

~~11570~~
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur
Université de Guelma

17540,066

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

Recherche Bibliographique
Master 2



Spécialité : Chimie physique et analytique

Présenté par :

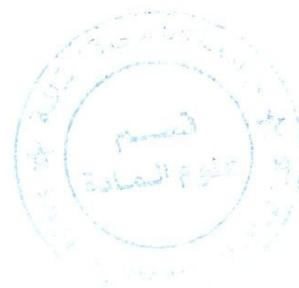
ABADLIA Nadia

**Etude Théorique du complexe d'inclusion
kétoprofène / β -cyclodextrine au moyen de la méthode
PM3 et PM6**

Sous la Direction de :

M^{me} LACHI Nadia

Juin 2012



Remerciement

Par ce modeste travail qui restera toujours notre compensation pour nos longues années d'études, nous remercions :

«DIEU »pour son aide et sa bénédiction.

Notre encadreur « LACHI .N »pour nous avoir guidé à l'élaboration de ce travail avec ces conseils, ses critiques et ses encouragements.

Nous tenons à remercier également l'ensemble des enseignants de département CHIMIE en particulier :Monsieur le chef de département «D^R KHATMI DJAMEL-EDDINE ».

Enfin, nous tenons à adresser nous plus vifs remerciement à tout les personnes qui de prés où de loin nous aide à la réalisation de ce mémoire.

NADIA

Dédicace

Je dédie ce travail

A Mes très chers parents Dont l'aide, le
soutient, les encouragements permanents, m'ont permis
de Poursuivre ma passion.

A mes sœurs et frères

A tous mes amis

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à réaliser
ce modeste travail.

NADIA

NADIA

Table des matières :

Introduction Générale

Chapitre I : modélisation moléculaire et méthodes théoriques

1. Introduction	1
2. Méthodes théoriques	2
2.1. Mécanique quantique	3
2.1.1. Méthodes empirique	5
2.1.2 Méthodes semi empirique	5
2.1.3. Les méthodes ab initio	5
2.1.4. Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	7
2.1.5. Fonctions de base	7
2.2. Mécanique moléculaire(MM) <i>en pur us</i>	8
2.3. Les méthodes hybrides	10
2.3.1. L'approche ONIOM	11
2.4. La dynamique moléculaire	11

Chapitre II : Les complexes d'inclusion.

1. Les molécules cages	12
1.1 Présentation générale des cyclodextrines	12
1.2. Structure et propriétés des cyclodextrines	13
1.2.1. Structure	13
1.2.2. Propriétés physico-chimiques	15
1.2.3. Applications des cyclodextrines	15
2. Les complexes d'inclusion	16
2.1. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines :	17
2.1.1. L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques)	18
2.1.2. Interaction de Van der Waals	20

2.1.3. L'interaction hydrophobique	22
2.1.4. La liaison d'hydrogène	23
2.1.5. Relaxation de la contrainte conformationnelle	25
2.1.6. L'exclusion des molécules d'eau de la cavité des cyclodextrines	25
2.1.7. L'interaction par transfert de charge	26
3. le ketoprofene	27
Chapitre III : partie expérimentale	
1. Application	28
1.1. Energie de complexation	29
1.2. Energie de déformation	29
2-Analyse des résultats	30
Conclusion	34
Abréviations	35
Liste des figures	36
Bibliographie	37

Introduction :

Ces derniers temps de nombreux groupes de recherche de diverses disciplines (synthèse organique, biochimie chimie supramoléculaire etc...) ont marqué des progrès significatifs dans l'étude des grands systèmes moléculaires.

Dans ce contexte, la chimie supramoléculaire a été considérée comme l'une des plus importantes et les plus prometteuses de la science moderne. La formation et la stabilisation des structures supramoléculaires est basée principalement sur des interactions intermoléculaires telles que les forces électrostatiques, liaisons hydrogènes et les interactions de Van Der Waals.

De nombreuses études expérimentales et théoriques ont été réalisées ces dernières années pour mieux prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires des systèmes supramoléculaires. Une combinaison entre les approches, expérimentale et théorique, s'est avérée très efficace dans la résolution des problèmes liés à la formation des complexes d'inclusion [1].

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

Au début des années 70 la plupart des études théoriques développées sur ces complexes d'inclusion ont été réalisées à l'aide de la mécanique moléculaire (MM) et la dynamique moléculaire (DM) [2-3] basées sur les notions de champs de force empirique issu de la mécanique classique.

Or ces méthodes ne peuvent pas expliquer l'effet électronique mis en jeu d'une manière explicite (chimie des boules et ressort), à cet effet il est indispensable d'appliquer un niveau de théorie plus performant pour avoir une connaissance approfondie sur le détail de la structure électronique du système moléculaire.

L'accès à cet objectif est évidemment réalisable en utilisant la théorie de la mécanique quantique, avec les méthodes *ab initio* et la DFT, incluant les effets de la corrélation électronique. Mais le coût computationnel sera considérable à cause du nombre élevé des atomes dans les complexes d'inclusions.

Dans le but d'investir ce domaine de la chimie théorique, nous nous sommes proposé d'étudier le phénomène d'inclusion du kétoprofène dans la cavité de la β -Cyclodextrine en utilisant les méthodes semi-empirique PM3 et PM6.

Notre objectif principal est de proposer une géométrie à ce complexe d'inclusion à l'aide de ces méthodes et de déterminer les différentes interactions intermoléculaires existantes entre la molécule hôte et la molécule invitée. Pour cela nous sommes emmené à réaliser un « docking » du kétoprofène à l'intérieure de la β -cyclodextrine .

L'inclusion a été réalisée d'une manière manuelle. Les géométries ont été optimisées par MOPAC.

Un bref aperçu bibliographique sur les différentes méthodes de calculs théoriques généralement utilisées dans la modélisation moléculaire, est exposé dans le premier chapitre.

Le deuxième chapitre présente une description des molécules utilisées : kétoprofène, cyclodextrine et les complexes d'inclusion.

Le troisième chapitre présente une analyse des résultats computationnels obtenus dans cette étude.

Chapitre I :

Modélisation Moléculaire et Méthodes de chimie théorique

1. Introduction

Le Développement important des moyens informatiques (mémoire plus importante, performance des processeurs, infographie, ...) au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi une nouvelle discipline est apparue permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire : *la Modélisation Moléculaire*.

Elle est devenue maintenant un ingrédient presque obligatoire à tout développement en chimie, en chimie médicinale et en biologie structurale. En chimie par exemple, cette approche permet de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi les résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées.

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi-empirique, ...) afin de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer ces propriétés physico-chimiques.

Les principaux objectifs de la modélisation moléculaire sont :

- Visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales.
- Obtention d'informations sur les mouvements des molécules et sur leurs énergies.
- Détermination des géométries moléculaires.
- Reproduction et prédiction qualitative des propriétés des molécules et des macromolécules.
- Corrélation entre les propriétés et les structures.

Pour atteindre ces objectifs, différentes techniques de visualisation, manipulation, modification, construction, analyse ou calcul des structures moléculaires sont utilisées. Ainsi la construction complète d'une structure moléculaire peut se faire à partir des éléments (atomes, groupements fonctionnels, molécules simples ou complexes...) fournis par:

- Des banques de données : PDB (Brookhaven Protein Data) et CSD (Cambridge Structural Data).
- Des données expérimentales : issues des spectroscopies IR, RMN, UV ...etc.

ces résultats et l'appréciation de leur fiabilité est du ressort du scientifique qui emploie cet outil.

2.1. Mécanique quantique (MQ)

Dans la MQ, la molécule est considérée comme un ensemble de noyaux atomiques, chacun d'eux étant entouré de ses électrons, qui sont entièrement décrits par l'équation Schrödinger (Schrödinger, 1926). L'équation (1) décrit la forme de l'équation de Schrödinger en fonction du temps pour le système à une seule particule

$$\left(-\frac{\hbar}{2m}\nabla^2 + v\right)\psi(r,t) = i\hbar\partial\psi(r,t)/\partial t \quad (1)$$

Où :

E est l'énergie totale de la particule de la masse m en mouvement à travers l'espace sous l'influence du champ externe v .

\hbar est la constante de Planck réduite.

Le vecteur de position r est défini dans les coordonnées cartésiennes par $r = xi + yj + zk$.

On peut utiliser la fonction d'onde ψ décrivant l'état du système pour évaluer d'autres propriétés.

∇^2 est l'opérateur laplacien, qui est décrit, (dans l'espace cartésien) par l'équation (2).

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (2)$$

La côté gauche de l'équation Schrödinger (eq. 1) est habituellement abrégé en $H\psi$, où :

H est l'opérateur hamiltonien de l'énergie E , prenant généralement en considération cinq contributions de l'énergie totale :

1. l'énergie cinétique des électrons,
2. l'énergie cinétique des noyaux,
3. l'attraction des électrons aux noyaux,
4. l'attraction entre les électrons,
5. la répulsion entre les noyaux.

A condition que l'opérateur hamiltonien H ne soit pas une fonction de temps, il est possible de séparer les coordonnées et le temps, et on peut réduire l'équation de Schrödinger en une forme plus simple :

$$H(r)\Psi(r) = E\Psi(r) \quad (3)$$

Ainsi, on peut déterminer l'énergie du système spécifique dans les conditions spécifiques (coordonnées, fonction d'onde) par l'intégration de l'équation de Schrödinger :

$$E = \frac{\int \psi^* H \psi dr}{\int \psi^* \psi r} \quad (4)$$

ψ peut être une fonction complexe, donc la notation complexe conjuguée est utilisée dans l'expression 4. Le carré de la fonction d'onde ($\psi^* \psi$) au point r est la probabilité de présence d'une particule en ce point. La probabilité d'existence de la particule dans l'espace entier doit être égale à 1, donc le dénominateur dans l'équation (4) doit être également, et la fonction d'onde est normalisée.

On peut résoudre l'équation de Schrödinger analytiquement seulement pour des problèmes très simples, tels que la particule unique dans une boîte, l'oscillateur harmonique ou l'atome d'hydrogène isolé. Afin d'effectuer ces résolutions numériques complexes et d'obtenir des résultats dans un temps raisonnable, il est nécessaire d'introduire plusieurs approximations.

L'**approximation de Born-Oppenheimer** (Born and Oppenheimer, 1927) est la première et la plus fondamentale et est utilisée dans toutes les méthodes de MQ. Selon cette approximation, le mouvement des électrons est séparé de celui des noyaux en prenant en compte le fait que les électrons sont beaucoup plus légers, et donc peuvent réagir à chaque changement de positions des noyaux presque immédiatement. On considère les noyaux comme fixes, donc leur fonction d'onde électronique dépend seulement de leurs positions (et non de leurs mouvements).

