspond à une description orbitale idéalisée, celle qu'on se donne habituellement pour un état fondamental non dégénéré :

$$\rho(\mathbf{v}) = \sum_{i=1}^N f_i |\psi_i(\mathbf{v})|^2 \dots \dots \dots (30)$$

à savoir une sommation avec des coefficients f_i égaux à 1 pour les N spinorbitales ψ_i considérées comme les plus basses dans le système en question. Les fonctions monoélectroniques $\psi_i(\mathbf{v})$ sont choisies parmi les fonctions propres d'un Hamiltonien efficace :

$$h_{eff}(\mathbf{v}) = T_{elec}(\mathbf{v}) + V_{eff}(\mathbf{v}) \dots \dots \dots (31)$$

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Censé reproduire la densité exacte du système. On devrait dire plutôt « particules sans interactions mutuelles » qu'électrons « non-interagissant », en raison de la présence implicite d'un potentiel d'interaction moyen dans le modèle de Kohn et Sham.

Si l'on prend comme Hamiltonien électronique total la somme de ces opérateurs efficaces particuliers, la fonction d'onde totale, antisymétrisée, du système s'écrit immédiatement sous la forme d'un déterminant unique Φ_{KS} , tant que les nombres d'occupation f_i des spinorbitales ψ_i de Kohn et Sham sont bien égaux à l'unité. La séparation habituelle des fonctions ψ en partie d'espace $\varphi(v)$ et partie de spin $\Theta(v)$ de la forme α ou β , reste possible en l'absence d'effets relativistes ; on a donc :

$$\rho = \sum_{i=1}^{N/2} 2|\varphi_i|^2 \dots\dots\dots(32)$$

Pour un système à couches complètes obtenu par double occupation du jeu unique d'orbitales φ_i contenues dans les fonctions ψ . Bien évidemment, le mode de construction précédent peut être conservé pour des déterminants Φ_{KS} qui seraient formés à l'aide de spinorbitales ψ_i différentes selon le spin de l'électron associé ; la densité ρ utilisée dans les calculs DFT prend alors la forme d'une somme où il est possible de distinguer les contributions des deux familles de spinorbitales :

$$\rho = \sum_{i \in \alpha} |\psi_i|^2 + \sum_{i \in \beta} |\psi_i|^2 = \rho_\alpha + \rho_\beta \dots\dots\dots(33)$$

Tandis que la différence $(\rho_\alpha - \rho_\beta)$, en général non nulle, constitue la densité de spin proprement dite, quantité bien connue pour son rôle en spectroscopie de résonance paramagnétique.

I.5.3. Potentiel d'échange et de corrélation

Pour ce qui est de la notion d'échange et de corrélation, il faut préciser la nature des deux potentiels qui en résultent, dans l'approximation de séparation :

$$V_{xc}[\rho] = V_x[\rho] + V_c[\rho] \dots \dots \dots (34)$$

Sur laquelle repose le succès des techniques de fonctionnelles de densité dans le domaine moléculaire. L'idée initiale était de se servir des formes algébriques héritées de la théorie statistique, donc un potentiel d'échange en $\rho^{1/3}$ comme dans la méthode $X\alpha$, et un potentiel de corrélation interpolé entre les hautes et les basses densités. Pour ce dernier, la forme finalement retenue fut la fonctionnelle dite VWN, notée ainsi d'après les initiales de ses auteurs ^[36], du fait qu'elle reproduit bien les résultats de simulation Monte-Carlo pour un gaz d'électrons. L'appellation « approximation de la densité locale LDA ou de la densité de spin locale LSDA » est utilisée pour rappeler le fait que les potentiels V_x et V_c ainsi définis font intervenir la valeur de la densité pour chaque élément de volume dv de l'espace d'intégration, mais non sa variation par rapport aux éléments de volumes voisins.

L'étape suivante en vue d'améliorer la théorie est d'y incorporer les corrections d'inhomogénéité, bien connues en physique statistique, au niveau de la définition du potentiel d'échange-corrélation. Moyennant certaines réserves sur la convergence, on construit des développements faisant apparaître pour une fonctionnelle donnée $G[\rho]$ en plus de sa composante usuelle dépendant seulement de ρ ^[37]. Cela conduit à proposer pour le développement des potentiels v_x et v_c des expressions dont le premier terme est constitué par l'approximation locale et dont le second terme, dit non local, fait intervenir le gradient de la densité ; c'est l'origine de nombreuses formules de ce genre qu'on trouve en DFT avec l'appellation « approximation du gradient généralisé » (en anglais : *Generalized Gradient Approximation*).

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

En ce qui concerne l'échange, les deux types de potentiel en usage proviennent de développements qui furent élaborés dans les années 1980-90 par Becke [38] et par Perdew [39,40] et qui restent désignés dans les logiciels de chimie quantique comme dans les articles par des abréviations commençant par les initiales, B ou P, de leurs auteurs. Ils se distinguent par leur comportement en fonction de la distance, celle-ci étant définie à l'aide d'une coordonnée réduite « s » qui met en évidence les effets non-locaux :

$$s = \frac{|\nabla\rho|}{2k_F\rho} \dots\dots\dots(35)$$

(k_F vecteur de Fermi égale à $3\pi^2\rho^{1/3}$). On met en évidence les caractéristiques des diverses fonctionnelles d'échange $E_x[\rho]$ par comparaison avec un potentiel d'échange local en $\rho^{4/3}$.

Pour cela on pose :

$$E_x[\rho] = \left(\frac{3}{4\pi}\right)^{1/3} \int F(s)\rho^{4/3} dv \dots\dots\dots(36)$$

Où $F(s)$ est un facteur d'exaltation associé à chacune d'elles. La fonction $F(s)$ tend vers zéro quand s devient de plus en plus grand, dans les fonctionnelles du type P (d'où leur intérêt pour le calcul des forces attractives de Van der Waals entre molécules [41] et diverge dans celles de type B (plus appropriées à l'étude de molécules isolées).

A ces potentiels d'échange sont associés des potentiels de corrélation qui diffèrent par l'origine des données théoriques ayant servi à les construire. Ils sont également désignés par des initiales qui s'ajoutent aux précédentes : le potentiel de corrélation LYP [42], souvent joint au potentiel d'échange B3 de Becke [43] résulte d'une modélisation de la matrice-densité du second ordre, obtenue par des calculs non empiriques sur des systèmes modèles [44] ; le PW de corrélation [45] qui complète le potentiel d'échange de Perdew, est une représentation algébrique asymptotiquement correcte à haute et basse densité, de la corrélation dans un gaz d'électrons.

I.6. Les méthodes hybrides

Les méthodes quantiques sont appliquées uniquement sur des petites molécules. La raison essentielle était bien évidemment le temps de réponse élevé des ressources informatiques.

Le cout computationnel requis pour l'évaluation de l'énergie d'une molécule, est proportionnel au nombre de fonctions de base N , c.à.d N^m , où m dépend de la méthode de calcul appliquée : $m=3$ pour la théorie de HF ou la théorie de DFT, $m=5$ dans le traitement de la corrélation électronique (méthode de MP2) et $m=7$ pour un calcul CCSD.

Récemment, diverses approches théoriques ont été développées pour dépasser le compromis entre la taille du système, précision des résultats et le coût computationnel. L'une de ces approches consiste à utiliser les méthodes hybrides dites QM/MM ou QM/QM.

I.6.1. Les méthodes mécanique quantique/mécanique moléculaire

Trois articles présentés par Warshel et Levitt^[46], Sing et Kollman^[47], et Field, Bash et Karplus^[48], qui sont crédités d'être les pionniers des méthodes QM/MM.

Dans leurs articles le potentiel QM/MM a été présenté comme :

$$E_{MM-EE}^{QM} = E^{\nu, QM} + E^{MM} + E^{QM-MM} \dots\dots\dots(37)$$

$E^{\nu, QM}$ est l'énergie QM de la région QM dans le champ ν généré par les charges de la région MM, et est E^{MM} l'énergie MM de la région MM (contenant tout les termes liants et non liants qui impliquent exclusivement les centres de la région MM).

E^{QM-MM} décrit l'interaction entre les deux régions et possède deux composantes. En premier une liaison covalente entre les régions QM et MM, contient 'border crossing' termes liants MM qui implique les centre MM et QM. Deuxièmement E^{QM-MM} , contient tous les termes van der Waals MM qui implique un centre QM et un centre MM.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

E^{QM-MM} ne contient pas d'interaction électrostatique entre les régions QM et MM car elle a été déjà incluse dans $E^{v,QM}$

Kollman suggéra par la suite une forme plus simplifiée du potentiel, qui a été exploré par Thiel.

$$\frac{QM}{E_{MM-ME}} = E^{MM} + E^{QM} + E^{Q,QM-MM} \dots\dots\dots(38)$$

L'énergie QM , EQM , n'implique pas le potentiel de la région MM . Par contre en assignions des charges partielles aux atomes QM , et en utilisant les expressions régulières pour les interactions de charges ponctuelles du champ de force de la MM l'interaction électrostatique entre les régions est calculée dans EQ , $QM-MM$.

s'est réfère au potentiel QM/MM via l'équation (37), E_{MM-EE}^{QM} , comme terme d'enfoncement électronique QM/MM , et le potentiel via l'équation (38), E_{MM-ME}^{QM} , comme enfoncement mécanique QM/MM .

Les avantages de l'enfoncement électroniques sont que la fonction d'onde peut être polarisée par la distribution de charge de la région MM et fournit plus de description exacte

Aux interactions électroniques entre les deux régions. Par contre, il apparait que dans plusieurs cas l'exactitude de la version de l'enfoncement mécanique est suffisante et la simplification des expressions facilite les implémentations des méthodes pour l'exploration de la surface de potentiel.

Quand les interactions covalentes existent entre les régions QM et MM , les liaisons coupées doivent être prise en compte dans les calculs QM . Par analogie aux calculs des modèles de système conventionnels, la solution la plus simple est d'utiliser des atomes d'hydrogène, qui sont reconnu comme des atomes de links (LA). D'autres complications de l'interaction covalente est la possibilité d'avoir des charges partielles de la mécanique moléculaires tout

près de la région QM. Cependant le champ de force en MM les interactions entre les charges sont ignorées quand elles sont distantes de trois liaisons, une inclusion totale des charges partielles dans la région frontière dans $E^{v,QM}$ peut mener à une surestimation de l'interaction électrostatique, tandis qu'aussi la polarisation de la fonction d'onde peut être non physique.

Kollman mis à zéro les charges qui sont inférieure à trois liaisons plus loin de la région QM. Bien que ce fait évite une surpolarisation, il est plutôt arbitraire et peut mener aussi à une sous estimation de l'interaction électrostatique entre les régions. Alternativement, la mise à zéro des charges revient à l'utilisation des charges délocalisées (Gaussian) au lieu des charges ponctuelles, ou de redistribuer les charge près de la frontière.

I.6.1.1 La méthode ONIOM

Morokuma^[49,50] et collaborateurs écrivent l'expression *QM/MM* comme une extrapolation, au lieu des équations 37 et 38.

$$E^{ONIOM} = E^{model,QM} + E^{real,MM} - E^{model,MM} \dots\dots\dots 39$$

Real et model se réfèrent au système total de la région QM respectivement. ONIOM utilise des atomes de links pour saturer les liaisons coupées, qui forme avec la région QM le système modèle. Sur la figure 1.1 sont illustrées la variété des composantes du schéma ONIOM. En outre quelques détails concernant les termes liants de MM qui impliquent les atomes QM et MM, l'expression ONIOM (39) est essentiellement la même que l'expression $\frac{QM}{MM-ME}$ (2). $E^{model,QM}$ est équivalente à E^{QM} , et $E^{real,MM} - E^{model,MM}$ dans l'équation (39) décrivant la région *MM* ainsi que les interactions entre les deux régions, de la même manière que dans l'équation (38).

Nous pouvons constater que les équations différentes (37) et (38), ainsi que les trois termes de l'équation (39) impliquent un système chimiquement réel. Ce fait nous permet de substituer la méthode MM dans l'équation (39) par n'importe quelle autre méthode computationnelle.

$$E^{ONIOM} = E^{real,low} + E^{model,high} - E^{model,low} \dots\dots\dots(40)$$

Dans ce modèle, High signifie un niveau élevé de la méthode computationnelle (la méthode QM dans QM/MM ^[51,52], et low représente la méthode de faible niveau (la méthode MM dans QM/MM). High et lower ne se limitent plus à aux seules méthodes respectives QM et MM. La méthode QM peut être donc combinée avec d'autres méthodes QM, pour former QM/QM ^[53,54].

De l'équation (39) il est clair que l'interaction entre les couches (layers) est incluse au niveau le plus bas de la méthode et qui transforme la méthode à enfoncement mécanique pour les combinaisons QM/MM. La Méthode est nommée ONIOM^[55], **O**ur own **N**-layered **I**ntegrated molecular **O**rbital molecular **M**echanics.

Int- model indique un modèle intermédiaire du système modèle (défini par la couche moyenne), qui est traitée avec un niveau intermédiaire de calcul.

Récemment, Tschumper ^[56] a étendu ONIOM pour inclure des régions distinctes de haut niveau. Chacune de ces régions est calculée à un haut niveau de calcul computationnel, mais les interactions entre eux sont incluses dans le niveau de calcul le plus bas.

Les méthodes hybrides QM/MM et QM/QM apparaissent comme similaires, mais les combinaisons QM/QM peut être bien plus puissante surtout pour les effets électroniques au bord de la région frontière qui seront bien sur incluses seulement dans la méthode de bas niveau. Par ailleurs on doit s'assurer que tous les trois calculs secondaires décrivent la structure électronique correcte de l'état. En poussant les limites, nous montrons que même

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

le noyau phénylique peut être positionné dans deux régions différentes (dans la prédiction de l'énergie de dissociation de l'hexaphénylthane) et que la délocalisation d'un état excité d'un polyène conjugué peut se situer au bord de la région frontière.

Malgré que ONIOM est une formulation originale suivant le schéma d'enfoncement mécanique, nous prolongeons le formalisme d'ONIOM (QM : MM) pour inclure l'enfoncement électronique. Nous incluons les charges d'environnements dans les deux calculs QM et MM, et nous ne changeons pas le calcul du système réel à cause du système modèle qui devrait être identique dans les deux.

$$E^{ONIOM(QM:MM)} = E^{v,model,QM} + E^{real,MM} - E^{v,model,MM} \dots\dots\dots(41)$$

Pour éviter les surpolarisations de la fonction d'onde, nous devons ajuster les charges de contacts à la région QM. L'équilibre ne change pas par ce que ces charges seraient donc ajustées dans les deux termes $E^{v,model,QM}$ et $E^{v,model,MM}$. Les interactions de charges qui sont sur comptées ou non comptées au niveau QM dans $E^{v,model,QM}$ seront équilibrées au niveau MM dans le terme $E^{v,model,MM}$.

ONIOM est implémenté dans le logiciel Gaussian ^[57], pour les calculs de structures électroniques. Beaucoup de méthodes sont disponibles dans le logiciel et peuvent être utilisées dans ONIOM pour deux et trois couches de calculs. Aussi beaucoup de méthodes pour des investigations du potentiel de surface peuvent être utilisées. Cependant, ce n'est pas tout le développement de la méthode qui a été présenté dans ce chapitre.

La couverture des liaisons coupées

ONIOM utilise des atomes de lien (link) ^[48] pour couvrir les liaisons coupées qui découlent des interactions entre les régions. Plusieurs autres QM/MM implémentations utilisent des orbitales localisées au lieu des atomes de lien, qui sont localisées sur l'atome MM ou au long de la liaison de la frontière.

