

MA- 540-107-1

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA

RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



# Mémoire

Pour l'obtention du diplôme de Master en :

Physico-chimie des milieux dispersés et formulation

*Option : Chimie organique*

*THEME*

MODELISATION MOLECULAIRE DE COMPLEXES  
D'INCLUSION DE LA  $\beta$  ET  $\gamma$  -CYCLODEXTRINE

Présenté par :

M<sup>elle</sup> FARTAS AMINA

Soutenu le : 03/12 /2015 devant le jury d'examen composé de :

Mr. Bal Youcef	Professeur	président
Mr. Aiad Rachid	Maître Assistant	Examineur
Mr. Belal Rachid	Professeur	Promoteur

MA-540-107-1

## REMERCIEMENTS

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon encadreur Monsieur R. BELAL, Professeur à l'Université S. DAHLAB de BLIDA, pour m'avoir guidée durant mon travail avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur Y. BAL, Professeur à l'Université S. DAHLAB de BLIDA, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce mémoire.*

*Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon respect à Monsieur R. AIAD, maître Assistant à l'Université S. DAHLAB de BLIDA, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'examiner notre travail.*

## *Dédicaces*

*A ma mère*

*A mon père*

*A mes frères*

*A tous ceux qui m'ont encouragé pendant mes études*

---

---

## SOMMAIRE

Résumé .....	1
Abstract .....	1
Abréviations employées .....	2
Liste des figures .....	3
Liste des tableaux .....	6
Introduction générale .....	9
Chapitre I : Etude bibliographique	
Partie A : Modélisation moléculaire et méthodes de chimie théorique	
I- Introduction .....	13
II- La mécanique moléculaire .....	14
II-1- L'énergie stérique en mécanique moléculaire .....	14
II-1-1- L'énergie de stretching ou d'élongation .....	15
II-1-2- L'énergie de bending ou de flexion .....	15
II-1-3- L'énergie de torsion .....	15
II-1-4- Energie d'angle dièdre impropre .....	15
II-1-5- L'énergie des termes croisés .....	16
II-1-6- L'énergie d'interaction de van der Waals .....	16
II-1-7- L'énergie électrostatique .....	16
II-2- Quelques champs de force en mécanique moléculaire .....	16
II-3- Les Algorithmes de minimisation .....	19
II-3-1- La méthode de la plus grande pente "steepest descent" .....	19

---

II-3-2- La méthode du gradient conjugué .....	19
III- Dynamique moléculaire .....	20
IV- Mécaniques quantiques .....	20
Références bibliographiques .....	22
<b>Partie B : Les Complexes d'inclusion</b>	
I- La chimie supramoléculaire .....	25
II- Chimie hôte-invité ou complexe d'inclusion .....	26
III- Exemples de récepteurs à cavité pour la complexation des molécules invités.....	27
III-1- Les cucurbituriles (CB[n]) .....	27
III-2- Les cyclophanes .....	27
III-3- Les calixarènes .....	27
III-4- Les Ethers couronnes .....	28
III-5- Les cyclodextrines .....	29
III-5-1- Structure et propriétés des cyclodextrines .....	29
III-5-2- Les complexes d'inclusion basés sur les cyclodextrines .....	31
III-5-3- Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines .....	32
III-5-4- Caractéristiques des complexes d'inclusion des cyclodextrines .....	33
III-5-5- Les dimères de cyclodextrines .....	34
III-5-5- Les principales applications des cyclodextrines .....	35
Références bibliographiques .....	38
<b>Chapitre II : Etude par la mécanique moléculaire des complexes d'inclusion</b>	
<b>Partie A : Etude des complexes ADE/<math>\beta</math>-CD et PIPO/<math>\beta</math>-CD</b>	
I- Introduction .....	42

---

---

II- Description des molécules invitées utilisé .....	42
II-1- Adénosine .....	42
II-2- Pipobroman .....	42
III- Méthodologie .....	43
IV- Résultats de la simulation .....	48
IV-1- Résultats relatif au complexe PIPO/ $\beta$ -CD .....	48
IV-2- Résultats relatif au complexe ADE/ $\beta$ -CD .....	52
V- Conclusion .....	59
Partie B : Etude du complexe C60/ ( $\gamma$ -CD) <sub>2</sub>	
I- Introduction .....	61
II- Description du fullerène C60 .....	62
III- Optimisation du complexe C60/( $\gamma$ -CD) <sub>2</sub> .....	62
IV- Les résultats de simulation relatif au complexe C60/ ( $\gamma$ -CD) <sub>2</sub> .....	64
V- Conclusion .....	68
Références bibliographiques .....	69
Conclusion générale .....	71

---

## Résumé

Dans ce travail nous avons fait une étude théorique computationnelle basée sur la mécanique moléculaire du processus de formation de complexes d'inclusion. Il s'agit des molécules invitées qui sont le pipobroman et l'adénosine incluses dans la cavité de la  $\beta$ -cyclodextrine formant des complexes de stoechiométrie 1:1 d'une part et le fullerène C60 associé à la  $\gamma$ -cyclodextrine donnant un complexe de stoechiométrie 1:2 d'autre part.

Nous avons ainsi déterminé par un champ de force adéquat les énergies de stabilisation et les interactions dans ces complexes dans leur conformation la plus stable.

## Abstract

We have studied theoretically of the inclusion processes of the pipobroman and adenosine in the cavity of the  $\beta$ -cyclodextrin of 1:1 stoichiometry, and the fullerene C60 in the cavity of the  $\gamma$ -cyclodextrin of 1:2 stoichiometries. Using molecular mechanics we have computed the stabilization energies of these complexes.

## المخلص

قمنا في هذا العمل بدراسة نظرية عن طريق الحاسوب لعملية إدراج جزيء الأدينوزين والبيوبرومان داخل فجوة البيتاسكلودكسترين ذو الارتباط من نوع 1:1 و جزيء الفولغان C60 داخل فجوة الغاماسيكلودكسترين ذو الارتباط من نوع 1:2.

ولقد استخدمت في هذه الدراسة إحدى طرق النمذجة الجزيئية وهي الميكانيكا الجزيئية لحساب الطاقة المستقرة وكذلك التفاعلات بين الجزيئات المختلفة لكل معقد.

---

## Abréviations employées

CD : Cyclodextrine

MM : Mécanique Moléculaire

DM : Dynamique Moléculaire

MQ : Mécanique Quantique

$\beta$ -CD : beta-Cyclodextrine

$\gamma$ -CD : gamma-Cyclodextrine

$\alpha$ -CD : alpha-Cyclodextrine

ADE : Adénosine

PIPO: Pipobroman

BONDS.S: Energie BONDS Stretching

A.B: Energie Angle Bending

S.B: Energie Stretch Bending

TOR: Energie de Torsion

O.O.P: Energie Out-Of-Plane bending

VDW : Energie Van Der Waals

ELE : Energie Electrostatique

$E_{stab}$  : Energie de stabilisation

PDB : Brookhaven Protein Data

D : Distance

---

# Liste des figures

## Chapitre I

### Partie A

**Figure 1** : Les déformations en mécanique moléculaire .....14

### Partie B

**Figure 1** : Structure d'un éther couronne, d'un cryptant et d'un sphérant .....25

**Figure 2** : Structure du glycoluryle et des curcubituriles .....27

**Figure 3** : Exemple d'un calixarène .....28

**Figure 4** : Structure de l'éther couronnes .....28

**Figure 5** : Structure générale des cyclodextrines .....29

**Figure 6** : Structure simplifiée montrant la forme tronconique .....30

**Figure 7** : Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion .....31

**Figure 8** : Représentation de la bimodalité .....33

**Figure 9** : Représentation schématique des complexes d'inclusion proposés par Harada .....34

**Figure 10** : Représentation de trois orientations possibles des cyclodextrines .....35

## Chapitre II

### Partie A

**Figure 1** : Les structures de l'adénosine et du pipobroman .....43

**Figure 2** : Les structures de l'adénosine et du pipobroman optimisés (logiciel Avogadro) .....44

**Figure 3** : Représentation de la position du pipobroman / $\beta$ -CD et sa rotation autour de l'axe z.....45

<b>Figure 4 :</b> Structures du complexe ADE/ $\beta$ -CD pour les deux orientations .....	46
<b>Figure 5 :</b> Représentation de la position de l'adénosine/ $\beta$ -cyclodextrine .....	47
<b>Figure 6 :</b> Représentation les atomes de carbne qui sont fixés dans l'adénosine .....	48
<b>Figure 7 :</b> Les énergies de stabilisation du complexe PIPO/ $\beta$ -CD à différentes angle ( $\Theta$ ) .....	49
<b>Figure 8 :</b> Les énergies de stabilisation du complexe PIPO/ $\beta$ -CD en fonction de la distance .....	50
<b>Figure 9 :</b> Structure du complexe ADE/ $\beta$ -CD optimisé à la distance -1Å .....	51
<b>Figure10 :</b> Les énergies de stabilisation du complexe ADE/ $\beta$ -CD en fonction de la distance (première procédure) .....	56
<b>Figure 11 :</b> Les énergies de stabilisation du complexe ADE/ $\beta$ -CD en fonction de la distance (deuxième procédure) .....	56
<b>Figure 12 :</b> Les énergies de stabilisation du complexe ADE/ $\beta$ -CD en fonction de la distance (troisième procédeur) .....	57
<b>Figure 13 :</b> Les énergies de stabilisation du complexe ADE/ $\beta$ -CD en fonction de la distance (quatrième procédeur) .....	57
<b>Figure 14 :</b> Structure du complexe ADE/ $\beta$ -CD optimisé à la distance 1Å en quatrième Procédur...	57

## Partie B

<b>Figure 1 :</b> Représentation des trois orientations du dimère de cyclodextrine .....	61
<b>Figure 2 :</b> Structure chimique du fullerène C60 .....	62
<b>Figure 3 :</b> La position des deux $\gamma$ -CD l'un par rapport à l'autre avant l'utilisation du C60 .....	63
<b>Figure 4 :</b> Représentation de la structure initiale du complexe C60/ ( $\gamma$ -CD) <sub>2</sub> .....	63
<b>Figure 5 :</b> Représentation du complexe C60/ ( $\gamma$ -CD) <sub>2</sub> réalisée à l'aide du logiciel Avogadro .....	64
<b>Figure 6 :</b> Les énergies de stabilisation du complexe C60/ ( $\gamma$ -CD) <sub>2</sub> en fonction de la distance (Orientation <i>Head-Head</i> ) .....	66

---

**Figure 7** : Les énergies de stabilisation du complexe C60/ ( $\gamma$ -CD)<sub>2</sub> en fonction distance  
(Orientation *Head – Tail*) .....66

**Figure 8** : Les énergies de stabilisation du complexe C60/ ( $\gamma$ -CD)<sub>2</sub> en fonction de la distance  
(Orientation *Tail – Tail*) .....67

**Figure 9** : Structure du complexe C60/ ( $\gamma$ -CD)<sub>2</sub> à la distance 2Å en orientation *Head-Head* .....68

---

## Liste des tableaux

### Chapitre I

#### Partie B

**Tableau 1 :** Principales interactions non-covalentes .....26

**Tableau 2 :** Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines .....31

### Chapitre II

#### Partie A

**Tableau 1 :** Les énergies de l'adénosine et du pipobroman par logiciel Avogadro .....44

**Tableau 2 :** Les énergies de stabilisation et d'interactions (kcal/mol) .....50

**Tableau 3 :** Les énergies de stabilisation et d'interactions (kcal/mol) pour les deux orientations en fixant le C1 ( première procédure) .....52

**Tableau 4 :** Les énergies de stabilisation et internes (kcal/mol) pour les deux orientations en fixant le C2 (deuxième procédure) .....53

**Tableau 5 :** Les énergies de stabilisation et internes (kcal/mol) pour les deux orientations en C1 et C2 (troisième procédure) .....54

**Tableau 6 :** L'énergies de stabilisation et internes (kcal/mol) pour les deux orientations en libre tous les atomes (quatrième procédure) .....55

#### Partie B

**Tableau 1 :** Les énergies de stabilisation et d'interactions (kcal/mol) pour l'orientation *Head-Head* .....65

**Tableau 2 :** Les énergies de stabilisation et d'interactions (kcal/mol) pour l'orientation *Head-Tail* .....65

---

**Tableau 3 :** Les énergies de stabilisation et d'interaction (kcal/mol) pour l'orientation *Tail-Tail*....65

---

# *Introduction générale*

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

Dans ce contexte, la chimie supramoléculaire a eu une attention particulière de la part de la communauté scientifique. La formation et la stabilisation des structures supramoléculaires sont basées principalement sur des interactions intermoléculaires telles que les forces électrostatiques, interactions de Van Der Waals et les liaisons hydrogènes.

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.

Les complexes d'inclusion 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.

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), celle-ci sont basées sur les notions de champs de force empirique qui sont déterminés à partir des données expérimentales ou de calcul de mécanique quantique (MQ).

L'avantage principal de la MM par rapport aux méthodes de MQ est la rapidité des calculs. Ceci est dû à la simplification des équations du champ de forces, il est donc possible de traiter des systèmes moléculaires très grands.

Dans le cadre de ce travail nous nous sommes proposé d'étudier le phénomène d'inclusion de l'adénosine et le pipobroman dans la cavité de la  $\beta$ -Cyclodextrine et le fullerène (C60) dans la cavité du dimère de la  $\gamma$ -cyclodextrine en utilisant la mécanique moléculaire.

Le but principal est de déterminer la géométrie du complexe la plus stable en calculant son énergie de stabilisation et les différentes interactions existantes entre la molécule hôte et la molécule invitée. L'inclusion de l'adénosine et le pipobroman à l'intérieure de la  $\beta$ -CD et celle du fullerène (C60) à l'intérieure du dimère de la  $\gamma$ -CD ont été réalisés de manière manuelle. Les géométries ont été optimisées à l'aide du champ de force MMFF94 (Merck Molecular Force Field 94).

Ainsi, le premier chapitre de ce travail est divisé en deux parties. Un bref aperçu bibliographique sur les différentes méthodes de calculs théoriques généralement utilisées dans la modélisation moléculaire, est exposé dans le partie A. Une description des complexes d'inclusion est développée dans la partie B.

Le deuxième chapitre du manuscrit présent les résultats computationnels obtenus dans cette étude est divisé en deux parties. Présentation les résultats dépendre à l'optimisation du complexe adénosine/ $\beta$ -CD et le pipobroman/ $\beta$ -CD pour la stoechiométrie 1 :1 dans la partie A. On a exposé les résultats de calcul relatif formé par l'inclusion du C60 entre deux  $\gamma$ -cyclodextrines dans la partie B.

---

# *Chapitre I*

## *Etude bibliographique*

---

*Partie A*

*Modélisation moléculaire et méthodes  
de chimie théorique*

## I- 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 de nouvelles expériences et d'analyser ainsi les résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées.

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des 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.

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).