D'autres approximations généralement utilisées concernent la forme de la fonction d'onde, comme l'**approximation MO-LCAO** (Mulliken, 1955) qui représente l'**orbitale moléculaire** comme une **combinaison linéaire d'orbitales atomiques**. En fonction des

autres approximations utilisées, les méthodes de MQ sont divisées en quatre groupes principaux:

2.1.1. Les méthodes empiriques

Les méthodes empiriques, comme, par exemple, le **Hückel Molecular Orbital** (HMO) or **Extended Hückel Theory** (EHT) réduisent considérablement les temps de calcul en le réduisant aux parties "nécessaires" ou "intéressantes" [5]. Ces méthodes utilisent des approximations très grossières qui produisent des grandes erreurs de calcul, et donc ne sont employées que très rarement.

2.1.2. Les méthodes semi-empiriques

Toutes les méthodes semi-empiriques, telles que **CNDO**, **INDO**, **MINDO**, **NNDO**, **MNDO** ou le bien-connu et encore utilisé **Austin Model 1 (AM1)** [6] et **Parametrization Method 3 (PM3)** [7] négligent généralement le calcul de certaines intégrales et les remplacent par des paramètres expérimentaux. Ces paramètres peuvent être obtenus, par exemple, à partir des caractéristiques spectrales des atomes, de calcul *ab initio* de haut niveau ou d'autres méthodes expérimentales.

Une approximation supplémentaire des méthodes semi-empiriques est de considérer uniquement les électrons de valence dans le calcul, le reste des électrons étant inclus dans le "coeur" (avec le noyau), qui n'est pas pris en compte dans le calcul. De cette manière, tout en appartenant toujours aux méthodes QM, ces approches réduisent considérablement la puissance de calcul requis par rapport aux méthodes *ab initio* classiques et elles peuvent être utilisées pour des réactions chimiques.

2.1.3. Les méthodes *ab initio*

Les méthodes *ab initio* résolvent l'équation de Schrödinger en utilisant un nombre minimal d'approximations, telles que celles de Born-Oppenheimer et de MO-LCAO. Elles ne comportent aucuns paramètres expérimentaux ou empiriques. Le problème principal des méthodes *ab initio* est la résolution des interactions électrostatiques entre les électrons.

La méthode **Hartree-Fock (HF)** (Fock, 1930) était la première théorie introduite pour donner une réponse à ce problème. L'ensemble des électrons est défini de manière à ce que chaque électron se déplace dans le champ électrostatique moyen des autres électrons.

Le système entier est donc décrit par une série d'équations **HF**, qui sont résolues par un processus itératif en utilisant la méthode du **self-consistent field (SCF)**. Dans la SCF procédure, les fonctions ψ de toutes les **OM** (orbitales moléculaires) sont initialement estimées et sont utilisées pour construire les opérateurs hamiltoniens de chaque électron. Ces opérateurs hamiltoniens sont nécessaires pour la génération d'une nouvelle série de ψ , qui sera plus précise. Ce cycle est répété jusqu'à ce que la convergence soit atteinte. La qualité des résultats de méthodes HF dépend de la qualité de l'expansion de la fonction d'onde dans l'ensemble des bases.

L'énergie calculée par la **HF** convergera vers la meilleure énergie accessible (HF limite) avec l'ensemble des bases complet. Malheureusement, la HF limite n'est pas encore l'énergie réelle (i.e. expérimentale) à cause de quelques approximations supplémentaires dans la théorie HF. Cette théorie, par exemple, ne prend pas en compte les possibles effets relativistes, par exemple que la masse des électrons n'est pas forcément constante et qu'elle peut changer en fonction de leur vitesse.

Une autre approximation, selon laquelle l'électron est en mouvement dans le potentiel moyen des autres électrons, et donc que sa position n'est pas affectée par la position des électrons voisins, ne permet pas représenter les effets de corrélation électronique. Cette **énergie de corrélation** est définie comme la différence entre l'énergie exacte et l'énergie limite de HF.

De nombreuses **méthodes de corrélation électronique**, appelées aussi **méthodes post-Hatree-Fock**, ont été développées pour inclure l'énergie de corrélation dans le calcul [8]. Les méthodes les plus populaires et les plus fréquemment utilisées sont, par exemple :

1. la méthode de **perturbation Møller-Plesset** (Møller and Plesset, 1934) dans les versions **MP2**, **MP4** et **MP6**,
2. les méthodes de **configuration-interaction (CI)** utilisée dans les niveaux **CIS**, **CID**, **CISD** ou **QCISD**,
3. les méthodes de **coupled clusters (CC)** utilisées le plus fréquemment dans les variantes **CCSD** ou **CCSD(T)**.

2.1.4. Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) dans leur utilisation comme alternatives aux méthodes *ab initio* sont fondées sur un autre niveau de théorie – les théorèmes de Hohenberg-Kohn

Dans ces méthodes, la fonction d'onde ψ de l'état fondamental non-dégénéré d'un système multi-électrons est substituée par la fonctionnelle apparente de la densité électronique ρ . Le gros avantage de la DFT par rapport aux méthodes *ab initio* est qu'on n'a pas besoin de calculer la fonction d'onde entière du système à N particules, mais que seule la densité électronique totale est calculée pour obtenir toutes les propriétés de l'état fondamental (Springborg, 1997). La charge de calcul est beaucoup plus faible, car la densité électronique ρ , fonction de trois variables, est un objet plus simple que la fonction d'onde ψ à N variables. Une autre simplification du calcul découle du fait que la DFT n'exige qu'une minimisation du potentiel d'énergie $E[\rho]$ au lieu de la solution exacte de l'équation Schrödinger comme c'est le cas dans les méthodes *ab initio*.

La première méthode DFT utilisable était la **théorie de la fonctionnelle de la densité de Kohn-Sham (KS-DFT)** qui incluait la corrélation électronique et les effets d'échange. Généralement, les méthodes DFT nécessitent la construction de la fonctionnelle d'énergie. Les fonctionnelles utilisées le plus fréquemment sont la fonctionnelle d'énergie échange **Becke-88 (B88)** (Becke, 1988), les fonctionnelles de corrélation d'énergie de **Vosko-Wilk-Nussair** et de **Lee-Yang-Parr**, la combinaison de B88 avec LYP appelée **BLYP**, ou bien la fonctionnelle hybride **B3LYP** qui est à présent très fréquemment, utilisée.

2.1.5. Fonctions de base

Les méthodes HF et DFT comportent un calcul d'intégrales de fonctions d'orbitales atomiques. Le nombre et la configuration de ces fonctions d'orbitales atomiques est l'**ensemble des fonctions de base**. Les orbitales atomiques ont généralement la forme d'**orbitales de type Slater (STO)**, mais en raison de la complexité de leur calcul, elles sont souvent réduites à des **orbitales de type Gaussian (GTO)**. Le plus petit ensemble de fonctions de base est appelé STO-3G. Il utilise seulement une STO avec des orbitales s pour les atomes d'hydrogène et des orbitales s et p pour les autres atomes.

La STO est alors développée en trois GTOs [9]. On peut améliorer la qualité des résultats en utilisant deux ou trois STOs pour les orbitales atomiques au lieu d'une (ensemble

de fonctions de base double ou triple). Une alternative à cette approche est l'utilisation d'ensembles de base **split-valence** 3-21G, 4-31G, 6-31G, ou 6-311G.

Ces bases développent deux (ou trois) STOs pour les électrons de valence, et une STO pour les électrons des couches internes, en utilisant le nombre approprié de GTOs. Par exemple dans l'ensemble 6-31G, l'orbitale des couches internes est développée dans une série de six GTOs, tandis que les orbitales de valence sont développées dans une série de trois GTOs pour la première orbitale et une GTO pour la deuxième orbitale.

Une autre amélioration consiste en l'addition de **fonctions de polarisation** (indiquées par *): on peut rajouter les orbitales d pour les atomes non-hydrogène (6-31G*) ainsi que les orbitales p pour les atomes hydrogènes (6-31G**). Pour les anions ou les composés riches en électrons, il est recommandé d'ajouter les **fonctions de diffusion** (indiquées par +) à l'ensemble des fonctions de base. Ainsi, l'ensemble le plus fréquemment utilisé est le 6-31+G, qui rajoute les fonctions de diffusion s et p aux atomes non-hydrogènes et le 6-31++G, qui rajoute les fonctions p aux atomes hydrogène. Il est également possible de combiner les fonctions de polarisation et les fonctions de diffusion.

2.2. Mécanique moléculaire(MM)

Les méthodes de mécanique moléculaire (MM) utilisent les lois de la physique classique pour la prédiction des structures et de leurs propriétés, comme l'énergie. Au même titre que les méthodes de MQ, les méthodes de MM utilisent une alternative à l'approximation de Born-Oppenheimer, mais les électrons ne sont pas explicitement inclus dans le calcul. Cette simplification assume que les électrons dans la molécule sont répartis dans leur distribution optimale, et seules les positions des noyaux sont prises en considération pour la résolution du problème chimique particulier.

La molécule est alors mécaniquement simplifiée à un ensemble de masses auxquelles des charges ont été attribuées. Ces masses interagissent entre eux par des forces classiques, décrites par des fonctions d'énergie potentielle. Les effets électroniques sont omis ou simplifiés, et inclus dans le **champ de forces** pour certains atomes spécifiques.

Un champ de forces utilise généralement un ensemble d'équations pour définir comment l'énergie potentielle du système varie en fonction de la position des atomes. Le champ définit aussi les propriétés "chimiques" pour chaque atome (en prenant en compte son

environnement chimique), telles que la charge partielle, l'hybridation ou le rayon de Van der Waals. Enfin, le champ de force définit les paramètres spécifiques, telles que les longueurs, les angles et les torsions de liaison, et les barrières de rotation des angles définies par les constantes de force. Ces valeurs sont généralement importées à partir de données expérimentales ou de calculs *ab initio* de haut niveau.

Le théorème fondamental de la MM est que 'énergie potentielle totale (E_{tot}) peut être considérée comme la somme de plusieurs contributions:

$$E_{tot} = E_{stretch} + E_{bend} + E_{tors} + E_{vdw} + E_{elstat} + E_{cross} \quad (5)$$

$E_{stretch}$ est la fonction d'énergie pour l'étirement d'une liaison entre deux atomes, généralement définie par une fonction d'oscillateur harmonique,

E_{bend} est la fonction d'ouverture d'un angle (généralement harmonique),

E_{tors} représente la fonction pour les variations de torsion, i.e. les rotations autour des liaisons.

E_{vdw} , E_{elstat} et E_{cross} représentent les fonctions pour les interactions de Van der Waals, électrostatiques et les termes croisés.