Les orbitales localisées peuvent représenter le fragment substitué MM plus exactement que l'atome de lien, et comme la charge est délocalisée, la surpolarisation est également légèrement allégée. Pour cette exactitude, les orbitales localisées sont souvent préférées aux atomes de liens, malgré que le nombre des études comparatives entre les deux méthodes sont limitées. L'implémentation est, cependant, plus compliquée que celle utilisant les atomes de liens en raison des paramétrisations exigées, qui sont beaucoup moins générale.

Dans le but de mieux définir la surface de potentielle, l'atome de lien devrait introduire des degrés de libertés additionnels. La solution la plus simple est toujours de minimiser par rapport aux coordonnées de l'atome de lien, mais ceci n'est pas faisable dans les calculs dynamiques, et l'atome du lien peut terminer dans une orientation très différente par rapport à l'atome qu'il l'a remplacé. Dans ONIOM, nous plaçons l'atome du lien sur la ligne entre l'atome auquel il est relié (la connexion de l'atome du lien LAC) et l'atome qu'il remplace (l'atome du lien hôte, LAH). Nous obtenons la distance LAC-LA par ajustement de la distance LAC-LAH. Sans compter le nombre correct des degrés de libertés, ce schéma possède l'avantage que les effets de compression/élongation de la partie MM sur la liaison LAC-LAH sont transférés aux calculs QM, à travers de la compression/élongation de la liaison LAC-LA. Malgré qu'un grand nombre de schéma utilisent plutôt les orbitales localisées que les atomes de liens, quelques implémentations utilisent d'autres techniques telle que les pseudos potentiels, ou l'ajustement des atomes de liens dans le cas des méthodes semi empiriques. Pour les méthodes ab initio, l'opérateur de déplacement pourrait fournir une voie

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

pour ajuster l'atome de lien. Finalement, un problème particulier de frontière apparaît dans l'état solide, telle que les zéolites et les surfaces, ou une simple LAH peut avoir une liaison qu'un atome QM.

Les oligovalents utilisant comme atomes de liens semblent être une solution très intéressante qui saturent les liaisons multiples simultanément par ce que les deux atomes de liens ou plus se fermeraient ensemble pour le même LAH.

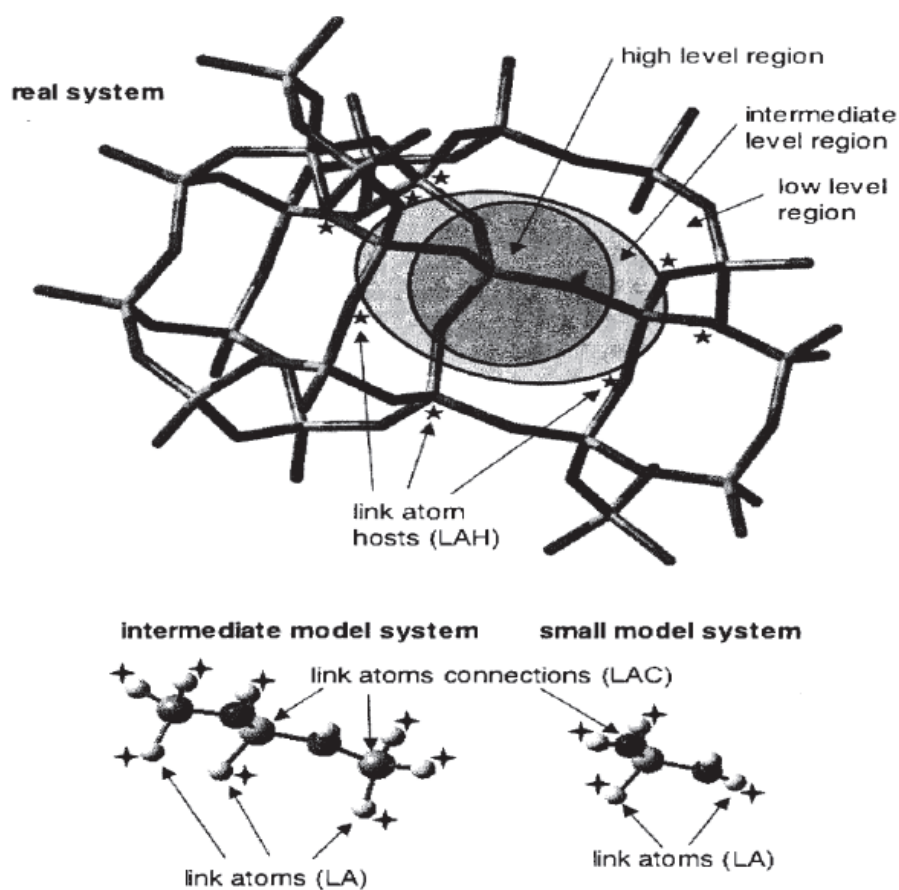


Figure I .1 : Différents couches et niveaux théoriques de la méthode ONIOM.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Références :

- [1] : P.GRANGER, « Panorama des liaisons chimiques », 1997
- [2] : M.GUYMONT, « structure de la matière » , 2003
- [3] : S.hrodinger , E ; The nom relativistic equation of the de Broglie waves , Ann .phys79,
361(1926)
- [4] : S.Zbo,A ; et OSTLAND,N.S.Modern quantum chemistry : Introduction to advanced
Electronic Structure
- [5]: Z.Gershgorn,I.Shavitt, Intj.Quan.chem.2,751(1968)
- [6]: M.Born,J.R.Oppen heimer,Ann.phys , 84,457(1927)
- [7]: YVES,J, «la structure électronique des molécules »,2003
- [8] : D.R.Hartree ,PROC.Camb.Phil.Soc,24(1928)89-110 et 111-132
- [9] : G.BERTHIER. «Nécessaire de chimie théorique » ,2009
- [10] : Hartree, D.R. Proc. Cambridge Phil. Soc. 1928, 244, 89
- [11] : Fock, V. Z. Phys, , 61, 126 (1930)
- [12]: . Fock, V. Z. Phys., 31, 126 (1930)
- [13] : Pauli, W. Phys. Rev., , 58, 716 (1940)
- [14] : Pauli, W. Jr. Z. Phys, 31, 765, (1925)
- [15] : Slater, J. C. Phys. Rev., 35, 210 (1930)
- [16] : Slater, J.C. Phys. Rev., 34, 1293, (1929)
- [17] : Chaquin , P. (LCT-UPMC). Pratique de la chimie théorique
- [18] : J.A.Pople ,R.K.Nesbet , J.chem.Phys,22(1954)571

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

- [19] : S.Huzinaga,Phys.Rev,120(1960)866
- [20] : . Roos, B.O. in Lecture Notes in Quantum Chemistry, Ed. B.O. Roos, Springer-Verlag,1992
- [21] : Hinze, J. et Roothaan, C. C. J. Progress. Theor. Phys. Supp., 40, 37,(1967)
- [22] : Roos, B.O. Adv. Chem. Phys., 69, 399, (1987)
- [23] : Mulliken. R.S. J. Am. Chem. Soc., 74, 811, (1952)
- [24] : Hehre,(w.j), Stewart,(R.F),Pople,(J.A),J.chem.Phys ,51,2657,(1969)
- [25] : pople, J.A.; Santry, D.P.; segal, G.A. J. Chem. Phy., 43, S129-S135 (1965)
- [26] : pople, J.A.; segal, G.A. J. Chem. Phy., 43, S136-S149 (1965)
- [27] : pople, J.A.; segal, G.A. J. Chem. Phy., 44, 3289 (1966)
- [28] : Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; et Stewart, J. J. P. J. Am. Chem. SOC., 107, 3902 (1985)
- [29] : Stewart, J. J. P. Semiempirical Molecular Orbital Methods. In: Reviews in comput. Chem. Lipkowitz, K. B., and Boyd, D. B. (Eds.). VCH: New York; 1, 45, (1990)
- [30] : Stewart, J. J. P. J. Comput. Chem., 10, 209 (1989)
- [31] : Stewart, J. J. P. J. Comput. Chem., 10, 221(1989)
- [32] : Stewart J.J.P. J. Mol. Model., 13, 1173 (2007)
- [33] : L.H.Thomas,Proc,Camb.Phil.Soc.,23,542 (1927)
- [34] :E.Fermi,Atti Accad.Lincei(Ser6)6,602 (1927)
- [35] : W.Kohn,L.J.Sham,Phys.Rev.4A 1133(1965)
- [36] : S.H.Vosko ,L.Wilk, M.Nusaire,Cam.J.Phys,58,1200(1980)
- [37] : P.Hohenberg,W.kohu,Phys.Rev,136,864(1980)
- [38] : A.D.Becke, Phys.Rev,38,3098 (1988)
- [39] : J.P.Perdew, WangYue, Phys.Rev,B33,8800(1986)
- [40] : J.P.Perdew,Phys.Rev,B33,8822 (1986)

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

- [41] : T.A.Wesolozski,Q.Parisel,Y.Ellinger;J.Weber,J.Phys.chem,A101,7818 (1997)
- [42] : C.Lee,W.Yang,R.G.Parr,Phys.Rev.B37,785(1988)
- [43] : A.D.Becke,J.chem.Phys,96,2155 (1992)
- [44] : R.Colle,O.Salvetti,Theoret.chim.Acta,37,329 (1975)
- [45] : J.D.Perdew,Yue Wang,Phys.Rev,B45,13244(1992)
- [46] : Warshel, A.; Levitt, M. J. Mol. Biol., 103, 227(1976)
- [47] : Singh, U. C.; Kollman, P. A. J. Comput. Chem., 7, 718 (1986)
- [48] : Field, M. J.; Bash, P. A.; Karplus, M. J. Comput. Chem., 11, 700(1990)
- [49] : Froese, R.D.J.; Morokuma, K. Chem. Phys. Lett., 263, 393(1996)
- [50] : Dapprich, S.; Komromi, I.; Byun, K. S.; Morokuma, K. et Frisch, M. J. J. Mol. Struct.(THEOCHEM), 1, 461 (1999)
- [51] : Matsubara, T. ; Sieber, S. et Morokuma, K. Int. J. Quant. Chem., 60, 1101, (1996)
- [52] : Maseras, F. et Morokuma, K. J. Comput. Chem., 16, 1170, (1995)
- [53] : Humbel, S.; Sieber, S. et Morokuma, K. J. Chem. Phys., 105, (1996)
- [54] : Svensson, M. ; Humbel, S. et Morokuma, K. J. Chem. Phys., 105, 3654 (1996)
- [55] : Svensson, M.; Humbel, S.; Froese, R. D. J.; Matsubara, T.; Sieber, S. et Morokuma, K.J. Phys. Chem., 100, 19357 (1996)
- [56] : Gregeory S. Tschumer, Keiji Morokuma. J. Mol. Struct., 592, 137 (2002)
- [57] : 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.; N. Rega;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.; Bakken, V.; 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.;

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03*, Revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.

CHAPITRE II

Les anti- inflammatoires sont des médicaments largement répandus et très utilisés en rhumatologie et en traumatologie, ainsi que dans les traitements anti- douleurs. Il en existe deux types : les anti- inflammatoires stéroïdiens **AIS** et anti- inflammatoires non stéroïdiens **AINS**.

II.1. Les anti- inflammatoires stéroïdiens AIS

Ce sont des dérivés des hormones corticoïdes naturelles fabriquées par la corticosurrénale. En effet, les corticoïdes ont une action anti- oedémateuse (ils favorisent l'élimination de l'eau et du sel hors de tissus) qui diminue les gonflements locaux. Et surtout, ils ont une action anti-inflammatoire générale en empêchant la sortie hors des vaisseaux des cellules chargées de déclencher l'inflammation et d'en diminuer l'afflux. Ils sont très puissants, utilisés de façon très large en stomatologie, en ORL et en rhumatologie. Ils sont utilisés également en urgence par voie générale pour tous les problèmes inflammatoires généraux comme l'œdème de Quincke, les allergies sévères, certains types de crises d'asthme.

Ils ont les inconvénients des corticoïdes, agressivité vis-à-vis de l'estomac, fragilisation des os, aggravation des infections si un traitement antibiotique n'y est pas associé, diminution des défenses immunitaires, en particulier face aux virus, modification de la répartition des graisses.

II.1.2. Les anti- inflammatoires non stéroïdiens AINS

Les AINS sont moins délicats à manipuler, et très efficaces, ils ne sont pas dépourvus d'effets : brûlures d'estomac, interactions médicamenteuses avec autres médicaments comme les anti- coagulants. De nouveaux types d'anti- inflammatoires, les Coxibs, auraient une meilleure tolérance tout en conservant la même efficacité.

Le mode d'action des AINS est à peu près le même quel que soit le principe actif : ils bloquent un certain nombre de substances comme les prostaglandines qui sont à l'origine de la réaction inflammatoire. Ils agissent en bloquant deux enzymes, la COX 2 qui déclenche l'inflammation et qui est donc responsable de la douleur, et la COX 1 qui a pour effet de protéger l'estomac contre sa propre sécrétion acide.

II.1.2.1. Le mode d'action des AINS

A l'échelle cellulaire, des stimuli variés (mécanique, chimiques..) activent les phospholipases A2 contenues dans les membranes cellulaires entraînant la transformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique. Ce dernier est métabolisé en prostaglandine et thromboxane A2 grâce à une enzyme, la cyclo-oxygénase ou COX. Avant 1990, on ne connaissait qu'une seule COX, qui lorsqu'elle est inactivée par les AINS entraînait l'inhibition de la synthèse aussi bien des prostaglandines cyto-protectrices de l'estomac et du rein, que la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires (travaux de Sir John Vane qui lui ont valu le prix Nobel de médecine). On en déduit que les actions des AINS, aussi bénéfiques et donc recherchées (anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique) que délétères (sur l'estomac, le système cardio-vasculaire et le rein).

Au début des années quatre-vingts dix, les progrès de la biologie moléculaire ont permis la mise en évidence d'au moins deux cyclo-oxygénases :

- ❖ La COX1 est responsable de l'élaboration des prostaglandines physiologiques et protectrices de la muqueuse gastrique et rénale.
- ❖ La COX2 est inductible apparaissant dans les foyers inflammatoires et provoquant l'élaboration de prostaglandines à action délétère.

LES MOLECULES ETUDIEES

Ainsi, les AINS inhibant sélectivement la COX2 tout en préservant la COX1 garderaient l'activité anti-inflammatoire et entrainerait moins d'effets indésirables sur l'estomac et le rein essentiellement ^[1].

II.1.2.2. La classification des AINS

- La plus ancienne classification des AINS est celle qui les range en familles chimiques. Les AINS sont ainsi scindés en sept groupes, selon leur noyau de base (Tableau 2.1). Cette classification a pour avantage d'éviter la prescription ultérieure d'une molécule de la même famille en cas d'allergie vraie à l'une d'entre elles.
- Les AINS peuvent être classés selon le degré de sélectivité (et donc d'inhibition) de l'AINS pour l'une ou l'autre COX.
- Une troisième classification tient compte de la demi-vie d'élimination d'un AINS, laquelle conditionne en partie son rythme d'administration.