## II- La mécanique moléculaire

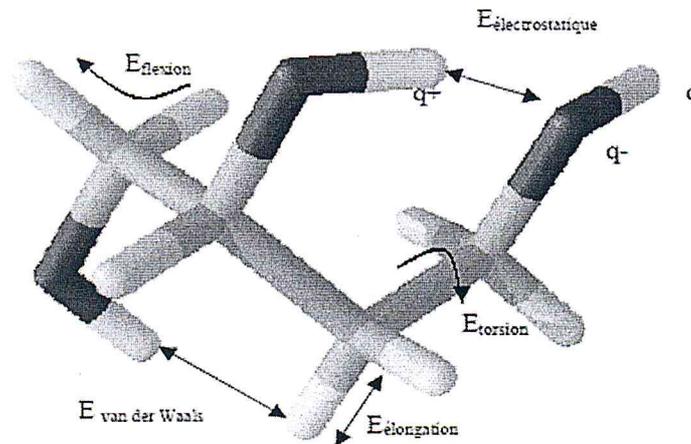


Figure 1 : Les déformations en mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est une méthode empirique où les atomes sont représentés par des sphères, et les liaisons par des ressorts de différentes forces, l'avantage principal de cette méthode est la rapidité des calculs ceci est dû à une simplification des équations du champ de forces, il est donc possible de traiter des systèmes moléculaires très grands [1].

### II-1- L'énergie stérique en mécanique moléculaire

L'énergie stérique d'un système moléculaire, calculée à partir de la MM, est évaluée suivant la somme de contributions de plusieurs énergies dont chacune est caractérisée par une constante de force et une valeur à l'équilibre (repos). L'énergie stérique [2] s'exprime par l'équation suivante :

$$E_{stérique} = E_{stretch} + E_{bending} + E_{torsion} + E_{VDW} + E_{électro} + \text{termes croisés}$$

L'énergie stérique peut être divisée en deux groupes l'interaction entre atomes liés par deux ou trois liaisons chimiques (énergie de stretching, bending, torsion et torsions impropres, termes croisés) et l'interaction entre atomes non liés (énergie électrostatique, de van der waals).

### II-1-1- L'énergie de stretching ou d'élongation

L'énergie d'élongation de deux atomes liés d'une distance  $l$ , est basée sur la simplification du développement en série limitée de la loi de Hooke [3] :

$$E_{stretch} = \sum_{i=1}^n k_{li} (l_i - l_{io})^2$$

$K_{li}$  est la constante de force de la liaison,  $l_i$  est la longueur de la liaison instantanée et  $l_{io}$  est la longueur de la liaison à l'équilibre.

### II-1-2- L'énergie de bending ou de flexion

L'énergie de flexion est fonction de l'angle  $\theta$  formé entre trois atomes par rapport à la valeur à l'équilibre  $\theta_o$  et à la constante de force de flexion selon la loi générale :

$$E_{bending} = \sum_{i=1}^n k_{\theta i} (\theta_i - \theta_{io})^2$$

$\theta_i$  est la valeur de l'angle instantanée,  $\theta_{io}$  est la valeur de l'angle à l'équilibre et  $k_{\theta i}$  est la constante de force associée.

### II-1-3- L'énergie de torsion

Cette énergie correspond à la rotation d'une liaison selon l'angle dièdre  $\phi$  formé par quatre atomes.

$$E_{torsion} = \sum_{i=1}^n [v_1 (1 + \cos \phi_i) + v_2 (1 - \cos 2\phi_i) + v_3 (1 + \cos 3\phi_i)]$$

$v_1, v_2, v_3$  sont des constantes de torsion et  $\phi_i$  est l'angle dièdre.

### II-1-4- Energie d'angle dièdre impropre

Ce terme permet de décrire les déformations hors du plan de certains atomes qui ne peuvent pas être décrits par les angles dièdres classiques.  $\varphi_i$  est l'angle

$$E_{impropre} = \sum_{i=1}^n k_{\varphi i} (\varphi_i - \varphi_i^o)^2$$

### II-1-5- L'énergie des termes croisés

Il existe d'autres termes, appelés termes croisés qui décrivent les interactions entre les trois premiers termes, c'est pourquoi on les désigne aussi sous le nom de stretching-bending, torsion-stretching, bending-bending.

### II-1-6- L'énergie d'interaction de van der Waals

L'énergie d'interaction de van der Waals correspond à l'interaction à une distance déterminée entre deux atomes non liés. Elle est répulsive à très courte distance et attractive jusqu'à l'infini. La plus connue des fonctions de potentiel de type Van der Waals est la fonction de Lennard-Jones 6-12 :

$$E_{VDW} = 4\varepsilon \left[ \left( \frac{r_{ij}^o}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{r_{ij}^o}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

$r_{ij}$  est la distance entre les deux atomes non liés  $i$  et  $j$ ,  $r_{ij}^o$  est la distance à laquelle l'énergie de van der waals est nulle et  $\varepsilon$  : le paramètre de Lennard- Jones.

### II-1-7- L'énergie électrostatique

L'interaction électrostatique entre différents centres de force d'une même molécule ou de deux molécules, peut être calculée par la loi de Coulomb qui s'exprime par :

$$E_{\text{électro}} = \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{\varepsilon r_{ij}}$$

$q_i$  et  $q_j$  sont les charges partielles portées par les atomes  $i$  et  $j$ ,  $\varepsilon$  est la constante diélectrique du milieu et  $r_{ij}$  est la distance entre les atomes  $i$  et  $j$ .

### II-2- Quelques champs de force en mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est basée sur un champ de force empirique, est un modèle mathématique représentant aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire.

Les champs de force les plus répandus avec leur domaine d'application sont :

- AMBER [4] (Assisted Model Building with Energy Refinement): acides nucléiques.
  - CHARMM [5] (Chemistry at Harvard Molecular Mechanics): protéines.
  - CVFF [6] (Consistent Valence Force Field) : recherche de fréquences de vibration.
  - ECEPP [7] (Empirical Conformational Energy Program for Peptides): protéines.
  - MM<sub>x</sub> [8] : molécules organiques de petite taille.
  - BIOSYM [9] : protéines, molécules organiques
  - Sybyl [10] : molécules organiques.
  - UFF [11] (Universal Force Field) : capable simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.
- MMFF94 (Merck Molecular Force Field 94): C'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents, il a été développé par Tom Halgren [12,13]. Les termes d'énergie d'élongation, de valence et de torsion sont les mêmes que ceux de MM3 (expansion de MM2). MMFF94 comprend des termes croisés de liaison-valence [14]. L'expression du champ de force MMFF94 est de la forme suivante :

$$E_{MMFF94} = \sum EB_{ij} + \sum EA_{ijk} + \sum EBA_{ijk} + \sum EOP_{ijkl} + \sum ET_{ijkl} + \sum Evdw_{ij} + \sum EQ_{ij}$$

L'expression de l'énergie Bond stretching ou élongation est :

$$EB_{ij} = 143.9325 \frac{kb_{ij}}{2} \Delta r_{ij}^2 \left(1 + cs \Delta r_{ij} + \frac{7}{12} cs^2 \Delta r_{ij}^2\right)$$

$kb_{ij}$  est la constante de force,  $\Delta r_{ij} = r_{ij} - r_{ij}^o$  avec  $r_{ij}$  est la distance entre deux atomes  $i$  et  $j$ ,  $r_{ij}^o$  est la distance référence et  $cs$  est la constante cubic-stretch.

L'expression de l'énergie Angle bending ou flexion est :

$$EA_{ijk} = 143.9325ka_{ijk}(1 + \cos \Delta v_{ijk})$$

$ka_{ijk}$  : est le constante de l'angle entre les atomes i, j et k,  $\Delta v_{ijk} = v_{ijk} - v_{ijk}^o$  avec  $v_{ijk}$  est l'angle entre les atomes i, j et k et  $v_{ijk}^o$  est l'angle référence entre les atomes i, j et k.

L'expression de l'énergie Stretch-bending ou élongation- flexion est :

$$EBA_{ijk} = 2.51210(kba_{ijk}\Delta r_{ij} + kba_{kji}\Delta r_{kj})\Delta v_{ijk}$$

$\Delta r$  et  $\Delta v$  la même définition avec  $EB_{ij}$  et  $EA_{ijk}$ ,  $kba_{ijk}$  et  $kba_{kji}$  sont les constant de force,  $i - j$  et  $k - j$  stretches et  $i - j - k$  bending.

L'expression de l'énergie Out-of-plane bending est :

$$Eoop_{ijkl} = 0.043844 \frac{kooP_{ijkl}}{2} \chi_{ijkl}^2$$

$\chi_{ijkl}^2$  est l'angle de Wilson entre  $j - l$  liaison et  $i - j - k$  plan,  $kooP_{ijkl}$  est le constante de force et  $l$  est l'atome qui capable faire une rotation avec i.k.j.

L'expression de l'énergie de Torsion est :

$$ET_{ijkl} = \frac{1}{2} [v_1 (1 + \cos \phi) + v_2 (1 - \cos 2\phi) + v_3 (1 + \cos 3\phi)]$$

$v_1, v_2, v_3$  sont des constantes,  $\phi$  est  $i - j - k - l$  l'angle de torsion.

MMFF94 utilisé la représentation (14-7) pour des interactions de Van der Waals :

$$E_{VDW} = \epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{1.07R_{ij}^*}{R_{ij} + 0.07R_{ij}^*} \right)^7 \left( \frac{1.12R_{ij}^{*7}}{R_{ij}^7 + 0.12R_{ij}^{*7}} - 2 \right) \right]$$

$R_{ij}$  est la distance entre les deux atomes non liés  $i$  et  $j$ ,  $R_{ij}^*$  est la distance à laquelle l'énergie de van der Waals est nulle et  $\epsilon_{ij}$  est le paramètre de Slater-Kirkwood.

Les interactions électrostatiques sont représentées sous la forme :

$$EQ_{ij} = 332.07 \frac{Q_i Q_j}{D(R_{ij} + \delta)^n}$$

$Q_i$  et  $Q_j$  sont les charges partielles portées par les atomes  $i$  et  $j$ ,  $D$  est la constante diélectrique du milieu,  $D$  et  $n$  prennent généralement la valeur 1.

### II-3- Les Algorithmes de minimisation

#### II-3-1- La méthode de la plus grande pente "steepest descent"

Le premier programme de minimisation pouvant effectuer une optimisation de géométrie est due à Wiberg (1965) et utilise la méthode de la plus grande pente. Après avoir calculé l'énergie correspondant à une géométrie initiale, on déplace chaque atome individuellement selon ses trois coordonnées cartésiennes et l'on recalcule l'énergie après chaque déplacement. Ceci revient à calculer la dérivée première uniquement. Cette méthode marche bien lorsque le gradient est grand et possède une faible convergence car ce dernier devient vite faible à l'approche du minimum [15].

#### II-3-2- La méthode du gradient conjugué

La méthode du gradient conjugué, fondée sur le même principe que la méthode de la plus grande pente, l'avantage de cette méthode est la précision des résultats par rapport à la méthode précédente, Elle est utilisée souvent à la suite de la méthode de la plus grande pente, car elle nécessite des temps de calculs importants lorsque la structure est éloignée d'un minimum énergétique [16].

### III- 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 :

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2}$$

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

Les simulations de la 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.

### IV- Mécaniques quantiques

La mécanique quantique est basée sur une équation fondamentale, établie par Erwin-Schrödinger en 1925 [17]. Cette équation décrit la structure électronique d'un système à plusieurs noyaux et électrons, ainsi que les propriétés moléculaires qui en découlent. Elle s'écrit sous sa forme générale:

$$H\psi = E\psi$$

Où  $\psi$  est la fonction d'onde du système,  $E$  est l'état énergétique associé à cette fonction et  $H$  est l'opérateur hamiltonien de l'énergie qui prend généralement en considération cinq contributions

de l'énergie totale : l'énergie cinétique des électrons( $T_e$ ), l'énergie cinétique des noyaux( $T_N$ ), l'attraction des électrons aux noyaux( $V_{eN}$ ), la répulsion entre les électrons ( $V_{ee}$ ), et la répulsion entre les noyaux ( $V_{NN}$ ). Ainsi l'énergie du système peut être déterminée par intégration de l'équation de Schrödinger. On peut résoudre l'équation de Schrödinger analytiquement seulement pour des problèmes très simple, tels qu'une particule dans une boîte de potentielle, l'oscillateur harmonique ou l'atome d'hydrogène isolé. Pour les autres systèmes, il est nécessaire d'introduire un certain nombre d'approximations pour pouvoir approcher des solutions convenables. Les méthodes de mécanique quantique peuvent être divisées en deux groupes principaux :

Avec les méthodes ab initio l'équation de Schrödinger est résolue sans l'apport de nouvelles approximations. Elles ne comportent pas de paramètres expérimentaux ou empiriques (à part les données usuelles de chimie physique) et sont uniquement basées sur les lois de la mécanique quantique. La méthode ab initio la plus simple utilisée pour le calcul de structure électronique est la méthode Hartree-Fock (HF), dans laquelle la répulsion électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte, seul son effet moyen est inclus.

Les méthodes semi-empiriques sont exclusivement basées sur l'expérience. Elles sont dérivées des méthodes ab-initio dont elles reprennent le principe en ne considérant que les électrons de la couche de valence de chaque atome et en négligeant certaines intégrales rendant compte du recouvrement des orbitales entre elles. Ces approximations sont alors compensées par la mise en jeu des grandeurs physiques expérimentales [18,19]. Les méthodes semi-empiriques sont généralement utilisées pour traiter de grosses molécules, afin d'obtenir une première description de ses propriétés moléculaires (structure, réactivité). Elles sont fondées sur deux types d'approximations qui portent essentiellement sur l'évaluation des intégrales biélectroniques [20]. Plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées, les méthodes les plus connues sont *Austin Model 1 AM1* [21] et *Parametrization Model 3 PM3* [22].

## Références

- [1] N.L.Allinger, Rev. Papers 1976.
- [2] N.L. Allinger, X. Zhou, J. Bergsma, J. Mol. Structr. (Theochem), 1994, 312, 69.
- [3] N.L.Allinger, "Calculation of Molecular Structure and Energy by Force-field Methods" Rev. Papers, 1976.
- [4] P.K.Weiner, P.A.Kollman, J.Comput Chem.1981, 2,287.
- [5] M.Karplus, J.Comput Chem.1983, 4,187.
- [6] O.Ermer, Struct.Bonding Berlin 1976, 27,161.
- [7] F.A.Momany, L.M.Carruthers, R.F.McGuire, H.A.Scheraga, J.Phys.Chem.1974, 78, 1595.
- [8] N. L. Allinger, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 8127.
- [9] N .L .Allinger, .Chen, K; Lii, J-H.J. Comp. Chem. (1996), 17, 642.
- [10] J. S. Lomas. La mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire. L'actualité chimique, 1986.
- [11] A. K. Rappé, C. J. Casewit, K. S. Kolwell, W. M. Skiff, J. Am. Chem. Soc. , 1992, 114, 10028.
- [12] T. A. Halgren, J. Comp. Chem., 1996, 17, 490.
- [13] T. A. Halgren & R. B. Nachbar, J. Comp. Chem. , 1996, 17, 587.
- [14] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton, J. Mol. Struct. , 1996, 378, 249-256.
- [15] G.Vergoten, cours de Modélisation Moléculaire, professeur à l'université des sciences et technologies de LILLE. Sciences et technologies de LILLE.
- [16] E .Leontidis, M .Laso, U W. Suter, Adv.Plym.Sci. 1994, 116,283.

[17] E. Schrödinger, Annalen der Physik, 1926, 79, 361-376.

[18] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys.Rev, 1964, 136, 864-871.

[19] W. Kohn, L.J. Sham, Phys.Rev. 1965, 140, 1133–1138

[20] J.L. Rivail, « Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes », 2<sup>ème</sup> édition 1998.

[21] E.F. Healy, J.J.P. Stewart, J. Am. Chem. Soc., 1993, 107, 3902-3909.

[22] J.J.P. Stewart, J. Comput. Chem., 1989, 10, 209-264.