Les interactions de Van der Waals sont décrites, par exemple, par le **potentiel de Lennard-Jones** (Lennard-Jones, 1931),

Les interaction électrostatiques par une simple **loi de Coulomb**, et les interactions croisées représentent les interactions spécifiques, comme l'étirement-flexion ou torsion-tension.

De nombreux champs de force sont couramment utilisés tels que AMBER, CHARMM, GRAMOS, MM1 à MM4, OPLS ou TRIPOS. Une revue générale des champs de forces disponibles est donnée dans le livre de Young [9].

Du point de vue du temps de calcul, l'ensemble des approximations utilisées rendent les calculs de MM beaucoup moins exigeants que les calculs de MQ. On peut donc appliquer ces méthodes à un plus grand nombre de systèmes, y compris les biomolécules (protéines,

acides nucléiques). A l'heure actuelle, les calculs sont souvent effectués en prenant en compte le solvant, ce qui représente mieux les conditions naturelles du système.

Malheureusement, les méthodes de MM comportent aussi quelques limitations:

1. le nombre de systèmes paramétrés, pour lesquelles la méthode MM donne les résultats validés,
2. l'omission des électrons pendant le calcul, ce qui signifie que la MM en principe n'est pas capable à résoudre les problèmes où dominant les effets électroniques (réactions chimiques, transferts d'électrons ou de protons etc.).

2.3. Les méthodes hybrides

Les deux méthodologies MQ et MM ont leurs points forts et leurs points faibles. Les méthodes hybrides essaient de tirer avantage des deux méthodes: le pouvoir de la MQ à modéliser des réactions chimiques ou d'autres processus de transfert d'électrons, et l'applicabilité de la MM aux grands systèmes moléculaires, comprenant même des molécules de solvant. Le système modélisé (par exemple une enzyme) est alors divisé en deux parties: la partie MQ, où la réaction chimique se déroule, et la partie MM, contenant le reste de la protéine et le solvant environnant. Ces méthodes sont appelées **MQ/MM** [10].

La propriété fondamentale, calculée par toutes les approches computationnelles, est l'énergie potentielle. Dans le cas des méthodes MQ/MM, cette énergie est calculée selon le principe de base donné dans l'équation 6.

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{MQ}} + E_{\text{MM}} + E_{\text{inter(MQ/MM)}} \quad (6)$$

L'énergie totale est calculée comme la somme des énergies calculées séparément par la MM (E_{MM}) et la MQ (E_{MQ}) et l'énergie de l'interface entre ces deux régions ($E_{\text{inter(MQ/MM)}}$).

La région MQ peut être évaluée par n'importe quelle méthode semi-empirique (dans la majorité de cas par AM1), *ab initio* ou DFT. La partie MM est calculée par n'importe quel champ de force. L'interface MQ/MM est calculée soit par l'approche des atomes liés ou par l'approche des orbitales hybrides *sp*².

A l'heure actuelle, plusieurs algorithmes MQ/MM sont disponibles. Ils sont implémentés dans des logiciels commerciaux, tel que **ONIOM** dans le logiciel Gaussian03, ou bien dans des logiciels développés localement dans les universités, qui combinent

différents algorithmes MQ et MM. Ces logiciels MQ/MM sont généralement développés pour les problèmes spécifiques de leurs utilisateurs.

2.3.1. L'approche ONIOM

La méthode ONIOM est une façon de mimer un niveau de calcul élevé sur un grand système. Développée principalement par Morokuma, cette méthode consiste à découper le système macromoléculaire en n couches différentes (analogie à la peau d'oignon).

L'idée dominante est de traiter la partie active appelée système « modèle » avec le niveau de théorie le plus élevé, le reste du système étant traité avec un niveau inférieur, tout ceci dans le but de réduire les temps de calcul.

2.4. La dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire (DM) est la méthode la plus fréquemment utilisée pour la simulation de systèmes réels. La DM est capable de simuler un comportement structural en fonction du temps et dans les conditions spécifiées (pression, volume, température).

En dynamique moléculaire, les différentes configurations du système étudié peuvent être générées par intégration des équations de la mécanique classique de Newton. Le résultat de cette intégration donne la trajectoire (positions) et les vitesses des atomes au cours du temps.

Chaque atome i , de vecteur position X_i et de masse m_i subira une accélération a_i telle que selon la loi de Newton:

$$F_i = m_i \cdot a_i = m_i \cdot \frac{d^2 r_i}{dt^2} \dots \dots \dots (7)$$

Où r sont les coordonnées cartésiennes de l'atome i .

Les simulations de DM sont très importantes pour la recherche du comportement structural des biomolécules en fonction du temps. En utilisant la DM, on peut étudier la flexibilité ou la rigidité des biomolécules, mesurer les interactions intermoléculaires entre la protéine et les ligands ou d'autres biomolécules, calculer l'énergie libre ou bien étudier l'effet du solvant sur la structure des biomolécules.

Malheureusement, la DM classique utilisant des champs de force empiriques est limitée de la même manière que la MM et donc n'est pas applicable, par exemple, à l'étude des réactions enzymatiques.

Chapitre II :

les complexes d'inclusion

1. Les molécules cages

Bien qu'il existe une variété importante de molécules présentant les propriétés « pièges moléculaires » telles que les molécules minérales (zéolithes, kaolinites, ...) et organiques (éthers-couronnes, cyclophanes, ...) les cyclodextrines ont connu ces dernières années des applications importantes dans les domaines agro-alimentaires, cosmétiques, chimiques et pharmaceutiques.

Leur récente production à coûts modérés ainsi que leur caractère biodégradable confèrent à ces molécules cages de grandes potentialités économiques.

Les propriétés d'auto-association des cyclodextrines ont été mises à profit pour solubiliser, stabiliser et augmenter la biodisponibilité de plusieurs molécules à visée thérapeutiques

1.1. Présentation générale des cyclodextrines

Les cyclodextrines ont été isolées pour la première fois par Villiers² en 1891, grâce à l'expérience de la dégradation de l'amidon par une souche de micro-organismes (l'amylase de *Bacillus macerans* : cyclodextrinase). Villiers met en évidence deux produits (probablement l' α - et la β -cyclodextrine) ayant des propriétés physico-chimiques proches de celles de la cellulose. Les cyclodextrines ont été caractérisées en 1903 par Schardinger³ en tant que oligosaccharides cycliques ; c'est pour cette raison qu'elles sont nommées dextrines de Schardinger dans les premières publications traitant des cyclodextrines.

En 1938 Freudenberg et al. ont mis en évidence que les cyclodextrines sont construites à partir d'unités de D-glucoses liées entre elles par des liaisons α (1 \rightarrow 4) glucosidiques. Freudenberg et al. ont découvert que les cyclodextrines étaient capables de former des complexes d'inclusion, et déterminent entièrement la structure de la γ -cyclodextrine.

Dans les années 1950, le groupe de French [11] et de celui de Cramer [12] ont intensément travaillé sur la synthèse et la purification de complexes de cyclodextrines. Le premier brevet concernant l'application des cyclodextrines pour la mise en forme d'un composé à activité biologique sera déposé par Freudenberg [13] en 1953. A partir de ce moment, l'étude des cyclodextrines prend un essor considérable : fabrications industrielles, synthèse de cyclodextrines modifiées, synthèse de complexes d'inclusion, etc.

1.2. Structure et propriétés des cyclodextrines

1.2.1. Structure

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques non-réducteurs de l' α -D-glucopyranose obtenues industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase).

Les cyclodextrines les plus courantes sont l' α -, la β - et la γ -cyclodextrine contenant respectivement 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques (Fig. 1) liées en α -1,4. Il existe aussi des cyclodextrines plus grandes (appelées géantes) qui peuvent contenir jusqu'à 14 unités glucopyranosiques.

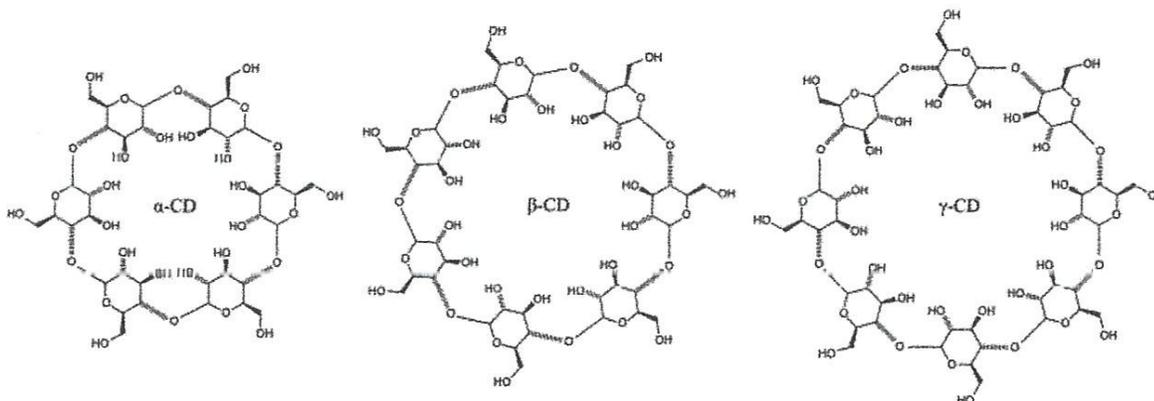


Figure 1: Présentation schématique des α , β et γ -Cyclodextrines.

Les cyclodextrines possèdent une cavité d'environ 5 à 8 Å de diamètre qui leur permet d'inclure de nombreux composés organiques pour former des complexes d'inclusion à l'état solide ou en solution. De nombreuses nomenclatures différentes sont utilisées pour désigner les cyclodextrines. Ainsi, la β -cyclodextrine (fig.2) est appelée β -dextrine de Schardinger, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucone, cycloheptaamylose, β -CD, β -CyD ou bien encore C7A.

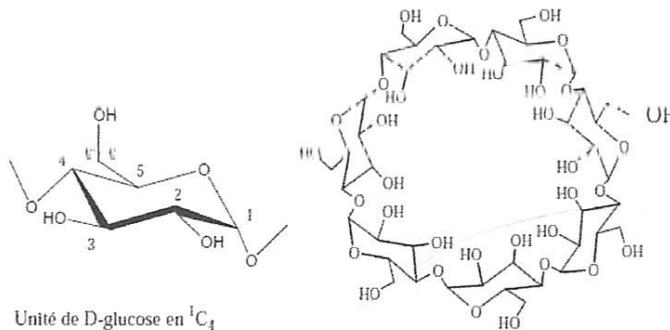


Figure 2: Structure chimique de la β -cyclodextrine

Les structures tridimensionnelles des CDS (fig.3) ont pu être obtenues à partir de l'étude de leurs monocristaux par diffraction des rayons X (et même, de quelques monocristaux de complexes CD-invité) ce qui a permis de mettre en évidence la structure tronconique des CD ainsi que de déterminer les dimensions des cavités de chacune d'elles.