Tableau II.1 : la classification des AINS selon les familles chimiques

Famille chimique	Dénomination Commune internationale	spécialités
Salicylés	Acide acétylsalicylique	Aspirine Upsa
	Acétylsalicylate de lysine	Aspégic
Pyrazolés	Phénylbutazone	Butazolidine
Indolés	Indométacine	Indocid
	Sulindac	Arthrocine

LES MOLECULES ETUDIEES

Aryl carboxyliques	Diclofénac potassique	Cataflane
	Diclofénac sodique	Voltarène
	Aceclofénac	Airtal
	Acide tiaprofénique	Surgam
	Kétoprofène	Proféinid
		Bi – proféinid
	Alminoprofène	Minalféne
	Fénoprofène	Nalgésic
	Ibuprofène	Algantil
	Naproxéne	Naprosyne
Flurbiprofène	Cébutid	
Fénamates	Acide méfénamique	ponstyl
	Acide niflumique	Nifluril
Oxicams	Piroxicam	Feldène
	Tenoxicam	Ticotil
	Méloxicam	Mobic
Coxibs	Célécoxib	Célebrex

LES MOLECULES ETUDIEES

	Etoricoxib	Arcoxia
--	------------	---------

II.1.2.3. Les OXICAMS

Les oxicams sont membres d'une classe de médicaments AINS qui se lient aux protéines plasmatiques. Ils sont des inhibiteurs non sélectifs des enzymes cyclo-oxygénase (COX). Grâce à leurs structures chimiques, les oxicams ont la même activité biologique (analgésique, anti-pyrétique et anti-inflammatoire) ainsi, ils ont des propriétés physico-chimiques communes tels que la photo-dégradation, et la fluorescence. Sensibilités à la lumière. Solubilités faibles dans les milieux aqueux^[2,3,4].

On distingue six molécules de la famille des oxicams (Figure II.1), Piroxicam, Tenoxicam, Lornoxicam, Meloxicam, Isoxicam, Sudoxicam.

LES MOLECULES ETUDIEES

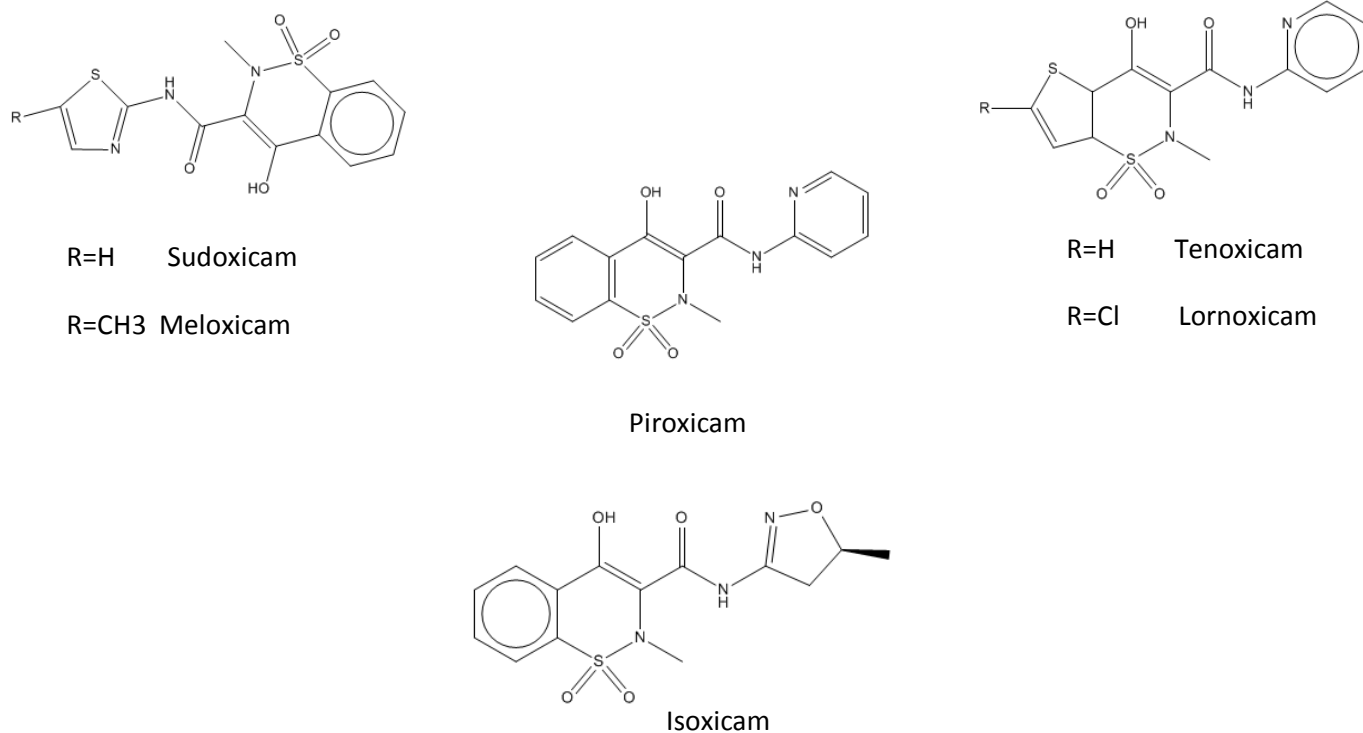


Figure II.1 : les structures chimiques des Oxicams.

La formation des complexes d'inclusion avec les cyclodextrines améliore leur solubilité ainsi qu'elle accélère leur absorption par la peau humaine. Divers complexes sont formés entre les oxicams et la β CD, par exemple, Piroxicam/ β CD^[5-09], Meloxicam/ β CD^[10,11], et Tenoxicam/ β CD^[12].

II.1.3. Les cyclodextrines

Les cyclodextrines (CD) sont des oligosaccharides cycliques provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon.

Les trois cyclodextrines naturelles les plus courantes se composent de 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques en configuration chaise reliées entre elles par des liaisons α -1,4^[13]. Elles sont dénommées respectivement α -, β -, γ - cyclodextrine. Leur structure en trois dimensions apparaît sous la forme d'un cône tronqué à l'extérieur duquel se trouvent les groupements hydroxyles. La partie extérieure est donc hautement hydrophile. Les hydroxyles secondaires portés par les carbones C2 et C3 se situent sur le côté le plus large du cône appelé face secondaire, tandis que les hydroxyles primaires en C6 se trouvent du côté le plus étroit (face primaire) (Figure 2.2) la libre rotation des hydroxyles primaires diminue le diamètre effectif de la cavité du côté où ils se trouvent alors les hydroxyles secondaires sont en position plus figée. L'intérieur de la cavité est constituée d'oxygène participant à la liaison glycosidique ce qui lui confère un caractère apolaire.

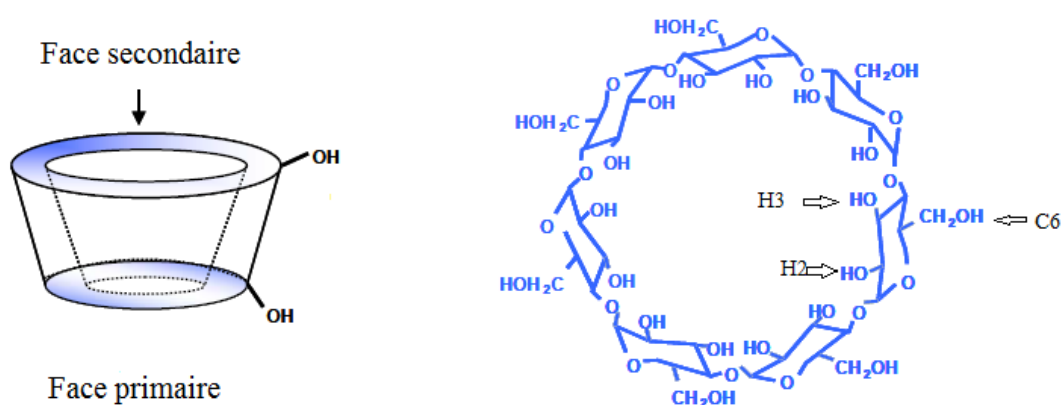


Figure II.2 : Représentations de la structure chimique des cyclodextrines naturelles.

Le diamètre de la cavité et la masse moléculaire augmentent avec le nombre d'unités glucopyranose constitutives. Bien que toutes les cyclodextrines soient solubles en milieu aqueux, leur solubilité dans l'eau augmente dans le sens : β - < α - < γ -CD. Les cyclodextrines se trouvent sous forme hydratée à l'état solide.

La structure macrocyclique de la cyclodextrine et son caractère amphiphile issus de la distribution spécifique des différents fonctionnels le long des surfaces internes (hydrophobes) et externe (hydrophile) permet aux cyclodextrines d'encapsuler une large gamme de molécules pour former des complexes d'inclusion de type hôte-invité (host-guest).

II.1.4. Les complexes d'inclusion hôte-guest (Piroxicam/ β CD)

Dans notre travail on s'est intéressé par la complexation entre le piroxicam (PX) et la β -cyclodextrine.

Le Brexin est un bon exemple de médicament anti-inflammatoire, son principe actif est le complexe Piroxicam/ β CD. Les propriétés physico-chimiques des complexes sont représentées dans plusieurs études basées sur les différentes techniques spectroscopiques : Raman, RMN, rayon-X fluorescence.

Les complexes formés conduit à deux formes géométriques possibles où les stœchiométries sont 1/1 et 1/2. CM-betaCD, HP-beta CD avec le PX dépend de sa forme dans le milieu aqueux.

Le complexe Piroxicam/ β CD augmente l'intensité de l'émission de PX, il est utilisé pour la quantification et la détermination de ce dernier.

Références

- [1]. H.P.Range, M.M. Dale, J.M. Ritter, Pharmacology, C. Livingstone, New York, 1995
- [2]. M. Jug, M. Becirevic-Lacan, B. Cetina-Cizmek, Acta Pharm. 55, 223(2005)
- [3]. S. Al-kindy, A. Al-wishahi, F. Suliman, Talanta 64, 1343(2004)
- [4]. M. Escandar, A. J. Bystol, A. D. Campiglia, Anal. Chim. Acta 466, 275-283 (2002)
- [5]. A. Braibanti, E. Fisicaro, A. Ghiozzi, C. Compari, G. Bovis, Reactive & Functional Polymers 36, 251(1998)
- [6]. G. Xilang, Y. Yu, Z. Gaon, Z. Guomei, and G. J. S. Shaomin, *Spectrochimica Acta Part A* 59, 3379 (2003)
- [7]. E. Redenti, T. Peveri, M. Zanol, P. Ventura, G. Gnappi, A. Montenero, Int. J. Pharm 129 289-294 (1996)
- [8]. Y. Zhou, G. Zhang, Z. Wang, H. Wang, C. Dong, and S. Shuang, J. Incl. Phenom. Macro. Chem. 56, 215 (2006)
- [9]. K. Wieclaw, B. Korchowiec, Y. Corvis, J. Korchowiec, H. Guermouche, E. Rogalska, Langmuir 25, 1417 (2009)
- [10]. W. Snora, E. Liedl, P. Weiss-Greiler, H. Viernstein, P. Wolschanna. Int. J. Pharm. 381 146 (2009)
- [11]. A. Voulgari, D. Benaki, S. Michaleas, E. Antoniadou-Vyza. J. Incl. Phenom. Mac. Chem 57 141 (2007)
- [12]. Kong, B.; Zeng, J.; Luo, G.; Luo, S.; Wei, W. et Li, J. Bioelectrochem., In Press, Corrected Proof
- [13]. Wang Ge-Yun, LUo Guo-An, Wang Zong-Hua. Chinese J. Chem., 23, 297 (2005)

CHAPITRE III

III.1. Les méthodes quantiques en chimie des cyclodextrines

Nous allons donner un aperçu bibliographique sur les différentes recherches réalisées sur les complexes d'inclusion par rapport aux méthodes de la modélisation moléculaire utilisées.

III.1.1. Les méthodes semi empiriques

La méthode CNDO a été la première méthode quantique, de type semi empirique, à être appliquée aux complexes d'inclusion. En effet, Sakurai et collaborateurs^[1], l'ont utilisé pour déterminer les moments dipolaires de complexes d'inclusion à base de cyclodextrine et molécules aromatiques.

Avec l'apparition des méthodes AM1 et PM3, mieux paramétrées, les résultats étaient plus performants et les géométries plus fiables. La raison pour laquelle les travaux utilisant ces deux méthodes pour les complexes d'inclusion ont pris de l'ampleur. On peut citer les travaux de trois groupes qui ont relaté les performances de ces deux méthodes.

Bodor et coll^[2], en 1995, ont pu démontrer les performances de la méthode AM1 dans la détermination des géométries de α - et β - CDs alkylées et natives.

En 1999, Avakyan et coll^[3] ont obtenu de structures optimisées de CDs à l'aide de la méthode PM3 comparable à la structure cristallographique.

Dans les années 2000 Lui et Guo^[4] ont pu démontrer, lors de différents travaux sur les complexes d'inclusion, que la méthode PM3 reproduit mieux les structures cristallines et prédit plus efficacement les interactions de liaison d'hydrogène que la méthode AM1.

Avec l'arrivée des microprocesseurs « corps duo », rendrait possible des calculs avec des méthodes quantiques plus performants telles que la DFT et ab-initio et les méthodes semi empirique ne sont utilisé que dans la recherche systématiques du minimum du processus de complexation. Une fois obtenu, il sera l'objet d'une optimisation avec une méthode quantique sophistiquée.

III.1.2. Les méthodes ab initio et DFT

Par rapport aux méthodes semi empiriques, les méthodes ab initio et la théorie des fonctionnelles de densité (DFT) exigent des CPU puissants pour les systèmes de CD qui contiennent plus de 60 atomes non hydrogéné. A titre d'exemple, le cout computationnel d'optimisation du complexe d'inclusion CENS-b CD avec la B3LYP/6-31 G(d), dépasserait les 30 jours. Néanmoins, ces méthodes ont été exploitées pour modéliser les complexes d'inclusion. Ainsi, en 2004, Jose´ A. Dobado et coll ^[5] ont pu proposer des structures géométriques pour une série de cyclodextrines modifiées et les caractérisées par spectroscopie RMN en utilisant la méthode B3LYP/6-31G en combinaison avec la méthode GIAO pour l'estimation des déplacements chimiques en ¹³C et ¹H.

Veronica Jimenez et coll ^[6]. en 2005 ont élucidé le rôle des interactions de transfert de charge dans les complexes d'inclusion de 30 acides carboxyliques et leurs bases conjuguées (invités anioniques) avec la α -cyclodextrine par la DFT.

Dans les années 2007-2008, les géométries et les structures électroniques des complexes béta -CD : Diclofénac et alpha- CD : butylparabane, ont été proposées par Diana Bogdan et coll ^[7,8]. au moyen de la DFT avec la base DZP en combinaison avec la fonctionnelle d'échange-corrélation GGA.

En 2009, Fatiha Madi et coll ^[9] ont proposé une géométrie pour le complexe CENS-b CD en agrément avec la géométrie expérimentale en utilisant les méthodes B3LYP/6-31G(d) et MPW1PW91/6-31G(d).

En 2009, Les géométries des complexes d'inclusion de la β -cyclodextrine(CD) avec diverses formes tautomères de méloxicam ont été déterminées par le calcul DFT (B3LYP/6-31G (d, p) ^[10]. L'étude des spectres de vibration de l'état fondamental du complexe d'inclusion β CD :permethrin en 2010, par Wei et coll ^[11]. au niveau B3LYP/6-31G(d) leur a permis de proposer un mécanisme pour la formation du complexe d'inclusion et la détermination des différentes interactions intermoléculaires.

En 2011 Wei et coll ^[12] ont pu à l'aide d'une analyse de spectres théoriques UV-Vis obtenu avec la méthode B3LYP//6-31 G(d) déterminer les « driving » force de formation du complexe d'inclusion Cypermethrine : β CD.

III.1.3.Les méthodes hybrides

Les méthodes hybrides ont commence à être appliquées aux complexes d'inclusion au début des années 2000. Ainsi en 2001, Susana S. Braga et coll ^[13]. ont réalisé des calculs énergétiques de type ONIOM2 -single point- sur la géométrie du complexe Cp₂MoCl₂ : β CD où la partie organométallique a été traité avec un niveau élevé de théorie B3LYP/LanL2DZ en revanche la β -CD a été traitée avec un niveau bas HF/CEP-4G.