---

*Partie B*

*Les Complexes d'inclusion*

## I- La chimie supramoléculaire

La chimie supramoléculaire [1] est une discipline qui repose sur les interactions intermoléculaires non covalentes, entre deux entités. La majorité de ces interactions sont de types host- guest (hôte-invité), récepteur-substrat ou complexe d'inclusion, à la différence de la chimie moléculaire, basée sur des liaisons covalentes (fortes) intramoléculaires. Les assemblages supramoléculaires sont donc constitués d'au moins deux entités (molécules ou ions) et sont maintenus à l'aide de liaisons non covalentes ou faible : liaisons hydrogène, forces de Van der Waals, effet hydrophobe... Nombre de processus biologiques sont gouvernés par de telles interactions. En 1987, C. J. Pedersen, J. M. Lehn, et D. J. Cram ont obtenus le prix Nobel pour leurs contributions à la rationalisation des concepts de la chimie supramoléculaire au travers de leurs travaux sur les éthers couronnes [2], les cryptates [3,4] et les sphérants [5] (Figure1). Un domaine de la chimie supramoléculaire qui a connu un développement des plus spectaculaires concerne la reconnaissance d'un invité par un hôte.

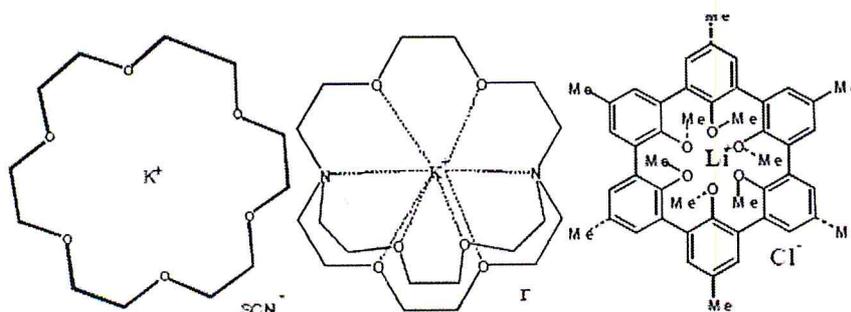


Figure 1 : Structure d'un éther couronne, d'un cryptant et d'un sphérant

Les liaisons faibles ou non covalentes constituent la boîte à outils de la chimie supramoléculaire [1]. Elles sont le plus souvent basées sur des interactions de nature électrostatique. On peut citer à ce titre les interactions ioniques, les interactions  $\pi$ - $\pi$ , les interactions de Van der Waals (Tableau1).

Tableau 1 : Principales interactions non-covalentes

Interactions	Description
Interaction ionique	Interaction de type coulombienne, entre un anion et un cation
Van der Waals	Interaction entre dipôle permanent et dipôle induit
$\pi$ -HC	Interaction liée à un transfert de charge entre un système- $\pi$ et un hydrogène pauvre en électron
$\pi$ - $\pi$ [6,7]	Interaction entre systèmes aromatiques principalement due à des effets électrostatiques et de Van der Waals
$\pi$ -cation	Interaction essentiellement électrostatique qui stabilise couramment la face d'un système $\pi$ (aromatique, alcyne...) et un cation de petite taille
Effet hydrophobe	Interaction très présente dans les systèmes biologiques (cohésion de la membrane cellulaire)

## II- Chimie hôte-invité ou complexe d'inclusion

Les bases des concepts de la chimie « hôte invité » remontent à 1893 lorsque Alfred Werner proposa l'idée selon laquelle la sélectivité d'une liaison entre deux entités est possible uniquement lorsque celles-ci présentent une affinité mutuelle [8]. Ainsi, il généralisa le concept de chimie de coordination sélective des métaux à des ligands à l'intérieur d'une sphère. En 1894, émergea le concept de « clef-serrure » proposé par Emil Fisher [9]. Dans ce concept, l'invité s'associe à l'hôte lorsque leur forme et leur taille sont complémentaires. De manière générale, l'hôte est une macromolécule ou un composé macrocyclique capable à stabiliser un invité de petite taille, une molécule ou encore une macromolécule. Les assemblages supramoléculaires sont ainsi des complexes composés d'au minimum deux molécules s'arrangeant mutuellement dans une unique structure stabilisée par des forces intermoléculaires [10].

### III- Exemples de récepteurs à cavité pour la complexation des molécules invités

Il existe plusieurs types de molécules hôtes on peut citer : les éthers couronnes, les clathrates, les intercalates, les zéolithes, les cavitands, les porphyrines, les cryptates, les cyclophanes et les cyclodextrines, quelques exemples de tels récepteurs sont donc présentés ci-dessous :

**III-1- Les cucurbituriles (CB[n]) :** Sont des molécules macrocycliques formées d'unités glycolurile, les atomes d'oxygène de la molécule sont orientés vers le centre de la molécule, formant ainsi une cavité [11-13]. Les CB sont par utilisés dans le domaine pharmaceutique comme vecteurs de principes actifs.

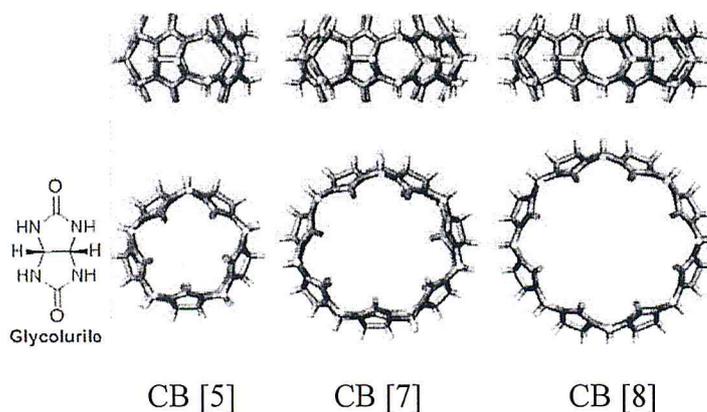


Figure 2 : Structure du glycolurile et des cucurbituriles

**III-2- Les cyclophanes :** Sont des composés constitués d'une ou plusieurs unités aromatiques et d'une chaîne aliphatique formant un cycle. La première structure a été synthétisée en 1949 elle est composée de deux benzènes reliés entre eux par un pont éthylénique [14].

**III-3- Les calixarènes :** Sont des Composés macrocycliques capable d'adopter une conformation en panier. En général, un calixarène est formé à partir d'un phénol p-hydrocarbylé et de formaldéhyde. Le terme s'applique maintenant aussi aux dérivés de ces molécules. Ils peuvent comporter de manière générale 4 ou 6 cycles aromatiques. Généralement l'application ces molécules dans le domaine nucléaire.

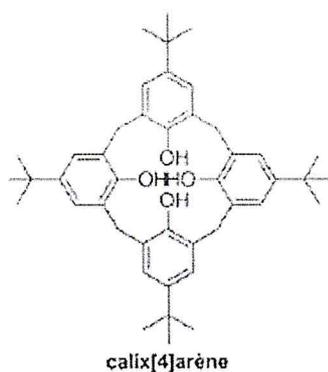


Figure 3 : Exemple d'un calixarène

**III-4- Les Ethers couronnes :** Sont des composés macrocycliques contenant des atomes d'oxygène (chaîne polyéthylène glycol cyclisée) dans leur structure cyclique et qui présentent la propriété de recevoir des ions de charge électrique positive (cations) à l'intérieur de leur cavité. Généralement l'application de ces molécules dans la chimie des alcalins.

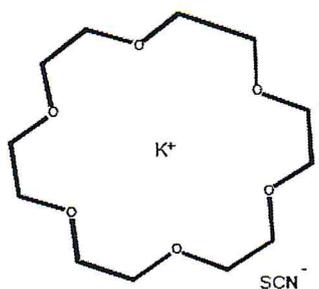


Figure 4 : Structure de l'éther couronnes

### III-5- Les cyclodextrines

#### III-5-1- Structure et propriétés des cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques 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  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  contenant respectivement 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques (Figure 5) liées en  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 4). Il existe aussi des cyclodextrines plus grandes (appelées géantes) qui peuvent contenir jusqu'à 14 unités glucopyranosiques [15,16].

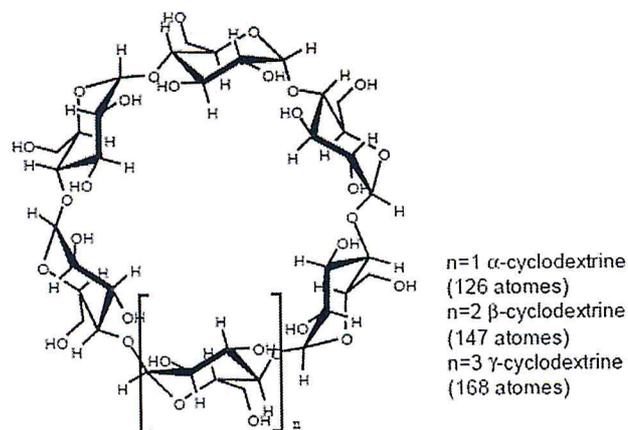


Figure 5 : Structure générale des cyclodextrines

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. Grâce aux structures tridimensionnelles obtenues par diffraction des rayons X, la forme tronconique (Figure 6) des cyclodextrines a pu être déterminée, ainsi que le réseau de liaisons hydrogènes interglucosidiques des hydroxyles primaires et des hydroxyles secondaires.

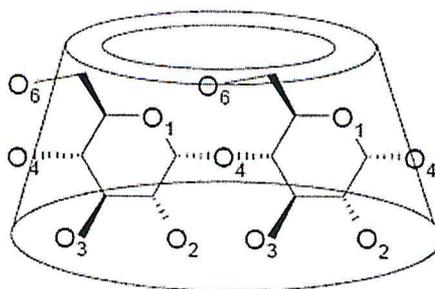


Figure 6 : Structure simplifiée montrant la forme tronconique

Sur la partie la plus large du cône se trouvent les hydroxyles secondaires (O2 et O3) et sur l'extrémité la plus étroite se trouvent les hydroxyles primaires (O6). Les oxygènes interglucosidiques (O4) sont situés sur l'équateur du cône et dirigés vers l'intérieur de la cavité. Les hydrogènes H1, H2 et H4 sont dirigés vers l'extérieur de la cavité tandis que les hydrogènes H3 et H5 sont orientés vers l'intérieur. Ces derniers sont les seuls pouvant interagir avec un substrat inclus dans la cavité. Les cyclodextrines sont des molécules chirales, chaque unité de glucose contient 5 atomes de carbone asymétrique. La  $\beta$ -cyclodextrine contient donc 35 atomes de carbone asymétriques et la  $\gamma$ -cyclodextrine contient 40 atomes de carbone asymétriques. A cause de la structure tronconique et de la position particulière des hydroxyles, les cyclodextrines sont amphiphiles et possèdent donc deux zones de polarité distinctes.

L'extérieur de la cavité et les extrémités sont polaires, ceci est dû essentiellement aux hydroxyles et favorise ainsi la solubilisation dans des solvants très polaires. En revanche, l'intérieur de la cavité où se trouvent uniquement les oxygènes interglucosidiques, est moins polaire (polarité de type éther) et cette zone est plus hydrophobe (surface de contact avec la molécule invitée). C'est ce caractère amphiphile qui donne aux CD leur plus intéressante propriété comme la formation des complexes supramoléculaires en solution aqueuse avec une molécule invitée.

Il existe dans la littérature de nombreux exemples de complexes d'inclusion avec divers arrangements structuraux tels que des stœchiométries host: guest 1 :1, 2 :1, 1 :2 et 2 :2. 2:2 .

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines

Propriétés	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
N <sup>o</sup> de glucoses	6	7	8
Formule brute (anhydre)	C <sub>36</sub> H <sub>60</sub> O <sub>30</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>70</sub> O <sub>35</sub>	C <sub>48</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>
Masse atomique (anhydre)	972.85	1134.99	1297.14
Longueur de la cavité, Å	7.9±0.1	7.9±0.1	7.9±0.1
Diamètre de la cavité, Å	4.7-5.3	6.0-6.6	7.5-8.4
Diamètre extérieur, Å	14.6±0.4	15.4±0.4	17.5±0.4
Volume de la cavité, Å <sup>3</sup>	174	262	427

### III-5-2- Les complexes d'inclusion basés sur les cyclodextrines

En solution aqueuse, la cavité légèrement apolaire est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorisées (interactions polaire-apolaire), et peuvent donc être rapidement substituée par des molécules invitées moins polaires que l'eau (Figure 7).

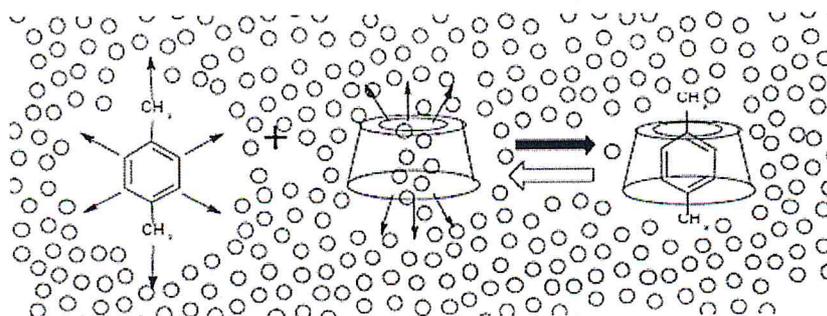


Figure 7: Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion

Les "driving forces" de la formation du complexe sont les gains énergétiques liés à la substitution des molécules d'eau par la molécule invitée. Le cas le plus fréquent est une stœchiométrie de 1:1. Il existe cependant des stœchiométries de 1:2, 2:1 et 2:2. La formation du

complexe entre la molécule invitée A et la CD, ainsi que la dissociation sont gouvernées par les lois thermodynamiques à travers les constantes de formation ( $K_f$ ) et de dissociation ( $K_d$ ) :



### III-5-3- Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines

Depuis que les complexes d'inclusion utilisant les cyclodextrines sont connus, les interactions intermoléculaires responsables de la stabilité du complexe. Existent simultanément, la relativité de chacune des forces dépend du substrat et du solvant. La théorie la plus acceptée est l'interaction de van der Waals [17] qui serait prédominante. Le substrat est lié à la cyclodextrine par des interactions faibles avec les hydrogènes H3 et H5.

D'après cette théorie, si la forme générale de la molécule invitée complémente parfaitement la cavité, la complexation est favorisée. Une autre théorie propose une interaction inhérente au solvant due à une forte énergie des molécules d'eau se trouvant à l'intérieur de la cavité. Les molécules d'eau situées dans la cavité se trouvent dans un état énergétiquement défavorable (interactions polaire-apolaire) et leur expulsion à l'extérieur de la cavité par la molécule invitée (Figure 6) sera favorisée par un gain entropique et d'énergie potentielle [18,19].

Une troisième théorie, uniquement applicable aux composés polaires, évoque la formation de liaisons hydrogènes entre les hydroxyles de la cyclodextrine et les hétéroatomes du substrat[18]. D'autres auteurs pensent que les interactions responsables sont du type interactions coulombienne, hydrophobes [20], des forces d'induction (essentiellement dipôle permanent-dipôle induit).

### III-5-4- Caractéristiques des complexes d'inclusion des cyclodextrines

Lors de l'étude d'un complexe d'inclusion, certains termes sont à prendre en considération ou à étudier comme la stœchiométrie du complexe, la nature du complexe (association ou inclusion), la bi ou multimodalité, la conformation de la molécule incluse, la géométrie du complexe formé, les calculs des constantes de complexation.