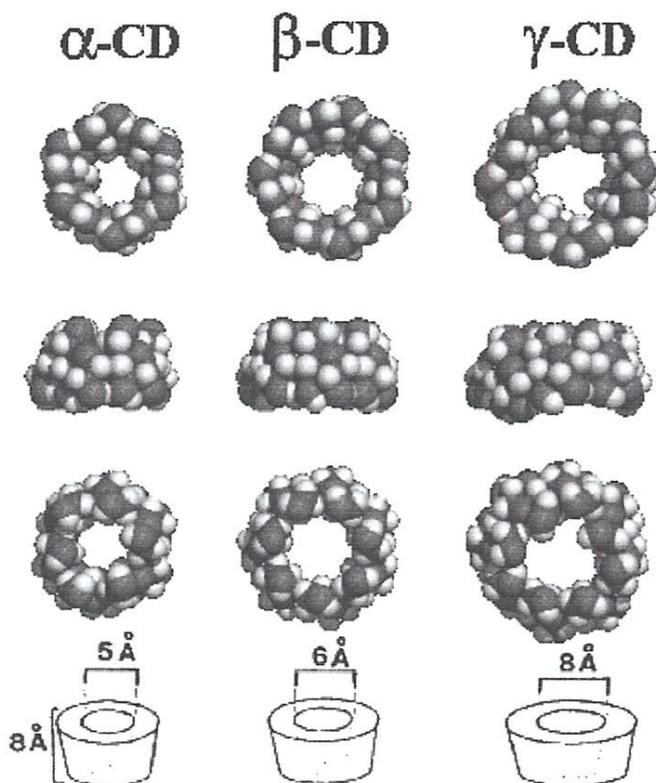


Figure 3. Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles (α , β , et γ -CD de gauche à droite), avec de haut en bas: une vue de la face des hydroxyles secondaires (« grand côté »), une vue latérale et, une vue de la face des hydroxyles primaires (« petit côté »). En bas, les dimensions respectives des CD obtenues d'après les données cristallographiques.

Ces études ont permis de montrer que l'extérieur des CD est tapissé par les fonctions hydroxyles des unités glucose, tandis que les atomes de carbone et d'hydrogène tapissent l'intérieur de la cavité. La structure des cyclodextrines, alliée à l'orientation particulière adoptée par les diverses fonctions hydroxyles des unités glucopyranose, donnent aux CD leur caractère amphiphile caractéristique, du à un extérieur relativement hydrophile (surface de contact avec le solvant) et à un coeur relativement hydrophobe (surface de contact avec la molécule invitée). Les cyclodextrines présentent donc une forme torique, le côté le plus étroit étant appelé face primaire (les hydroxyles primaires y étant situés) et le côté le plus large, face secondaire (les deux groupes hydroxyles secondaires de chaque unité y étant localisés).

De plus, on entrevoit sur la figure, que les hydroxyles primaires et secondaires forment un réseau dense de liaisons hydrogène, contribuant ainsi à la rigidité du macrocycle, et stabilisant la forme tronc-conique des molécules. Cette structure spatiale des CD est aussi responsable de certaines de leurs caractéristiques physico-chimiques. La cavité interne du tore est relativement apolaire car tapissée de deux couronnes de groupes CH (protons **H3** près de la face secondaire et protons **H5** près de la face primaire), séparées par les oxygènes glucosidiques. On peut distinguer sur la figure ci-dessus que tous les protons **H3** et **H5** des différentes unités glucose pointent vers l'intérieur de la cavité des CD.

1.2.2. Propriétés physico-chimiques

Les principales caractéristiques structurales et physico-chimiques de l' α -, la β - et la γ -CD sont regroupées dans le tableau ci-dessous [14] :

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

Propriété	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Formule brute	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀
Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau (g/100mL)	14,5	1,85	23,2
$[\alpha]_D^{25\text{ °C}}$ (H ₂ O, c 1)	+ 150° ± 0,5	+ 162,5° ± 0,5	+ 177,4° ± 0,5
Diamètre de la cavité (Å)	4,3 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Hauteur du tore (Å)	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1
Volume approximatif de la cavité (Å ³)	174	262	427
Nombre de molécules d'eau retenues dans la cavité	6 - 8	12	13
pKa, 25°C	12.332	12.202	12.081

1.2.3. Applications des cyclodextrines

Grâce à leur toxicité nulle, le champ d'utilisation des cyclodextrines est très large. De nombreuses applications, qui utilisent en général la capacité complexante des CD avec un grand nombre de molécules invitées organiques, sont décrites dans la littérature. Parmi celles-ci on note:

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

2. Les complexes d'inclusion

Un complexe d'inclusion est une espèce chimique constituée par l'association de deux ou plusieurs molécules. La molécule hôte est capable d'inclure la molécule invitée dans sa cavité, ce qui résulte en une encapsulation stable sans formation de liaison covalente.

La propriété complexante des cyclodextrines avec des molécules de dimensions inférieures à celles de leurs cavités, est attribuée au caractère amphiphile que présentent ces dernières. Le terme « complexe d'inclusion » a été présenté en 1950 [15].

En solution aqueuse, la cavité apolaire de la CD est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorables (interactions polaire / apolaire). Ces molécules d'eau pourront donc être facilement substituées par une "molécule invitée" appropriée, moins polaire que l'eau (fig 4).

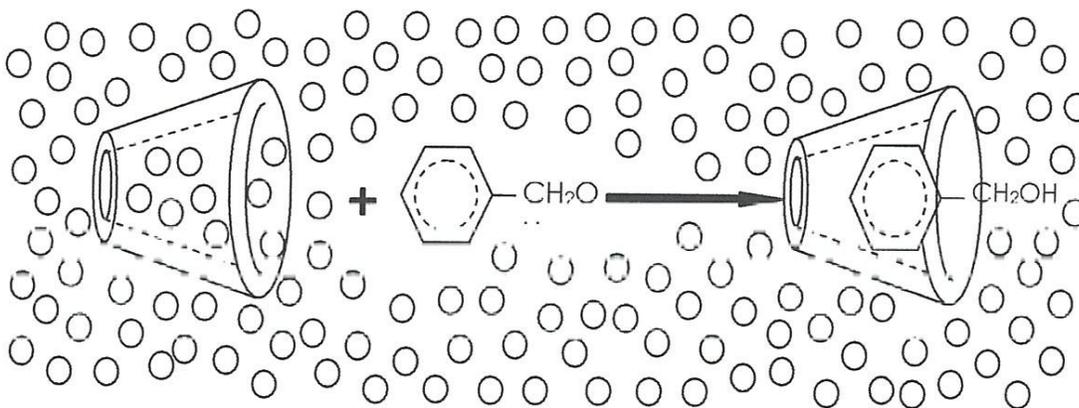


Figure 4: Mécanisme de l'inclusion

Généralement, la formation du complexe suppose une bonne convenance entre la taille de la molécule invitée et celle de la cyclodextrine (la molécule hôte).

Ils existent dans la littérature de nombreux exemples de complexes d'inclusion avec divers arrangement structuraux. Souvent les complexes d'inclusion ont une stœchiométrie hôte/invitée 1:1, mais suivant la taille du substrat, deux cyclodextrines sont parfois nécessaires pour l'encapsuler complètement (Fig. 5). Cependant on distingue les complexes d'inclusion (1-6) (hôte/ invité) et les complexes d'association [16-17].

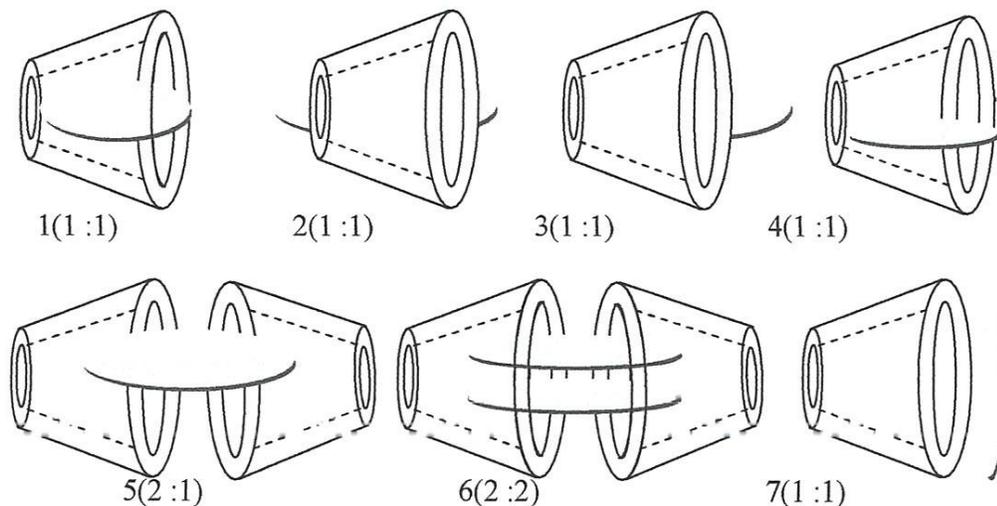


Figure 5 : Représentation schématique de quelques types de stœchiométries.

Le phénomène d'inclusion ne nécessite pas l'intervention des catalyseurs biologiques (enzymes), il est dû essentiellement aux propriétés chimiques, électriques et géométriques des molécules concernées par la complexation.

Elle est effectuée grâce à plusieurs types de liaisons chimiques faibles, dont les forces électrostatiques, les interactions de van der Waals, la liaison hydrogène et les interactions hydrophobes que nous proposons de les décrire dans ce chapitre.

2.1. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines

Comprendre les interactions non covalentes est d'une grande importance en chimie supramoléculaire et biochimie. A la différence des systèmes naturels, les systèmes « hôte-invité » synthétiques peuvent être décrits et analysés, expérimentalement et théoriquement, d'une manière précise. Les cyclodextrines sont parmi les molécules hôtes les plus utilisées en chimie supramoléculaire.

Comme elles ont une cavité hydrophobique aux dimensions appropriées, elles peuvent former avec un certain nombre de molécules invitées des complexes, nommés « complexes d'inclusions ». Cette propriété a été largement utilisée en science pharmaceutique, catalyse, la séparation technologique et d'autres applications intéressantes. En plus, les complexes

d'inclusions sont considérés comme le modèle idéal d'imitation des interactions « enzyme-substrat ».