Ricard Casadesus et coll^[14,15]. En 2007 ont étudiés l'encapsulation de 2-(2'-hydroxyphenyl)-4-methyloxazole HPMO dans la β - CD en utilisant deux variantes de la méthode ONIOM2, l'une [HF : 6-31 G(d) : PM3] et [B3LYP : 6-31 G(d) : PM3]. Dans les deux cas, la CD est traitée avec le niveau bas.

Attoui et coll ^[16]. en 2009 ont proposé un modèle pour le complexe Venlafaxine : b CD compatible avec les observations spectroscopiques, a l'aide des méthodes ONIOM2 et ONIOM3.

Pour ONIOM3, la troisième région, sujet du calcul le plus élevé, est constitué des différents groupes hydroxyles de la b CD. Il a été constaté qu'avec ONIOM3 on s'éloigne de la géométrie probable et cela est dû certainement aux différentes coupures réalisées à la frontière des parties.

Mohsen Tafazzoli et coll ^[17]. en 2009 au moyen d'un calcul ONIOM2 de type(B3LYP/6-31G(d)-Giao: HF/6-31G(d)-Giao) ont étudiés en détail les structures et les conformations des α - CD, β -CD et γ - CD en solution (PCM) et ont établi une relation entre le déplacement chimique du carbone anomérique, la liaison glucosidique, les angles dièdres dans les disaccharides D-Glcp-DGlc et les liens (1-4) dans les configurations .

Jennifer S. Holt en 2010 ^[18], ont pu mettre en évidence la raison de la différence dans la couleur entre le colorant et son complexe d'inclusion en optimisant les structures moléculaires des isomères cis et trans de la mérocyanine (4-[(1-méthyl-4(1H)-pyridinylidene)éthylidene]-2,5-cyclohexadien-1-one) toute seule et dans la b CD en utilisant la méthode ONIOM2 [B3LYP/6-31G(d) : PM3].

Jie-hua Shi ^[19] en 2011 ont pu déterminer les interactions intermoléculaires de la β - (PM β -CD) avec les énantiomères (R et S) de l'éthyl-3-hydroxybutyrate lors de la formation de leur complexes d'inclusion avec la méthode ONIOM2 [B3LYP / 6-31G(d): PM3].

III.2.Résultats et discussion

III.2.1.Le modèle moléculaire :

Les calculs effectués dans ce travail ont été réalisés sur des ordinateurs « corps duo » et en utilisant les logiciels Mopac (versions 2007) ^[20] et Gaussian 03 ^[21]. Le logiciel Cambridge software Chemoffice 3D Ultra (version 6.0) a été utilisé pour la construction des structures de départ de Piroxicam qui est optimisé ensuite avec la méthode B3LYP/ 6-31G(d), et la construction de tout le processus de formation des différents complexes d'inclusion. La β -CD a été extraite de la base de données du même logiciel.

III.2.2.Construction du modèle

La modélisation a été réalisée par *Docking* de la structure optimisée de la molécule invitée dans la cavité de la β -CD. Les atomes d'oxygène glucosidiques de la β -cyclodextrine sont placés sur le plan XY et leur centre a été défini comme le centre du système de coordination puis l'invité a été placé sur l'axe Z. La molécule de la β -cyclodextrine a été maintenue dans une position fixe tandis que la molécule invitée approche de la cavité de la β -CD le long de l'axe Z (Figure3.1).

L'inclusion a été imitée en déplaçant la molécule invitée à partir de $4A^\circ$ au $-4A^\circ$ par paliers de $1A^\circ$. Afin de trouver une structure encore plus stable du complexe, nous faisons tourner la molécule invitée pour trouver l'angle optimale à chaque étape, par un balayage θ tournant autour de l'axe Z, à intervalle de 20° à partir de 0° à 360° .

En effet, deux orientations possibles sont prises en compte, l'orientation **Pyr-orientation** dans laquelle l'inclusion se fait du côté de pyridine vers la face large de CD et l'orientation **Benz-orientation**, dans ce cas le Piroxicam s'introduit par le groupe benzène.

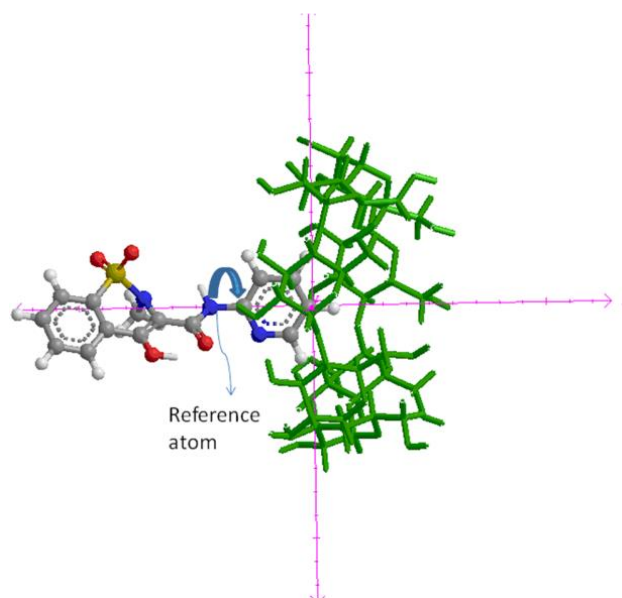


Figure III.1 : position relative entre Piroxicam et cyclodextrine.

III.2.3. Technique de recherche conformationnelle

On considère que chaque point de déplacement et de rotation comme une nouvelle géométrie, par conséquent, on a appliqué une recherche conformationnelle sur toute la surface potentielle dans le but de trouver le minimum énergétique qui assure une bonne stabilité des complexes. Dans ce contexte, on a appliqué des calculs semi empiriques de trois méthodes différentes (PM3, PM6, PM6-DH2).

Ces deux dernières méthodes sont en concurrence avec la méthode PM3, concernant la stabilité des complexes, l'estimation et la contribution des liaisons inter et intramoléculaire notamment la liaison Hydrogène (H-bond).

Dans notre étude, on a investiguer la performance de ces deux nouvelles méthodes, en comparaison avec PM3.

PARTIE DE CALCUL

La méthode PM6, a été développée par Jan Rezac et al ^[22]. Ainsi, la PM6-DH2 a été développé par Martin Korth et al^[23]. Pour augmenter l'exactitude des méthodes SE, des approches sont ajoutées à la méthode PM6-DH2. L'introduction des corrections empiriques concernant l'énergie de dispersion et les interactions H-bond.

La stabilité des complexes résultants par les calculs PM3, PM6 et PM6-DH2 sont déterminées par l'équation suivante ^[24] :

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\beta\text{CD}} + E_{\text{PX}})$$

Les résultats obtenus sont résumés dans les figures 3.2 et 3.3.

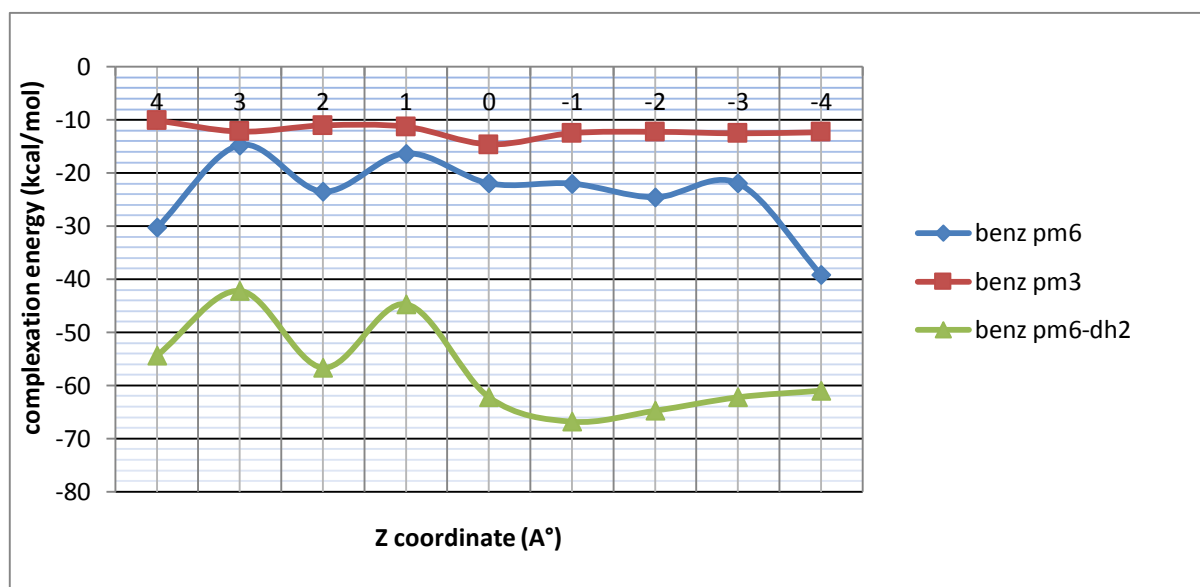


Figure III.2 : les énergies de complexation de PM3, PM6, PM6-DH2 du complexe Benz orientation

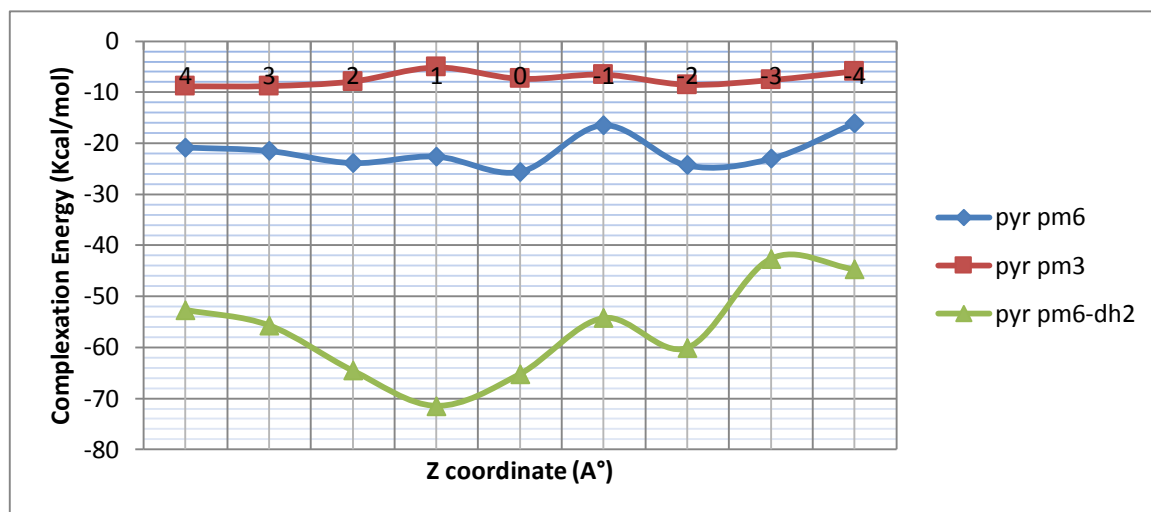


Figure III.3 : les énergies de complexation de PM3, PM6, PM6-DH2 du complexe Pyr-orientation.

La première remarque indiquée par les 2 figures c'est que l'écart énergétique entre les minimums pour la courbe de PM6-DH2 est assez grand que ce de PM6 et PM3. C'est pour cela le minimum énergétique de la géométrie favorable est bien déterminé par PM6-DH2 - 71.49 Kcal/mol (PYR-orientation) et -66.78 Kcal/mol (Benz-orientation). En constate ici que le PYR-orientation est plus favorable que Benz-orientation.

En revanche, les PM3 et PM6 montrent des résultats contraires, Benz-orientation (-14,61 PM3, -39,1374 PM6) est plus favorable que PYR-orientation (-8,81PM3 et -25,58 PM6). La différence d'énergie entre les deux orientations donnée par la PM6-DH2 et la PM3 (9,29 et 5,79 respectivement) est moins importante que celle donnée par la PM6 (13,54).

D'un point de vue géométrique, (figure 3.4) on a constaté que la géométrie favorable présentée par PM6 et PM6-DH2 est à -4A° et -1A° respectivement en Benz-orientation. Et à 0A° et 1A° respectivement en PYR-orientation. Par conséquent, on peut dire que la correction ajoutée à PM6-DH2 (dispersion et H-bond) augmente les forces intramoléculaires

entre le PX et β CD. D'un autre côté, la partie pyridine où il se trouve un atome d'azote (favorise la formation des H-bond) facilite l'inclusion de la pyridine quelque soit la méthode utilisée.

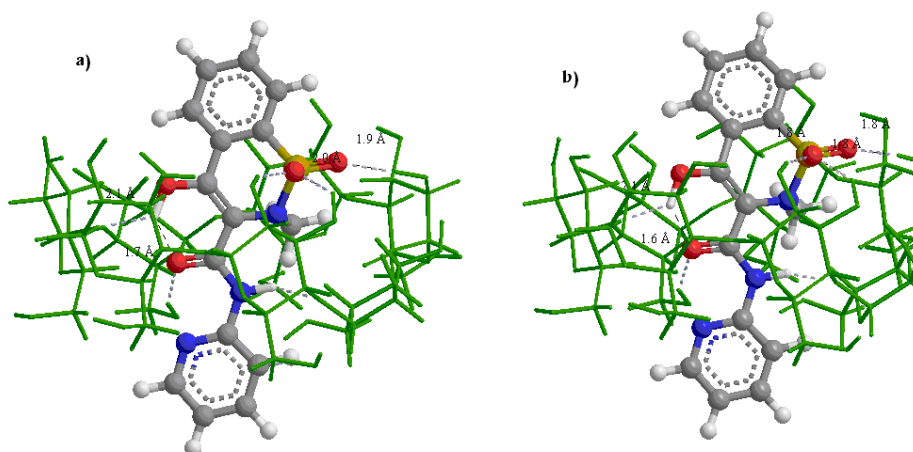


Figure III.4 : les structure des complexe le plus stable obtenues par a) PM6-DH2, b) PM6.

Par conclusion, l'application de PM6 donne des meilleurs résultats, en ce qui concerne l'écart énergétique entre les orientations (benz est plus favorable), mais la PM6-DH2 donne la meilleure inclusion entre les deux molécules dans les deux orientations et indique que (pyr est plus favorable).

Dans ce cas le choix de la méthode SE la plus performante sera très difficile. Donc on a besoin d'augmenter le niveau de calcul, en parlant des méthodes ab initio type HF et méthodes hybrides ONIOM, ou des méthodes DFT.

III.2.4. Méthodes de calcul plus élevées

La recherche de minimum énergétique avec une méthode de type HF ou DFT est difficile (les complexes étudiées sont des molécules supra où le nombre d'atome est 183). Donc, notre choix de méthode nécessite l'utilisation des méthodes hybrides ONIOM2, Où on a augmenté les niveaux de calcul d'un part et réduire le temps de calcul d'un autre part.

On a choisit les molécules initiales celles trouvées par PM6 dans la partie précédente.

Nous avons appliqués les méthodes ONIOM2 suivantes sur les complexes [β CD : PX] [PM3 : HF/3-21G*], [PM3 :B3LYP/3-21G*], [HF/3-21G* : B3LYP/3-21G*], [HF/3-21G* :B3LYP/6-31G(d)], ce qui signifie qu'on a appliqué des méthodes hybrides QM/QM.

D'un calcul à un autre, on a augmenté le niveau, commencé par SE/HF suivis par SE/DFT et finalement HF/DFT.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3.1

Tableau III.1 : l'énergie de complexation (Kcal/mol) pour les orientations.