La bi- ou multimodalité est un phénomène de discrimination qui se produit lorsqu'une molécule invitée, non symétrique, peut prendre diverses orientations pour s'introduire dans la cavité de la cyclodextrine (deux orientations préférentielles dans le cas de la multimodalité). Il existe donc une reconnaissance des groupes fonctionnels de la molécule invitée avec les groupes hydroxyles de la cyclodextrine. Un exemple de la bi- de l'oxydation de sulfures d'aryles catalysée par le  $\beta$ -cyclodextrine [21] (Figure 8).

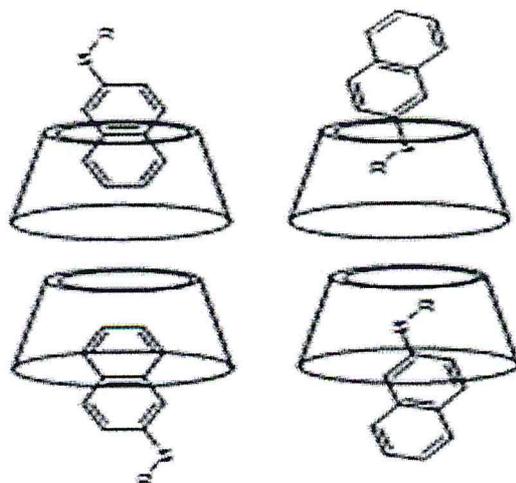


Figure 8 : Représentation de la bimodalité

Les cyclodextrines étant des composés chiraux (ou optiquement actifs), possédant cinq atomes de carbone asymétriques par unité glucosidique, elles formeront un complexe d'inclusion diastéréoisomérique avec un mélange racémique d'une molécule invitée chirale. Ce complexe

d'inclusion peut être séparé suivant plusieurs techniques d'analyse.

### III-5-5- Les dimères de cyclodextrines

On trouve dans la littérature de nombreuses études expérimentales et théoriques sur l'énantiodifférenciation des complexes d'inclusion de stœchiométrie 1:1 et les mécanismes de la différenciation chirale sont de mieux en mieux compris. Cependant, il existe aussi des complexes d'inclusion qui adoptent une stœchiométrie host: guest 2 :1, pour lesquels aucune étude théorique n'a encore été développée. Dans l'exemple de Harada (Figure14) utilisant des complexes d'inclusion du 1,2-dicarbododecaborane avec l' $\alpha$ -, la  $\beta$  - et  $\gamma$  -cyclodextrine, les résultats montrent une stœchiométrie 1:1 pour la  $\beta$  - et  $\gamma$  -cyclodextrine et étonnamment, pour l' $\alpha$  -cyclodextrine soit une stœchiométrie 2:1 (CD: guest), soit 1:1 qui dépendent uniquement de la préparation du complexe d'inclusion[22]. Les voici représentés et simplifiés sur la figure suivante (la molécule invitée est représentée par un cercle) :

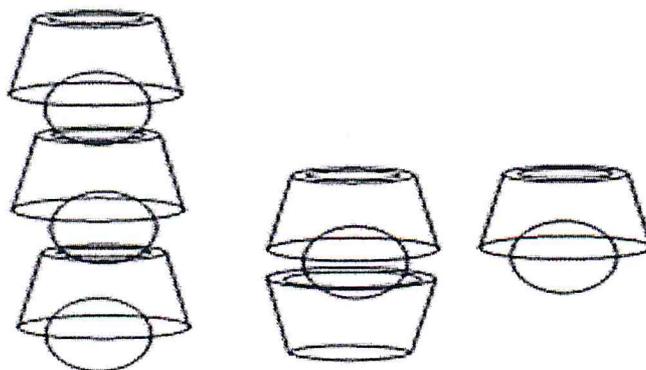


Figure 9 : Représentation schématique des complexes d'inclusion proposés par Harada

La formation des complexes d'inclusion de stœchiométrie supérieure à 1:1 dépend de plusieurs facteurs :

- la taille de la molécule hôte.
- les propriétés de la molécule hôte (composition des fonctions chimiques, solubilité, etc.).
- les structures des cyclodextrines (ioniques, ramifiées, etc.).
- les propriétés du solvant (polarité, pH).
- le déroulement de la synthèse organique.

L'orientation d'un dimère de cyclodextrines peut être donc différente suivant la molécule invitée, lorsque deux cyclodextrines se rapprochent, elles peuvent le faire suivant plusieurs géométries différentes mais, seules trois d'entre-elles ont une forte probabilité d'exister en considérant le nombre de liaisons hydrogènes formées. Elles sont nommées : Head-Head, Head-Tail et Tail-Tail (Figure 10).

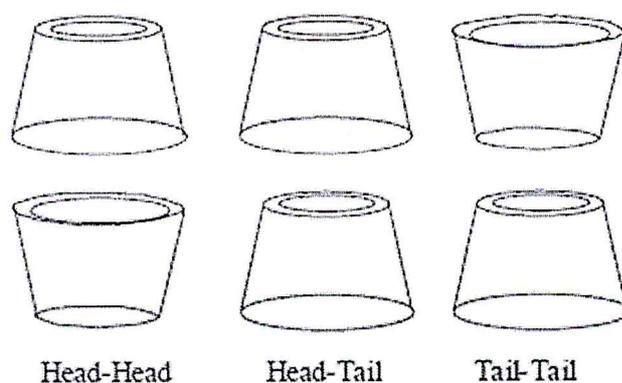


Figure 10 : Représentation de trois orientations possibles des cyclodextrines

### III-5-5- Les principales applications des cyclodextrines

La propriété d'inclusion des cyclodextrines, mise en évidence dans les années 1930 et largement acceptée à partir des années 1950, est à l'origine de la plupart des applications industrielles. Grâce à cette propriété, les cyclodextrines sont impliquées dans différents domaines industriels, tels que la pharmacie, la chimie analytique, l'environnement, la cosmétique, le textile, l'alimentation, etc.....

Dans le domaine pharmaceutique les cyclodextrines sont généralement utilisées pour améliorer la solubilité de médicaments [23]. En raison de leur capacité à changer les propriétés des molécules invitées par la formation d'un complexe d'inclusion, elles agissent généralement en tant que système de transport de molécules bioactives à travers les membranes biologiques. On les trouve aussi pour le masquage des effets secondaires, ainsi que le stockage et l'absorption du médicament, les cyclodextrines étant dégradables par une enzyme, l' $\alpha$ -amylase, provenant de micro-organismes de la flore intestinale [24]. La plupart des médicaments à base de cyclodextrines sont administrés par voie orale (tablettes, dragées, sirops...). Elles peuvent encore éliminer une odeur ou un goût désagréable. Elles jouent un grand rôle dans les sciences environnementales, notamment pour la solubilisation de contaminants organiques, pour l'enrichissement et le déplacement des polluants organique et des métaux lourds du sol de l'eau et de l'atmosphère.

Les cyclodextrines sont utilisés dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminants comme le phénol, le p-chlorophénol ou le benzène [23]. Elles sont également présentes dans la formulation de certains pesticides [23]. Les cyclodextrines ont trouvé de nombreuses applications dans le domaine alimentaire, elles forment des complexes d'inclusion avec une variété de molécules comprenant des arômes, des graisses et des colorants. Elles sont utilisées pour masquer des composants indésirables [25]. Dans l'industrie cosmétique, ses principaux avantages sont la stabilisation et le contrôle des odeurs, la diminution de la volatilité des parfums et les procédés permettant d'augmenter la conversion d'une substance liquide à sa forme solide par précipitation du complexe d'inclusion. On peut les trouver dans les dentifrices, les crèmes corporelles, les adoucissants [23]. Le "finissage" du textile est aussi un secteur où les cyclodextrines attirent l'attention. Elles peuvent être directement greffées sur les textiles dans le but toujours d'éliminer ou masquer des odeurs gênantes, comme la fumée de cigarette.

Elles permettent aussi de renforcer la prise de colorants par le tissu afin de réduire la quantité de colorant perdue au lavage [26]. Les cyclodextrines sont également très utilisées dans les techniques séparatives (HPLC, CPG) ou elles servent d'additifs dans les phases stationnaires ou mobiles [27].

## Références bibliographiques

- [1] J. W. Steed, J. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, 2<sup>ème</sup> édition, Wiley VCH Weinheim, 2009.
- [2] C. J. Pedersen, *Journal of the American Chemical Society*, 1967, 89, 7017-7036.
- [3] B. Dietrich, J. M. Lehn and J. P. Sauvage, *Tetrahedron Letters*, 1969, 34, 2885-2888.
- [4] B. Dietrich, J. M. Lehn and J. P. Sauvage, *Tetrahedron Letters*, 1969, 34, 2889-2892.
- [5] D.J. Cram, T. Kaneda, *Journal of the American Chemical Society*, 1979, 101, 6752-6754.
- [6] L.M. Salonen, M. Ellermann, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2011, 50, 4808-4842.
- [7] C. A. Hunter, J. Sanders, *Journal of the American Chemical Society*, 1990, 5525-5534.
- [8] A. Werner, *Zeitschrift Fur Anorganische Und Allgemeine Chemie*, 1893, 3, 267-330.
- [9] E. Fischer, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 1894, 27, 2985-2993.
- [10] D. J. Cram, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1986, 25, 1039-1057.
- [11] W. A. Freeman, W. L. Mock, *Journal of the American Chemical Society*, 1981, 103, 7367-7368.
- [12] J. Lagona, P. Mukhopadhyay, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2005, 44, 4844-4870.
- [13] W.L. Mock, N.-Y. Shih, *Journal of Organic Chemistry*, 1986, 51, 4440-4446.
- [14] C. J. Brown, A. C. Farthing, *Nature*, 1949, 164, 915-916.
- [15] J. Jacob, D. Hoffman, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 606.
- [16] W. Saenger, J. Jacob, *Chem. Rev.* 1998, 98, 1787.
- [17] W. Linert, L. Han, *Chem. Phys.* 1989, 108, 4514.
- [18] I. Tabushi, Y. Kuroda, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 4514.
- [19] R.L. VanEtten, J.F. Seabastin, *J. Chem. Soc.* 1967, 89, 3253.
- [20] H.S. Frank, W.M. Evans, *J. Chem. Phys.* 1945, 13, 507.
- [21] H. Sakuraba, K. Natori, Y. Tanaka, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4124.
- [22] A. Harada, S. Takahashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 1352.
- [23] E. M. M. Del Valle, *Proc. Biochem.* 2004, 39, 1033.

[24] K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, Chem. Rev. 1998, 98, 2045.

[25] N. Prasad, D. Strauss, G. Reichardt, European Patent 1 1999, 84, 625.

[26] R. A. Hedges, Chem. Rev. 1998, 98, 2035.

[27] S. Li, W. C. Purdy, Chem. Rev. 1992, 92, 1457.

---

## *Chapitre II*

# *Etude par la mécanique moléculaire des complexes d'inclusion*

---

*Partie A*

*Etude des complexes ADE/ $\beta$ -CD et*

*PIPO/ $\beta$ -CD*

### **I- Introduction**

Nous avons étudié dans ce chapitre le procédé d'inclusion d'une molécule invitée dans la cavité de la  $\beta$ -cyclodextrine ( $\beta$ -CD) théoriquement par la mécanique moléculaire. Nous nous sommes intéressés à la stabilité du complexe d'inclusion de stoechiométrie 1 :1. Pour cette étude on a choisi deux exemples de molécules invitées l'adénosine (ADE) et le pipobroman (PIPO) du fait de l'importance thérapeutique de ces molécules. La première joue un rôle important dans les processus biochimiques tels les transferts d'énergie comme avec l'adénosine triphosphate et la seconde joue un rôle important dans les traitements anticancéreux.

### **II- Description des molécules invitées utilisées**

#### **II-1- Adénosine**

L'adénosine est une molécule qui recouvre un très large spectre d'activités biologiques et qui affecte plusieurs systèmes ou organes vitaux.

- Au niveau du système respiratoire l'adénosine régule la contraction du muscle lisse bronchique, augmente la sécrétion de mucus et module l'activité d'un grand nombre de cellules associées avec certaines maladies pulmonaires inflammatoires.

- au niveau des vaisseaux (vasodilatation et vasoconstriction), des plaquettes (effet antiagrégant), du rein (inhibition de la libération de rénine et de la réabsorption tubulaire), du cœur (effets inotropique négatif, dromotropique et chronotropique) et du système nerveux autonome (réduction de l'activité des neurones sympathiques et parasympathiques), dans le système nerveux central, l'adénosine induit un effet analgésique, anti-convulsant.

#### **II-2- Pipobroman**

Le pipobroman est un agent alkylant antinéoplasique, dérivé de l'acide méthane sulfonique. Le pipobroman est une substance anti-cancéreuse.

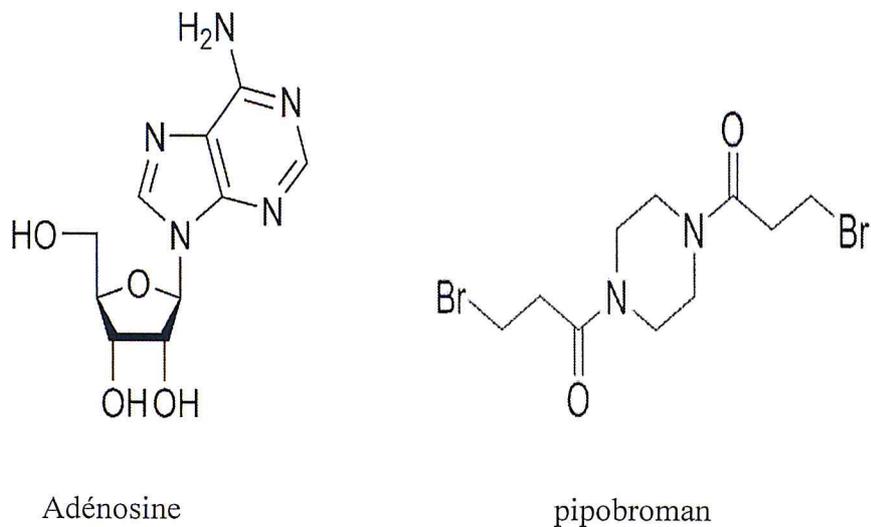


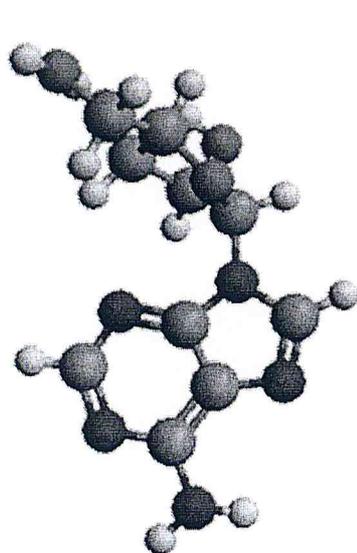
Figure 1 : Les structure de l'adénosine et du pipobroman

### III- Méthodologie

Les structures initiales du pipobroman et de l'adénosine ont été dessinées en utilisant l'interface graphique du logiciel avogadro (version 1.1.1), quant à la structure de la  $\beta$ -cyclodextrine nous avons utilisé un fichier PDB. La minimisation d'énergie est faite à travers la fonction "Auto Optimization Tool" du logiciel ensuite le programme assigne des données standards à la structure dessinée (angle, longueur,...) et permet la représentation à trois dimensions (Figure 2), il fournit l'énergie totale de chaque molécule (Tableau 1).