Il est important de noter que la quantification des forces agissantes produites dans la reconnaissance moléculaire des CD's est fondamentalement importante pas uniquement en chimie des CD mais aussi dans toute la chimie supramoléculaire. Cela s'est traduit par la réalisation de beaucoup de travaux sur le sujet. Malheureusement et malgré le nombre considérable d'études, les forces agissantes produites durant la complexation n'ont pas encore été bien identifiées et souvent les résultats publiés sont controversés. Les principales forces agissantes :

2.1.1. L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques)

L'énergie électrostatique correspond à l'interaction mutuelle entre des distributions de charge de deux molécules. Elle inclue toutes les forces électrostatiques produites par les charges permanentes, les dipôles et les grands multi pôles présents dans le système. Les interactions électrostatiques peuvent être divisées en trois types:

- interaction ion-ion
- interaction ion-dipôle
- interaction dipôle-dipôle.

Les CD's sont des molécules neutres, alors que l'interaction **ion-ion** ne peut pas avoir lieu dans le phénomène de complexation, sauf dans le cas où la CD soit substituée d'une manière appropriées. En revanche, l'interaction **ion-dipôle** est souvent présente pour la raison apparente liée à la polarité de la CD. Malheureusement l'existence de cette interaction est très difficile à montrer.

Ainsi et à titre d'exemple, l'interaction ion-dipôle devrait augmentée quand la charge de l'ion augmente, ce qui permet de prédire que les di anions tels que SO_4^{2-} et NO_3^{2-} sont liés plus fermement à la CD que les anions ClO_4^- et NO_3^- . Cependant, les complexes avec ClO_4^- et NO_3^- sont observés expérimentalement au contraire des complexes avec SO_4^{2-} et NO_3^{2-} qui n'ont pas été détectés.

En effet, une forte interaction ion-dipôle en solution aqueuse n'est pas nécessairement favorable lors d'une complexation parce que dans ces conditions, l'interaction entre les substrats et l'eau est aussi forte. Néanmoins, des complexes issus de la complexation des CD's avec des ions moléculaires de quelques espèces, ont été observés en phase gazeuse, à l'aide de la spectroscopie de masse. Apparemment, dans ces systèmes l'interaction ion-dipôle joue le rôle primordial.

L'influence du moment dipolaire des CD's

Un calcul semi-empirique CNDO/2 réalisé par Chujo et al [18, 19], a fourni des valeurs élevées des moments dipolaires des CD's allant de 10 à 20 D.

Quelques années plus tard, en réitérant les calculs, plusieurs autres auteurs ont trouvé que les moments dipolaires des CD's sont très susceptibles à l'environnement chimique, et même, de petites valeurs ont été obtenus.

Habituellement, le calcul des moments dipolaires, avec les méthodes ab initio, des cyclodextrines optimisées donnent de faibles valeurs allant de 2 à 4 D.

Notant que le moment dipolaire des CD's passe du côté le plus large (face secondaire) vers le côté le plus étroit (face primaire) du cône. Ce moment dipolaire devrait jouer un grand rôle dans le phénomène d'inclusion.

La contribution de cette propriété a été élucidée dans divers travaux, nous citons à titre d'exemple, l'étude réalisée par Hamai et al, dont laquelle l'augmentation d'acidité de quelques dérivés phénoliques tels que le 4-nitrophénol, 4-cyanophénol et le 4-bromophénol, après complexation avec l' α -CD, a été attribuée aux moments dipolaires des phénols qui sont toujours dirigés du groupement hydroxyle vers le substituant para.

Dans un autre travail développé par Chujo, la complexation d' α -CD avec plusieurs benzènes di substitués comme l'acide benzoïque, l'acide para hydroxy benzoïque et le para nitro phénol, traités avec la méthode CNDO/2, a montré que la disposition des moments dipolaires dans les complexes, des molécules hôtes et invitées est anti parallèle.

L'amplitude du moment dipolaire de la molécule invitée augmente au fur et à mesure que celle de la molécule hôte (CD), mais dans la direction opposée. Ainsi, les auteurs ont pu montrer que l'interaction « dipôle-dipôle » joue, à la fois, un rôle essentiel dans la stabilisation du complexe, et dans la détermination de l'orientation.

Sur la base des analyses par corrélation, Daviers et al ont pu montrer l'importance de l'interaction dipole-dipole. Dans leurs études, les valeurs de la constante de Hammett σ ont été choisies pour déterminer les effets électroniques des substituants des composés du benzène substitués en positions 1 et 4. Ils ont trouvé que dans la forme neutre du benzène di-substitué en 1, 4, le groupement avec une grande valeur σ , se positionne sur le petit diamètre de la CD du fait d'une interaction favorable dipôle-dipôle.

Ce résultat a été obtenu dans d'autres systèmes similaires, mais aussi plusieurs exceptions à cette règle ont été observées, telles que la complexation de l' α CD avec les composés

aromatiques substitués, les sulfides, les sulfoxydes, les sulfones et les cétones, cela est dû probablement à des empêchements stériques.

Cependant l'acide 4-nitrobenzoïque ou le 4-nitro benzaldehyde ont été trouvés qu'ils avaient des petites valeurs de constantes de binding avec la β -CD par rapport à l'acide benzoïque ou le benzaldehyde. En revanche la constante de binding de la β -CD avec le 4-nitrophénol ou le 4-nitroaniline est plus forte que celle avec l'aniline ou le phénol. Evidemment, ces comportements ont été attribués à la direction du dipôle de la molécule invitée et à l'interaction **dipôle-dipôle** entre la molécule hôte et invité.

2.1.2. Interaction de Van der Waals

Dans le domaine de complexation avec les CD's, l'interaction de van der Waals représente soit les forces combinées d'inductions et de dispersions ou seulement la force de dispersion.

La force d'induction ou l'interaction « dipôle induit – dipôle », représente l'interaction induite par un moment dipolaire d'une molécule avec un moment dipolaire permanent d'une autre molécule. Alors que la force de dispersion ou la force de London-Eisenshitz, est obtenue par la synchronisation du mouvement électronique des deux molécules. Ce fait produit un moment dipolaire induit orienté de telle manière qu'il provoque une attraction entre les deux molécules. La présence de ces deux forces dans le processus de complexation est raisonnable.

Comme le moment dipolaire des CD's est considéré relativement élevé, il n'est pas étonnant de trouver que la force d'induction est plus importante dans la complexation.

Ceci a été confirmé grâce aux études de Cassu et Rava, ces auteurs mentionnent que la force d'induction peut être considérée comme la force motrice la plus importante lors d'une complexation avec les CD's, du fait qu'elle est toujours présente même dans les meilleurs exemples illustratifs de la force de dispersion comme dans les cas des complexes CD obtenus avec les substrats Xénon ou Krypton. Ainsi, pour éviter les complications nous utiliserons les termes d'interaction de van der Waals au lieu des forces d'induction ou de dispersions dans ce qui suit.

Plusieurs auteurs ont rapporté la présence de l'interaction de van der Waals dans les complexes des CD, mais avec des arguments peu convaincants et pas toujours corrects. A titre d'exemple, une interaction hydrophobique entre deux molécules non polaires ait lieu, généralement, avec une enthalpie positive ; l'observation d'une valeur négative de l'enthalpie d'échange a été considérée comme synonyme de l'existence d'interactions de van der Waals au lieu des interactions hydrophobiques.

Toutefois, il existe une méthode raisonnable pour démontrer la présence de ce type d'interaction. Il s'agit de l'analyse par corrélation entre la force de binding et les caractéristiques structurales des substrats. Par exemple, chaque induction ou dispersion dépend de la polarisabilité, qui est reliée à la forme moléculaire et la densité électronique et ainsi aux corrélations variables, telles que, la réfraction molaire, le volume moléculaire, la surface et le poids moléculaire. Cette corrélation entre la force de binding et les propriétés précédentes est, au minimum, indicative de l'importance des interactions de van der Waals dans la complexation.

En effet, beaucoup d'études ont révélé la présence de ces interactions dans les cavités des CD's. Plus intéressant, quelques fois les interactions de van der Waals ont été jugées plus forte que les interactions hydrophobiques dans le cas où une grande partie de la molécule invitée se retrouve à l'intérieure de la cavité. En plus, le fait que les CD's peuvent former des complexes stables avec les molécules invitées dans les solvants organiques purs comme le DMF, DMSO, et même le heptane, cela démontre évidemment que les interactions de van der Waals sont essentiellement importantes.

Les méthodes de simulation moléculaire telles que la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire se sont avérées très efficaces pour montrer l'existence des interactions de van der Waals dans le phénomène d'inclusion de plusieurs substances.

Il est important de savoir que dans les calculs, l'amplitude de l'interaction de van der Waals est souvent estimée à la base du potentiel de Lennard-Jones 6-12. Cependant l'amplitude des interactions électrostatiques est évaluée à partir des charges atomiques.

Intéressamment, plusieurs calculs révèlent que les interactions électrostatiques possèdent une contribution négligeable dans la stabilité des complexes. Cette conclusion a été élaborée, à la fois, sur la base de la faiblesse de l'amplitude de l'interaction électrostatique calculée et sur le fait que les énergies de binding calculées à des valeurs de constantes diélectriques différentes, ont été trouvées presque les mêmes. Ce résultat n'est pas difficile à comprendre car l'interaction « dipôle-dipôle » est le terme le plus important dans les interactions électrostatiques entre la CD et les substrats.

Les résultats précédents sont toujours valables, malgré que les plupart des calculs aient été effectués en phase gazeuse, et l'effet de solvation n'a pas été pris en considération.

On peut mentionner également que les interactions de Van der Waals existent aussi entre les molécules de solvant et les substrats de la CD. En effet, ce type d'échange est la raison pour laquelle l'interaction « ion-dipôle » est non significative lors d'une complexation, ce qui a été déjà mentionné. Cependant, comme la polarisabilité de l'eau est plus faible que celle des composés organiques se trouvant dans la cavité de la CD, il est sûr que les interactions de

Van der Waals peuvent être plus forte entre la CD et les substrats que celle entre l'eau et le substrat. En conséquence, les interactions de Van der Waals donneraient une contribution positive dans la stabilité des complexes. Le même effet a été démontré par la complexation des CD's avec les ions inorganiques tels que ClO_4^- et NO_3^- . Apparemment, l'interaction hydrophobique ne peut donner de contribution dans ces systèmes. Comme l'interaction « ion-dipôle » peut être forte entre l'eau et les ions que celle entre la CD et les ions, l'unique force motrice possible dans la formation du complexe est l'interaction de Van der Waals.

2.1.3. L'interaction hydrophobique

Le rôle de l'interaction hydrophobique dans le domaine de complexation est un problème controversé. Cela n'est pas étrange, car le sujet de l'interaction hydrophobique est aussi controversé.

Traditionnellement, l'hydrophobicité est considéré comme le résultat de l'augmentation du nombre de molécules d'eau à proximité du soluté non polaire, ce qui provoquerait souvent une perte importante d'entropie durant l'hydratation.

