

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 8 Mai 1945 Guelma



Faculté: Mathématiques, Informatique et Sciences de la Matière
Département: Sciences de la matière

THÈSE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTORAT EN SCIENCES

Filière : Sciences Chimiques

Présentée par

BEZZINA Belgacem

Intitulée

**Investigation théorique des complexes d'inclusion acide
acétylsalicylique:β-cyclodextrine via la méthode AIM et la
dynamique moléculaire**

Soutenue le : 23/07/2019

Devant le Jury composé de :

Melle S. NIGRI	Pr	Univ. 8 Mai 1945, Guelma	Président
Mme R. DJEMIL	MCA	Univ. 8 Mai 1945, Guelma	Rapporteur
Mme N. BENSOUILAH	MCA	USTHB, Alger	Examinateur
Mr A.N. KHORIEF	Pr	ENSET, Skikda	Examinateur
Mme O. ATTOUI-YAHIA	MCA	Univ. Badji Mokhtar, Annaba	Examinateur
Mme N. LACHI	MCB	Univ. 8 Mai 1945, Guelma	Invité

Année Universitaire : 2018/2019

A mes parents

A ma femme, ma fille Ritel

A mes sœurs, mon frère Djamel

A toute ma famille

A mes enseignants

Remerciements

Je remercie tout d'abord le Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la force et la patience de réaliser ce modeste travail.

Cette thèse a été menée dans un premier temps au sein du Laboratoire de Chimie Computationnelle et Nanostructures (LCCN) de l'Université 8 Mai 1945- Guelma- sous la direction de ***KHATMI Djameleddine*** puis sous la direction de ***DJEMIL Rayenne***, que je remercie vivement pour leur patience et leur grande disponibilité malgré les nombreuses charges, pour leurs bons conseils, et surtout merci pour leur rigueur scientifique.

La simulation de dynamique moléculaire a été réalisée par le professeur ***KHATMI Djameleddine*** à l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (iSm2), France. Je remercie également le professeur ***Stéphane HUMBEL*** de l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (iSm2), pour les corrections très intéressantes de l'article et pour les conseils.

Je tiens également à remercier Mademoiselle ***NIGRI Soraya***, professeur à l'université 8 Mai 1945 Guelma, d'avoir accepté la présidence du jury.

Je souhaite remercier chaleureusement Madame ***ATTOUI YAHIA Ouassila*** maitre de conférences à l'université BADJI Mokhtar de Annaba, et Monsieur ***KHORIEF NACEREDDINE Abdelmalek*** professeur à l'école normale supérieure d'enseignement technologique (ENSET) de Skikda, et Madame ***BENSOUILAH Nadja*** maitre de conférences à l'université des sciences et de la technologie Houari-Boumediène d'Alger qui m'ont fait l'honneur de juger et d'examiner ce travail. Je remercie aussi ***Dr LACHI Nadia*** qui a acceptée notre invitation et nous a honoré par sa présence.

SOMMAIRE

Sommaire.....	i
Liste des figures.....	iv
Liste des tableaux.....	vi
Liste des sigles.....	vii
Résumé.....	viii
Préambule.....	xi
Introduction générale.....	1
Références bibliographiques.....	3

Partie A : Étude bibliographique**Chapitre I. Généralités sur les complexes hôte - invitée**

I.1 Généralités sur les cyclodextrines.....	5
I.1.1 Introduction.....	5
I.1.2 Historique.....	6
I.1.3 Propriétés des cyclodextrines.....	8
I.1.3.1 Propriétés structurales.....	8
I.1.3.2 Propriétés physico-chimiques.....	9
I.1.4 Complexes d'inclusion.....	10
I.1.4.1 Mécanisme de formation.....	10
I.1.4.2 Méthodes de préparation.....	12
I.1.4.3 Applications des cyclodextrines.....	13
I.1.4.4 Méthodes de caractérisation.....	14
I.2 Généralités sur l'aspirine.....	14
I.2.1 Introduction.....	14
I.2.2 Historique.....	15
I.2.3 Propriétés de l'aspirine.....	17
I.2.3.1 Propriétés structurales.....	17
I.2.3.2 Propriétés physico-chimiques.....	17
I.2.4 Synthèse de l'aspirine.....	17
I.2.5 Mode d'action.....	18
I.2.6 Effets pharmacologiques de l'aspirine (Bienfaits).....	20
I.2.6.1 Pharmacocinétique de l'aspirine.....	20
I.2.6.2 Effet du pH sur l'absorption de l'aspirine.....	21
I.2.6.3 Pharmacodynamie de l'aspirine.....	22
I.2.7 Effets indésirables de l'aspirine (Méfaits).....	23
Références du Chapitre I.....	25

Chapitre II : Méthodes théoriques de la modélisation moléculaire

II.1 Mécanique moléculaire.....	28
II.1.1 Champ de force.....	29
II.1.2 Minimisation de l'énergie.....	30
II.2 Dynamique moléculaire.....	30

II.2.1 Principes.....	30
II.2.2 Intégration des équations du mouvement.....	31
II.2.3 Conditions périodiques aux limites.....	32
II.2.4 Ensembles thermodynamiques.....	33
II.2.5 Protocole de simulation	34
II.2.6 Calculs de variation d'enthalpie libre.....	36
II.2.6.1 Potentiel de force moyenne (PFM).....	36
II.2.6.2 Umbrella sampling (US)	36
II.3 Mécanique quantique.....	38
II.3.1 Méthodes ab-initio.....	39
II.3.2 Méthodes semi-empiriques.....	40
II.3.3 Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	40
II.4 Théorie des atomes dans une molécule (AIM).....	42
II.4.1 Base théorique.....	42
II.4.2 Propriétés atomiques.....	45
II.4.2.1 Volume atomique.....	45
II.4.2.2 Population et charge atomique.....	45
II.4.2.3 Énergie atomique.....	45
II.4.2.4 Moment dipolaire atomique.....	46
II.4.3 Propriétés de la liaison chimique.....	46
II.4.3.1 Densité électronique au point critique.....	46
II.4.3.2 Rayon de liaison (r_b) et longueur du chemin de liaison.....	47
II.4.3.3 Laplacien de la densité électronique au point critique.....	47
II.4.3.4 Ellipticité de liaison (ϵ).....	47
II.4.3.5 Densité d'énergie au point critique (potentiel, cinétique et total)	48
II.4.4 Classification des interactions intermoléculaires.....	48
II.4.4.1 Classification géométrique et énergétique.....	49
II.4.4.2 Classification par orbitales naturelles de liaison (NBO)	49
II.4.4.3 Classification topologique.....	50
II.4.4.3.1 Propriétés locales	50
II.4.4.3.2 Propriétés intégrées.....	50
Références du Chapitre II.....	51

Partie B : Calculs, Résultats et discussion

Chapitre III. Calculs quantiques

III.1 Introduction	56
III.2 Méthodologie utilisée.....	56
III.3 Résultats et discussion.....	57
III.3.1 Analyse des propriétés structurelle et énergétique.....	57
III.3.2 Analyse topologique	60
III.3.2.1 Propriétés locales	60
III.3.2.2 Propriétés intégrées.....	65

III.3.3 Méthode d'Espinosa pour l'estimation des énergies d'interactions non covalentes.....	67
III.3.4 Analyse de population (NBO)	70
III.4 Conclusion.....	74
Références du Chapitre III.....	75

Chapitre IV. Calculs dynamiques

IV.1 Introduction	78
IV.2 Protocole de simulation.....	78
IV.2.1 Dynamique moléculaire non biaisée	78
IV.2.2 Dynamique moléculaire biaisée (Umbrella sampling)	80
IV.3 Résultats et discussion.....	80
IV.3.1 Dynamique moléculaire non biaisée	80
IV.3.1.1 Cinétique d'inclusion.....	80
IV.3.1.1.1 Cinétique d'inclusion de l'ASA avec β -CD.....	81
IV.3.1.1.2 Cinétique d'inclusion de l'ASA ⁻ avec β -CD.....	82
IV.3.1.2 Liaisons hydrogène	84
IV.3.1.2.3 Liaisons hydrogène dans l'ASA: β -CD.....	84
IV.3.1.2.4 Liaisons hydrogène dans l'ASA: β -CD.....	85
IV.3.2 Dynamique moléculaire biaisée.....	86
IV.3.2.1 Thermodynamique d'inclusion.....	86
IV.3.2.1.1 Thermodynamique d'inclusion de l'ASA avec β -CD.....	86
IV.3.2.1.2 Thermodynamique d'inclusion de l'ASA ⁻ avec β -CD.....	88
IV.3.2.2 Constantes d'association et enthalpie libres d'association.....	90
IV.4 Conclusion.....	91
Références du Chapitre IV.....	93
Conclusion générale	94
Annexe	97