Tableau 1 : Les énergies de l'adénosine et du pipobroman par logiciel Avogadro

Energie (kcal/mol)	Adénosine	pipobroman	$\beta$ -CD
Total	77.38	3.92	638.80
Bonds stretching	2.14	2.53	15.73
Angle bending	8.05	7.30	48.22
Stretch bending	0.14	0.47	5.47
Torsional	16.45	-5.03	125.60
Out-of-plane bending	0.44	-0.95	0
Van der waals	22.10	24.04	108.94
Electrostatic	28.06	-24.44	334.84



Adénosine



Pipobroman

Figure 2 : Les structures de l'adénosine et du pipobroman optimisés (logiciel Avogadro)

Le procédé d'inclusion a été réalisé le long de l'axe Z dans un intervalle allant de [-7 à 7] Å avec un pas de 1Å pour les deux complexes ADE/ $\beta$ -CD et le PIPO/ $\beta$ -CD. L'origine des coordonnées cartésiennes est fixée au niveau du centre de masse de la  $\beta$ - cyclodextrine.

Dans le cas du complexe PIPO/ $\beta$ -CD, le pipobroman situé à une distance de 7Å de l'origine, est rapproché "manuellement" vers la cavité de la  $\beta$ -cyclodextrine le long de l'axe Z, par un pas de 1Å jusqu'au point -7Å. Les différentes positions relatives entre le pipobroman et la  $\beta$ -cyclodextrine sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de référence (Br 16) dans la molécule invité (ici le pipobroman) et le centre de mass de la  $\beta$ -CD (Figure 3).

Pour couvrir tout l'espace conformationnel et obtenir ainsi une première idée de trouver un minimum énergétique du système, on fait tourner le pipobroman autour de l'axe Z par un pas 10° jusqu'à un tour complet (Figure 3). Les structures générées à chaque angle sont optimisées par la mécanique moléculaire avec le champ de force MMFF94, en laissant tous les atomes libres de leurs mouvements.

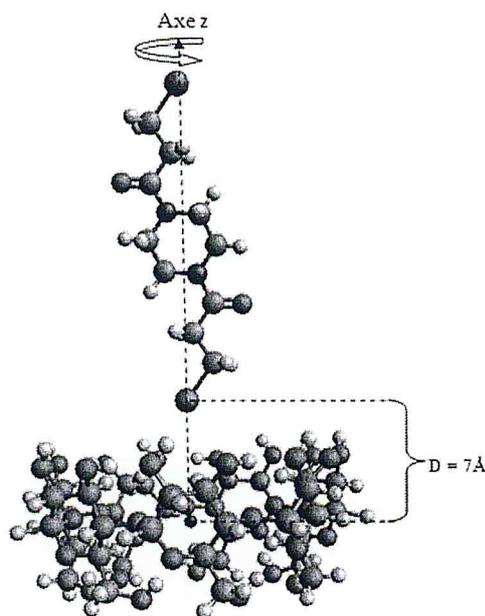


Figure 3 : Représentation de la position du pipobroman / $\beta$ -CD et sa rotation autour de l'axe z

Dans le cas du complexe ADE/  $\beta$ -CD, il existe deux orientations (Figure 4) pour la pénétration de l'adénosine dans la cavité de la  $\beta$ -cyclodextrine, nous avons donc envisagé les deux modes d'inclusion suivant :

- Le bras de l'adénosine est orienté vers le centre de masse de la  $\beta$ -cyclodextrine, nommée orientation A.

- Le squelette de l'adénosine est orienté vers le centre de masse de la  $\beta$ -cyclodextrine, nommée orientation B.

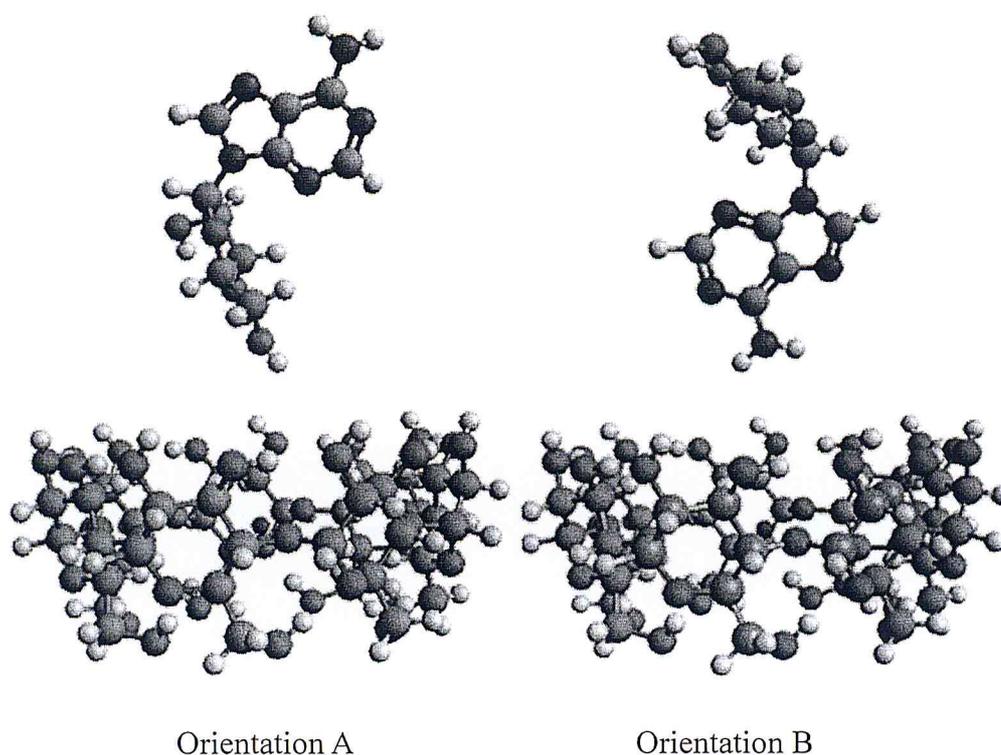


Figure 4 : Structures du complexe ADE/ $\beta$ -CD pour les deux orientations

L'adénosine placée à une distance de 7Å du centre de masse de la  $\beta$ -CD est rapprochée manuellement vers la cavité sur l'axe Z, par un pas de 1Å jusqu'au point -7Å. Les différentes positions relatives entre l'adénosine et la  $\beta$ -cyclodextrine sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de référence (O13) et l'origine des coordonnées pour l'orientation A et entre l'atome de référence (N1) et l'origine des coordonnées pour l'orientation B (Figure 5).

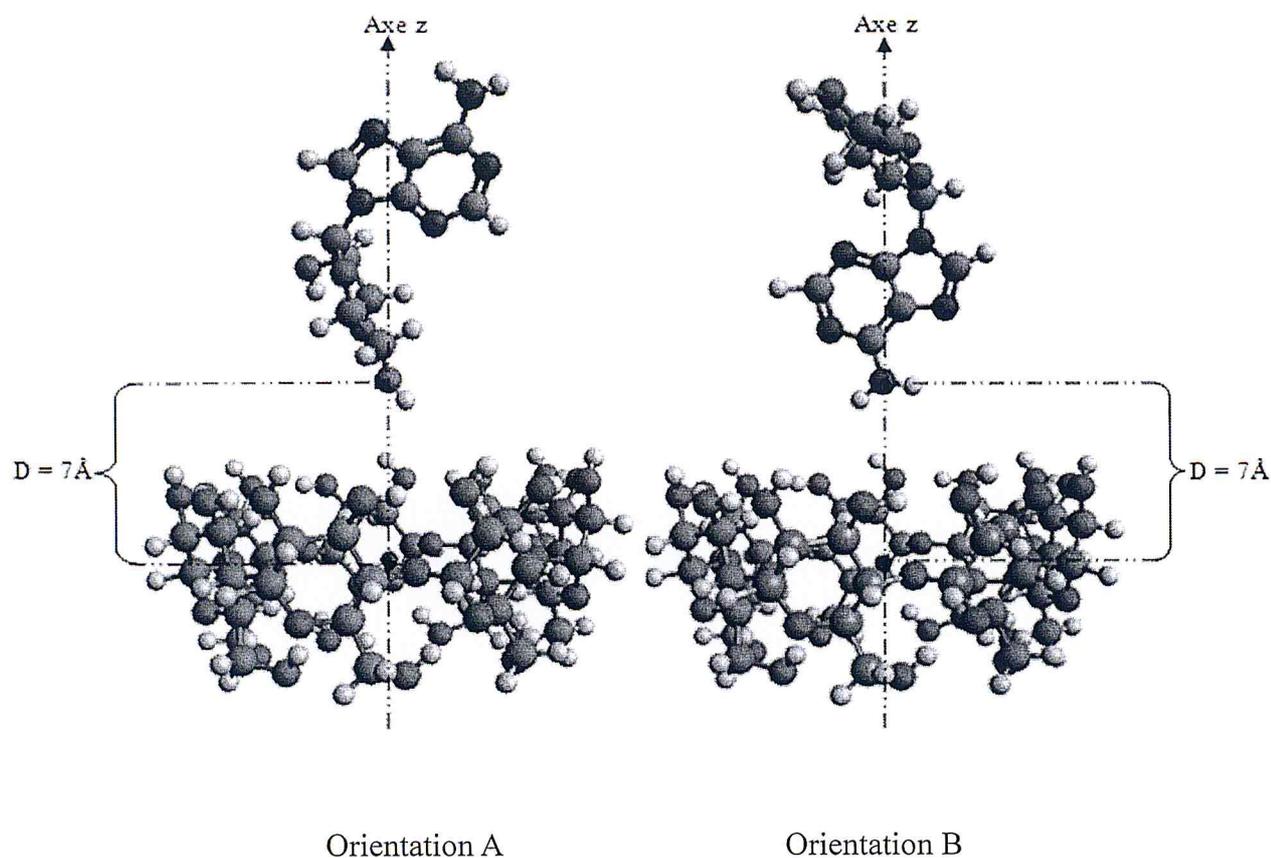


Figure 5 : Représentation de la position de l'adénosine/  $\beta$ -cyclodextrine

Dans ce complexe nous avons appliqué des contraintes en fixant certains atomes de la molécule invitée ainsi que le centre de masse de la  $\beta$ -cyclodextrine (Figure 6). Nous avons étudié les procédures suivantes :

- Première procédure : on fixe le carbone C1 du bras de l'adénosine avec le centre de  $\beta$ -CD.
- Deuxième procédure : on fixe le carbone C2 du squelette de l'adénosine avec le centre de  $\beta$ -CD.
- Troisième procédure : on fixe les carbones C1 et C2 de l'adénosine avec le centre de  $\beta$ -CD.
- Quatrième procédure : aucune restriction n'est appliquée, tous les atomes sont libres.

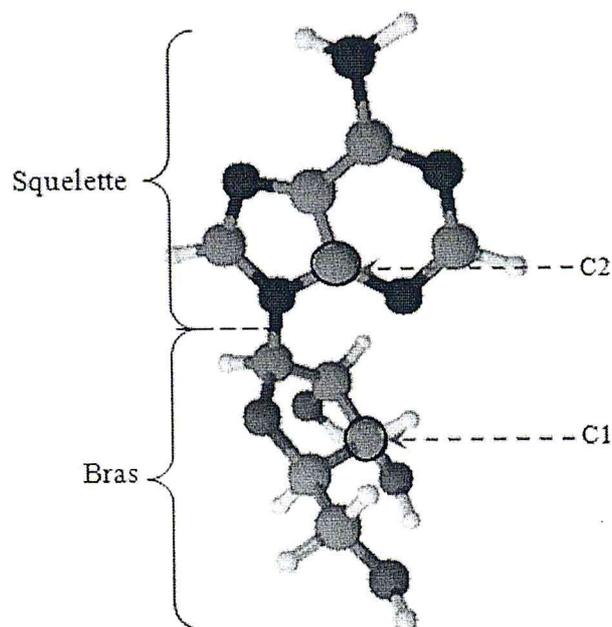


Figure 6 : Représentation les deux atomes de carbone qui sont fixés dans l'adénosine

#### IV- Résultats de la simulation

Les deux complexes d'inclusion décrits précédemment ont été étudiés grâce à la méthode de la mécanique moléculaire à l'aide de champ de force MMFF94, la minimisation d'énergie est effectuée avec un critère de convergence de  $10^{-7}$  kcal/mol.

##### IV-1- Résultats relatif au complexe PIPO/ $\beta$ -CD

Nous nous sommes intéressés à l'orientation de  $60^\circ$  du pipobroman car le minimum énergétique est plus stable à cet angle comme il est indiqué à la figure 7.

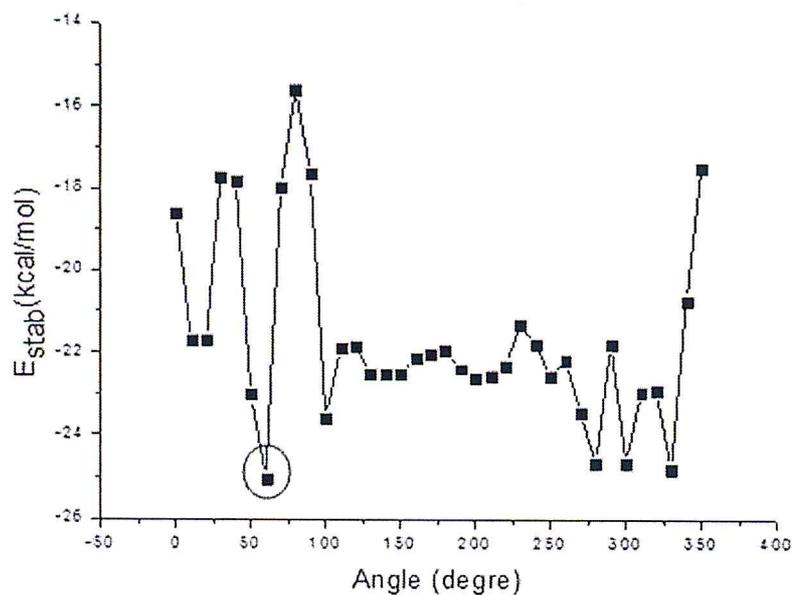


Figure 7 : Les énergies de stabilisation du complexe PIPO/ $\beta$ -CD à différents angle ( $\theta$ )

Les énergies de stabilisation sont regroupées dans le tableau suivant ( Tableau 2 ) et représentées graphiquement sur la figure 8.