Méthode	Pyr-orientation	Benz-orientation	ΔE
[PM3 : HF/3-21G*]	-2653086.31	-2653079.52	6.79
[PM3 :B3LYP/3-21G*]	-2668157.43	-2668148.37	9.06
[HF/3-21G* :B3LYP/3-21G*]	-3549241.67	-3549218.97	22.7
[HF/3-21G* :B3LYP/6-31G(d)]	-3558362.63	-3558339.44	23.19

D'après les résultats mentionnés dans le tableau, on constate que à partir les méthodes ONIOM précédentes (sans contradictions), on a réussi de déterminer l'orientation la plus stable, c'est le Pyr-orientation avec un écart énergétique considérablement s'augmenter avec l'élévation de calcul. Le meilleur résultat donné avec la méthode [HF/3-21G* :B3LYP/6-31G(d)] où les deux molécules subit un calcul HF/DFT.

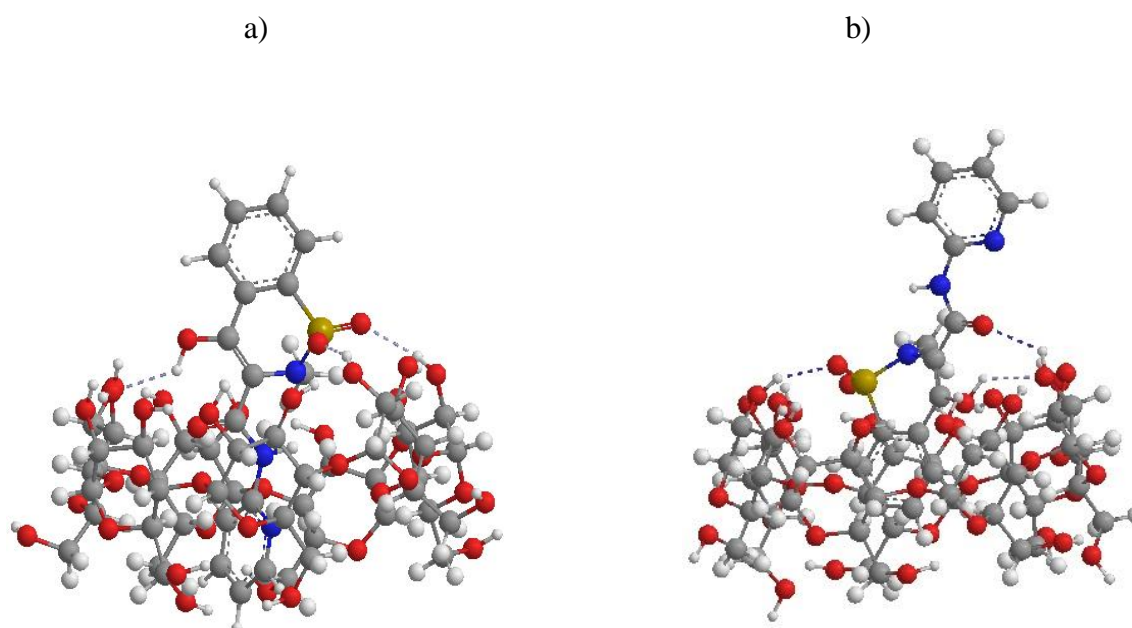


Figure III.5 : les structures obtenues par ONIOM [HF/3-21G* :B3LYP/6-31G(d)]
a) Pyr-orientation b) Benz-orientation.

III.2.5.L'analyse NBO

Les figures (3.5 a et b) précédentes montrent qu'il y a des liaisons hydrogènes établis entre le PX et β CD. On peut remarquer aussi que la présence de cette liaison dans la structure PYR-orientation est plus importante que dans Benz-orientation, ce qui explique la stabilité du premier.

PARTIE DE CALCUL

L'habilité de former des H-bond est due à la présence des sites actifs dans le PX tels que le groupe sulfone, énone et pyridine qui favorisent l'interaction avec les hydroxyles secondaires de β CD. L'analyse NBO (Natural bond orbital) permet d'analyser les différents types des liaisons formées dans le complexe.

Le tableau (3.2) montre les résultats après un calcul NBO utilisant la méthode B3LYP/6-31G(d), l'énergie calculé $E^{(2)}$ comprend deux composantes dites d'induction et de dispersion par l'approche perturbative standard.

Tableau III.2 : les résultats de l'analyse NBO

Piroxicam	β cyclodextrine	$E^{(2)}$ Kcal/mol	L'angle et la longueur de liaison H-bond
Piroxicam accepteur de proton ... CD donneur			
LP(O54) ... $\sigma^*(O161-H183)$		0.44	(134°, 2.27Å)
LP(O56) ... $\sigma^*(O73-H145)$		8.55	(155°, 1.9 Å)
LP(O157) ... $\sigma^*(O68-H142)$		2.37	(132.7°, 2.2Å)
LP(O163) ... $\sigma^*(O161-H183)$		4.51	(173.5°, 1.81Å)

D'après le tableau (3.2) la création des forte H-bond entre les oxygènes de groupe sulfone et de groupe énone de PX et les hydrogènes des hydroxyles secondaires de β CD est possible car la distance entre les différents atomes permet et favorise l'interaction ainsi que les paires électroniques disponibles sur les atomes O 156 et O 163 croît la valeur de la force d'interaction $E^{(2)}$.

III.2.6.L'effet de solvant

Le rôle du solvant, en particulier l'eau, dans les systèmes biologiques a une importance capitale dans le comportement de la molécule étudiée (le Piroxicam). Donc, évaluer les effets de la solvation par des méthodes numériques est l'objectif principal de cette partie. Ainsi, on a procédé à une solvation implicite en utilisant les modèles CPCM et

PARTIE DE CALCUL

IEFPCM et Onsager. Vu le nombre assez important des atomes de notre système, nous pouvons espérer réaliser des processus d'optimisations avec les méthodes utilisées.

Nous se limiterons, donc, à des calculs « single point » dans le milieu aqueux et cela nous permettrait d'avoir une idée quantitative mais généralement satisfaisante de l'effet de solvation.

Nous avons, donc, calculé les énergies « single point » de solvation en utilisant la fonctionnelle B3LYP/6-31G(d) sur le complexe d'inclusion PX/ β -CD dans les deux orientations.

Les résultats obtenus sont dans le tableau 3.3

Tableau III.3 : Les résultats de l'effet de la solvation

L'effet de solvant	Pyr-orientation	Benz-orientation	ΔE (Kcal/mol)
CPCM	-3568586.75	-3568578.47	8.28
IEFPCM	-3568586.07	-3568577.61	8.46
Onsager	-3568655.59	-3568629.87	25.72

Les résultats de l'effet de la solvation indiquent dans le tableau, montre que Pyr-orientation est plus favorable et cela confirme les résultats obtenus dans le vide. Nous remarquons aussi que l'écart énergétique est plus important avec le Onsager que le model CPCM et IEFPCM, égale à 25.72 kcal/mol.

Références

- [1]. (a) Kitagawa, M.; Hoshi, H.; Sakurai, M.; Inoue, Y.; Chûjô, R. *Carbohydr. Research*, 163, Issue 1, Pages c1-c3 (1987)
- (b) Skurai, M.; Kitagawa, M.; Hoshi, H.; Inoue, Y. et Chujo, R. *Chem.Lett.* 1988,89 ; (c) .Kitagawa, M.; Hoshi, H.; Skurai, M.; Inoue, Y. et Chujo, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 4225. (1988)
- [2]. Bodor, N.S.; Huang, M. J. et Watts, J. D. *J. Pharm. Sci.*, 84, 330.(1995)
- [3]. (a). Avakyan, V. G.; Nazarov, V. B.; Alfimov, M.V. et Bagatur'syants, A. A. *Russ. Chem. Bull.*, 48, 1833; (1999)
- (b) Avakyan, V. G.; Nazarov, V.B.; Alfimov, M.V.; Bagaturyants, A. A. et Voronezhcheva, N.I. *Russ. Chem. Bull.*, 50, 206 (2001).
- [4]. li, X. S.; Liu, L.; Mu, T. W. et Guo, Q-X. *Manatsh. Chem.*, 131, 849 (2000)
- [5]. Dobado, J. A.; Benkadour, N.; Melchor, S.; Portal, D. *J. Mol. Struct. (Theochem)* 672, 127. (2004)
- [6]. Jimenez, V. et Alderete, J. B. *Tetrahedron.*, 61, 5449. (2005)
- [7]. Bogdan, D. ; Morari, C. *Phys. Lett. A*, 366, 454. (2007)
- [8]. Bogdan, D. *Phys. Lett. A*, 372, 4257 (2008)
- [9]. Madi, F.; Khatmi, D.; Dhaoui, N.; Bouzitouna, A.; Abdaoui, M.; Boucekkine, A. *C. R. Chimie.*, 12, 1305(2009) .
- [10]. Snora, W.; Liedl, E.; Weiss-Greiler, P.; Viernsteinb, H.; Wolschanna, P. *Int. J. Pharm.*, 381, 146 (2009).
- [11]. Wei Li, Bitai Lu, Aiguo Sheng, Feng Yang, Zhendong Wang *J. Mol. Struct.*, 981,194. (2010)
- [12]. Wei Li, Bitai Lu, Feifei Chen, Feng Yang, Zhendong Wang *J. Mol. Struct.*, 990,244. (2011)
- [13]. Braga, S. S.; Goncalves, I. S.; Pillinger, M.; Ribeiro-Claro, P.; Teixeira-Dias, J. J.C. *J. Organometallic Chem.*, 632, 11.(2001)
- [14]. Casadesus, R.; Moreno, M.; Lluch, J. M. *Chem. Phys. Lett.*, 356,423. (2002)
- [15]. Casadesus, R.; Moreno, M.; Lluch, J. M. *J. Photochem.Photobio. Chem. A*,173, 365 (2005)
- [16]. Attoui Yahia, O.; Khatmi, D.E. *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, 912, 38.122 (2009)
- [17]. Tafazzoli, M.; Ghiasi, M.; *Carbohydr. Polymers.*, 78, 10. (2009)

- [18]. Jennifer S. Holt *J. Mol. Struct.*, 965, 31. (2010)
- [19]. Jie-hua Shi *Ying Hua, Zuo-jing Ding Comput. Theo. Chem.*, 973, 62. (2011)
- [20]. Stewart, J. J. P. *J. MOPAC 2007*; Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, (2007).
- [21]. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, T., Jr.; 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, D. J.; Fox, T.; Keith, M. A.; Al-Laham, C. Y.; Peng, A.; Nanayakkara, M.; Challacombe, R. L.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03*, Revision E01; Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 2003
- [22]. Rezac, J.; Fanfrlik, J.; Salahub, D.; Hobza, P.J. *Chem. Theory Comput.*, 5, 1749 (2009)
- [23]. M.Korth, M.Pitonak, J. Rezac and P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput* 6 344–352 (2010)
- [24]. Liu, L.; Guo, Q.X, *J. Incl.Phenom. Macrocycl. Chem.*, 50, 95 (2004)

Conclusion générale

La modélisation des complexes d'inclusion entre la cyclodextrines et Piroxicam a été effectuée avec succès grâce aux méthodes de calculs quantique.

Dans le cadre d'investiguer la stabilité des complexes et trouver l'orientation la plus favorable thermodynamiquement, des méthodes semi empiriques (PM6, PM6-DH2, PM3) sont appliquées dans la première partie. On a montré que les nouvelles méthodes sont plus efficaces que la méthode ancienne PM3, en ce qui concerne l'estimation énergétique des forces contribuant à la stabilité des complexes, ainsi, la présence des fortes liaisons d'hydrogène entre les deux molécules hôte /invité.

Aussi, on a appliqué des méthodes quantiques plus performantes, on a choisit les méthodes hybrides ONIOM avec la combinaison entre les différentes méthodes HF et DFT. En effet, on a trouvé que l'orientation pyr-orientation est plus favorable que la benz-orientation

La pénétration de la pyridine est tellement profonde qu'elle amène avec elle les atomes d'oxygène vers la périphérie de la bêta-CD pour qu'ils établissent des liaisons H avec les atomes d'hydrogène des hydroxyles primaires et la meilleure combinaison ONIOM2 est [DFT/6-31G(d) : HF/3-21G*].



Trade Science Inc.

*Editorial Office : 126 Prasheel Park, SanjayRaj Farm House, Nr. Saurashtra University,
Rajkot 360 005, Gujarat - INDIA.*

MANUSCRIPT ACCEPTANCE REPORT

Date : 24th November, 2010 Manuscript No.: Ph50180421

Journal Name : Physical Chemistry : An Indian Journal

Author(s) : Samah Hadjar, Djameleddine Khatmi

MS Title: Investigate the semi empirical PM6 and PM6-DH2 methods accuracy for the prediction
of the β -cyclodextrin / piroxicam inclusion complex's stability

Published by : Trade Science Inc.

Copyright @ Trade Science Inc.

Dear Prof.Dr. Samah Hadjar

EDITORIAL DECISION

Your manuscript is accepted in its present form by our editorial board members.

Thank you very much for submission of your valuable research work.

Production Department

Trade Science Inc



Trade Science Inc.

*Editorial Office : 126 Prasheel Park, SanjayRaj Farm House, Nr. Saurashtra University,
Rajkot 360 005, Gujarat - INDIA.*

COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT

Date : 24th November, 2010 Manuscript No.: Ph50180421

Journal Name : Physical Chemistry : An Indian Journal

Author(s) : Samah Hadjar, Djameleddine Khatmi

MS Title: Investigate the semi empirical PM6 and PM6-DH2 methods accuracy for the prediction
of the β -cyclodextrin / piroxicam inclusion complex's stability

Published by : Trade Science Inc.

Copyright @ Trade Science Inc.

Thank you for submitting your work for publication. In order to expedite the editing and publishing process and enable Trade Science Inc. to disseminate your work to the fullest extent, we need to have this Copyright Transfer Agreement signed and returned to us as soon as possible.

COPYRIGHT TRANSFER

1. The contributor assigns to Trade Science Inc., during the full term of copyright and any extensions or renewals of that term, all copyright in and to the contribution, including but not limited to the right to publish, republish, transmit, sell, distribute and otherwise use the contribution and the material contained therein in electronic and print editions of the Journal and in derivative works, in all languages and in all media of expression now known or later developed, and to license or permit others to do so.
2. Reproduction, posting, transmission or other distribution or use of the contribution or any material contained therein, in any medium as permitted hereunder, requires a citation to the Journal and an approximate credit to Trade Science Inc. as Publisher, suitable in form and content as follows:

MS Title: Investigate the semi empirical PM6 and PM6-DH2 methods accuracy for the prediction
of the β -cyclodextrin / piroxicam inclusion complex's stability

Author(s) : Samah Hadjar, Djameleddine Khatmi

Journal Name : Physical Chemistry : An Indian Journal

RETAINED RIGHTS

Notwithstanding the above, the contributor retains all proprietary rights other than copyright, such as patent rights, in any process, procedure or article of manufacture described in the contribution, and the right to make oral presentations of material from the contribution.

OTHER RIGHTS OF CONTRIBUTOR

1. The right to share with colleagues print or electronic “preprints” of the unpublished contribution, in form and content as accepted by Trade Science Inc. for publication in the Journal. Such preprints may be posted as electronic files on the contributor’s own website for personal or professional use, or on the contributor’s internal university or corporate networks/internet, or secure external website at the contributor’s institution, but not for commercial sale or for any systematic external distribution by a third party. Prior to publication, the contributor must include the following notice on the preprint: “This is preprint of an article accepted for publication in (Journal Title) © Copyright (year) (Copyright owner as specified in the Journal)”.
2. The right, without charge, to photocopy or to transmit online or to download, print out and distribute to a colleague a copy of the published contribution in whole or in part, for the colleague’s personal or professional use, for the advancement of scholarly or scientific research or study.
3. The right to republish, without charge, in print format, all or part of the material from the published contribution in a book written or edited by the Contributor.
4. The right to use selected figures and tables, and selected text (up to 200 words, exclusive of the abstract) from the contribution, for the Contributor’s own teaching purposes, or for incorporation within another work by the Contributor i.e. made part of an edited work published (in print or electronic format) by a third party, or for presentation in electronic format or an external website of the Contributor.