Dans les études expérimentales, l'association de molécules non polaires dans l'eau est souvent trouvée avec un échange d'enthalpie positive et échange d'entropie positive. Ceci a été longtemps pris comme une signature expérimentale de l'interaction hydrophobique. En conséquence des échanges d'enthalpie et d'entropie négatives, dans les complexes de CD, semble indiqué que l'interaction hydrophobique n'est pas une force motrice importante dans la reconnaissance moléculaire.

La conclusion précédente est gênante dans une certaine mesure. Comme l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine est fortement non polaire, il est dur de comprendre pourquoi l'interaction hydrophobique ne contribue pas d'une manière significative dans la complexation. L'observation expérimentale est parfois, suspectée de ne pas être suffisamment représentative, probablement à cause des propriétés hydrophobiques faibles des molécules invitées. Ainsi, l'étude du complexe α -CD/adamantanecarboxylate a donné une valeur d'entropie positive, ce résultat est censée régler le problème. Malheureusement, la réinvestigation du système a montré que l'échange d'entropie est encore négatif.

En effet, ce problème peut être réglé, si on note qu'ils existent plusieurs interactions autres que l'interaction hydrophobique, sont impliquées dans le processus de complexation. Comme l'interaction est de nature attractive et elle tend à limiter la liberté conformationnelle du complexe, il est, donc, possible que les enthalpies et entropies totaux de la complexation soit tous deux négatives malgré la présence de l'interaction hydrophobique. Cependant, les valeurs négatives des enthalpies et entropies n'est pas synonyme d'une forte interaction de

Van der Waals par rapport à l'interaction hydrophobique, parce que les interactions telles que les fortes énergies d'exclusion de molécules d'eau de la cavité contribue aussi d'une manière négative dans les enthalpies et entropies de la complexation. Néanmoins, la seule source possible de l'entropie positive est l'interaction hydrophobique.

En conséquence, il semble valable de prétendre l'importance de l'interaction hydrophobique si l'entropie d'échange total de la complexation est effectivement positive.

La présence des interactions hydrophobiques n'est pas uniquement basée sur le critère thermodynamique, ils existent plusieurs autres méthodes servant à montrer l'implication de ces types d'interactions. L'évidence la plus contraignante en faveur de la présence de l'interaction hydrophobique, est l'observation répétée que la partie non polaire des molécules invitées est souvent enfoncée à l'intérieure de la cavité. Cette caractéristique structurale conforme avec le fait que les complexes CD peuvent nettement affecter l'équilibre tautomérique de la molécule invitée avec une complexation préférentielle avec le tautomère le moins polaire,

L'implication des interactions hydrophobiques peut être montrée par des analyses de corrélation. En générale l'augmentation de l'hydrophobicité des substituants de la molécule invitée augmente la complexation avec les CD's. Quelques fois, la corrélation entre la force de « binding » et le nombre des atomes de carbone d'une série homologues de substrats sont aussi pris comme évidence d'une interaction hydrophobique. Ainsi, un incrément d'environ 3.0 kJ/mol dans l'énergie libre standard lors d'une complexation est observé pour chaque groupe méthylène .

2.1.4. La liaison d'hydrogène

La liaison hydrogène résulte de l'interaction électrostatique entre un atome d'hydrogène (H), lié par covalence à un autre atome électronégatif (O, N, S) (donneur) et un deuxième atome électronégatif possédant une paire d'électrons non partagés (accepteur) ($\text{-O-H} \cdots \text{O} = \text{C}$). L'énergie de la liaison hydrogène est environ dix fois supérieure à celle de la force de van der Waals. La liaison hydrogène joue un rôle considérable dans la stabilisation des édifices protéiques et des acides nucléiques, dans les échanges de protons et elle est à l'origine des particularités de la molécule d'eau. Les liaisons hydrogènes sont souvent intermoléculaires. Elles peuvent être intramoléculaires si la nature des atomes et la géométrie de la molécule le permettent.

Dans la chimie de la CD, l'importance de la liaison d'hydrogène a été bien établie dans la complexation en phase solide. Un nombre de structures cristallines des complexes CD ont montré clairement la présence des liaisons d'hydrogène entre les substrats et les

hydroxyles de la CD. Les études computationnelles ont montré aussi l'avantage énergétique dans l'adoption d'une conformation à liaison d'hydrogène dans le complexe. Souvent, la liaison d'hydrogène hôte-invité concerne uniquement les hydroxyles primaires O(6)-H de la CD parce qu'ils sont flexibles et peuvent tourner autour de la liaison C(5)-C(6) au contraire des atomes secondaires O(2) et O(3) qui sont rigides à cause de la géométrie des unités glycosidiques. Cependant, il a été mentionné que quelques fois il y a aussi des interactions C-H...O, C-H... et C-H... π entre le mur de la cavité de la CD et les molécules invitées, cette énergie a été estimée avec des calculs ab initio (de 0.7 à 1.1 kcal/mol). Bien que la valeur soit très inférieure de la valeur de la liaison d'hydrogène conventionnelle, elle est sensiblement au dessus des énergies de contact de van der Waals .

En revanche, le rôle de la liaison d'hydrogène dans la complexation en solution est encore controversé. Apparemment, la raison primaire de ce problème est que l'eau concourt avec les CD pour former des liaisons d'hydrogène avec les molécules invitées. Les calculs de dynamique moléculaire réalisés sur les complexes α -CD/acide parahydroxybenzoïque et l' α -CD/parachlorophenol en milieu aqueux, indiquent clairement que les liaisons d'hydrogène sont rarement formées entre le substrat et la CD . Ainsi, ils ont conclu que la liaison d'hydrogène joue un rôle mineur dans la complexation. En outre, dans l'étude du complexe solide α -CD/4-fluorophenol, le groupement hydroxyle du substrat est totalement enfoncé à l'intérieur de la cavité du CD, alors qu'en solution aqueuse, il est localisé à l'extérieur, ce qui indique la formation de liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau. Ce comportement est reproduit dans des études semi empiriques .

Néanmoins, des exemples de la présence de liaisons d'hydrogène dans la complexation avec les CD's en solution aqueuse, sont montrés par quelques auteurs. A titre d'exemple, le complexe γ -CD/ acide pamoïque présente des valeurs élevées de la constante de « binding », provenant de l'établissement d'une liaison d'hydrogène entre le carboxylate du substrat et un groupement OH secondaire de la CD. De même, en 1992 Hamai étudiait la complexation du heptakis (2, 3, 6-tri-O-méthyl)- β -CD (TM- β -CD) avec le para et meta-chlorophenol dans les solvants organiques tel que le cyclohexane avec une variété de méthodes spectroscopiques, et il a conclu que le OH phénolique est lié aux autres oxygènes de la molécule hôte.

Récemment, Chen et al étudiant la dépendance du pH de la complexation du 3-hydroxynaphtalène 2 acide carboxylique avec la β -CD. Ils ont trouvé qu'avec l'augmentation du pH (pH <11), la constante de binding qui décroît probablement à cause de la déprotonation du substrat est plus hydrophilique. Cependant, à pH >11 la constante de binding augmente avec l'augmentation du pH. Ce comportement est dû à la formation d'une liaison d'hydrogène

entre le groupement OH secondaire déprotonée de la CD et l'hydroxyle du substrat dans le domaine du pH. Intéressamment, après la perméthylisation de la β -CD en TM β -CD, la constante de « binding » à pH >11, change légèrement avec l'augmentation des valeurs de pH, semblablement à cause du complexe TM β -CD qui ne peut pas être déprotonée dans les mêmes conditions. Ainsi, il a été conclu que la liaison d'hydrogène joue un rôle important dans la complexation.

2.1.5. Relaxation de la contrainte conformationnelle

Les calculs ont montré que la géométrie de la molécule de la CD dans son état solide ne correspond pas à son niveau d'énergie minimum de l'état gazeux et vraisemblablement en solution aussi [88]. Ce résultat est conforme avec le fait que la conformation des CD's dans l'état solide sont souvent moins symétrique que celles en solution. Probablement, l'emballage cristallin et la présence de molécules d'eau dans l'état solide mène à cette disposition.

En 1970, on a supposé que la déformation de la conformation symétrique de la molécule de CD dans l'état solide constitue un stock d'énergie, d'où la relaxation durant la complexation ce qui permet de la considérer comme force motrice dans le processus. Malheureusement, ce point de vue a été critiqué plus tard.

En effet, le postulat précédent n'est pas approprié dans le cas d'une complexation en solution. Bien qu'il soit probablement vrai que la CD dans l'état solide possède une énergie conformationnelle élevée que celle en solution, la thermodynamique de la complexation en solution n'implique pas l'énergie de l'état solide de la CD. Ainsi, la relaxation de la contrainte conformationnelle n'est pas une force motrice de la complexation en solution.

Cependant, l'idée d'un ajustement induit durant le processus de complexation dérivé du postulat précédent, est en principe correcte. Comme il a été montré par des auteurs, les molécules de CD subissent un changement conformationnelle significative durant la formation du complexe dont le rôle primaire dans la complexation est apparemment d'optimiser des possibilités pour d'autres modes d'interactions. Néanmoins, il a été montré que le mécanisme de l'ajustement-induit est un comportement expérimental, et n'est pas une force motrice dans la CD complexation.

2.1.6. L'exclusion des molécules d'eau de la cavité des cyclodextrines

Comme les cavités des CD sont non polaires, les molécules d'eau à l'intérieure des cavités devraient manquer du complément énergétique dû aux liaisons d'hydrogène stabilisantes disponibles à l'extérieure, dans le volume de la solution aqueuse. De ce fait, les molécules d'eau dans les cavités de la CD ont un niveau d'énergie élevé que ceux de la

le fait que α -CD/4-nitrophenolate est un meilleur groupe donneur que le α -CD/4-nitrophenol. Ainsi, l'interaction par transfert de charge est influente dans la complexation.

3-Le kétoprofène

Le kétoprofène figure, est le racémique de l'acide (*RS*)-2-(3-benzoylphényl)propionique . L'énantiomère R est appelé dexkétoprofène. c'est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien avec analgésique et antipyrétique. Il est utilisé dans une grande variété de maladies aiguës et chroniques inflammatoires.

Toutefois, il a une mauvaise solubilité dans l'eau, et les concentrations plasmatiques de pointe se produisent environ 0,5 à 2,0 h après une dose orale. L'amélioration de la biodisponibilité est généralement basée sur l'augmentation de la solubilité aqueuse et le taux de dissolution de kétoprofène.

Il est bien connu, que la cyclodextrine forme des complexes d'inclusion avec divers médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.