Tableau 2 : Les énergies de stabilisation et d'interactions (kcal/mol)

D(Å)	E <sub>stab</sub>	BONDS.S	A.B	S.B	TOR	O.O.P	VDW	ELE
7	1.19	-0.24	-1.03	0.11	2.51	0.01	-0.55	0.38
6	0.94	-0.24	-0.97	0.10	2.49	0.01	-0.72	0.27
5	0.53	-0.24	-0.91	0.10	2.48	0.01	-1.07	0.16
4	-21.75	1.15	-0.80	0.03	-1.95	-0.63	-7.16	-12.39
3	-13.40	0.29	-1.79	0.11	-0.39	0.01	-4.29	-7.34
2	-13.35	0.23	-2	0.08	-0.21	0.02	-4.65	-6.82
1	-13.45	0.21	-2.05	0.08	-0.12	-0.02	-5.01	-6.54
-1	-25.02	-0.42	-4.96	-0.38	1.62	0	-9.86	-11.02
-2	-14.17	-0.55	-3.51	-0.19	1.98	0.12	-8.66	-3.36
-3	-13.95	-0.55	-3.42	-0.18	2.03	0.09	-8.89	-3.03
-4	-16.38	-0.41	-2.83	-0.20	0.60	0.08	-8.54	-5.08
-5	-14.56	-0.53	-3.3	-0.17	1.75	0.08	-8.53	-3.86
-6	-14.64	-0.57	-3.3	-0.19	1.74	0.09	-8.42	-3.99
-7	1.92	-0.17	-0.72	0.11	2.44	0.01	0.28	-0.03

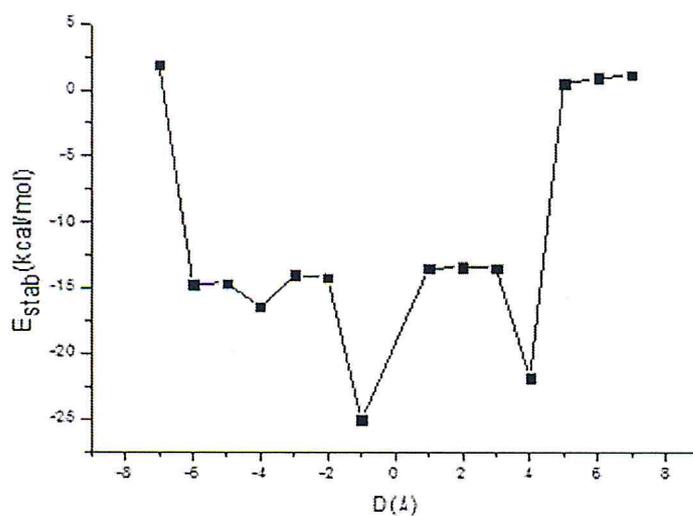


Figure 8 : Les énergies de stabilisation du complexe PIPO/β-CD en fonction de la distance

L'énergie de stabilisation est calculée selon l'équation suivante :

$$E_{\text{stab}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\beta\text{-CD}} + E_{\text{pipo}})$$

Où :  $E_{\text{complexe}}$  désigne l'énergie potentielle du complexe après optimisation géométrique et les termes ( $E_{\beta\text{-CD}}$ ,  $E_{\text{pipo}}$ ) correspondent respectivement aux énergies potentielles des composés pipobroman et la  $\beta$ -cyclodextrine dans le système. La valeur du changement d'énergie serait un signe de la force d'entraînement pour la complexation. Plus l'énergie de stabilisation est négative, plus le complexe d'inclusion est stable. Comme indiqué dans le tableau précédent l'énergie de stabilisation au niveau du minimum montre que la  $\beta$ -cyclodextrine forme des complexes stables avec le pipobroman. La figure 8 montre que la valeur de l'énergie de stabilisation la plus négative, est celle à  $D = -1\text{\AA}$  et égale à  $-25.02$  kcal/mol. Ces résultats sont similaires avec les résultats de M. Fermeiglia et coll. [1]. On obtient ainsi une énergie totale d'interaction non liée (électrostatique + van der Waals) de  $-20.88$  kcal/mol, proche de celle de ces auteurs qui est de l'ordre de  $-22.06$  kcal/mol.

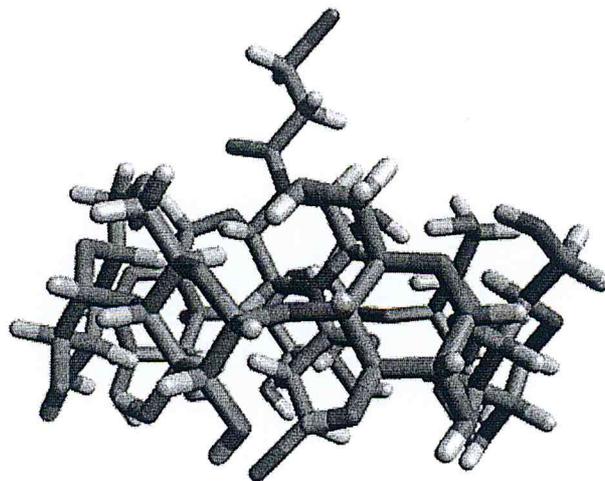


Figure 9 : Structure du complexe ADE/ $\beta$ -CD optimisé à la distance  $-1\text{\AA}$

IV-2- Résultats relatif au complexe ADE/ $\beta$ -CD

Les énergies de stabilisations sont regroupées dans les tableaux suivants et représentées graphiquement.

Tableau 3 : Les énergies de stabilisation et d'interactions (kcal/mol) pour les deux orientations en fixant le C1 ( première procédure)

## Orientation A

D(Å)	E <sub>stab</sub>	BONDS.S	A.B	S.B	TOR	O.O.P	VDW	ELE
7	4.06	-0.29	-0.27	0.08	4.30	0	-1.76	2
6	3.89	-0.30	-0.29	0.08	4.32	0	-1.89	1.97
5	-7.32	0.48	-0.87	0.06	0.01	0	2.06	-9.06
4	-16.03	0.34	-1.48	0.18	1	0	-0.80	-15.27
3	-13.99	0.61	2.27	0.06	-1.22	0	-3.44	-12.27
2	-14.24	0.95	1.93	0.16	-2.44	0	1.44	-16.28
1	-19.68	0.28	0.71	0.19	0.50	0.01	-10.37	-11
-1	-17.23	-0.27	-3.59	-0.19	3.72	0.04	-4.25	-12.69
-2	-14.04	-0.48	-2.22	-0.14	3.14	0.04	-6.39	-7.99
-3	-13.77	-0.55	-2	-0.16	3.54	0.05	-7.42	-7.23
-4	-13.27	-0.15	-2.44	-0.12	2.23	0.05	-4.44	-8.40
-5	-9.81	0.12	-0.68	-0.03	1.84	0.02	-2.98	-8.10
-6	-9.57	0.01	-1.07	0.01	1.77	0.02	-0.64	-9.67
-7	-11.92	0.11	-0.93	0.01	0.64	0.01	-0.71	-11.05

## Orientation B

D(Å)	E <sub>stab</sub>	BONDS.S	A.B	S.B	TOR	O.O.P	VDW	ELE
7	0.93	-0.10	-0.87	0.03	1.09	0	-0.20	0.98
6	-10.89	0.31	-0.32	0.17	-0.67	0.01	0.74	-11.13
5	-10.96	0.29	-1.61	0.19	1.70	0.01	-0.92	-10.62
4	-12.64	0.53	-0.47	-0.01	-0.51	-0.01	-0.28	-11.89
3	-11.58	-0.11	0.02	-0.17	1.16	-0.04	-1.74	-10.70
2	-14.37	0.17	-0.13	0.15	2.24	-0.02	-7.63	-9.15
1	-23.27	0.92	-3.52	-0.40	2.29	-0.02	-11.52	-11.02
-1	-15.91	0.24	1.47	-0.09	-0.41	-0.02	-10.44	-6.66
-2	-13.87	-0.18	-1.44	-0.11	2.76	-0.04	-4.67	-10.19
-3	-12.21	-0.03	-1.06	-0.04	3.53	-0.04	-4.11	-10.46
-4	-12.13	0.06	-0.37	0.01	1.82	-0.02	-2.94	-10.69
-5	-10.15	-0.22	-2.86	0.13	3.46	0	-2.84	-7.82
-6	-10.34	0.19	-0.86	0.21	1.36	0	-1.07	-10.17
-7	1.86	-0.05	-1.14	0.02	1.30	0.01	0.09	1.63

Tableau 4 : Les énergies de stabilisation et internes (kcal/mol) pour les deux orientations en fixant le C2 (deuxième procédure)

## Orientation A

D(Å)	E <sub>stab</sub>	BONDS.S	A.B	S.B	TOR	O.O.P	VDW	ELE
7	4.06	-0.29	-0.27	0.08	4.30	0	-1.76	2
6	3.89	-0.30	-0.29	0.08	4.32	0	-1.89	1.97
5	-7.32	0.48	-0.87	0.06	0.01	0	2.06	-9.06
4	-16.03	0.34	-1.48	0.18	1	0	-0.80	-15.27
3	-13.99	0.61	2.27	0.06	-1.22	0	-3.44	-12.27
2	-14.24	0.95	1.93	0.16	-2.44	0	1.44	-16.28
1	-19.68	0.28	0.71	0.19	0.50	0.01	-10.37	-11
-1	-17.23	-0.27	-3.59	-0.19	3.72	0.04	-4.25	-12.69
-2	-14.04	-0.48	-2.22	-0.14	3.14	0.04	-6.39	-7.99
-3	-13.77	-0.55	-2	-0.16	3.54	0.05	-7.42	-7.23
-4	-13.27	-0.15	-2.44	-0.12	2.23	0.05	-4.44	-8.40
-5	-13.81	0.12	-0.68	-0.03	1.84	0.02	-2.98	-14.10
-6	-14.57	0.01	-1.07	0.01	1.77	0.02	-0.64	-14.67
-7	-11.92	0.11	-0.93	0.01	0.64	0.01	-0.71	-11.05

## Orientation B

D(Å)	E <sub>stab</sub>	BONDS.S	A.B	S.B	TOR	O.O.P	VDW	ELE
7	0.93	-0.10	-0.87	0.03	1.09	0	-0.20	0.98
6	-10.89	0.31	-0.32	0.17	-0.67	0.01	0.74	-11.13
5	-10.96	0.29	-1.61	0.19	1.70	0.01	-0.92	-10.62
4	-12.64	0.53	-0.47	-0.01	-0.51	-0.01	-0.28	-11.89
3	-11.58	-0.11	0.02	-0.17	1.16	-0.04	-1.74	-10.70
2	-14.37	0.17	-0.13	0.15	2.24	-0.02	-7.63	-9.15
1	-23.27	0.92	-3.52	-0.40	2.29	-0.02	-11.52	-11.02
-1	-15.91	0.24	1.47	-0.09	-0.41	-0.02	-10.44	-6.66
-2	-13.87	-0.18	-1.44	-0.11	2.76	-0.04	-4.67	-10.19
-3	-12.21	-0.03	-1.06	-0.04	3.53	-0.04	-4.11	-10.46
-4	-10.13	0.06	-0.37	0.01	1.82	-0.02	-2.94	-10.69
-5	-10.15	-0.22	-2.86	0.13	3.46	0	-2.84	-7.82
-6	-19.34	0.19	-0.86	0.21	1.36	0	-1.07	-10.17
-7	1.86	-0.05	-1.14	0.02	1.30	0.01	0.09	1.63

Tableau 5 : Les énergies de stabilisation et internes (kcal/mol) pour les deux orientations en C1 et C2  
(troisième procédure)

## Orientation A

D(Å)	E <sub>stab</sub>	BONDS.S	A.B	S.B	TOR	O.O.P	VDW	ELE
7	4.06	-0.29	-0.28	0.08	4.30	0	-1.74	1.99
6	3.89	-0.30	-0.30	0.08	4.32	0	-1.89	1.98
5	-0.06	0.71	-0.03	0.38	-1.09	0	-1.93	1.90
4	-14.25	0.73	2.63	0.37	-1.15	0.01	-8.74	-8.10
3	-14.89	0.47	2.36	0.20	-1.21	0.01	-8.42	-8.30
2	-18.02	-0.02	1.44	-0.01	0.34	0	-11.66	-8.11
1	-18.61	-0.15	0.13	-0.06	1.33	-0.01	-12.78	-7.07
-1	-13.56	-0.45	-1.73	-0.05	0.91	0.04	-10.80	-1.48
-2	-17.20	-0.26	-3.51	-0.19	3.66	0.04	-4.47	-12.47
-3	-12.36	0.10	-1.83	-0.04	2.74	0.02	-4.68	-8.67
-4	-13.27	-0.15	-2.44	-0.12	0.23	0.05	-2.44	-8.40
-5	-11.17	0.45	1.44	0.12	0.42	0.04	-2.84	-10.80
-6	-8.89	0.55	1.94	-0.19	-1.49	0.04	-2.14	-7.60
-7	-7.63	-0.08	-1.47	0.03	1.87	0.02	-0.03	-7.97

## Orientation B

D(Å)	E <sub>stab</sub>	BONDS.S	A.B	S.B	TOR	O.O.P	VDW	ELE
7	0.94	-0.11	-0.89	0.03	1.07	0	-0.13	0.97
6	-8.15	0.50	1.37	0.17	-1.42	-0.01	1.68	-10.44
5	-10.99	0.24	-1.98	0.22	1.85	-0.02	-0.99	-10.31
4	-12.29	0.44	-0.78	0.06	-0.45	-0.04	-0.54	-10.98
3	-11.70	0.38	-0.36	0.12	-0.49	0.07	-1.28	-10.14
2	-13.28	-0.01	1.21	-0.11	-0.27	-0.02	-9.07	-5.01
1	-23.81	-0.57	-0.97	-0.09	-0.85	-0.02	-10.97	-10.34
-1	-16.07	0.29	1.44	-0.08	-0.81	-0.01	-10.32	-6.58
-2	-17.02	-0.01	-2.78	-0.43	1.8	-0.01	-6.08	-9.51
-3	-15.79	-0.25	-1.05	0.15	2.72	0.04	-6.73	-10.67
-4	-15.32	-0.06	-1	0.07	3.81	0.04	-5.51	-12.67
-5	-11.76	-0.62	-0.60	0.02	3.19	0.04	-4.61	-9.18
-6	1.71	-0.14	-1.13	-0.01	1.48	0.01	-1.19	2.69
-7	1.68	-0.11	-0.92	-0.04	1.29	-0.01	-0.75	2.22

Tableau 6 : Les énergies de stabilisation et internes (kcal/mol) pour les deux orientations en libre tous les atomes (quatrième procédure)

## Orientation A

D(Å)	E <sub>stab</sub>	BONDS.S	A.B	S.B	TOR	O.O.P	VDW	ELE
7	-6.08	0.31	-1.81	0.04	1.65	0	1.67	-7.94
6	-7.80	0.38	-0.60	0.02	0.19	0	1.39	-9.18
5	-15.98	0.71	-0.03	0.25	-1.09	0	-1.93	-13.89
4	-18.64	-0.16	0.14	-0.05	1.34	-0.01	-12.67	-7.23
3	-18.63	-0.16	0.15	-0.04	1.35	-0.01	-12.68	-7.24
2	-18.64	-0.16	0.14	-0.05	1.34	-0.01	-12.68	-7.22
1	-20.93	-0.25	-2.12	0.07	2.43	-0.01	-14.02	-7.03
-1	-18.60	-0.26	-3.30	0.14	2.33	0.07	-12.62	-4.96
-2	-13.39	-0.51	-1.87	-0.13	3.44	0.05	-7.75	-6.62
-3	-13.82	-0.51	-1.84	-0.13	3.43	0.05	-7.08	-7.74
-4	-11.80	0.15	-1.55	-0.08	2.28	0.02	-2.09	-10.53
-5	-14.30	-0.18	-2.52	-0.14	2.21	0.05	-2.67	-11.05
-6	-14.08	0.55	1.94	-0.19	-1.49	0.03	-3.95	-10.97
-7	-10.87	0.53	1.89	-0.19	-1.45	0.03	-2.33	-10.87