COPYRIGHT NOTICE

The Contributor and the Company agree that any and all copies of the contribution or any part thereof distributed or posted by them in print or electronic format as permitted herein will include the notice of copyright as stipulated in the Journal and a full citation to the Journal as published by Trade Science Inc.

CONTRIBUTOR’S REPRESENTATIONS

The contributor represents that the contribution is the contributor’s original work. If the contribution was prepared jointly, the contributor agrees to inform the co-contributors of the terms of this Agreement and to obtain their signature to this Copyright Transfer Agreement or their written permission to sign on their behalf. The contribution is submitted only to this Journal and has not been published before, except for “preprints” as permitted above. The contributor also warrants that the contribution contains no libelous or unlawful statements, doesn’t infringe upon the rights (including without limitation the copyright, patent or trademark rights) or the privacy of others, or contain material or instructions that might cause harm or injury.

Contributor(s) Name(s)

Contributor(s) Signature(s)

Send Signed COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT by Post

Tips for checking Galley Proof

1. Print Guidelines for Publication available at <http://www.tsijournals.com>
2. Carefully check, (i) Title, (ii) Authors and Addresses, (iii) Corresponding Author's E-mail Address, (iv) Abstract, (v) Keywords, (vi) Introduction, (vii) Experimental, (viii) Results and Discussion, (ix) Conclusions , (x) Acknowledgment, (xi) References and Footnotes.
3. Make sure all symbols, subscripts, superscripts, equations, reaction schemes, chemical structures, legend of figures, captions of tables are correct.
4. It is corresponding author's responsibility to check sent galley proof. If once correction(s) will be receive , we are not taking any responsibility regarding remained/not corrected information.
5. 2nd galley proof will not be sent in any case.
6. No claim will be considered after ms is published.
7. Corrected galley proof must be returned within 3 days after receiving via e-mail at galleyproofs@tsijournals.com with subject line galley proof and manuscript number.
8. If we aren't receiving galley proof within 4 days we will publish manuscript in as appeared as in galley proof.

Galley Proof Department

Trade Science Inc.

Manuscript Information of : Ph50180421

Publish in Journal : Physical Chemistry : An Indian Journal

Manuscript Title : Investigate the semi empirical PM6 and PM6-DH2 methods accuracy for the prediction of the β -cyclodextrin / piroxicam inclusion complex's stability

Submission Date : 10/4/2010

Corresponding Author : samah hadjar

MS Type : Short Communication

Full Paper

Investigate the semi empirical PM6 and PM6-DH2 methods accuracy for the prediction of the β -cyclodextrin / piroxicam inclusion complex's stability

Samah Hadjar*, Djameleddine Khatmi

Department of Chemistry, Guelma University, (ALGERIA)

E-mail : h.sameh09@yahoo.fr

Received: 4th October, 2010 ; Accepted: 14th October, 2010

ABSTRACT

The inclusion complex piroxicam/ β -cyclodextrin was modeled theoretically using semi empirical quantum method. In this study, we have applied the PM6, PM6-DH2 and PM3 methods in order to investigate the contribution of the H-bonding driving force in the inclusion complex's stability. In fact, we have demonstrated that the PM6 and PM6-DH2 are more efficiency than PM3 concerning the complexation energy results: 25.3 kcal/mol, -74.81 kcal/mol and -8.55 kcal/mol for PM6, PM6-DH2 and PM3, respectively. Thus, the PM6-DH2 method could estimate easily the H-bond force between host and guest which improved the stability of the complex. © 2011 Trade Science Inc. - INDIA

KEYWORDS

β Cyclodextrin;
Piroxicam;
Inclusion complex;
H-bond correction;
PM6;
PM6-DH2.

INTRODUCTION

Piroxicam (PX) [4-hydroxy-2- methyl-N-2-pyridyl-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxamide-1, 1-dioxide] is one of the oxicam family which has optical, analgesic and antipyretic properties^[1,2]. It was proven experimentally, that its dissolution as its absorption is increased when it is included in the β - cyclodextrin (β -CD) cavity^[3,4].

The formation of non-covalently bound inclusion complexes between drug and cyclodextrin become a significant field of theoretical investigations, especially in the determination of intermolecular H-bond interaction and driving forces^[5-10]. The research of the lowest energy minimum of the inclusion complexes, which was the object of several studies, constitutes the most sig-

nificant stage because it is carried out in several steps, needs especially geometrical handling and requires many precautions. Generally, two procedures are used^[11]. The first one consists to optimize various geometries of the inclusion complexes obtained usually with dynamic molecular simulation. The second one, considered as a systematic research, is made in several steps by scanning the energy surface potential. It was proven according to various results obtained by different authors, that the second method is more effective than the first^[11]. It is important to claim herein that the use of ab initio and DFT methods is for the moment not recommended in this long systematic research of the lowest energy minimum considering the importance of the (CPU demanding) computational cost. Actually, only the molecular mechanics or semi empirical methods were used,

Full Paper

in particular the PM3 semi empirical method which was found more efficiency particularly in the descriptions of the non covalent interactions^[12-17].

In the present article we have used PM6 and PM6-DH2 methods which were implemented recently in MOPAC. In fact, they were parameterized for more than 70 elements; these methods include empirical corrections for H-bond interactions^[18,19].

We were interested to localize the lowest energy minimum of the β -CD/PX inclusion complex. Based on our experience, these methods didn't test for this type of problem yet. The PM6 and PM6-DH2 results were compared with those obtained by PM3 and HF (3-21G*) methods. Finally, using the H-bond contribution calculated with PM6-DH2, we have determined the H-bond effect in the formation of the β -CD/PX complex.

METHODS

All calculations were carried out using the Gaussian 03 quantum mechanical package^[20] and MOPAC2009^[21]. The initial structures of β -CD and piroxicam molecules were built with the help of Chemoffice 3D ultra (version 6. Cambridge software). To locate the lowest energy minimum, we have used the method which was described in several articles^[12,17,22,23]. We have given herein a short outline of this method. First, the glycosidic oxygen atoms of β -CD were placed onto the (xoy) plane, the centre of β -CD being defined as the centre of the coordinate system. For the complexation process, the host β -CD was kept in this position while the guest approaches, by 1 Å, along the X-axis toward the wide rim of the β -CD torus. In each step the guest molecule was rotated around the bond N-C by 20°, from 0° to 360° (Figure 1).

The generated structures at each step were optimized using PM3, PM6 and PM6-DH2 methods which allows us to calculate the energy of complexation and the H-bond contribution (PM6-DH2), defined as follows (Eq. 1 and 2).

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

$$E_{\text{H-bond}} = E_{\text{H-bond (complex)}} - (E_{\text{H-bond } (\beta\text{-CD})} + E_{\text{H-bond (PX)}}) \quad (2)$$

Finally, the lowest energy structure obtained by PM6-DH2 was optimized at the HF/3-21 G (d) level.

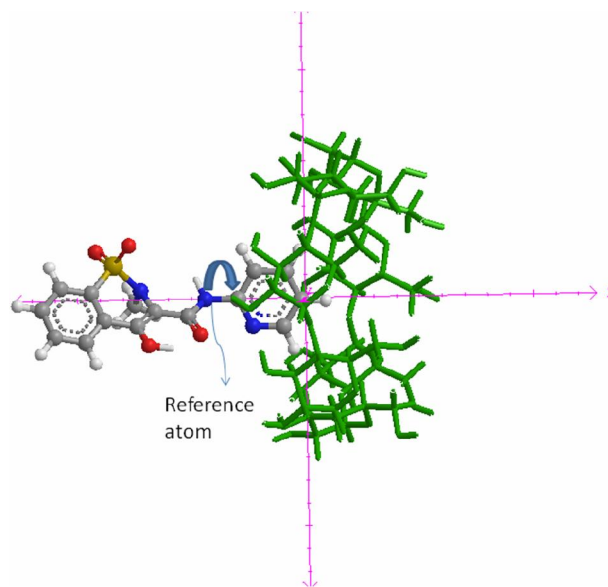


Figure 1 : The relative position between piroxicam and β -cd.

RESULTS AND DISCUSSION

As given by the PM3, PM6 and PM6-DH2 semi empirical methods, the inclusion process produced three different curves of complexation energy (Figure 2a). The energy minimum was determined without ambiguity with PM6 and PM6-DH2 contrary to PM3, where the minimum is observed in two positions (Figure 2a). Thus, the lowest energy minimum has been observed at -3 Å with complexation energies of -25.3 (PM6) and -74.81 (PM6-DH2) kcal/mol. However, two energies minimum were obtained with PM3. One was rejected because its structure, in which the enolic part is located outside the cavity, is not in agreement with experimental observations^[24]. Then, we have considered only the minimum at -2 Å with complexation energy of -8.55 kcal/mol (PM3). In all cases the complexation energies obtained were negative, which means that the inclusion complex is thermodynamically stable.

In order to investigate the hydrogen bonding role more accurately, we studied the variation of the of H-bond contribution during the formation of β -cd/PX which is calculated using eq. 2 and is depicted in (Figure 2b). As it can be observed that the complexation energy curve is similar as the H-bond contribution curve. Which means that H-bond is an interesting element in the formation of the inclusion complex. Figure 3 shows the lowest energy minimum geometries obtained with PM6, PM6-DH2 and HF 3-21 g*.

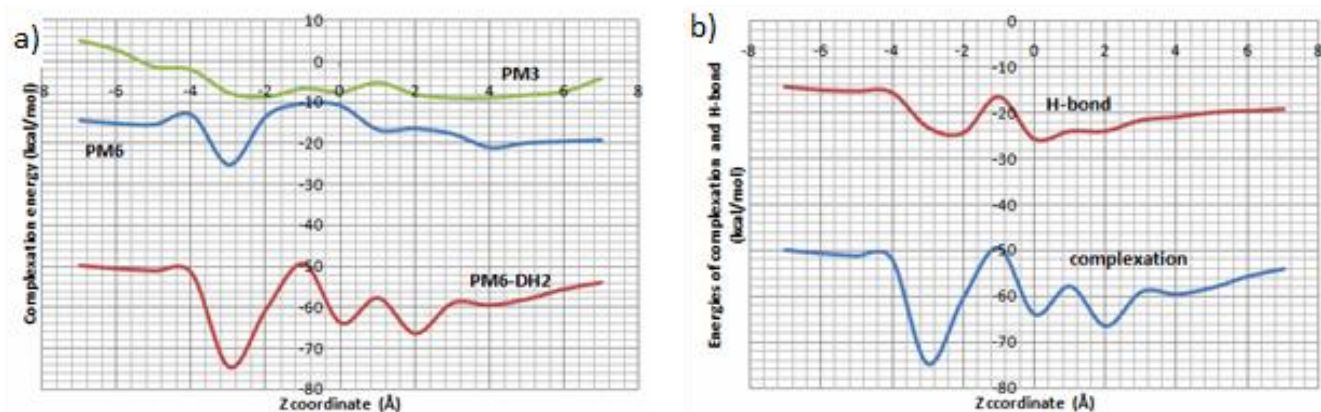


Figure 2 : a) Complexation energy of the inclusion complex (β -cd-piroxicam). b) Contribution of H-bond (PM6-DH2).

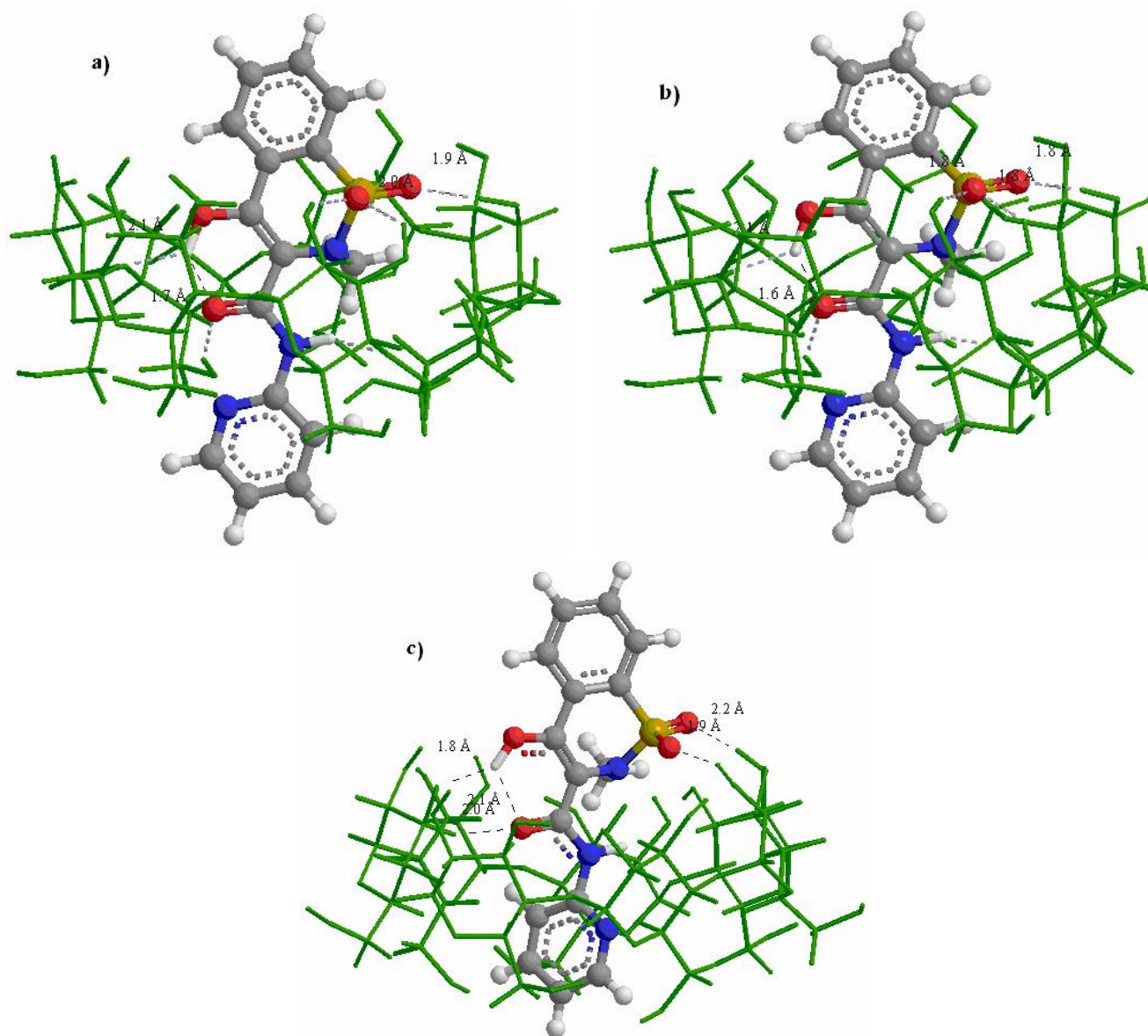


Figure 3 : The lowest energy minimum structure obtained with: a) PM6. b) PM6-DH2. c) HF-3-21 G*.

It appears clearly that the semi empirical geometries have almost the same shape and they approach to the

Full Paper

HF geometry, especially by the same number of hydrogen bond. An inspection of the HF geometry shows that the pyridine ring is totally embedded in the CD cavity while the SO₂ group remains on the rim of the β-CD and could form H-bond with two OH of β-CD. Therefore, the methyl group remains outside the cavity to avoid making steric interactions with hydrogen atoms of β-CD. In the semi empirical geometries (PM6 and PM6-DH2), the pyridine ring is located outside the cavity behind the primary OH of β-CD and the SO₂ group is on the secondary periphery and established H-bond with β-CD. However, the methyl group is located inside the cavity and unfortunately establishes steric interactions with hydrogen atoms of β-CD. Furthermore, we have remarked that the geometry of β-CD (PM6-DH2) is more compacted certainly because the distance between atoms undergo in the intramolecular H-bond in the β-cyclodextrin is reduced; it passes from 1.8 Å (PM6) to 1.6 Å (PM6-DH2).