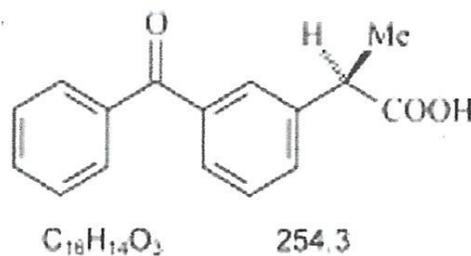


Figure 6 : le kétoprofène.

Chapitre III :

Partie expérimentale

Notre travail consiste à étudier les complexes d'inclusion de stœchiométrie « hôte-invité » = 1 : 1 dans le vide par les méthodes semi-empirique PM3 et PM6, ces méthodes nous permettent de prédire l'énergie d'interaction ainsi que l'énergie de complexation.

Les complexes étudiés sont formés à partir d'une molécule de β -CD (hôte) et une molécule de kétoprofène (invité).

Avant de procéder à l'optimisation de la géométrie par MOPAC, il faut construire le complexe d'inclusion selon une procédure méthodologique et ceci ce fait comme suit :

- Le fichier de la structure de la molécule β -CD est stocké avec ses paramètres cristallographiques dans le Cambridge Crystallographic Data Bank (CCD) figure (7).
- La structure de la molécule invitée est construite par le logiciel Cambridge Chem Bio 3D Ultra (version 11.0), ensuite elle est optimisée avec la méthode B3LYP au niveau 6-311G(d) par Gaussian 09.
- La molécule du kétoprofène est introduite dans la cavité de la β -CD par la procédure du docking. On a orienté le plan formé par les oxygènes interglucosidiques de la β -CD sur le plan XY, leur centre est considéré comme le centre du système de coordination.
- Le procédé d'inclusion est exécuté en maintenant fixe les coordonnées du β -CD et en déplaçant la molécule invitée, placée sur l'axe Z, par translation. Le kétoprofène située à une distance de -6\AA de l'origine des coordonnées cartésiennes, est rapprochée manuellement de la cavité de la β -CD, par pas de 2\AA jusqu' au point 6\AA .
- Pour déterminer la structure de plus basse énergie, dans chaque cas on fait tourner la molécule invitée dans la cavité autour de l'axe Z de 0° à 360° par un palier de 20° . chaque structure générée subi une optimisation géométrique.

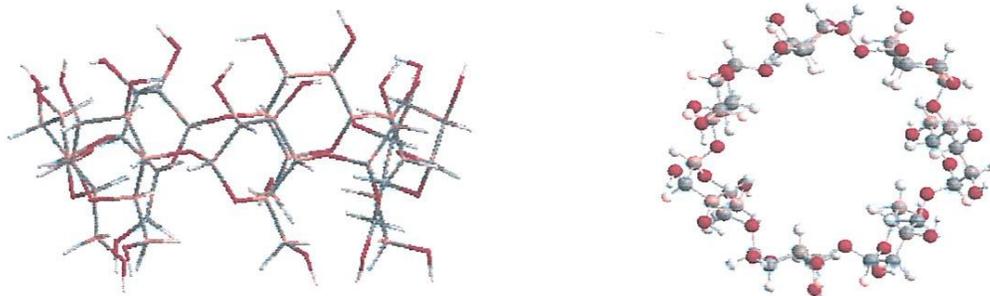


Figure 7 : structure de la β -CD tirée de CCDB

- Ils existent diverses orientations pour introduire l'invité dans la cavité du β -CD, nous envisageons deux modes d'inclusion (Head et Tail) selon l'orientation de la β -CD.
- le kétoprofène est orienté vers le centre de masse du β -CD du coté aliphatique figure 8

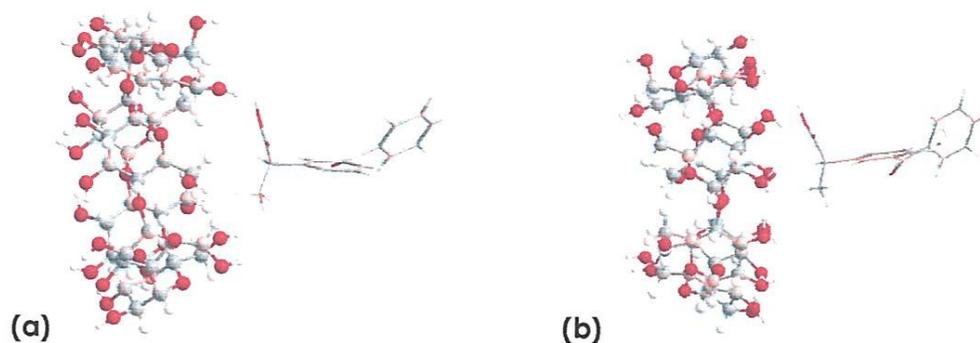


Figure 8: les deux orientations d'inclusion du kétoprofène dans la β -CD :
(a) : orientation Head, (b) : orientation Tail

- Les complexes obtenus constituent les structures de départ pour un calcul de l'énergie d'interaction qui est définie comme suit :

$$E_{\text{interaction}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{opt}, \beta\text{-CD}} + E_{\text{opt}, \text{invité}}) \quad (8)$$

Ou: E_{complex} : énergie du complexe

$E_{\text{opt}, \beta\text{-CD}}$: l'énergie de la géométrie optimisée du β -CD tirée du complexe

$E_{\text{opt}, \text{invité}}$: l'énergie de la géométrie optimisée du kétoprofène tirée du complexe

Energie de complexation :

D'après la relation (9), l'énergie de complexation est définie comme la différence d'énergie entre le complexe optimisé et les énergies de l'hôte et l'invité libres.

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex}} - (E_{\beta\text{-CD}} + E_{\text{invité}}) \quad (9)$$

Energie de déformation :

L'énergie de déformation pour chaque composant, lors de la formation du complexe a été définie comme la différence entre l'énergie du composant totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe ;

$$DEF = E(\text{composant})_{sp}^{\text{opt}} - E(\text{composant})^{\text{opt}} \quad (10)$$

$E(\text{composant})^{\text{opt}}$: énergie du composant libre

$E(\text{composant})_{sp}^{opt}$: Énergie single point du composant pris à partir du complexe optimisé

Analyse des résultats

Les deux modes d'inclusion décrits précédemment ont été étudiés grâce à la méthode PM3, Les calculs théoriques génèrent des structures avec des énergies minimales différentes qui sont représentées graphiquement dans la figure 9.

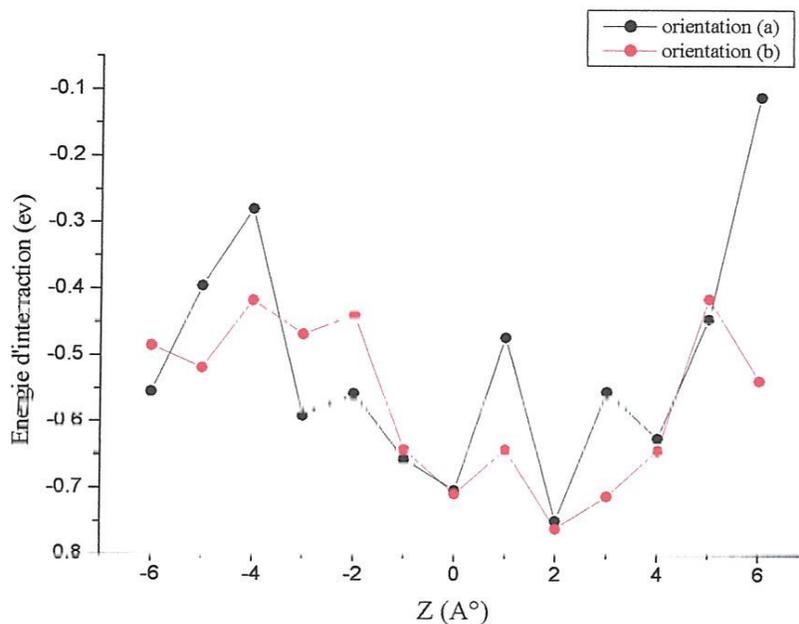


Figure 9 : Energies d'interaction du complexe d'inclusion kétop/ β -CD à différentes positions (Z) pour les deux orientations utilisant PM3.

Selon la figure 9 l'orientation (a) et l'orientation (b), présentent un minimum énergétique localisé autour de 2 Å (-0.74857 et -0.76062 eV respectivement).

Les structures optimisées des deux complexes obtenues au moyen de cette méthode sont représentées dans la figure 10.

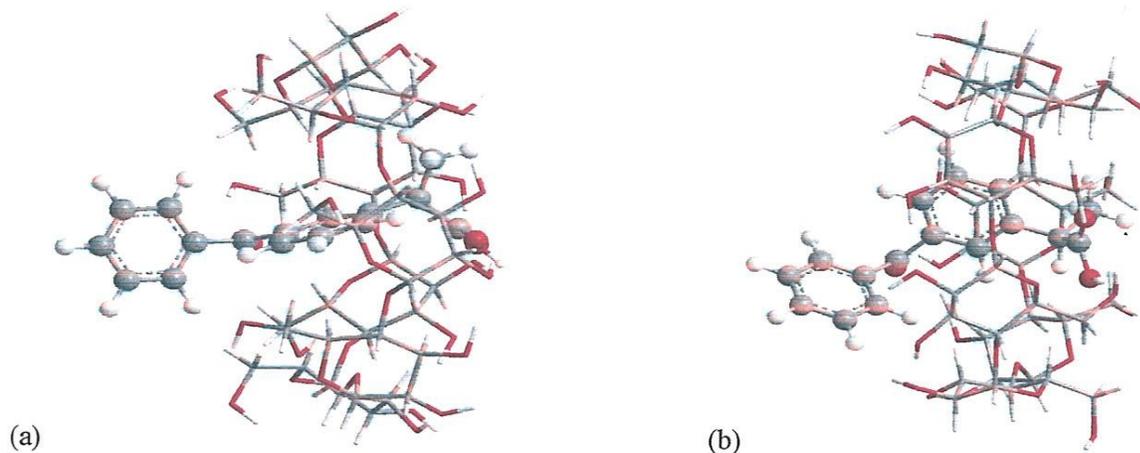


Figure 10 : Structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM3 pour les deux orientations

Les structures géométriques, montre bien l'inclusion de la majorité du kétoprofène à l'intérieur de la cavité de la molécule hôte et reste un cycle aromatique.