LISTE DES FIGURES

N°.Figure	Titre	Page
Figure I.1	Structures chimiques et géométriques de α , β et γ -cyclodextrine	5
Figure I.2	Nombre de publications sur la cyclodextrine, y compris articles, brevets et conférences (nombres cumulatifs de périodes de 5 ans)	8
Figure I.3	Arrangements des groupes fonctionnels de α -CD (n= 6), β -CD (n= 7) et γ -CD (n= 8)	9
Figure I.4	Représentation schématique du mécanisme d'inclusion entre une molécule de cyclodextrine (l'hôte) et une molécule invitée pour former un complexe hôte-invité	10
Figure I.5	Représentation schématique des stoechiométries des principaux complexes de CD	11
Figure I.6	Empilements possibles de complexes d'inclusion cristallisés des cyclodextrines : (a) chevrons ; (b) briques; (d) canal tête-tête	11
Figure I.7	Photo de la Reine-des-prés (<i>Filipendula ulmaria</i>)	15
Figure I.8	Formule chimique de la molécule de salicine	16
Figure I.9	Structure de l'aspirine	17
Figure I.10	Synthèse chimique de l'aspirine	18
Figure I.11	Biosynthèse des prostanoides	19
Figure I.12	Inhibition de la cyclooxygénase (COX-1) par l'aspirine	20
Figure I.13	Processus pharmacocinétique : (1)absorption, (2)distribution, (3)métabolisme, et (4) excrétion	21
Figure I.14	Effet du pH sur l'absorption de l'aspirine : (a) l'aspirine (ASA) dans un environnement acide (l'estomac); (b) dans un environnement basique (intestin) sous forme ionisée (ASA ⁻)	21
Figure II.1	Différents termes du champ de force	29
Figure II.2	Représentation schématique d'une surface d'énergie potentielle pour un seul degré de liberté	30
Figure II.3	Schéma de principe de l'algorithme du Verlet-leap-frog	32
Figure II.4	Conditions périodiques illustrées en 2 dimensions avec une boîte cubique. La boîte en bleu représente la cellule centrale répliquée ; la boîte en pointillés rouges symbolise l'image minimale	33
Figure II.5	Étapes de dynamique moléculaire: minimisation de l'énergie (ME), chauffage, équilibration et production	35
Figure II.6	Exemple d'assemblage des PFM au biais retiré obtenus par un EP à 6 fenêtres en un PFM global des coordonnées de réaction	38
Figure II.7	Représentation des bassins atomiques en différentes couleurs de l'éthylène, pour les deux atomes de carbone et pour les quatre de l'hydrogène	43
Figure II.8	Représentation de tous types des points critiques dans trois dimensions	44
Figure II.9	Représentation schématique d'un point critique de liaison (BCP) entre deux noyaux A et B. Généralement la courbe reliant A et B (le chemin de la liaison) n'est pas nécessairement une ligne droite	45
Figure II.10	Orientation spatiale des valeurs propres λ_i	48
Figure III.1	Structures initiales de (a) l'aspirine neutre, (b) l'aspirine déprotonée et (c) β -CD avec un schéma de numérotation des atomes	56

Figure III.2	Géométrie initiale avec numérotation atomique du processus d'inclusion de l'aspirine dans la β -CD selon les orientations proposées	57
Figure III.3	Energie de complexation de (a) ASA: β -CD (b) ASA ⁻ : β -CD selon l'axe Z calculé au niveau de PM3	58
Figure III.4	Vues latérale et frontale des structures les plus stables des complexes d'inclusion d'aspirine @ β -cyclodextrine obtenues par le calcul B3LYP-D3/cc-pvdz. (a) et (b) la forme neutre (en haut); (c) et (d) la forme déprotonée (en bas), respectivement. Les liaisons hydrogène sont représentées par des lignes en pointillés	59
Figure III.5	Graphes moléculaires de (a) ASA: β -CD et (b) ASA ⁻ : β -CD obtenu au niveau théorique de B3LYP-D3/cc-pvdz et montrant les chemins de liaisons (lignes) et les différents points critiques: attracteur nucléaire (coloré par élément: C = noir, H = gris, O = rouge), liaison (BCP) (petites boules rouges), cycle (RCP) (petites boules jaunes) et cage (CCP) (petites boules vertes)	61
Figure III.6	Graphes moléculaires des PCB's les plus pertinents dans les complexes (a) ASA: β -CD (b) ASA ⁻ : β -CD obtenus au niveau théorique B3LYP-D3/cc-pvdz	62
Figure III.7	Relation entre la densité électronique ρ_b et la distance intermoléculaire $d_{H...A}$ (ligne pointillée) pour toutes les interactions dans les complexes (a) ASA: β -CD (b) ASA ⁻ : β -CD	63
Figure III.8	Relation entre le laplacien et la longueur de liaison $d_{H...A}$ (ligne pointillée) pour toutes les interactions dans les complexes (a) ASA: β -CD (b) ASA ⁻ : β -CD	64
Figure III.9	Relations entre l'énergie d'interaction intermoléculaire calculée E_{int} (kcal/mol) et certains paramètres géométriques et topologiques: (a) et (b) distance intermoléculaire $d_{H...A}$, (c) et (d) densité électronique au BCP, (e) et (f) Laplacien de densité d'électrons au BCP. (À gauche le complexe neutre (ASA: β -CD) et à droite le complexe déprotoné (ASA ⁻ : β -CD))	69
Figure III.10	Relation entre l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ et la distance intermoléculaire $d_{H...A}$ (ligne pointillée) pour toutes les interactions en (a) ASA: β -CD et (b) ASA ⁻ : β -CD	74
Figure IV.1	Géométrie initiale des molécules ASA/ASA ⁻ et β -CD au début de simulation	78
Figure IV.2	Illustration graphique de la variation de la distance entre les deux centres de masse d'ASA et de β -CD au cours des trois simulations	81
Figure IV.3	Illustration graphique de la variation de la distance entre les deux centres de masse d'ASA ⁻ et de β -CD au cours des trois simulations	82
Figure IV.4	Nombre de liaisons hydrogène (a) entre ASA et β -CD et (b) entre ASA et de l'eau	85
Figure IV.5	Nombre de liaisons hydrogène (a) entre ASA ⁻ et β -CD et (b) entre ASA ⁻ et de l'eau	86
Figure IV.6	Profils d'énergie libre issus des calculs de PFM pour le complexe l'ASA: β -CD, orientation A (rouge), orientation B (noir)	87
Figure IV.7	Structures instantanées du complexe d'ASA: β -CD d'orientation A; (a) 1 ^{er} minimum (b) 2 ^{ème} minimum (c) minimum d'orientation B	87
Figure IV.8	Profils d'énergie libre issus des calculs de PFM pour le complexe ASA ⁻ : β -CD, orientation A (en bleu), orientation B (en vert)	89
Figure IV.9	Conformations spécifiques de complexe ASA ⁻ : β -CD de l'orientation A	89

LISTE DES TABLEAUX

N°. Tableau	Titre	Page
Tableau I.1	Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines naturelles	9
Tableau II.1	Classification des points critiques	44
Tableau II.2	Caractéristiques générales des trois principaux types de liaisons H	49
Tableau III.1	Pénétration mutuelle (en Bohr) des atomes d'hydrogène (H) et accepteur (A: O, C, H)	65
Tableau III.2	Changements dans les propriétés atomiques (en a.u) des atomes d'hydrogène entre les monomères isolés et les complexes	66
Tableau III.3	Les orbitales donneur-accepteur d'électrons, les énergies $E^{(2)}$, distances et angles correspondants obtenus au niveau B3LYP-D3/cc-pvdz	72
Tableau IV.1	Constante d'équilibre d'association (k_{on}), constante d'équilibre de dissociation (k_{off}), constante d'équilibre totale (K) et l'enthalpie libre d'association (ΔG°) des complexes ASA: β -CD et ASA ⁻ : β -CD	83
Tableau IV.2	Constantes d'association et enthalpie libres d'association calculées des complexes ASA: β -CD et ASA ⁻ : β -CD en orientation A et B	90

Liste des abréviations et sigles

$\alpha / \beta / \gamma$-CD(s) : Alpha/ Bêta / Gamma-Cyclodextrine(s)	ESI-MS : Electrospray Ionisation Mass Spectrometry	OM : Orbitale Moléculaire
ADN : Acide DésoxyRibonucléique	ESP : Electrostatic potential	OPLS : Optimized Potential for Liquid Simulation
AIM : Atom In Molecules	G09 : Gaussian'09 program package	PCM : Polarizable Continuum Model
AMBER : Assisted Method Building and Energy Refinement	GGA : Generalized Gradient Approximation	PES : Potential Energy Surface
AINS : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien	GROMACS : GRONingen Machine for Chemical Simulations	PH : Potentiel Hydrogène
ASA : aspirine neutre	GROMOS : GRONingen Molecular Simulation	PGI2 : Prostacycline
ASA' : aspirine déprotonée	HF : Hartree-Fock	PKa : Constante d'acidité
ATB : Automated Topology Builder	HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital	PM3 : Parametric Method Number 3
ATG : Analyse thermogravimétrie	LCAO : Linear Combination of Atomic Orbital	PME : Particle Mesh Ewald
B3LYP : Becke's 3-parameter hybrid functional using the Lee-Yang-Parr correlation functional.	LDA : Local density approximation	PMF : Potential of Mean Force
BCP : Bond Critical Point	LSDA : Local spin density approximation	QM : Quantum Mechanics
BO : Bond Order	Log P : lipophilie	RCP : Ring Critical Point
CCP : Cage Critical Point	LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital	RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
CGTase : Cyclodextrines Glycosyl Transferase	MEB : Microscopie électronique à balayage	SCF : Self Consistent Field
CHARMM : Chemistry at HARvard using Molecular Mechanics	MD : Molecular Dynamics	SER : Serine
CFF95 : Consistent Force Field	MM : Molecular Mechanics	SPC : Simple Point Charge
COX : Cyclooxygénase	MMFF : Merck Molecular Force Field	SPASIBA : Spectroscopic Potentiel Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability
DSC : Differential scanning calorimetry	NBO : Natural Bond Orbital	TXA2 : Thromboxane A2
CNDO : Complete Neglect of Differential Overlap	NCP : Nuclear Critical Point	IR : Infrarouge
DFT : Density Functional Theory	NPT : Isobaric-isothermal ensemble	UFF : Universal Force Field
DSC : Differential Scanning Calorimetry	NVE : Microcanonical ensemble	US : Umbrella sampling
EM : Energy Minimisation	NVT : Canonical ensemble	UV : Ultra-violet
		WHAM : Weighted Histogram Analysis Method

Résumé

La mécanique quantique et la dynamique moléculaire ont été utilisées pour étudier l'inclusion d'aspirine neutre et déprotonée dans la cavité de la β -cyclodextrine (β -CD). Tout d'abord, la mécanique quantique a été utilisée pour étudier les propriétés structurelles, énergétiques et topologiques du complexe neutre (ASA: β -CD) et de sa forme déprotonée (ASA⁻: β -CD). La nature et la force des interactions conventionnelles et non conventionnelles dans ces complexes ont été étudiées. Elle a été réalisée en combinant les critères théoriques d'Atoms In Molecules (AIM) suggérés par Koch et Popelier et la méthode des orbitales atomiques (NBO) à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité corrigée en dispersion (DFT-D3) avec la fonctionnelle B3LYP utilisant la base cc-pvdz dans la phase gazeuse.