## Orientation B

D(Å)	E <sub>stab</sub>	BONDS.S	A.B	S.B	TOR	O.O.P	VDW	ELE
7	-11.28	0.30	-0.49	0.18	-0.51	0	0.16	-10.92
6	-10.89	0.38	-0.55	0.27	-0.66	0	0.95	-11.28
5	-14.71	0.17	-0.06	0.16	2.14	0	-8.05	-9.07
4	-14.75	0.17	-0.06	0.16	2.13	0	-8.07	-9.08
3	-16.26	0.24	1.42	-0.10	-0.45	0	-10.75	-6.62
2	-16.26	0.24	1.46	-0.10	-0.44	0	-10.75	-6.67
1	-24.53	0.01	-2.43	-0.15	4.60	0.04	-5.08	-21.52
-1	-16.25	0.22	1.44	-0.08	-0.38	0	-10.91	-6.54
-2	-16.05	-0.09	0.90	-0.15	0.42	0.04	-11.80	-9.37
-3	-14.05	-0.11	-1.74	-0.16	3.51	0.04	-5.39	-10.20
-4	-12.11	-0.11	-1.73	-0.16	3.49	0.04	-5.34	-8.30
-5	-9.96	-0.12	-1.62	-0.13	3.38	0.04	-4.99	-6.52
-6	-8.47	-0.08	-0.56	-0.40	3.66	-0.01	-4.38	-6.70
-7	-8.40	0.16	-0.68	-0.22	2.36	0	-3.66	-6.36

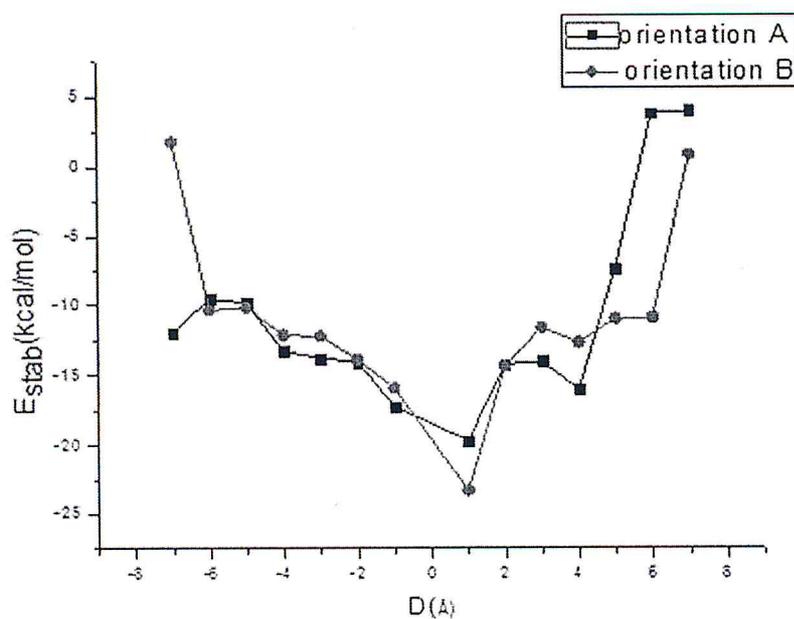


Figure 10 : Les énergies de stabilisation du complexe ADE/ $\beta$ -CD en fonction de la distance (première procédure)

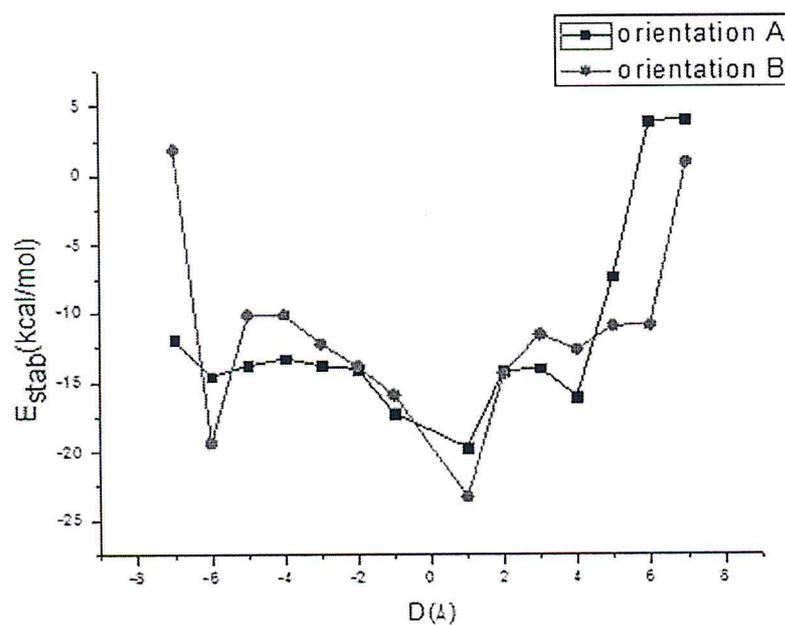


Figure 11 : les énergies de stabilisation du complexe ADE/ $\beta$ -CD en fonction de la distance (deuxième procédure)

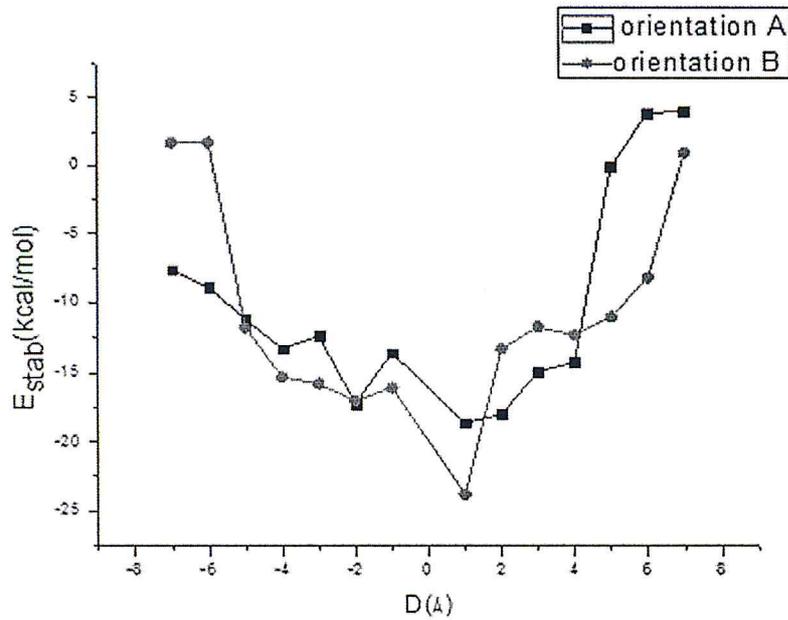


Figure 12 : Les énergies de stabilisation du complexe ADE/ $\beta$ -CD en fonction de la distance (troisième procédure)

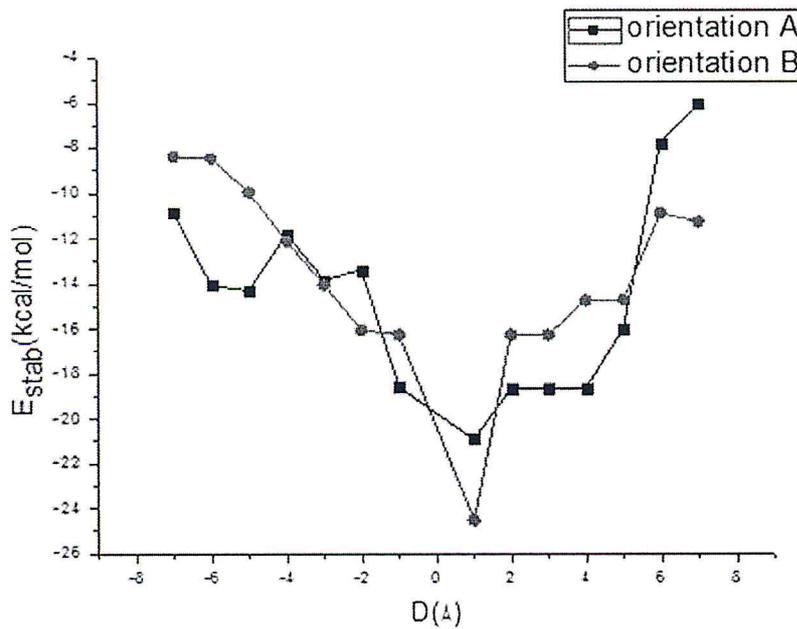


Figure 13 : Les énergies de stabilisation du complexe ADE/ $\beta$ -CD en fonction de la distance (quatrième procédure)

Les résultats récapitulés dans les tableaux précédents, montrent que l'énergie de stabilisation est en faveur de l'orientation B dans toutes les procédures elles de  $E_{\text{stab}} = -23.27$  kcal/mol en première procédure,  $E_{\text{stab}} = -23.27$  kcal/mol en deuxième procédure,  $E_{\text{stab}} = -23.81$  kcal/mol en troisième procédure et  $E_{\text{stab}} = -24.53$  en quatrième procédure. Dans cette dernière procédure aucune contrainte n'est imposée aux atomes, on observe un gain supplémentaire de stabilité mais relativement faible. L'estimation des termes énergétiques de Van der Waals et électrostatique comme l'indique les valeurs mentionnées dans les mêmes tableaux au moyen de la mécanique moléculaire, est toujours discutable car les électrons ne sont pas traités explicitement avec l'approche MM.

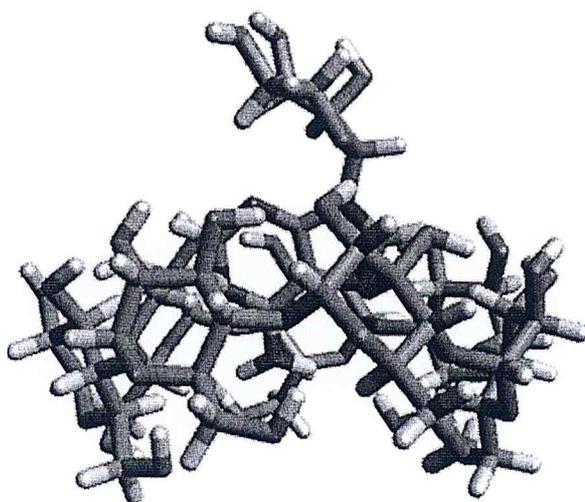


Figure 14 : Structure du complexe ADE/ $\beta$ -CD optimisé à la distance 1Å en quatrième procédure

## V- Conclusion

- D'après les résultats précédents, on conclut que l'orientation B est plus favorable pour la pénétration de l'adénosine vers la cavité de la  $\beta$ -cyclodextrine, toute fois les deux orientations forment des complexes d'inclusion stables.

- l'inclusion du pipobroman à l'intérieure de la cavité de la  $\beta$ -cyclodextrine est la plus favorable lorsque l'angle de pénétration est de  $60^\circ$ . Par conséquent la rotation de la molécule invitée pendant l'inclusion dans la cavité est un des paramètres dans la recherche de la conformation Hôte/Invité les plus stables.

---

*Partie B*

*Etude du complexe  $C_{60}/(\gamma\text{-CD})_2$*

## I- Introduction

Les cyclodextrines forment facilement des complexes d'inclusion avec différents composés organiques. Ces derniers viennent se placer dans la cavité apolaire. La stoechiométrie de ces complexes est souvent 1 :1 pour les petites molécules. Par contre, si la taille de la molécule complexée augmente suffisamment, le nombre de cyclodextrines passe à deux donc un complexe de stoechiométrie 2 :1 ce qui est le cas avec le C60.

Un paramètre important dans la formation du complexe d'inclusion est la correspondance entre la taille de la cavité interne et les dimensions de la molécule complexée. Sur cette base, seule la  $\gamma$ -cyclodextrine est susceptible de former le complexe d'inclusion avec le fullerène (C60). Le complexe C60 avec la  $\gamma$ -cyclodextrine a été très étudié par la chromatographie et par spectroscopie de masse.

Il existe trois orientations *Head-Head* (notée *HH*), *Head-Tail* (notée *HT*) et *Tail-Tail* (notée *TT*) du dimère de cyclodextrine. Nous avons fait une étude théorique du complexe C60/  $\gamma$ -CD dans trois orientations précédentes (*HH*, *HT*, *TT*) (figure1).

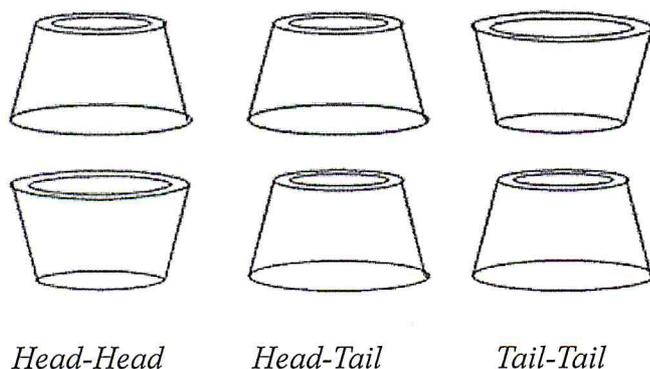


Figure 1: Représentation des trois orientations du dimère de cyclodextrine

## II- Description du fullerène C60

Le buckminster fullerène ou fullerène C60, aussi appelé buckyball (figure 2) est constitué d'un assemblage de 20 hexagones et de 12 pentagones. Les atomes de carbone constituant sont tous équivalents. Le C60 présente nombre de caractéristiques physico-chimiques, biologiques intéressantes. Il a ainsi été mis en évidence le caractère inhibiteur du C60 pour certaines réactions enzymatiques. Tokuyama et collaborateurs ont par exemple montré que l'activité de la trypsine est inhibée en présence de certains dérivés du C60 et sous l'effet d'une irradiation lumineuse, certains dérivés du C60 induisent un clivage sélectif de l'ADN [2]. Le C60 présente encore des propriétés intéressantes pour la lutte contre certains virus. Une étude de Friedman [3] a montré la correspondance entre la taille de la cavité apolaire du site actif enzymatique du virus HIV-1 et celle du C60 et, comme le confirment des résultats expérimentaux, le C60 apparaît comme prometteur dans la lutte contre le virus du SIDA [3].

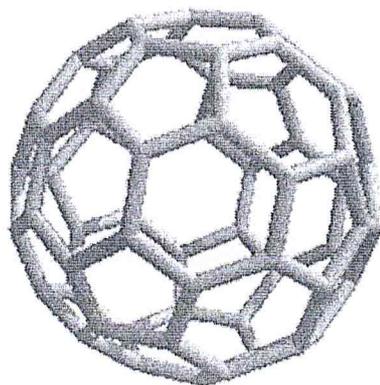


Figure 2 : Structure chimique du fullerène C60

## III- Optimisation du complexe C60/( $\gamma$ -CD)<sub>2</sub>

Avant d'effectuer une simulation ou l'optimisation d'un complexe il faut connaître la position de chaque molécule par rapport à l'autre c'est-à-dire la distance entre les molécules dans le

système. Le procédé d'inclusion a été réalisé suivant l'axe Z à une distance de séparation de 8Å. L'origine des coordonnées cartésiennes est fixée au niveau du centre de masse du fullerène.

Nous avons placé les deux  $\gamma$ -cyclodextrine à une distance de 16 Å (Figure 3), et les rapproché manuellement vers l'origine des coordonnées par un pas de 2Å jusqu'à une distance minimale de 2Å. Cette procédure a été répétée dans le cas des trois orientations (HH, HT, TT) (Figure 4).