At last, it was proven according to experimental results on the β-CD/PX inclusion complex that the nitrogen amid atom and the enolic part are located inside the cavity of the cyclodextrin. From Figure 3 it can be seen that nitrogen amid atom and enolic part are inside the cavity in the three geometries, hence, they are in good agreement with experimental observations and can be a model for the inclusion complex β-CD-PX^[24].

CONCLUSION

In this study, it has been demonstrated that PM6-DH2 can be successfully used to locate the lowest energy minimum of the piroxicam- β CD complex. The obtained geometry has the enolic part inside the cavity which is in accordance with experimental observations. The determination of the H-bond contribution with PM6-DH2 allows concluding that the establishments of the H-bond intermolecular interactions stabilize the complex in spite of the steric effect of the methyl group inside the cavity.

ACKNOWLEDGEMENTS

The investigation was supported by the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research through Project CNEPRU N° 01520080026.

REFERENCES AND NOTES

- [1] E.Redenti, T.Peveri, M.Zanol, P.Ventura, G.Gnappi, A.Montenero; *Int.J.Pharm.*, **129**, 289-294 (1996).
- [2] G.M.Escandar, A.J.Bystol, A.D.Campiglia; *Anal.Chim.Acta*, **466**, 275-283 (2002).
- [3] T.Van Hees, V.Barillaro, G.Piel, P.Bertholet, S.Henry de Hassonville, B.Evrard, L.Delattre; *J.Inclusion Phenom.Macrocyclic Chem.*, **44**, 271-274 (2002).
- [4] M.Jug, M.Becirevic-Lacan, A.Kzokal, B.Cetina-Cizmek; *Acta Pharm.*, **55**, 223-236 (2005).
- [5] L.Liu, Q.X.Guo; *J.Incl.Phenom.*, **42**, 1-14 (2002).
- [6] A.D.Sayed, A.Ponchel, G.Filardo, A.Galia, E.Monflier; *J.Mol.Struct.(Theochem)*, **777**, 99-106 (2006).
- [7] S.Chen, Q.Teng, S.Wu; *CEJC*, **4**, 223-233 (2006).
- [8] P.Weinzinger, P.Weiss-Greiler, W.Snor, H.Vierstein, P.Wolschann; *J.Incl.Phenom.*, **57**, 29-33 (2007).
- [9] F.Madi, D.Khatmi, N.Dhaoui, A.Bouwitouna, M.Abdaoui, A.Boucekkine; *C.R.Chimie*, **12**, 1305-1312 (2009).
- [10] O.Attoui Yahia, D.E.Khatmi; *J.Mol.Struct.(Theochem)*, **912**, 38-43 (2009).
- [11] L.Liu, Q.X.Guo; *J.Incl.Phenom.*, **50**, 95-103 (2004).
- [12] X.S.Li, L.Liu, Q.X.Guo, S.D.Chu, Y.C.Liu; *Chem. Phys.Lett.*, **307**, 117-120 (1999).
- [13] L.Liu, X.S.Li, Q.X.Guo; *J.Mol.Struct.(Theochem)*, **530**, 31-37 (2000).
- [14] L.Liu, X.S.Li, Q.X.Guo; *J.Mol.Struct.(Theochem)*, **531**, 127-134 (2000).
- [15] E.C.Yang, X.J.Zhao, F.Hua, J.K.Hao; *J.Mol.Struct.(Theochem)*, **712**, 75-79 (2004).
- [16] C.Yan, X.Li, Z.Xiu, C.Hao; *J.Mol.Struct.(Theochem)*, **764**, 95-100 (2006).
- [17] C.Yan, X.Li, Z.Xiu, C.Hao; *J.Mol.Graphics.Modell.*, **26**, 420-428 (2007).
- [18] M.Korth, M.Pitonak, J.Rezac, P.Hobza; *J.Chem. Theory Comput.*, **6**, 344-352 (2010).
- [19] J.J.P.Stewart; *J.Mol.Model*, **13**, 1173-1213 (2007).
- [20] 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.Regga, 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,

Full Paper

- 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).
- [21] MOPAC2009, James J.P.Stewart; Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, <http://OpenMOPAC.net>, (2008).
- [22] Y.Cao, X.Xiao, S.Ji, R.Lu, Q.Guo; Spectrochim. Acta, Part A, **60**, 815-820 (2004).
- [23] K.A.Al-Sou'od; J.Incl.Phenom., **54**, 123-127 (2006).
- [24] G.M.Escandar; Analyst, **124**, 587-591 (1999).



Electronic Structure and H-Bond Interactions in β -Cyclodextrin/Piroxicam Complex

Samah Hadjar and Djameleddine Khatmi*

Department of Chemistry, Guelma University

A spatial configuration of the inclusion complex formed between β -cyclodextrin and piroxicam has been proposed based on the ONIOM2 [HF/3.21G*:B3LYP/6.31G(d)] calculation. In the favorable configuration (namely *P*-orientation) the pyridine ring is totally embedded in the cyclodextrin cavity while the aromatic ring remains outside the cavity. This configuration is more favorable of 23.43 kcal/mol, comparing to the configuration in which the pyridine ring is localized outside the cavity (namely *B*-orientation). In order to take solvent effect into account, DFT (B3LYP/6-31G(d)) calculations using Onsager and two polarizable continuum models, CPCM and IEFPCM were carried out. The Onsager model, CPCM and IEFPCM gives *P*-orientation more favorable respectively of 25.71 8.26 and 8.46 kcal/mol. The geometry of the energy minima (*P*-orientation) leads to the formation of eight intermolecular hydrogen bonds between piroxicam and β CD: Three conventional H-bonds (X—H...O) and five weak H-bonds (C—H...O). These interactions were investigated by Natural Bond Orbital (NBO) approach.

Keywords: β Cyclodextrin, Piroxicam, Inclusion Complex, H-Bond, ONIOM, NBO.

1. INTRODUCTION

β -cyclodextrin (β CD) is a cyclic oligosaccharide derived by enzymatic hydrolysis of common starch. Due to its particular chemical structure, constituted of an external hydrophilic surface and a hydrophobic cavity, β CD can form inclusion complexes with different drugs which improve some of their properties, such as solubility, stability and bio-availability.^{1–4}

Brexin can be regarded as an example of the pharmaceutical interest of the inclusion complexes. It is a new formulation of piroxicam (PX) in form of the inclusion complex with the β CD. Piroxicam [4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridine-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxamide-1, 1-dioxide] is a potent anti-inflammatory agent with a long plasma half-life in man (about 45 hours).^{5–13}

PX- β CD complex is showed to be very soluble in water and it is absorbed more rapidly than piroxicam after oral and rectal administration. The improved solubility results in a rapid increase of piroxicam plasmatic levels and brings about a more rapid onset of peak value clinically exerting a quicker and more intense analgesic and anti-inflammatory actions. Brexin, thanks to its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties is suitable for the treatment of markedly painful rheumatic and/or inflammatory diseases

affecting general conditions and normal activity where it is necessary to obtain a rapid and effective therapeutic effect.^{5–13}

Therefore, it is important to clarify the structure of the inclusion complexes from a viewpoint of enzymes-substrates within the hydrophobic cavity of β -CD.¹⁴

Based on thermodynamics and spectroscopy investigations some authors suggested hydrogen bonding and hydrophobic interaction as mainly driving forces in β CD/PX complex without giving more details. Moreover, the position of nitrogen atom (N164) and enolic group (C=O163...H183—O62) of PX molecule are localized inside the cavity.^{6, 10–12}

Thus, in order to provide further insights about the geometry of β CD/PX complex and the nature of the interaction between β CD and PX molecules we made a theoretical study on this inclusion complex using in particular ONIOM method which has found much success for the large systems.^{16–18} Recently, we showed the effectiveness to use ONIOM method both for predict the geometries of the inclusion complexes and to reduce considerably the CPU time, compared *ab initio* or DFT methods.¹⁹ Moreover, in the NBO approach a stabilization energy $E^{(2)}$ related to the delocalization trend of electron donor to acceptor orbital is calculated via perturbation theory.²⁰ A large stabilization energy $E^{(2)}$ between an lone pair LP (Y) of an atom and an anti bonding $\sigma^*(X—H)$ orbital, is generally

* Author to whom correspondence should be addressed.

an indicative X—H \cdots Y hydrogen bond. Finally, in order to obtain more biological relevant results with implicit solvent models we have undertaken solvent effect computations using Onsager, CPCM and IEFPCM models.^{21–24}

2. METHODS

All calculations were carried out using the Gaussian 03 quantum mechanical package²⁵ and MOPAC2009.²⁶ The initial structures of β CD and PX molecules were built with the help of Chemoffice 3D ultra (version 6. Cambridge software). To locate the lowest energy minimum followed the method which was described in several articles.^{27–30} We give herein a short outline of this method. Firstly, the glycosidic oxygen atoms of β CD were placed onto the xy plane, the center of β CD being defined as the center of the coordinate system. For the complexation process, the host β CD was kept in this position while the guest PX approaches, by 1 Å, along the X -axis toward the wide rim of the β CD torus. In each step the guest molecule was rotated around the bond N—C by 20°, from 0° to 360° (Fig. 1).

We determine the preliminary energy minima for each X -coordinate with PM6 semi empirical method. In order to investigate the driving forces leading to the actual complex between PX and β CD we made use of complexation energy defined as follows (Eq. (1)):

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

After that, different levels of calculation were made using the hybrid method (ONIOM2) in the aim to perform a more precise inspection on the geometry and electronic structure of β CD:PX complex. For that, we choose the following

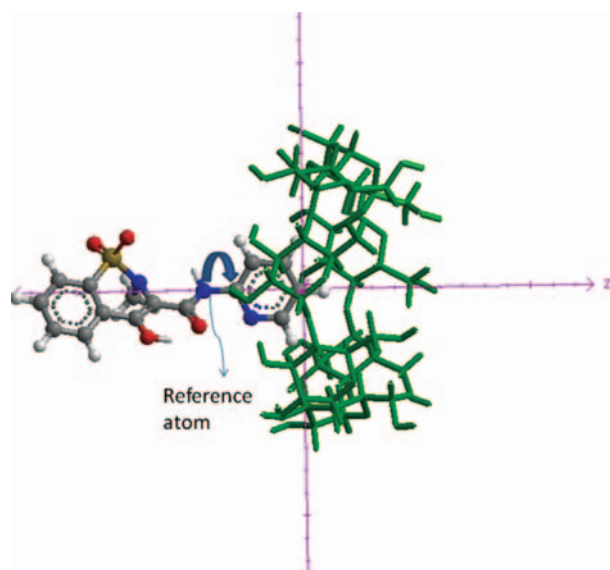


Fig. 1. The relative position between piroxicam and β CD.

levels of ONIOM calculations for the β CD:PX complex: [PM3:HF/3-21G*], [PM3:B3LYP/3-21G*], [HF/3-21G*:B3LYP/3-21G*] and [HF/3-21G*:B3LYP/6-31G(d)]. Then, natural bond orbital (NBO) calculations were carried out to quantify the inter and intramolecular interactions in particular the establishment of hydrogen bonds between β CD and PX molecules via the determination of the stabilization energy $E^{(2)}$. At last, we examined the influence of the water with implicit models. For this purpose, B3LYP/3-21G* single point calculations using Onsager, CPCM and IEFPCM models were performed on the optimized geometries of β CD-PX complex obtained with [HF/3-21G*:B3LYP/6-31G(d)] level.

3. RESULTS AND DISCUSSION

The graphical representation of complexation energy (PM6 level) involved in the inclusion process for both orientations is displayed on Figure 2. Two ΔE minima were found at 0 and -2 Å for the P -orientation and only one minimum was found at -2 Å for the B -orientation. As shown in Figure 2 the negative ΔE changes upon complexation demonstrate clearly that β CD can form a stable complex with piroxicam in the two orientations in agreement with experimental observations which detect two forms of the β CD/PX complex.¹² The values of the energy minimum for both P -orientation and B -orientation are respectively equal to 25.33 and 26.18 which indicate that the complexation energy is slightly in favor of the B -orientation of 0.9 kcal/mol. This weak difference in the complexation energies between the two orientations obtained with PM6 does not allow determining the nature

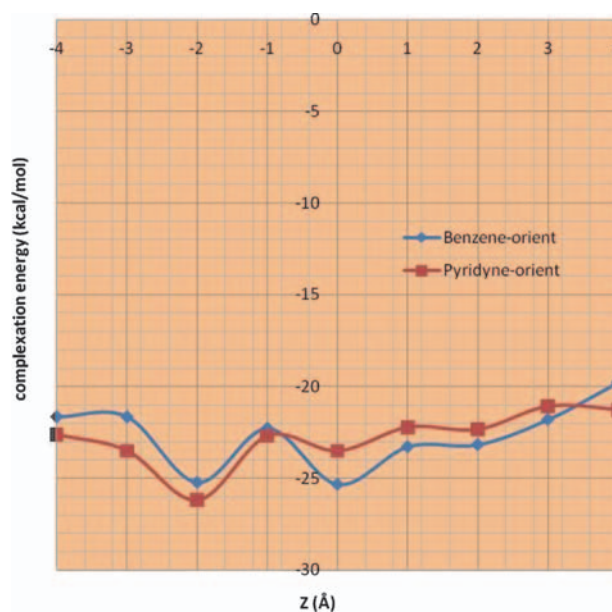


Fig. 2. Complexation energies of the β CD:PX complex at different positions (Z) and for both orientations.

Table I. Complexation energies (kcal/mol) at the minimum energy for both orientations.

Method	<i>P</i> -orientation	<i>B</i> -orientation	ΔE
PM6	-25.33	-26.18	-0.86
ONIOM2 [β CD:PX]			
[PM3:B3LYP/3-21G*]	-2653086.31	-2653079.52	6.79
[PM3:B3LYP/6-31G(d)]	-2668157.43	-2668148.37	9.06
[HF/3-21G*:B3LYP/3-21G*]	-3549241.67	-3549218.97	22.7
[HF/3-21G*:B3LYP/6-31G(d)]	-3558362.63	-3558339.44	23.19

of the driving forces and their relative contributions. So, we did consider a higher level of calculation.

Thus, starting from the energy minimum structures obtained with PM6 method, we carried out two layered ONIOM2 method fully geometry optimization at four different levels of theory [PM3:HF/3-21 G*, PM3:B3LYP/3-21G*, HF/3-21G*:B3LYP/3-21G* and HF/3-21G*:B3LYP/6-31G(d)]. We point out that the high level of calculation was carried out on the piroxicam while the low level was applied on the β CD for the simple reason that β CD plays only an environment role.

Table I it emphasizes the computational results of ONIOM2 study. It is interesting to note that the results indicate that the complexation according to the *P*-orientation is significantly more favorable than *B*-orientation which is contrary to previous results obtained with PM6 method. Furthermore, it can be seen that the gap of the complexation energy between the two orientations in the four calculations vary considerably to 6.79 at 23.19 kcal/mol.