Tandis que la dynamique moléculaire a été utilisée pour étudier les processus d'inclusion des complexes (ASA: β -CD) et (ASA⁻: β -CD) pour déterminer l'énergie libre à l'aide de simulations non biaisées et biaisées. De plus, nous avons suivi la formation de liaisons hydrogène entre les molécules d'ASA/ASA⁻ et la β -CD en fonction du temps d'un part, et la formation de liaisons hydrogène entre ASA/ASA⁻ et les molécules d'eau, d'autre part.

Mots-clés: Aspirine, Cyclodextrine, Mécanique quantique, Complexes d'inclusion, Simulation par dynamique moléculaire, Liaisons hydrogène.

Abstract

Quantum mechanics and molecular dynamics were used to study the inclusion of neutral and deprotonated aspirin into the β -cyclodextrin (β -CD) cavity. Firstly, quantum mechanics was used to study structural, energetic and topologic proprieties of neutral complex (ASA: β -CD) and its deprotonated form (ASA⁻: β -CD). The nature and strength of the conventional and unconventional interactions in these complexes have been studied. It was conducted through combining Atoms In Molecules (AIM) theoretical criteria suggested by Koch and Popelier and Natural Bond Orbital (NBO) analyses by means of dispersion corrected density functional theory (DFT-D3) with the B3LYP functional using cc-pvdz basis set in the gas phase.

Whereas the molecular dynamics was used to study the inclusion processes of (ASA: β -CD) (ASA⁻: β -CD) complexes and to determine the free energy using unbiased and biased simulations. Additionally, we have followed the formation of H-bonds between ASA/ASA⁻ molecules and β -CD as time dependent behavior on one hand and the formation of H-bonds between ASA/ASA⁻ and water molecules on the other.

Keywords: Aspirin, Cyclodextrin, Quantum mechanics, Inclusion complexes, Molecular dynamic simulation, Hydrogen bonding.

ملخص

لقد تم في هذه الدراسة استخدام ميكانيكا الكم والديناميكا الجزيئية لدراسة تعقيد الأسبرين في شكله المحايد والمتأين في تجويف بيطا سيكلودكسترين (β -CD). أولاً ، استخدمنا ميكانيكا الكم لدراسة الخصائص البنوية الهيكلية ، الطاقوية والطوبولوجية للمعقد المحايد (β -CD: ASA) و المتأين (β -CD: ASA⁻).

تمت دراسة طبيعة وقوة التأثيرات التقليدية وغير التقليدية في هذه المعقدات من خلال الجمع بين المعايير المقترحة من طرف Popelier و Koch التي تعتمد على نظرية الذرات في الجزيئات (AIM) و تحليل المدارات الطبيعية للرابطة (NBO) وذلك عن طريق تطبيق نظرية الكثافة الوظيفية المصححة (DFT-D3) مع الوظيفة B3LYP باستخدام الأساس cc-pvdz في الحالة الغازية.

في حين تم استخدام الديناميكا الجزيئية لدراسة عمليات الإدراج في كل من المعقدين (β -CD: ASA) و (β -CD: ASA⁻) ، وتحديد الطاقة الحرة باستخدام كل من المحاكات الغير متحيزة والمتحيزة. بالإضافة إلى ذلك ، لقد تابعنا تشكيل الروابط الهيدروجينية بين جزيئات ASA/ASA⁻ و β -CD كسلوك يعتمد على الوقت من جهة وتشكيل الروابط الهيدروجينية بين ASA/ASA⁻ وجزيئات الماء ، من ناحية أخرى.

الكلمات المفتاحية: الأسبرين ، سيكلودكسترين ، ميكانيكا الكم ، معقدات الإدراج ، محاكاة الديناميكا الجزيئية ، رابطة هيدروجينية.

Préambule

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de Docteur en sciences à l'université 8 Mai 1945 Guelma, a donné lieu à la publication suivante (annexe):

Titre: Computational insights about the dynamic behavior for the inclusion process of deprotonated and neutral aspirin in β -cyclodextrin.

Ref: Belgacem Bezzina, Rayenne Djemil, Djamel eddine Khatmi, Stéphane Humbel, Yannick Carissan, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 92 (2018) 115–127.

Introduction Générale

Introduction Générale

À l'interface entre la chimie, la biologie et la physique, nous trouvons la chimie supramoléculaire, comme elle est définie par l'un de ses principaux fondateurs, Jean-Marie Lehn, lauréat du prix Nobel pour son travail dans ce domaine en 1987 ; "la chimie au-delà de la molécule" ou "la chimie des assemblages moléculaires et de la liaison intermoléculaire". Elle porte sur les entités organisées, d'une complexité supérieure, et qui résultent de l'association de deux ou plusieurs espèces chimiques maintenues ensemble par des interactions non covalentes [1]. Cependant, les domaines qui ont été abordés par la chimie supramoléculaire comprennent l'auto-assemblage moléculaire, le repliement, la reconnaissance moléculaire, l'auto-organisation supramoléculaire d'architectures entrelacées, la chimie dynamique et les complexes hôte-invité, où les interactions qui gouvernent cette chimie peut être regroupées en deux grandes familles qui sont, les interactions de types hôte-invité et les interactions récepteur-substrat [2, 3].

Dans le sens le plus simple de la chimie supramoléculaire, nous considérons généralement une molécule «hôte» liant une autre molécule «invitée» afin de produire un complexe «hôte-invité» ou supermolécule. Ce dernier se stabilise par des interactions non covalentes (électrostatiques, van der Waals, interactions hydrophobes, liaisons hydrogènes et interactions de transfert de charge...). Généralement, la molécule hôte est un composé cyclique ou non cyclique (minérale (zéolithe, kaolinite, ...) ou organique (éthers couronne, cyclophane, calixarène, cryptand, cyclodextrine, etc.)), possédant un trou ou une cavité centrale de taille importante. L'invité peut être un atome, une molécule ou un ensemble de molécules plus sophistiquées à la cavité de l'hôte [4, 5].

L'expansion et l'évolution rapide de la chimie supramoléculaire au cours de dernières décennies se sont traduites par une énorme diversité de systèmes chimiques. Elles sont le résultat de développement dans le domaine de modélisation moléculaire et de chimie informatique, et spécialement la dynamique moléculaire [4].

Compte tenu de leur faible coût, de leur caractère naturel et surtout de leur faible toxicité, les cyclodextrines sont parmi les molécules-cages les plus utilisées de nos jours dans différents domaines : pharmaceutique, agroalimentaire, sciences de l'environnement, cosmétique, agriculture, synthèse organique. Leur intérêt fondamental et pratique réside surtout dans leur aptitude à complexer une très large gamme de composés organiques ou non organiques, à caractère hydrophobe, aromatique ou aliphatique [5].

L'aspirine est un médicament ancien mais il reste aujourd'hui le médicament le plus vendu et consommé dans le monde. Outre les avantages du traitement par l'aspirine en tant

qu'analgésique, antiplaquettaire, anti-inflammatoire, antipyrétique et anticancéreux [6–9], ce médicament peut provoquer des effets graves et indésirables (saignements gastriques, hématomène, ulcère gastro-intestinal, acouphènes, thrombocytopenie, agranulocytose et leucopenie...) [10–14].

Objectif

Depuis longtemps, beaucoup de recherches expérimentales ont porté sur l'étude du complexe d'inclusion de l'aspirine avec la β -CD, où différents aspects sont étudiés : structure cristallographique aux rayons X [15], propriétés spectroscopiques [16–18], caractéristiques cinétiques [18], caractéristiques thermodynamiques et effet de l'association de dérivés de cyclodextrines (naturelles et modifiées) [10], propriétés thermogravimétriques [19], effet des méthodes de préparation et/ou des techniques de caractérisation [11, 20], activité pharmacologique [16], optimisation des conditions de complexation [21, 22], études de la solubilité [16, 18].

Ces études ont montré que :

1. le rapport stœchiométrique des complexes $ASA/ASA^-:\beta$ -CD est de 1:1;
2. la complexation de l'aspirine avec β -CD améliore sa solubilité et sa perméabilité et également son activité pharmacologique comme activité analgésique et anti-inflammatoire;
3. l'inclusion de l'aspirine neutre est profonde dans la β -cyclodextrine et partielle dans la forme déprotonée ($ASA^-:\beta$ -CD).

Aucune de ces études n'a fourni de preuve pour des raisons de stabilité des complexes $ASA/ASA^-:\beta$ -CD, mais elles fournissent des informations générales sur l'amélioration des caractéristiques physicochimiques sans caractériser le type et la nature des interactions intermoléculaires impliquées dans la formation de ces complexes.

Nous nous sommes proposés donc, d'envisager une étude théorique des complexes $ASA:\beta$ -CD et $ASA^-:\beta$ -CD pour expliquer clairement la nature des interactions intermoléculaires impliquées dans la formation de ces derniers en utilisant un ensemble de méthodes de calcul computationnels.

Cette thèse s'organise en deux parties, chaque partie est divisée en deux chapitres.

Un premier chapitre. Il présente la description détaillée des complexes hôte–invité : l'aspirine neutre et déprotonée, les cyclodextrines et les complexes d'inclusion.

Deuxième chapitre. Il concerne les fondements théoriques de la chimie quantique et la dynamique moléculaire qui donneront une description des principales méthodes et approximations utilisées dans nos travaux.

La deuxième partie (**chapitres III et IV**) du manuscrit on s'intéressera aux résultats computationnels obtenus et leurs analyses.