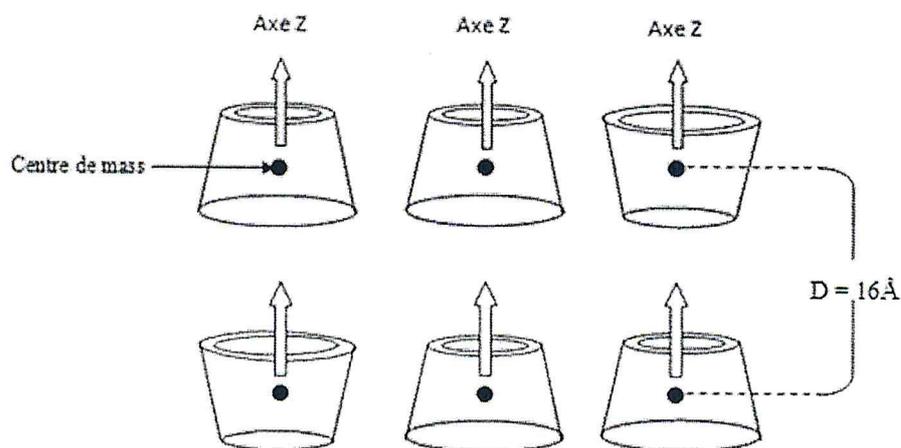


Figure 3: La position des deux  $\gamma$ -CD l'un par rapport à l'autre avant l'utilisation du C60

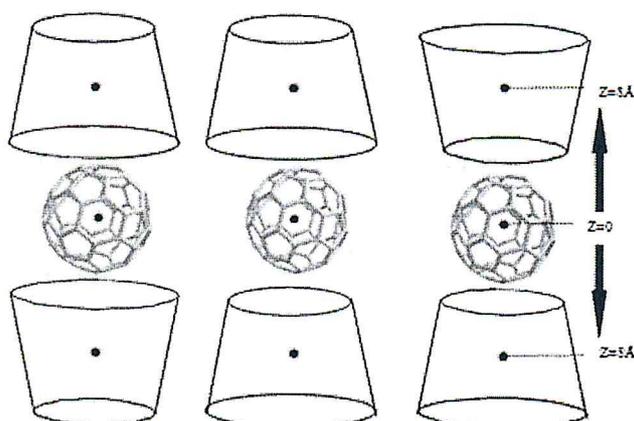


Figure 4 : Représentation de la structure initiale du complexe C60/ ( $\gamma$ -CD)<sub>2</sub>

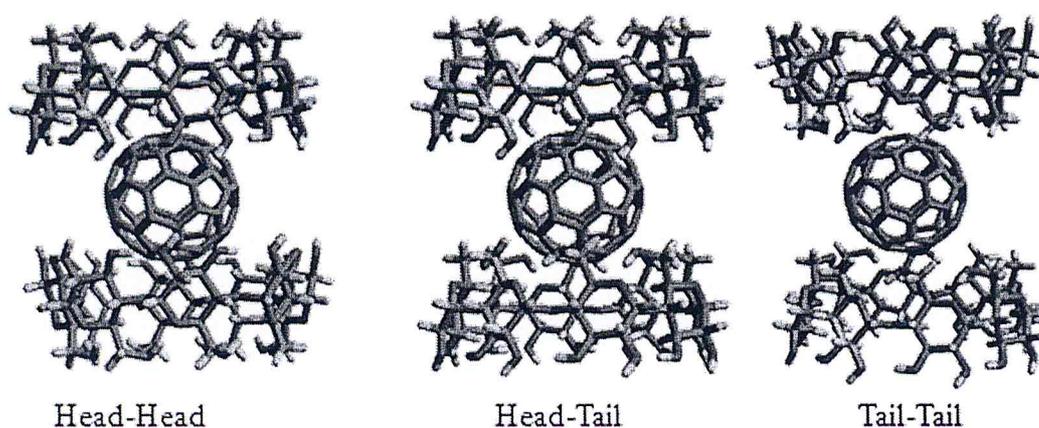


Figure 5 : Représentation du complexe C60/ ( $\gamma$ -CD)<sub>2</sub> réalisée à l'aide du logiciel Avogadro

La simulation de chaque complexe a été faite par la méthode de mécanique moléculaire avec le champ de force MMFF94 (Merck Molecular Force Field 94). Ce calcul se fait dans le vide c'est-à-dire sans la présence d'un solvant car le but de cette étude est d'obtenir l'énergie minimale relative à une conformation compatible avec la formation d'un complexe stable entre le C60 et le dimère de la  $\gamma$ -cyclodextrine dans les trois orientations *HH*, *HT*, *TT*.

#### IV- Les résultats de simulation relatif au complexe C60/ ( $\gamma$ -CD)<sub>2</sub>

Les énergies de stabilisations en fonction de la distance de séparation dans chaque orientation sont regroupées dans les tableaux suivants, ainsi que par une représentation graphique.

Tableau 1 : Les énergies de stabilisation et d'interactions (kcal/mol) pour l'orientation *Head-Head*

D(Å)	E <sub>stab</sub>	BONDS.S	A.B	S.B	TOR	O.O.P	VDW	ELE
8	-77.57	3.67	7.64	0.04	9.52	0.01	-55.16	-43.29
7	-77.57	3.67	7.64	0.04	9.52	0.01	-55.16	-43.29
6	-77.57	3.67	7.64	0.04	9.52	0.01	-55.16	-43.29
5	-77.57	3.67	7.64	0.04	9.52	0.01	-55.16	-43.29
4	-77.57	3.67	7.64	0.04	9.52	0.01	-55.16	-43.29
3	-77.49	3.67	7.64	0.04	9.52	0.01	-55.08	-43.29
2	-82.48	3.67	3.80	-0.44	11.67	0.02	-57.71	-43.49

Tableau 2 : Les énergies de stabilisation et d'interactions (kcal/mol) pour l'orientation *Head-Tail*

D(Å)	E <sub>stab</sub>	BONDS.S	A.B	S.B	TOR	O.O.P	VDW	ELE
8	-71.43	1.12	7.34	-0.08	4.83	0.01	-50.67	-33.98
7	-71.43	1.12	7.34	-0.08	4.83	0.01	-50.67	-33.98
6	-71.43	1.12	7.34	-0.08	4.83	0.01	-50.67	-33.98
5	-71.43	1.12	7.34	-0.08	4.83	0.01	-50.67	-33.98
4	-71.43	1.12	7.34	-0.08	4.83	0.01	-50.67	-33.98
3	-71.43	1.12	7.34	-0.08	4.83	0.01	-50.67	-33.98
2	-79.92	0.84	4.17	-0.80	-2.95	0	-54.51	-26.67

Tableau 3 : Les énergies de stabilisation et d'interaction (kcal/mol) pour l'orientation *Tail-Tail*

D(Å)	E <sub>stab</sub>	BONDS.S	A.B	S.B	TOR	O.O.P	VDW	ELE
8	-71.32	1.54	13.54	-0.23	-4.07	0.01	-48.01	-34.10
7	-91.65	3.77	15.04	-0.14	-4.82	0.01	-42.28	-63.23
6	-58.97	1.05	8.38	-0.50	-0.48	0.01	-49.44	-17.99
5	-89.90	3.07	11.79	-0.54	-3.54	0.01	-44.92	-55.77
4	-75.89	1.30	8.01	-0.86	0.21	0.01	-51.02	-33.54
3	-83.18	1.92	3.03	-1.22	4.11	0.01	-47.12	-43.91
2	-105.47	2.36	-4.1	-1.56	12.81	0.01	-42.56	-72.43

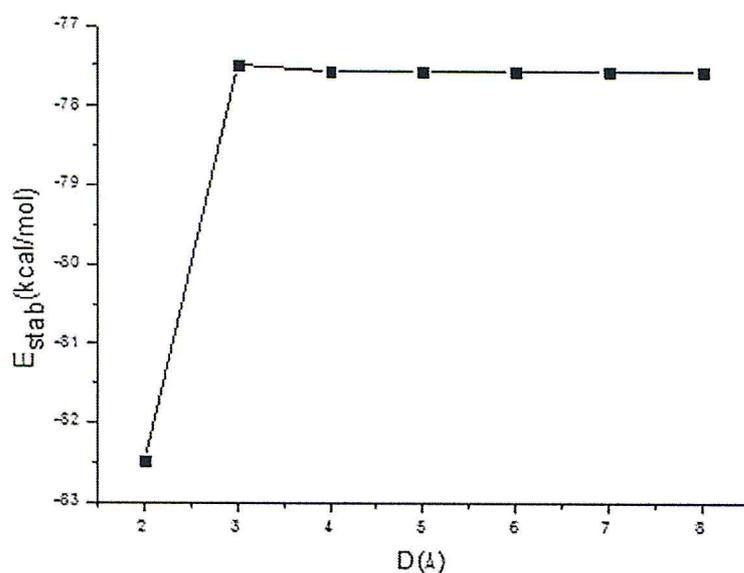


Figure 6 : Les énergies de stabilisation du complexe C60/ ( $\gamma$ -CD)<sub>2</sub> en fonction de la distance  
(Orientation *Head-Head*)

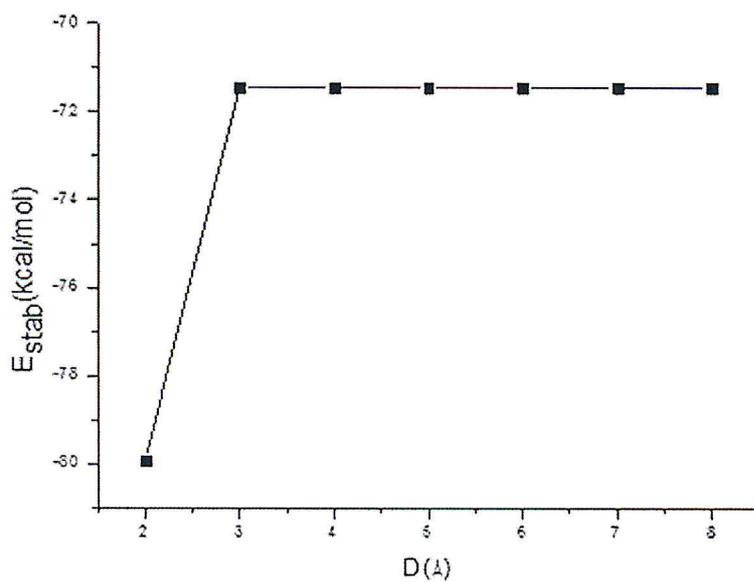


Figure 7 : Les énergies de stabilisation du complexe C60/ ( $\gamma$ -CD)<sub>2</sub> en fonction distance  
(Orientation *Head - Tail*)

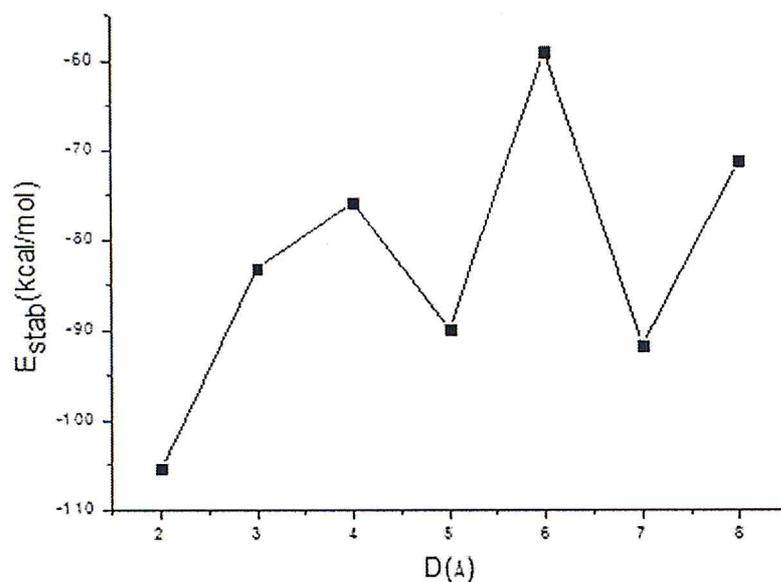


Figure 8 : Les énergies de stabilisation du complexe C60/ ( $\gamma$ -CD)<sub>2</sub> en fonction de la distance  
(Orientation *Tail – Tail*)

Les résultats récapitulés dans les tableaux précédents, montrent que l'énergie de stabilisation est en faveur de l'orientation *Head-Head* donc cette dernière est plus stable que les orientations *Head-Tail* et *Tail-Tail*.

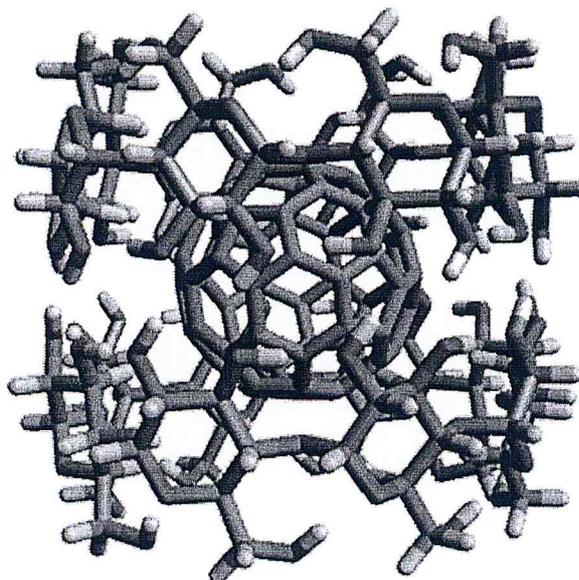


Figure 9 : Structure du complexe C60/ ( $\gamma$ -CD)<sub>2</sub> à la distance 2Å en orientation *Head-Head*

## V- Conclusion

D'après les résultats de simulation précédents, il résulte clairement que le fullerène C60 forme avec la  $\gamma$ -CD un complexe d'inclusion de stoechiométrie 1 :2 stable avec une énergie de stabilisation de l'ordre de -81.88 kcal/mol.

## Références bibliographiques

- [1] M. Fermeglia, M.Ferrone, A.Lodi, S.Pricl, Carbohydrate Polymers, 2003, 53, 15–44
- [2] H. Tokuyama, S. Yamago, J. Am. Chem. Soc., 1993,115, 7918.
- [3] A. Jensen, S. Wilson, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 1996, 767-779.

---

## *Conclusion générale*

Dans ce travail nous avons envisagé une étude théorique sur les processus d'inclusion des substances thérapeutiques, l'adénosine et le pipobroman dans la  $\beta$ -cyclodextrine et un fullerène dans le dimère de la  $\gamma$ -cyclodextrine. Les structures de ces complexes ont été établies au moyen de la méthode de la mécanique moléculaire en utilisant le champ de force MMFF94 inclus dans le logiciel Avogadro.

On a commencé par le complexe pipobroman/ $\beta$ -cyclodextrine, l'étude de ce complexe basé sur la rotation du pipobroman pour couvrir tout l'espace conformationnel. L'étude confirme la structure du complexe PIPO/ $\beta$ -CD de stoechiométrie 1 :1 convenable avec la pénétration du PIPO dans la cavité de la  $\beta$ -CD à travers le côté le plus étroit (Tail) du cône qui contient les hydroxyles primaires.

Ensuite nous avons étudié le deuxième complexe adénosine/ $\beta$ -cyclodextrine, on a fixé certains atomes dans la molécule de l'adénosine avec le centre de masse de la  $\beta$ -CD. Cette étude montre que la structure du complexe ADE/ $\beta$ -CD de stoechiométrie 1 :1 la plus favorable est avec la pénétration du squelette de l'adénosine dans la cavité de la  $\beta$ -CD à travers le côté Head qui contient les hydroxyles secondaires.

Enfin, nous avons terminé ces études avec la simulation du complexe de stoechiométrie 1 :2 formé par le C60 et le dimère de la  $\gamma$ -cyclodextrines. On a modélisé ce complexe en trois orientations Head-Head, Head-Tail et Tail-Tail du dimère de la  $\gamma$ -CD. Cette étude informe que l'orientation la plus stable est Head-Head pour l'encapsulation du C60.