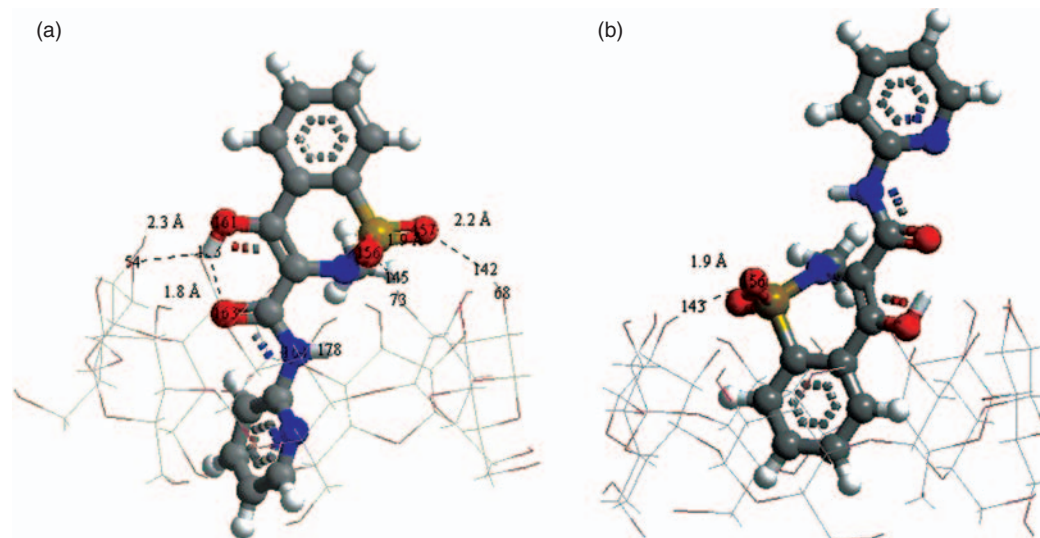
The more stable complex is obtained with [HF/3-21G*:B3LYP/6-31G(d)] level. An inspection of the geometries of the β CD-PX complex and related that on the level of calculation we can deduce that the minimal level of calculation necessary on β CD is the HF or

DFT calculations with 3-21G* basis set because β CD undergoes significant deformations when applying PM3 on it. In Figure 3 are displayed the geometries of the ONIOM [HF/3-21G*:B3LYP/6-31G(d)] energy minima for PX- β CD complex for both orientations. As we can see, the cavity of β CD is just wide enough to allow full penetration of the piroxicam molecule which is too large to fit entirely in the cavity of β CD. However, the PX- β CD complex for both orientations is so tight that there is no room for piroxicam molecule to move into position which would allow the formation of several hydrogen bonds between piroxicam and β CD.

Analysis structure of the *P*-orientation shows that only the pyridine ring is entirely embedded in the cyclodextrin cavity while the SO₂ group remains on the rim of the cyclodextrin with establishing two hydrogen bonds with secondary OH. However, the aromatic ring remains completely outside the cyclodextrin cavity. In this orientation, the inclusion ensures a simultaneous penetration of the SO₂ and OH group of PX molecule and makes possible to form H-bonds in both directions. Moreover, nitrogen atom (N164) and enolic group (C=O163...H183—O62) of PX sis inside the cavity in agreement with IR spectroscopy observations.¹¹

In the *B*-orientation the benzene ring is deeply included into the hydrophobic cavity of β CD however the remains of the molecule keep outside the β CD cavity. We point out the formation of only one H-bond between the oxygen atoms O156 and hydrogen H143 glycosidic atom.

In order to have a better estimation of the H-bond established between β CD and PX we examined carefully the more stable complex geometry (*P*-orientation). First of all we note the presence of two type of H-bond between β CD and PX, conventional (O—H...O) and weak (C—H...O) H-bond.

**Fig. 3.** Structures of the ONIOM [HF/3-21G*:B3LYP/6-31G(d)] energy minima for PX- β CD. (a) *P*-orientation (b) *B*-orientation.

3.1. Conventional H-Bond

A detailed inspection of the geometry of *P*-orientation (Fig. 3) that the hydrogen atom H183 of O161—H183 bond is expected to establish two H-bonds. One intermolecular H-bond with the glycosidic oxygen atom O54 (O161—H183...O54) and the second one is intramolecular established with the oxygen atom O163 of the piroxicam carbonyl (O161—H183...O163). NBO calculation confirms the formation of this intramolecular H-bond, which have a value of stabilization energy $E^{(2)}$ of 4.51 kcal/mol.

The detailed conventional hydrogen bond interactions for the pyridine orientation are listed in Table II.

Moreover, we noted the formation of three intermolecular hydrogen bonds. Thus, the oxygen atom O54 establishes H-bond with the hydrogen atom H183 of O162—H183 bond positioned at 2.27 Å and with a O54...H183—O162 angle equal to 134°. The energy of this H-bond was estimated at 4.55 kcal/mol. The SO₂ group can also form two H-bond, the first one with the hydrogen atom H145 of H145—O73 bond positioned at 1.9 Å and with a O156...H145—O73 angle equal to 155° and its energy was estimated at 8.55 kcal/mol. The second one is formed between the oxygen atom (O157) of SO₂ group and the hydrogen atom (H142) of H142—O68 bond positioned at 2.2 Å and with a O157...H142—O68 angle to 132.7°. The energy of this H-bond was estimated at 2.37 kcal/mol. The geometry data represented by a short distance O...H (< 2.5 Å) and an (A...H...B) angle superior at 130° (it was stated that for very strong H bonding, the A—H...B angle range is 175–180°, for strong it is 130–175°, while for weak it is 90–130°) are an indication of the strength of these established H-bond.^{31–32}

Indeed, as it can be seen in Table II significant interaction energies obtained for the expected hydrogen bond, especially the O156...H145—O73 one which one can supposed that this expected H-bond was overestimated (8.55 kcal/mol).

3.2. Weak Hydrogen Bond

These conventional H-bonds are assisted by five weak hydrogen bonds of type C—H...O which can play an

Table II. $E^{(2)}$ of conventional hydrogen bond interactions and their angles (°) and bond length (Å).

Piroxicam	β cyclodextrin	$E^{(2)}$ (kcal/mol) B3LYP (6-31G(d))	Angles (°) and bond length (Å) of H bond
Piroxicam proton acceptor and CD donor			
LP (O54)	$\sigma^*(\text{O161—H183})$	0.44	(134°, 2.27 Å)
LP (O156)	$\sigma^*(\text{H145—O73})$	8.55	(155°, 1.9 Å)
LP (O157)	$\sigma^*(\text{H142—O68})$	2.37	(132.7°, 2.2 Å)
LP (O163)	$\sigma^*(\text{O161—H183})$	4.51	(137.5°, 1.81 Å)

Table III. $E^{(2)}$ of weak hydrogen bond interactions and their angles (°) and bond length (Å).

Piroxicam	β cyclodextrin	$E^{(2)}$ (kcal/mol) B3LYP (6-31G(d))	Geometric data of H-bond
Piroxicam proton acceptor and CD donor			
LP (O47)	$\sigma^*(\text{H182—C169})$	2.39	(150°, 2.24 Å)
LP (O62)	$\sigma^*(\text{H180—C167})$	1.69	(156°, 2.36 Å)
LP (O69)	$\sigma^*(\text{H175—C159})$	1.9	(163°, 2.2 Å)
Piroxicam proton donor and CD acceptor			
LP (O163)	$\sigma^*(\text{H94—C15})$	1.7	(133.5°, 2.18 Å)
LP (N170)	$\sigma^*(\text{H82—C5})$	1.82	(156°, 2.53 Å)

important role in the stability of the inclusion complex.^{24–25} The details of the weak H-bonds interactions for the β CD-PX complex in the *P*-orientation are listed in Table III and are exhibited in Figure 4.

In the case where β CD is regarded as a donor these H-bonds were detected between:

- (i) The oxygen atom (O47) and the aromatic hydrogen atom (H182) of H182—C169 bond positioned to 2.24 Å and with a O47...H182—C169 angle of 150°; the energy of this H-bond was estimated at 2.39 kcal/mol.
- (ii) The oxygen atom (O62) and the aromatic hydrogen (H180) of H180—C167 bond positioned to 2.36 Å and with a O62...H180—C167 angle of 156°; the energy of this H-bond was expected at 1.69 kcal/mol.
- (iii) The oxygen atom (O69) and the hydrogen atom H175 of H175—C159 bond of CH₃ group positioned at 2.2 Å and with a O69...H175—C159 angle of 163°; the energy of this H-bond was estimated at 1.9 kcal/mol. When the piroxicam is regarded as a donor, two weak H-bonds were detected.

- (i) The first one between the oxygen atom (O163) and the hydrogen atom (H94) of H94—C15 bond positioned

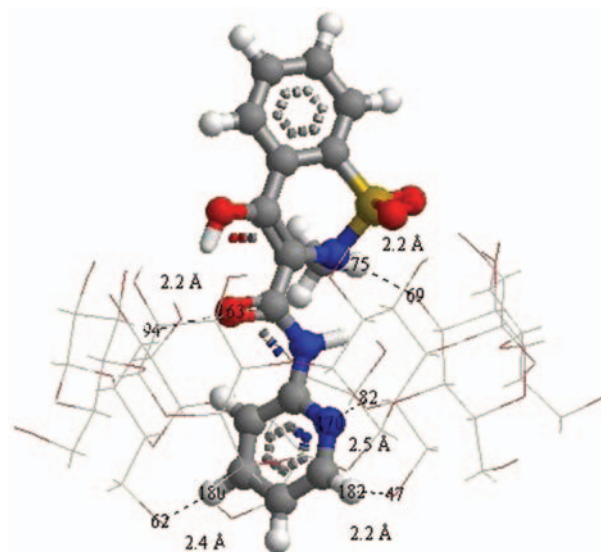


Fig. 4. Weak hydrogen bond in the inclusion complex (*P*-orientation).

Table IV. Computation solvation effects for both orientations obtained with CPCM, IEFPCM and Onsager models at B3LYP/6-31G(d).

Solvent effect	Pyri_orientation	Benz_orientation	ΔE (kcal/mol)
CPCM	-3568586.75	-3568578.47	8.28
IEFPCM	-3568586.07	-3568577.61	8.46
Onsager	-3568655.59	-3568629.87	25.72

at 2.18 Å and a O163...H94—C15 angle of 133.5°; the energy of this H-bond was estimated with 1.70 kcal/mol. (ii) The second one between the nitrogen atom (N170) and the hydrogen atom H82 of H82—C5 bond positioned at 2.53 Å and with a N170...H82—C5 angle of 156°; the energy of this H-bond was estimated at 1.82 kcal/mol. According to these results and considering the high number of this weak hydrogen C—H...O interactions one can estimate its contribution to the structural stability is more substantial.

3.3. Solvent Effect

Finally it seemed interesting to obtain more biological relevant results with taking into account the role of the solvent, which is known to have a significant role on the formation of the inclusion complexes, we represented the solvent implicitly by CPCM, IEFPCM and Onsager models. The obtained results are displayed in Table IV. Indeed, as it was expected the obtained results confirm that *P*-orientation is more favorable with 8.28, 8.46 and 25.72 kcal/mol, respectively using CPCM, IEFPCM and Onsager models at B3LYP/6-31G(d) level. Quite surprising, the result obtained with Onsager model is comparable to those obtained in the gas phase with [HF/3-21G*:B3LYP/6-31G(d)] level than those obtained from CPCM or IEFPCM model.

4. CONCLUSION

From a general point of view, the present theoretical investigation provides a comprehensive picture of the interaction between piroxicam and β CD in their inclusion complex. In this study, the structure of β CD-PX complex was calculated using PM6 and various ONIOM2 methods. It was concluded that the orientation in which the pyridine is totally embedded in the hydrophobic cavity of β CD is more favorable in agreement with the experimental and spectroscopy observations. The obtained results show that the mainly driving forces in the formation of β CD-PX complex are the hydrophobic interactions and hydrogen bonding. Quite surprising, the taking into account of the solvent effect shows that Onsager model gives the better results than those obtained from CPCM and IEFPCM models.

Acknowledgments: The investigation was supported by the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific

Research and DGRST through Projects, CNEPRU No. 01520080026 and PNR: 8/u24/4814.

References

- J. C. Harrison and M. R. Eftink, *Biopolymers* 21, 1153 (1982).
- O. K. Abou-Zied and A. T. Al-Hinai, *J. Phys. Chem.* 110, 7835 (2006).
- J. Szejtli, *Chem. Rev.* 98, 1743 (1998).
- M. Pumera, R. Matalova, I. Jelinek, and J. Juza, *Molecules* 6, 221 (2001).
- E. Redenti, T. Peveri, M. Zanol, P. Ventura, G. Gnappi, and A. Montenero, *Int. J. Pharm.* 129, 289 (1996).
- G. M. Escandar, A. J. Bystol, and A. D. Campiglia, *Anal. Chim. Acta* 466, 275 (2002).
- T. Van Hees, V. Barillaro, G. Piel, P. Bertholet, S. H. de Hassonville, B. Evrard, and L. Delattre, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 44, 271 (2002).
- M. Jug, M. Becirevic-Lacan, A. Kzokal, and B. Cetina-Cizmek, *Acta Pharm.* 55, 223 (2005).
- C. A. B. Amado, S. F. Tanighchi, L. S. Sudo, E. Kimura, and S. Oga, *Gen. Pharmac.* 26, 809 (1995).
- G. Xilang, Y. Yu, Z. Gaon, Z. Guomei, and G. J. S. Shaomin, *Spectrochimica Acta Part A* 59, 3379 (2003).
- A. Bertoluzza, M. Rossi, P. Taddei, E. Redenti, M. Zanol, and P. Ventura, *Journal of Molecular Structure* 480–481, 535 (1999).
- R. T. Gallagher, C. P. Poll, D. R. Gatehouse, P. J. Gates, M. Lobell, and P. J. Derrick, *International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes* 165/166, 523 (1997).
- M. Saucieu, E. Rodier, and J. Fages, *J. Supercritical Fluids* 47, 326 (2008).
- Z. Fan, C.-H. Diao, H.-B. Song, Z.-H. Jing, M. Yu, X. Chen, and M. J. Guo, *J. Org. Chem.* 71, 1244 (2006).
- G. M. Escandar, *Analyst* 124, 587 (1999).
- S. Dapprich, I. Komaromi, K. S. Byun, and K. Morokuma, *J. Mol. Struct. (Theochem.)* 1, 461 (1999).
- F. Maseras and K. Morokuma, *J. Comput. Chem.* 16, 1170 (1995).
- M. Severson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, and K. Morokuma, *J. Phys. Chem.* 100, 19357 (1996).
- O.-A. Yahia and D. Khatmi, *J. Mol. Struct. (Theochem.)* 912, 38 (2009).
- F. Madi, D. Khatmi, N. Dhaoui, A. Bouzitouna, M. Abdaoui, and A. Boueckine, *C. R. Chimie.* 12, 1305 (2009).
- H. Aki, T. Niiya, Y. Iswase, Y. Kawasaki, K. Kumai, and T. Kimura, *Thermochim. Acta* 416, 87 (2004).
- D. Rinaldi and J. L. Rivail, *Theor. Chim. Acta* 32, 57 (1973).
- J. L. Rivail and D. Rinaldi, *Chem. Phys.* 18, 233 (1976).
- S. Miertus, E. Scrocco, and J. Tomasi, *Chem. Phys.* 55, 117 (1981).
- 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, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA (2003).

26. MOPAC2009, J. J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, <http://OpenMOPAC.net> (2008).
27. X. S. Li, L. Liu, Q. X. Guo, S. D. Chu, and Y. C. Liu, *Chem. Phys. Lett.* 307, 117 (1999).
28. C. Yan, X. Li, Z. Xiu, and C. Hao, *J. Mol. Graphics Modell.* 26, 420 (2007).
29. Y. Cao, X. Xiao, S. Ji, R. Lu, and Q. Guo, *Spectrochim. Acta Part A* 60, 815 (2004).
30. K. A. Al-Sou'od, *J. Incl. Phenom.* 54, 123 (2006).
31. S. J. Grabowski, *What is the Covalency of Hydrogen Bonding?* 111, 2597 (2011).
32. S. Scheiner, *Theory and Application of Computational Chemistry*, Elsevier (2005), Chap. 29, pp. 831–857.

Received: 2 September 2011. Accepted: 29 September 2011.