Références Bibliographiques

1. Lehn J (1991) Perspectives en chimie supramoléculaire. Bull des Académie Société Lorraines des Sci 30:145–163
2. Oshovsky G V., Reinhoudt DN, Verboom W (2007) Supramolecular chemistry in water. Angew Chemie - Int Ed 46:2366–2393 . doi: 10.1002/anie.200602815
3. Fleury G (2005) Des polyrotaxanes de haute masse moléculaire au réseau topologique : les gels à points de réticulation glissants. Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur – Strasbourg I
4. Steed JW, Atwood JL (2009) Supramolecular Chemistry, 2nd ed. John Wiley & Sons, Ltd, United Kingdom
5. Benhadi S (2010) Greffage de cyclodextrines modifiées par traitement Corona sur matériaux cellulosiques. Thèse de Doctorat, Université Henri Poincaré Nancy 1
6. Alfonso L, Ai G, Spitale RC, Bhat GJ (2014) Molecular targets of aspirin and cancer prevention. Br J Cancer 111:61–67 . doi: 10.1038/bjc.2014.271
7. Nagelschmitz J, Blunck M, Kraetzschmar J, et al (2014) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers. Clin Pharmacol 6:51–59 . doi: 10.2147/CPAA.S47895
8. Kim H, Kang M, Park Y, et al (2013) Stability of an Aspirin in the Aspirin + Curcumin Admixture at Different Storage Conditions. Br J Pharm Res 3:830–838 . doi: 10.9734/BJPR/2013/4083
9. Faye E, Drouet L, De Raucourt E, et al (2014) Absorption and Efficacy of Acetylsalicylic Acid in Patients With Short Bowel Syndrome. Ann Pharmacother 48:705–710 . doi: 10.1177/1060028014526700
10. Castronuovo G, Niccoli M (2013) Thermodynamics of inclusion complexes of natural and modified cyclodextrins with acetylsalicylic acid and ibuprofen in aqueous solution at 298 K. Thermochim Acta 557:44–49 . doi: 10.1016/j.tca.2013.01.037
11. Shekh I, Gupta V, Jain A, Gupta N (2011) Preparation and characterisation of B-cyclodextrin aspirin. Int J Pharm LIFE Sci 2:704–710
12. Merchant MA, Modi D n (2004) Acute and chronic effects of aspirin on hematological

- parameters and hepatic ferritin expression in mice. *Indian J Pharmacol* 36:226–230 .
doi: 10.1038/npp.2015.323
13. Barroso-Neto IL, Marques PC, Costa RF, et al (2012) Inactivation of Ovine Cyclooxygenase-1 by Bromoaspirin and Aspirin : A Quantum Chemistry Description. *J Phys Chem B* 116:3270–3279 . doi: 10.1021/jp206397z
 14. Paez Espinosa E V, Murad JP, Khasawneh FT (2012) Aspirin : Pharmacology and Clinical Applications. *Thrombosis* 2012:173124 . doi: 10.1155/2012/173124
 15. Nishioka F, Nakanishi I, Fujiwara T, Tomita K (1984) The crystal and molecular structure of the β -Cyclodextrin inclusion complex with aspirin and salicylic Acid. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 2:701–714
 16. Shah DK (2012) Formulation and characterization of inclusion complex of acetyl salicylic acid (aspirin) and β -cyclodextrin by solvent evaporation & its comparative study to aspirin alone. *IJPSR* 3:2831–2836
 17. Choi HS (1991) Structure study of inclusion complex of β -Cyclodextrin and aspirin. *J Pharm Investig* 21:223–230
 18. Loftsson T, Ólafsdóttir B, Fróriksdóttir H, Jónsdóttir S (1993) Cyclodextrin complexation of NSAIDS: physicochemical characteristics. *Eur J Pharm Sci* 1:95–101 .
doi: 10.1016/0928-0987(93)90023-4
 19. Szafranek A, Szafranek J (1993) Thermogravimetric Properties of Inclusion Complexes of Beta-Cyclodextrin with Benzene, Acetylsalicylic-Acid and Methyl Salicylate. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 15:351–358 . doi: 10.1007/BF00708752
 20. Shende PK, Trotta F, Biasizzo M (2012) Influence of different techniques on formulation and comparative characterization of inclusion complexes of ASA with β -cyclodextrin and inclusion complexes of ASA with PMDA cross-linked β -cyclodextrin nanosponges. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 447–454 . doi: 10.1007/s10847-012-0140-x
 21. Zhou HY, Jiang LJ, Zhang YP, Li JB (2012) β -Cyclodextrin inclusion complex : preparation , characterization , and its aspirin release in vitro. *Front Mater Sci* 6:259–267 . doi: 10.1007/s11706-012-0176-2
 22. Xu XQ, Hong N, Zheng JW, et al (2015) Preparation of Aspirin- β -Cyclodextrin Inclusion Complex by Grinding Method. *Adv Mater Res* 1120–1121:882–885 . doi: 10.4028/www.scientific.net/AMR.1120-1121.882

Partie A : Étude bibliographique

Chapitre I. Généralités sur les complexes hôte - invité

I.1 Généralités sur les cyclodextrines

I.1.1 Introduction

Les cyclodextrines (CDs) sont des oligosaccharides cycliques, formées lors de la biotransformation bactérienne de l'amidon. Les CDs les plus fréquemment utilisées et étudiées sont composées respectivement de six (α -cyclodextrine), de sept (β -cyclodextrine) et de huit (γ -cyclodextrine) unités glucopyranose (Figure I.1). En raison de leurs structures chimiques particulières, elles sont constituées d'une surface hydrophile externe et d'une cavité relativement hydrophobe. Elles améliorent considérablement les propriétés des molécules invitées telles que la solubilité, la stabilité, la réactivité chimique, la biodisponibilité et les propriétés spectrales [1, 2]. Ainsi, les CDs sont largement utilisées dans les domaines : pharmaceutique, alimentaire, sciences de l'environnement, cosmétique, agriculture, synthèse organique et dans d'autres domaines [1, 3, 4].

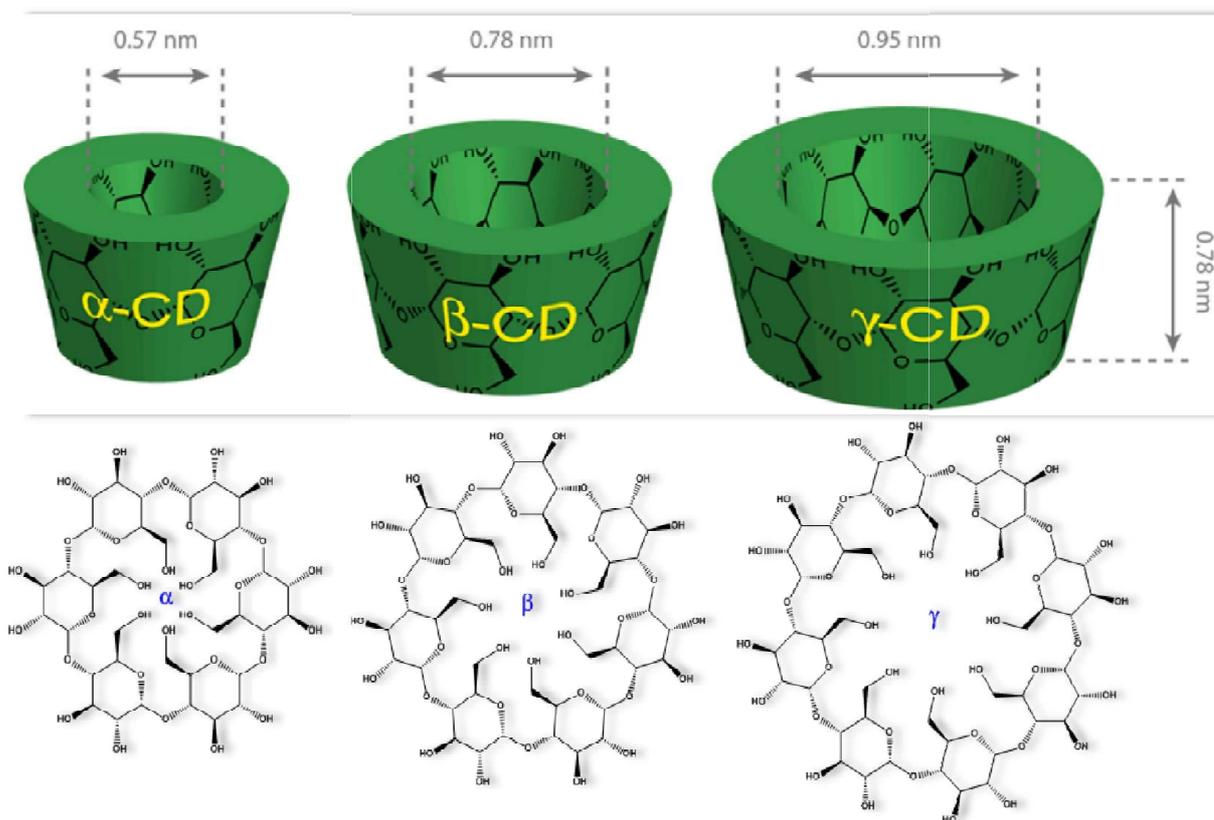


Figure I.1. Structures chimiques et géométriques de α , β et γ -cyclodextrine.

De manière générale, la β -CD a été largement utilisée en raison de sa disponibilité et de la taille de cavité appropriée pour diverses molécules. Contrairement à la β -CD, la α -CD possède une cavité de petite taille et celle la γ -CD est de grande taille. Cependant, elles sont

inadéquates pour la plus large gamme de molécules invitées et réduisent également la formation de complexes d'inclusion [5, 6].

I.1.2 Historique

L'histoire des cyclodextrines peut se résumer selon Crini [7] en cinq phases principales :

Phases	L'année	Résultats
Découverte 1891-1911	1891	Le chimiste français A. Villiers a isolé environ 3 g des cristaux (deux formes cristallines distinctes), après une fermentation microbienne de 1000 g de la fécule de pomme de terre, et la nomme " cellulosine ".
	1903	Le microbiologiste Autrichien F. Schardinger, isole la souche microbienne responsable de la formation de ces substances qu'il dénomme alors Bacillus Macerans et les nomment « dextrines de Schradinger »
	1911	F.Schardinger a donné la première description détaillée de la préparation, de la séparation, et de la purification des deux cellulosines : « α-dextrine » et « β-dextrine »
Période de doute 1911-1935	1921	Le chimiste suisse P. Karrer était le premier à proposer que les dextrines se composent seulement d'unités de maltose liées entre elles par des liaisons α-(1,4) glycosidiques .
	1922	Premiers essais sur la modification chimique des dextrines réalisés par l'allemand K. Freudenberg.
	1932	Le biochimiste allemand H. Pringsheim démontre que les dextrines ont tendance à former des complexes avec de divers composés organiques.
Période de maturation 1935-1950	1935	K. Freudenberg a rapporté incorrectement le nombre d'unités de glucose que les CDs ont contenues (cinq pour α -CD et six pour β -CD)
	1938	K. Freudenberg démontre que les "dextrines de Sharding" sont des oligosaccharides constitués d'un enchaînement cyclique d'unités de maltoses liées entre elles par des liaisons α -(1, 4) glycosidiques.
	1939	K. Freudenberg a également suggérées, pour la première fois, l'hydrophobicité de la cavité de la dextrine et comment les dextrines ont eu la capacité de former des complexes d'inclusion.
	1942	La masse moléculaire exacte de l' α -CD et de la β -CD sont déterminées par D. French et R.E. Rundle, ils découvrent le nombre exact d'unités de glucose dans chaque dextrine, c.-à-d., six et sept, respectivement.
	1949	La première utilisation du mot cyclodextrines par F.Cramer pour définir ces composés.
	1950	K. Freudenberg et son équipe ont découvert la γ -dextrine et élucidé sa structure.
Exploration : 1950-1970	1951	D. French montre que les hydroxyles secondaires sont situés d'un côté de l'anneau ; tandis que les hydroxyles primaires sont situés de l'autre côté et l'intérieur de la cavité est apolaire.