Pour la méthode PM6, l'orientation (a) présente un minimum énergétique à 2Å et à ce point l'énergie d'interaction est égale à -1.02299 ev, bien que pour l'orientation (b), la position optimale a été obtenue à -1 Å avec une énergie d'interaction de -0.98063 ev. La structure la plus stable du complexe kétop/ β-CD est atteinte à -1Å pour l'orientation (a) Figure 11

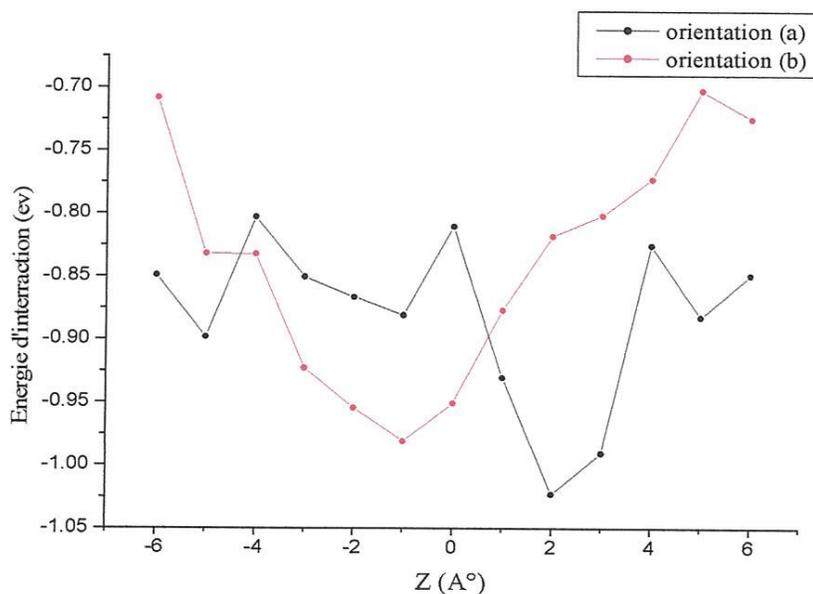


Figure 11 : Energies d'interaction du complexe d'inclusion kétop/β-CD à différentes positions (Z) pour les deux orientations utilisant PM6

Les deux géométries optimisées avec la méthode PM6 sont représentées dans la figure 6.

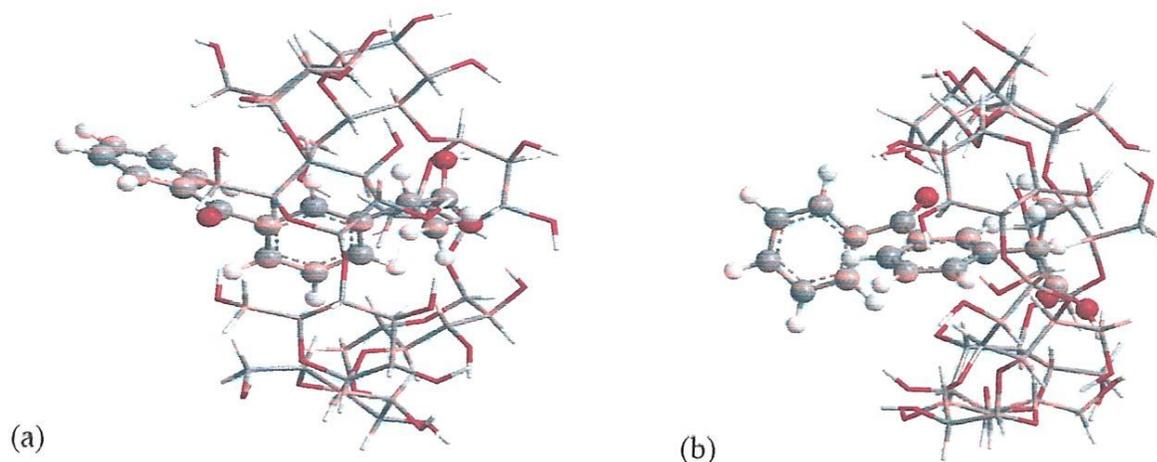


Figure 12 : Structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM6 pour les deux orientations

Les résultats récapitulés dans le tableau 2, montre que pour la méthode PM3 l'énergie d'interaction « binding » est en faveur de l'orientation(b) (-0.76062 eV), ainsi que l'énergie de complexation (-1.04984 eV). Pour la méthode PM6 l'orientation (a) est favorisée.

Considérant l'écart énergétique faible entre les deux orientations, il n'est pas évident de déterminer la contribution relative et la nature des forces motrices conduisant à l'orientation favorable. Les valeurs négatives des énergies obtenues ($E_{\text{compl.}}$, E_{binding}) démontrent clairement que la molécule kétoprofène peut former des complexes stables avec le β -CD.

Les résultats obtenus par la méthode PM6 montrent que ces complexes d'inclusion sont les plus stables.

Tableau 2 : les énergies du minimum énergétique dans les deux orientations pour PM3 et PM6.

	<i>Energies</i>	<i>Méthodes</i>	
		<i>PM3</i>	<i>PM6</i>
<i>Orientation (a)</i>	$E_{Binding}$	-0.74857	-1.02299
	E_{comp}	-0.99054	-0.82445
	$DEF_{invité}$	0.03445	0.07122
<i>Orientation (b)</i>	$E_{Binding}$	-0.76062	-0.98063
	E_{comp}	-1.04984	-0.96876
	$DEF_{invité}$	-0.03694	0.08511
$\Delta E = E(a) - E(b)$	$\Delta E_{Binding}$	0.01205	-0.04236
	ΔE_{comp}	0.0593	0.14431
	$\Delta DEF_{invité}$	0.07139	-0.01389

Conclusion :

Les cyclodextrines ont la particularité de pouvoir former des complexes d'inclusion avec un grand nombre de substances médicamenteuses, améliorant par la suite les propriétés

Physicochimiques de la molécule invitée et notamment sa solubilité et sa stabilité.

Le ketoprofène est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien avec analgésique et antipyrétique difficile à formuler car il est peu soluble et instable au plan

Physico-chimique.

L'objectif de ce travail était de mettre au point une forme de ketoprofène

Stable par la complexation avec β -cyclodextrine.

Les résultats obtenus par les méthodes semi empiriques ont permis de préciser la structure du complexe et de suggérer que l'inclusion de ketoprofène dans la cavité de β -cyclodextrine. Améliore la stabilité de ketoprofène. Dans l'orientation Head-Head optimiser par la méthode PM6, mais cette inclusion est partielle c'est-à-dire la majorité du ketoprofène se trouve dans la cavité de du β -cyclodextrine et une partie reste à l'extérieur, car la taille de la molécule invitée est grande. Dans ce cas on nécessite d'utiliser un dimères de β -cyclodextrine pour obtenir une inclusion totale de la molécule invitée.

ABBREVIATIONS

LCAO	Linear Comb. Atom. Orb
SCF	Self Consistent Field
HF	Hartree-Fock
MPn	Théorie de la perturbation de Møller-Plesset
CI	Interaction de configuration
CC	Cluster couplé
DFT	Density Functional Theory.
AMBER	Assisted Model Building and Energy Refinement.
CHARMM	Chemistry at HARvard Molecular Mechanics.
ONIOM	Our N-layered Integrated Molecular Orbital
MNDO	modified neglect of differential overlap
AM1	Austin model 1
CNDO	complete neglect of differential overlap
PM3	parametric method 3
STO	Slater Type Orbital
GTO	Gaussian Type Orbital
IR	infra rouge

Liste des figures :

Figure 1 : Présentation schématique des α , β et γ -Cyclodextrines	15
Figure 2 : Structure chimique de la β -cyclodextrine	15
Figure 3 : Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles (α , β , et γ -CD de gauche à droite), avec de haut en bas : une vue de la face des hydroxyles secondaires (« grand côté »), une vue latérale et, une vue de la face des hydroxyles primaires (« petit côté »). En bas, les dimensions respectives des CD obtenues d'après les données cristallographiques.	16
Figure 4 : Mécanisme de l'inclusion	18
Figure 5 : Représentation schématique de quelques types de stœchiométries.	19
Figure 6 : le kétoprofène	27
Figure 7 : structure de la β -CD tirée de CCDI3	28
Figure 8 : les deux orientations d'inclusion du kétoprofène dans la β -CD : (a) : orientation Head, (b) : orientation Tail	29
Figure 9 : Energies d'interaction du complexe d'inclusion kétop/ β -CD à différentes positions (Z) pour les deux orientations utilisant PM3.	30
Figure 10 : Structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM3 pour les deux orientations	31
Figure 11 : Energies d'interaction du complexe d'inclusion kétop/ β -CD à différentes positions (Z) pour les deux orientations utilisant PM6	31
Figure 12 : Structure du minimum énergétique obtenu par le calcul PM6 pour les deux orientations	32

Bibliographies:

- [1] Tabushi I., Kiyosuke Y.-O., Sugimoto U., Yamamura K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 916-919.
- [2] Armstrong D.W., Ward T.J., Armstrong R.D., Beesley T.E., *Science*, 1986, 232, 1132.
- [2] Thiem H.-J., Brandl M., Breslow R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 8612.
- [3] Koehler J.E.H., Saenger W., Van Gunsteren W.F., *Eur. Biophys. J.*, 1988, 16, 153.
- [4] Hehre, W. J., Radom, L., Schleyer, P. v. R. and Pople, J. A "Ab Initio Molecular Orbital Theory". (1986). John Wiley and Sons, New York.
- [5] Leach, A. R. (2001). "Molecular Modelling: Principles and Applications". Pearson: Prentice Hall, Harlow.
- [6] Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G., Healy E. F., Stewart J. J. P. (1993). *J. Am. Chem. Soc.* 107, 3902-3909.
- [7] Stewart, J. P. P. (1989). *The Journal of Computational Chemistry* 10, 209-220.
- [8] Cramer, C. J. "Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models". (2002) John Wiley and Sons, New York.
- [9] Young, D. C.. "Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems". (2001) John Wiley and Sons, New York.
- [10] Gao, J.. *In* "Encyclopedia of Computational Chemistry" (P. v. R. Schleyer, ed.), pp. 1257-1262. (1998) John Wiley and Sons, New York.
- [11] Ohashi M., Kasatani K., Shinohara H., Sato H. J., *Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 5824.
- [12] Khaldoun A. Al-Sou'od, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2006, 54, 123-127.
- [13] Van Helden S.P., Van Eijck B.P., Janssen L.H.M., *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1992, 9, 1269-1283.
- [14] Szejtli J., *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, 1996, 3.
- [15] Cramer F., "Einchlussverbindungen", Springer, Berlin, 1954.
- [16] Van Etten R.L., Sebastien J.F., Glowes G.A., Bender M.L., *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 3242.
- [17] Tabushi I., Yamamura K., Fujita K., Kawakubo H., *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 1019.
- [18] Sakurai M., Kitagawa M., Hoshi H., Inoue Y., Chujo R., *Chem. Lett.*, 1988, 895.
- [19] Li X.S., Liu L., Mu T.W., Guo Q.X., *Monatsh. Chem.*, 2000, 131, 849.