	1953	K. Freudenberg a déposé le premier brevet concernant l'application des cyclodextrines dans la formulation pharmaceutique.
	1957	D. French a publié le premier article avec la première information fautive sur la toxicité de CDs, ce qui a empêché beaucoup de scientifiques de développer les CDs pour l'usage humain.
	1965	D. French a rapporté la structure et les dimensions du δ -, ϵ -, ζ - et η -dextrines contenant 9, 10, 11 et 12 unités de glucose, respectivement.
Période de l'utilisation : de 1970 à nos jours	Les années 70	Des études toxicologiques adéquates aient prouvé que l'effet toxique n'était pas dû aux dextrines, mais dû aux impuretés (solvants organiques).
	1976	Le biochimiste allemand W. Saenger a clairement démontré que les CDs sont des structures macrocycliques sous forme d'un cône tronqué.
	1980	W. Saenger a également édité la première publication qui traite les applications industrielles de CDs.
	1981	J. Szejtli a organisé le premier colloque international de cyclodextrine à Budapest.
	2003	Plus de 1500 dérivés différents de CD ont été décrits dans la littérature.
	Actuellement	Les CDs et ses dérivés sont servis dans: <ul style="list-style-type: none"> - les produits pharmaceutiques pour solubiliser des excipients (Geodon, Vfend, Nexterone, etc.), diminuer la sensibilité à certains médicaments, améliorer la solubilité des principes actifs, augmenter l'effet thérapeutique, réduire les effets secondaires, l'atténuer de l'amertume ou le goût désagréable du médicament, etc. - les produits cosmétiques pour réduire l'irritation d'œil des shampooings, pour stabiliser le goût et la couleur de la pâte dentifrice, pour piéger les odeurs (déodorants), ou pour augmenter la durée de conservation des parfums. - Industrie de textile - Catalyse, médecine, biotechnologie, transformation d'énergie, et Sondes.

Néanmoins cette histoire comme écrite par Szejtli [8] a été divisée en trois périodes principales : la découverte (1891-1935), l'exploration (1935-1970), et l'utilisation (de 1970 à aujourd'hui).

Le nombre actuel (pour l'année 2018) de dérivés de la cyclodextrine dépasse 11 000, mais de nouveaux dérivés sont toujours nécessaires pour des applications plus avancées [9]. Le nombre croissant des publications, notamment des documents, des brevets et des présentations à des conférences, montrent qu'il existe toujours un intérêt croissant pour ces molécules et leurs applications du point de vue académique et pratique. La figure I.2 montre

comment le nombre de publications a augmenté en utilisant le nombre cumulatif de périodes de 5 ans [9, 10].

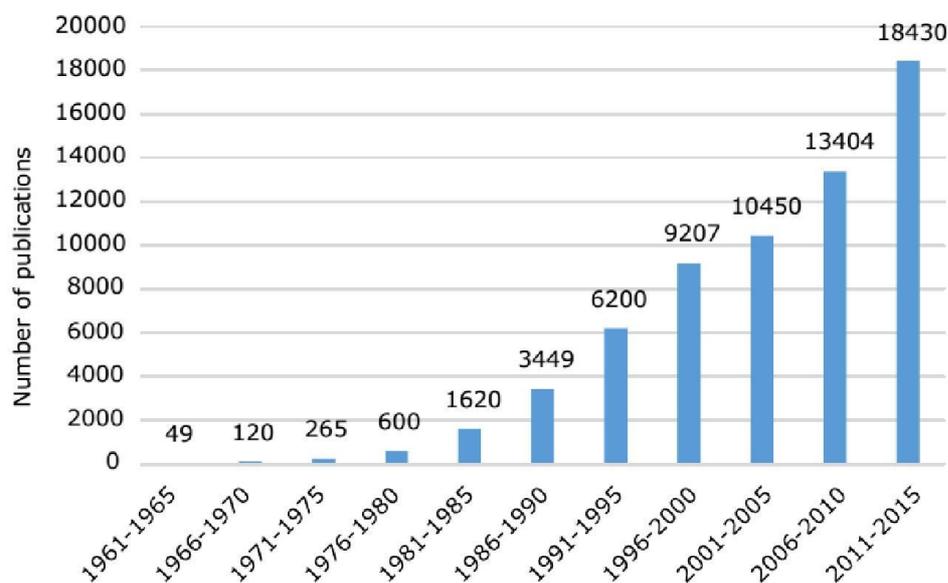


Figure I.2. Nombre de publications sur la cyclodextrine, y compris articles, brevets et conférences (nombres cumulatifs de périodes de 5 ans) [10]

En réalité, la plupart de ces dérivés ne trouveront jamais d'applications pour des raisons de : coûts de production, synthèse essentiellement prolongée et difficile implique des étapes compliquées, à l'exception de certains dérivés particuliers tels que les β -hydroxypropyloxy cyclodextrines (HP- β CD) et les sulfobutylethercyclodextrins [7].

I.1.3 Propriétés des cyclodextrines

I.1.3.1 Propriétés structurales

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques obtenus par fermentation de l'amidon (maïs, pomme de terre, ...) en présence de l'enzyme cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase) d'origine bactérienne. Elles contiennent au moins six unités de α -D-glucopyranose, en conformation chaise, liées entre elles par des liaisons glucosidiques du type α -1,4 comme montre dans la figure I.3.

Les cyclodextrines naturelles les plus couramment rencontrées sont α , β et γ -CD contenant 6, 7 et 8 unités de α -D-glucopyranose, respectivement (Figure I.1). Il existe aussi des cyclodextrines plus larges que ces dernières qui sont rarement rencontrées et rarement utilisées comme le δ -, ϵ -, ζ -, η - et θ -dextrines contenant 9, 10, 11, 12 et 13 unités de glucopyranose, respectivement. Récemment, des cyclodextrines géantes ont été préparés et caractérisées contenant 14-39 unités [11, 12].

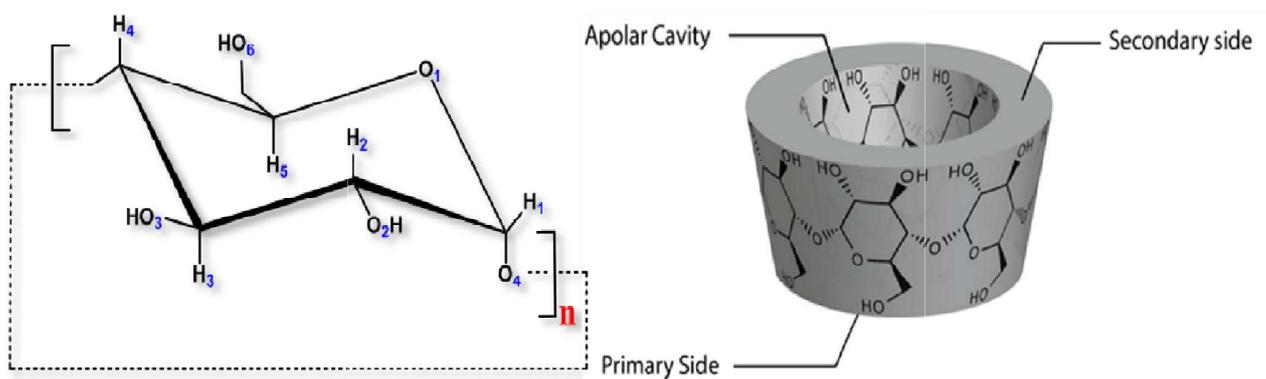


Figure I.3. Arrangements des groupes fonctionnels de α -CD ($n=6$), β -CD ($n=7$) et γ -CD ($n=8$).

La structure moléculaire tridimensionnelle des CD's forme une cavité centrale hydrophobe de forme toroïdale relativement apolaire tapissée par des groupes CH et rayée par des atomes d'hydrogène et d'oxygènes interglucosidiques (liée au carbone C4), capable d'accueillir des molécules invitées peu hydrosolubles, tandis que elle forme une extérieure relativement hydrophile et présente deux types des groupements hydroxyles, les hydroxyles primaires (portés par le carbone C6 nommé 6-OH) sont localisés sur le côté le plus étroit (face primaire) alors que les hydroxyles secondaires (portés par les carbones C2 et C3 nommés 2-OH et 3-OH) sont situés sur le côté le plus large (face secondaire) du tronc conique (Figure I.3). En outre les hydroxyles secondaires sont moins réactifs que les hydroxyles primaires.

Cette structure géométrique et ce caractère amphiphile (cavité hydrophobe/extérieure hydrophile) qui donnent aux CDs leurs capacités de former les complexes d'inclusion avec une grande variété de molécules invitées hydrophobes à l'état solide ou en solution [7].

I.1.3.2 Propriétés physicochimiques

Les principales propriétés physico-chimiques des cyclodextrines naturelles α , β et γ sont regroupées dans le tableau I.1.

Tableau I.1. Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines naturelles.

	α -cyclodextrine	β -cyclodextrine	γ -cyclodextrine
N°. d'unités glucopyranose	6	7	8
Formule chimique	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Poids molaire (g/mol)	972.87	1135.01	1297.1
Diamètre de la cavité centrale (ext/int, Å)	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3

Hauteur de la cavité (Å)	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1
Volume de la cavité (Å ³)	174	262	427
H-accepteurs/H-donneurs	30/18	35/21	40/24
Solubilité dans l'eau (g/l à 25 °C)	145	18,5	232
Nombre de molécules d'eau dans la cavité	6-8	11-12	13-17

I.1.4 Complexes d'inclusion

I.1.4.1 Mécanisme de formation

En solution aqueuse, la cavité de la cyclodextrine, légèrement apolaire, est occupée par des molécules d'eau qui sont énergétiquement défavorables (interaction polaire-apolaire), et peuvent être aisément substituées par une ou plusieurs molécules invitées appropriées, qui sont moins polaires que l'eau [8].

La formation d'un complexe (Figure I.4) est un processus réversible gouverné par un équilibre thermodynamique entre l'invité libre et l'hôte libre et le complexe sous la forme :



La stabilité de ce complexe est exprimée par la constante d'association K_{on} ou la constante de dissociation K_{off} :

$$k_{on} = \frac{1}{k_{off}} = \frac{[CD - A]}{[CD][A]} \quad (I.2)$$

Où [CD-A], [CD] et [A] sont les concentrations du complexe, de la CD et de l'invité, respectivement.

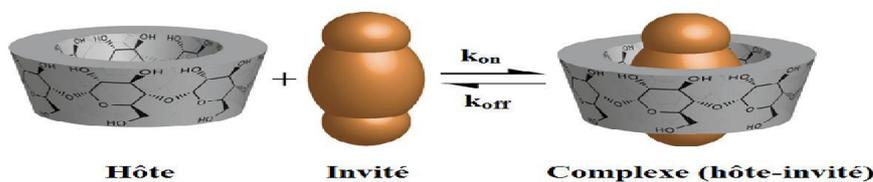


Figure I.4. Représentation schématique du mécanisme d'inclusion entre une molécule de cyclodextrine (l'hôte) et une molécule invitée pour former un complexe hôte-invité.

Les cyclodextrines peuvent inclure partiellement ou totalement une molécule invitée, selon la taille de ce dernier et selon les dimensions de la cavité des cyclodextrines. La

stœchiométrie des complexes d'inclusion CD-invité le plus simple et le plus fréquent est de 1:1. Des rapports 2:1, 3:1, ... seront obtenus si la molécule invitée est trop grande pour être complètement incluse dans une cavité. Cependant, dans le cas contraire où la cavité de la cyclodextrine est suffisamment large nous trouvons les stœchiométries 1:2, 1:3, ... (Figure I.5), en plus de nombreuses stœchiométries de complexes CD-invité d'ordre supérieur, avec divers arrangements structuraux, se trouvent décrites dans la littérature [7, 13].

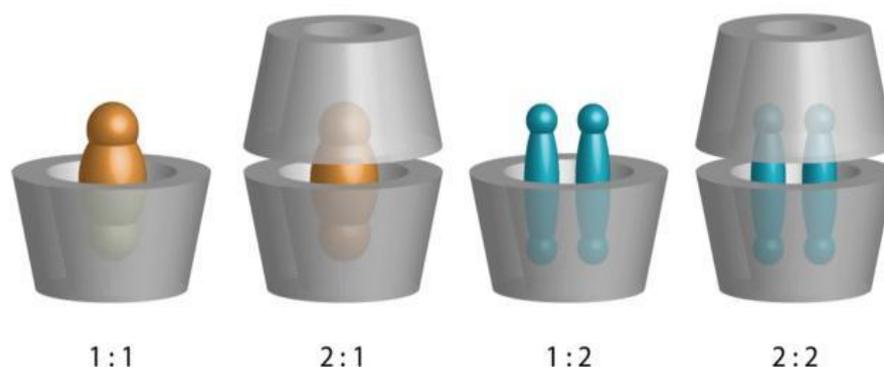


Figure I.5. Représentation schématique des stœchiométries des principaux complexes des CD's.

Pour les complexes à l'état solide, différents types d'empilement sont possibles. Les plus communs étant présentés par la Figure I.6.

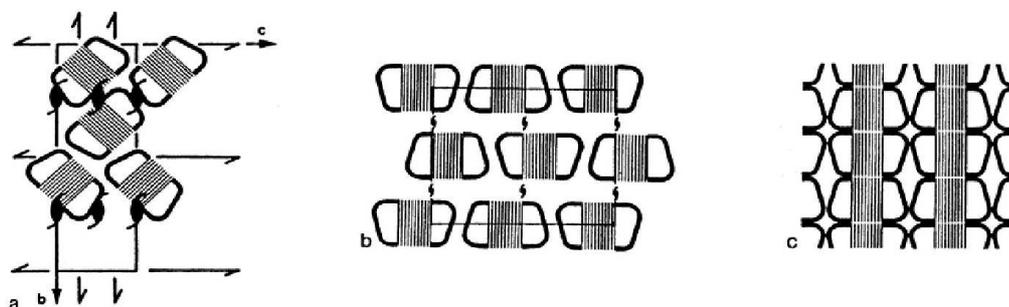


Figure I.6. Empilements possibles de complexes d'inclusion cristallisés des cyclodextrines : (a) chevrons, (b) briques, (d) canal tête-tête [14].

Fréquemment, la stabilité de ces complexes d'inclusion est assurée par des interactions intermoléculaires non covalentes et donc de faibles énergies. Où plusieurs contributions énergétiques de différentes natures ont été mises en jeu entre l'hôte et l'invité particulièrement :

- Arrangements structuraux (adaptation stérique) : changements de conformation de la molécule invitée et/ou de la cyclodextrine lors du processus d'inclusion.
- Les liaisons d'hydrogène intermoléculaires.

- Interactions de Van der Waals : forces de dispersion de London et interactions dipôle - dipôle induit.
- Interactions hydrophobes, dipôle-dipôle, transfert de charge et électrostatiques.
- Relargage de molécules d'eau à «haute-enthalpie» de la cavité de la cyclodextrine.
- Relargage de molécules de solvant de la cavité de la cyclodextrine avec un gain d'entropie.
- Relaxation des tensions du macrocycle [15, 16].

I.1.4.2 Méthodes de préparation

Les méthodes utilisées pour préparer un complexe d'inclusion entre un CD et un composé invité ont des influences significatives sur les propriétés physicochimiques des complexes formés : rendement, solubilité et stabilité. Habituellement cette préparation peut se réaliser en phase solide ou en phase liquide. Les méthodes les plus couramment utilisées sont les suivantes :

I.1.4.2.1 Technique de pétrissage

Dans cette technique, la cyclodextrine est imprégnée d'eau ou d'éthanol et convertie en pâte. La molécule invitée est ensuite ajoutée et malaxée pendant une durée déterminée. Le produit est ensuite séché complètement soit à l'air libre, soit à l'étuve pendant 45 mn.

I.1.4.2.2 Co-précipitation

La méthode de co-précipitation est la méthode la plus largement utilisée à l'échelle laboratoire. Une quantité requise de l'invité (dissout dans l'eau ou un autre solvant) est ajoutée à la solution de β -CD sous agitation magnétique avec chauffage. Le précipité formé est séparé par décantation, centrifugation ou filtration sous vide et séché à la température ambiante. Cette méthode donne un complexe d'inclusion cristalline et très pure.

I.1.4.2.3 Mélange à sec

Cette méthode consiste à mélanger le CD avec l'invité sans ajouter d'eau à température ambiante. Ce n'est généralement pas une méthode efficace de fabrication de complexes car les temps de mélange peuvent aller de quelques heures à plusieurs jours. Il existe quelques exceptions, comme l'huile de citron, où la complexation est terminée en quelques minutes. Dans ces cas, l'invité peut également servir de solvant pour le CD [17].

I.1.4.2.4 Neutralisation

Les invités sous forme d'ions peuvent être complexés à l'état solide par une méthode de neutralisation. Elle consiste à dissoudre l'invité, dans une solution aqueuse acide de CD (pour les invités alcalins) ou basique (pour les invités acides). L'acide chlorhydrique ou la solution d'hydroxyde de sodium est ensuite utilisée sous agitation pour neutraliser la solution limpide résultante. Au point d'équivalence, le complexe d'inclusion est formé et se présente sous la forme d'un précipité blanc. Ce précipité est filtré, lavé et stocké dans des dessiccateurs à 25 °C et séché pendant 24 h.

I.1.4.2.5 Co-Evaporation

La co-évaporation consiste à mélanger l'invité dans l'eau avec la CD (généralement en quantités équimolaires) et d'autres composants si nécessaires. Le solvant peut être éliminé, à une température compatible avec la stabilité des produits, à l'air chaud ou dans un four sous vide, ou mieux, pour accélérer le processus, par évaporation sous vide à l'évaporateur rotatif. Le produit obtenu est plus ou moins cristallin, en fonction de la nature des constituants et du mode de séchage exact utilisé [18].

Il existe encore de nombreuses autres méthodes [6, 7], parmi lesquelles nous mentionnons ici :

- Chauffage scellé
- Technique du mixage
- Séchage par pulvérisation
- Lyophilisation
- Suspension
- Mélange humide
- Mélange physique
- Broyage
- Extrusion
- Fusion
- Anti-solvant supercritique
- Dioxyde de carbone supercritique
- Irradiation par micro-ondes, ...etc.

I.1.4.3 Applications des cyclodextrines

Les objectifs principaux de préparation d'un complexe d'inclusion peuvent être résumés dans les points suivants :

- Modifier l'état physique des substances chimiques (liquide ou gaz transformé en solide),
- Masquer ou réduire le goût ou les odeurs désagréables;
- Améliorer la solubilité (Prostaglandines, vitamines A, D, E, K);

- Améliorer la stabilité ; empêcher la volatilisation (Menthol, moutarde, confiserie), l'oxydation, l'hydrolyse (esters), et la dégradation due à l'exposition à la lumière et à la chaleur);
- Diriger la synthèse, la séparation (HPLC, CPG) et isoler les divers produits chimiques;
- Diminuer les effets secondaires indésirables de principes actifs (irritation, brûlures, ...) [17, 19, 20].

Grâce à ces améliorations majeures et remarquables dans les propriétés des substances, le champ d'utilisation des cyclodextrines s'élargit de plus en plus. Parmi ces champs, nous citons : l'industrie pharmaceutique qui est le domaine le plus important, l'industrie agroalimentaire, l'industrie cosmétique et des détergents et l'industrie du textile. Nous citons aussi l'utilisation toute récente, l'industrie bio et nanotechnologique [16, 20, 21].

I.1.4.4 Méthodes de caractérisation

Beaucoup de techniques peuvent être utilisées pour caractériser les complexes d'inclusion. Généralement, elles sont complémentaires, car toutes les techniques fournissent des informations différentes. Les techniques d'analyse en solution sont : la spectroscopie RMN, la spectroscopie de masse, la spectroscopie IR, la spectrophotométrie UV-vis, la fluorimétrie, la microcalorimétrie, la chromatographie, ..., cependant à l'état solide nous distinguons : la diffraction des rayons X, la microscopie MEB, la spectroscopie IR et Raman, DSC ou ATG couplé avec DSC, RMN à l'état solide ...[13, 22, 23].

Récemment la technique de spectrométrie de masse à ionisation par électronébulisation capillaire (ESI-MS) a été développée et appliquée pour caractériser les complexes d'inclusion à l'état gazeux [24, 25].

I.2 Généralités sur l'aspirine

I.2.1 Introduction

Parmi les dénominations communes de l'acide acétylsalicylique, l'acide 2-acétyloxy benzoïque ou l'aspirine, de formule $C_9H_8O_4$. Elle est utilisée selon la posologie administrée comme : *anti-inflammatoire* (réducteurs de l'inflammation) à forte dose (3 à 6g/j), *analgésique* (antidouleur) et *antipyrétique* (réducteur de la fièvre) à dose moyenne (0,5 à 2g/j), et *inhibiteur de l'agrégation plaquettaire* (anticoagulants) à faible dose (75 à 325mg/ j chez l'adulte) [26]. Ou en d'autres termes, il est utilisé pour soulager la douleur, faire baisser la fièvre et l'inflammation, et d'empêcher la formation de caillot sanguin.

L'aspirine est un médicament ancien mais il reste aujourd'hui le médicament le plus vendu et consommé dans le monde [27]. Elle existe sous différentes formes : comprimés, gélules, solutions injectables, suppositoires. Elle peut être aussi combinée dans de nombreuses formulations et administrés par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou par voie rectale.

L'ingrédient principal (le principe actif) de l'aspirine est l'acide acétylsalicylique qui est essentiellement issu de deux plantes : le saule (*Salix alba*), qui est à l'origine du nom acide acétylsalicylique et la reine-des-prés (*Spiraea ulmaria* encore appelée *Filipendula ulmaria*), ce qui est à l'origine du nom aspirine [28].

I.2.2 Historique : du saule et du reine-des-prés à l'aspirine

Les effets curatifs d'extraits (décoctions) d'écorce, des feuilles et des chatons de l'arbre de saule sont connus depuis l'Antiquité, son parcours commence par les Sumériens et les Égyptiens puis les Grecs, même les Romains connaissaient aussi ses propriétés comme un remède contre les fièvres infectieuses et les douleurs. Cette utilisation se poursuit alors jusqu'au 19^{ème} siècle.

Cependant, la reine-des-prés est connue depuis le Moyen Âge, ses fleurs sont utilisées afin de lutter contre la fièvre et les rhumatismes.

Beaucoup plus tard, en **1763**, où le révérend anglais Edward Stone présente l'utilisation thérapeutique de l'écorce du saule blanc contre la fièvre sous l'intitulé « An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues » devant la Société royale de Londres [28, 29].



Figure I.7. Photo de la reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*)

En **1825**, le pharmacien italien, Francesco Fontana, pour la première fois réussit à isoler le principe actif du saule blanc avec petite quantité impure et l'a appelé salicine (Figure I.8). En

1828, l'Allemand Johann Andreas Büchner identifie et isole le salicylate de glucose à partir de l'écorce de saule. En **1829**, le pharmacien français Pierre-Joseph Leroux, améliore le processus, dans lequel il a isolé et purifié la salicine sous forme cristalline [28].

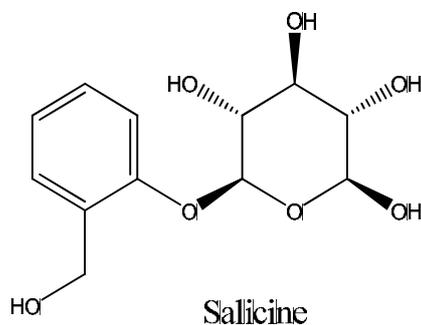


Figure I.8. Formule chimique de la molécule de salicine

Six ans plus tard, le chimiste suisse Karl Jakob Lowig, réussit à extraire de la reine-des-prés, l'acide salicylique aussi appelé acide spirique, cette substance est proche de la salicine.

En **1838**, le chimiste italien, Raffaele Piria, prépare à partir de la salicine l'acide salicylique, plus efficace que la salicine [29]. En **1853**, Charles-Frédéric Gerhardt, pharmacien français, synthétise à partir de l'acide salicylique l'acide acétylsalicylique impur par action du chlorure d'acétyle sur le salicylate de sodium, mais son travail resta inexploité jusqu'à 1897 [29, 30].

En **1860**, l'allemand Hermann Kolbe synthétise l'acide salicylique et son sel de sodium, à partir du phénate de sodium et du dioxyde de carbone. L'efficacité antipyrétique et anti-inflammatoire est confirmée par plusieurs chercheurs. Cependant, leur utilisation est accompagnée de plusieurs problèmes ou des effets indésirables, tel que une mauvaise tolérance à cause de sa saveur amère et les effets secondaires non négligeables, en particulier l'irritation gastrique, souvent suivie par une nausée ou par un vomissement [29, 30].

Finalement, en **1897**, le chimiste allemand Felix Hoffmann, arrive à obtenir de l'acide acétylsalicylique pur par acétylation de l'acide salicylique, sous le nom d'aspirine, qui est plus efficace et beaucoup mieux toléré par l'organisme.

En février **1899**, la société Bayer déposa la marque : Aspirine (le préfixe "A" par allusion au acétylation, le radical "spir" par allusion au spirea ulmaria, nom latin de la reine-des-prés, et "in(e)" un suffixe classique en chimie industrielle). L'aspirine fut commercialisée sous forme de poudre. Les premiers comprimés apparurent en **1900** [29, 31].

I.2.3 Propriétés de l'aspirine

I.2.3.1 Propriétés structurales

Sa formule structurale est $\text{CH}_3\text{COOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$, elle comprend 4,50% d'hydrogène, 60,0% de carbone et 35,5% d'oxygène en masse. La structure est divisée en trois parties : la fonction ester ($\text{R}'\text{-COO}$), le groupe carboxyle (COOH) et le noyau aromatique (C_6H_4) (Figure I.9).

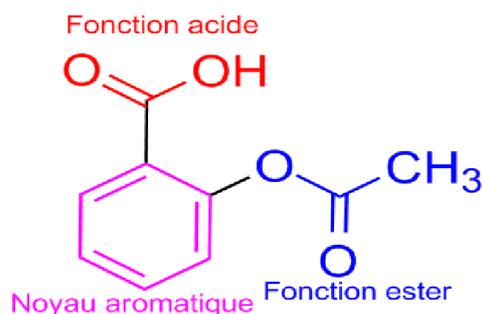


Figure I.9. Structure de l'aspirine

I.2.3.2 Propriétés physico-chimiques

L'aspirine est une molécule assez lipophile ($\log P = 1,19$), ce qui explique sa faible solubilité dans l'eau (à pH neutre, environ 3 g/l, à température ambiante). L'acidité de l'aspirine ($\text{pK}_a = 3,5$) se situe à un niveau intermédiaire entre celle de l'acide benzoïque ($\text{pK}_a = 4,2$) et celle de l'acide salicylique ($\text{pK}_a = 3,0$).

Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline ou des cristaux blancs qui peuvent avoir une légère odeur. Chaque gramme d'aspirine contient approximativement 760 mg de salicylate. La stabilité de l'aspirine dépend du degré d'humidité, de la température et du pH. Elle est stable dans l'air sec, mais dans l'air humide, elle est graduellement hydrolysée en acides salicylique et acétique [32].

I.2.4 Synthèse de l'aspirine

On obtient l'aspirine par une réaction d'estérification, où l'acide salicylique est traité par l'anhydride acétique à une température voisine de 98°C et catalysé par un acide, selon la réaction suivante :

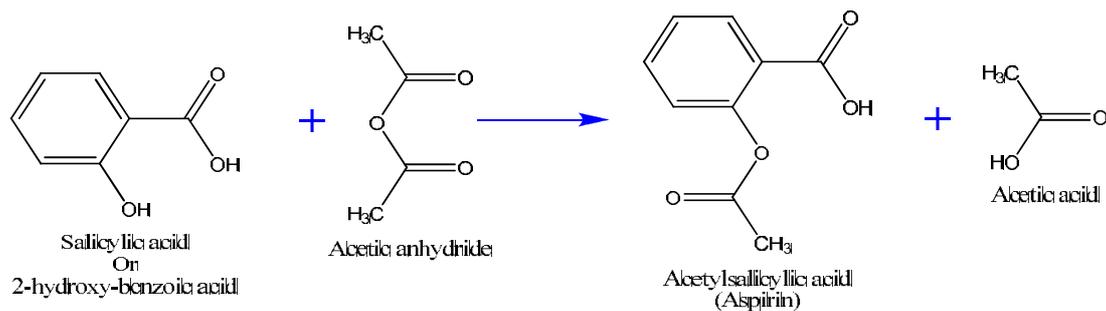


Figure I.10. Synthèse chimique de l'aspirine

I.2.5 Mode d'action

Nous commençons ici par quelques définitions qui nous paraissent nécessaires pour éviter toute confusion.

La cyclo-oxygénase (COX), est une enzyme catalysant la synthèse des médiateurs chimiques qui sont les prostanoïdes (prostaglandines, prostacycline et thromboxane) à partir de l'acide arachidonique (Figure I.11). On peut distinguer deux isoformes :

La cyclo-oxygénase du type 1 (COX-1), qui est présente dans la plupart des tissus, avec ou sans stimulation, spécialement au niveau de l'estomac, du rein et des thrombocytes (plaquettes). Elle sert de fonctions physiologiques protectrices telles que la coagulation normale du sang, la réduction de la sécrétion d'acide gastrique, la protection de la paroi interne de l'estomac, l'amélioration et le maintien du flux sanguin rénal, la régulation du tonus musculaire lisse dans les vaisseaux sanguins et l'arbre bronchique. Elle est considérée comme une « bonne » cyclo-oxygénase.

La cyclo-oxygénase du type 2 (COX-2), survient principalement avec l'état inflammatoire, elle est synthétisée par suite de la stimulation des médiateurs inflammatoires au site de l'inflammation, elle présente au niveau des fibroblastes, macrophages, chondrocytes et de l'utérus. Elle sert à favoriser l'inflammation et considérée comme « nuisible » [33, 34].

Ces métabolites (médiateurs chimiques) sont impliqués dans la transmission des informations entre les cellules et la régulation du déroulement des réactions inflammatoires consécutives à des stimuli cellulaires qui proviennent de diverses origines :

- Origine biologique (micro-organismes) : germes, bactéries, virus, champignons, parasites, ...
- Origine chimique ou physique : lésions tissulaires suites à une piqûre, brûlure, atteinte chimique (acides, bases), traumatisme, rayonnement, courant électrique, ...
- Origine immunitaire : anomalie de la réponse immunitaire, allergies, auto-immunité,...

Les deux enzymes COX-1 et COX-2 existent sous forme de dimères [35, 36]. En l'absence d'aspirine (Figure I.12.a), et sous l'effet d'un stimulus biologique, chimique ou physique, les phospholipides membranaires libèrent l'acide arachidonique par l'action de phospholipase. Cet acide est lié au site actif dans le canal hydrophobe de cyclo-oxygénase. Il en résulte une prostaglandine H et G intermédiaire, qui se décomposent séquentiellement par des enzymes tissulaires (isomérasés et synthétases) en prostanoides : prostaglandines E, F et D (sont produites notamment par le derme, les vésicules séminales et les cellules mastocytaires, respectivement), prostacyclines (PGI₂, sont produites notamment par les cellules de l'endothélium vasculaire), les thromboxanes (TxA₂, sont produites préférentiellement par les plaquettes sanguines). Ces métabolites sont contribués à l'inflammation et les douleurs [26, 30, 37, 38].

Cependant, en présence de l'aspirine (Figure I.12.b), l'activité de la COX est inhibée irréversiblement par l'acétylation d'un résidu de sérine dans le site actif pour la COX (SER 529 dans la COX-1 & SER 516 dans la COX-2) (la forme protectrice de l'enzyme). Par conséquent, une dose unique de l'aspirine bloque définitivement la production de thromboxane pour toute la vie de la plaquette soit 8 à 10 jours. Ceci empêche l'accès de l'acide arachidonique à l'emplacement catalytique de l'enzyme à tyrosine 385 par un encombrement stérique, ce qui inhibait la biosynthèse des prostaglandines H et G et de leurs dérivés. L'aspirine fonctionne par le même mécanisme pour bloquer la COX-2 dans les autres tissus [30, 37, 38].

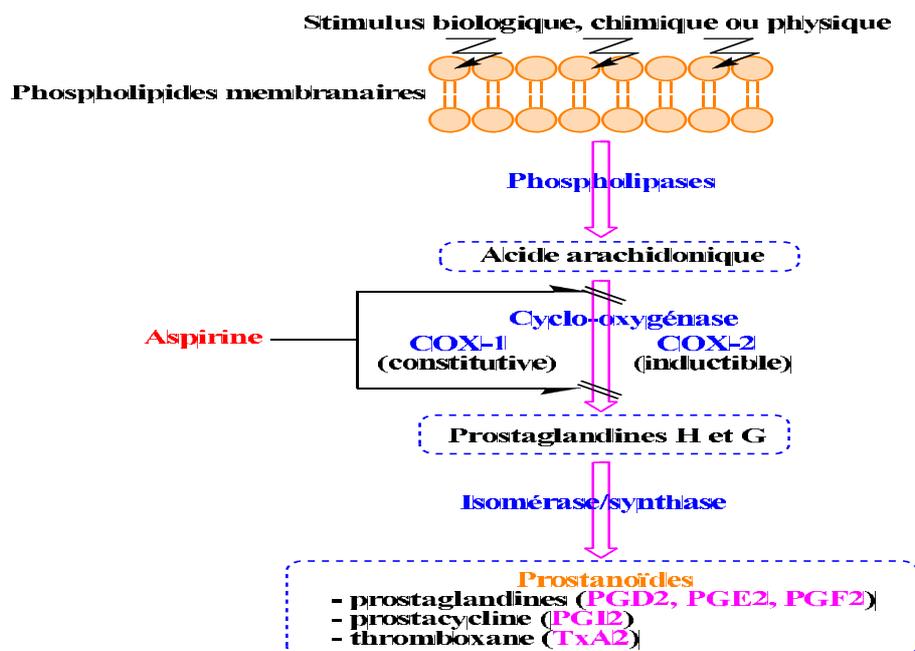


Figure I.11. Biosynthèse des prostanoides

Bien que cette inhibition réduise l'inflammation, l'inhibition de la COX-1 entraîne des effets indésirables tels que des saignements, une ulcération de la muqueuse gastrique et une fonction rénale réduite. Cependant, l'inhibition de la COX-2 peut entraîner des complications cardiovasculaires [30, 33].

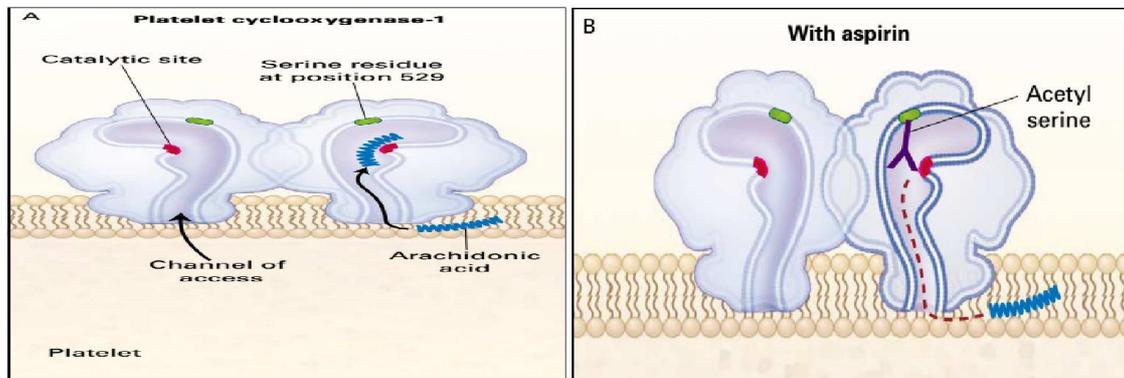


Figure I.12. Inhibition de la cyclo-oxygénase (COX-1) par l'aspirine [39].

I.2.6 Effets pharmacologiques de l'aspirine (Bienfaits)

I.2.6.1 Pharmacocinétique de l'aspirine

La pharmacocinétique est un terme qui décrit simplement « ce que l'organisme fait au médicament ». La pharmacocinétique de l'aspirine, comme celle de tous les médicaments, implique tous les processus entre l'absorption et l'excrétion, y compris la pénétration tissulaire, le stockage et les transformations métaboliques.

L'absorption de l'aspirine est rapide après une administration orale. Contrairement à la voie rectale, elle est lente et incomplète. Cela se produit dans la plupart des cas par le tractus gastro-intestinal (GI), le passage dans le compartiment sanguin et le foie et la distribution ultérieure dans tout le corps (Figure I.13).

La distribution permet ensuite au composé actif d'atteindre les cibles cellulaires à l'intérieur des organes et des tissus et d'interagir avec des sites de liaison spécifiques sur les macromolécules. Cette interaction est la condition préalable à toute réponse biologique et, selon la nature spécifique de la transacétylation, entraînera de nombreuses actions biologiques dans des cellules et des tissus différents, respectivement.

L'interaction du médicament avec les cibles biologiques est terminée par la dissociation du composé à partir de son site de fixation et son libération dans l'espace extracellulaire. Il subit plusieurs types de **biotransformation**, produisant les métabolites de phase I et de phase II, principalement par le foie. Ces métabolites ainsi que les salicylates non métabolisés sont ensuite éliminés par **excrétion**, dans le cas des salicylates entièrement par le rein [30].

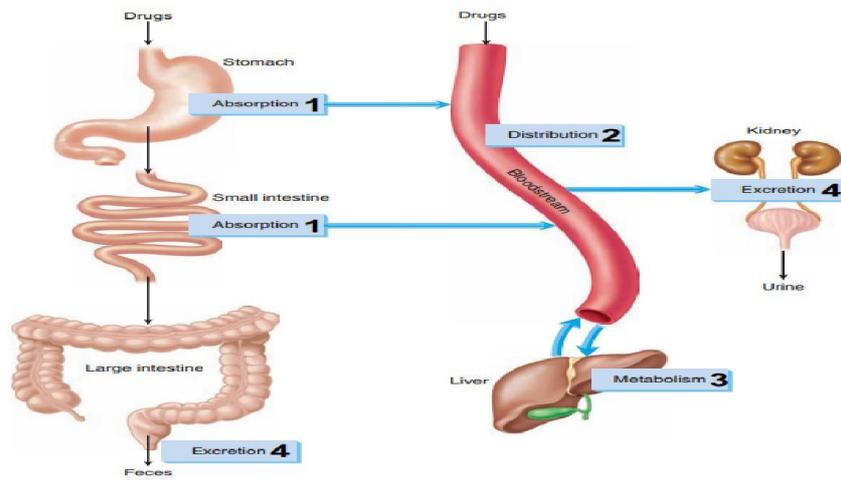


Figure I.13. Processus pharmacocinétiques : (1) absorption, (2) distribution, (3) métabolisme, et (4) excrétion [33].

I.2.6.2 Effet du pH sur l'absorption de l'aspirine

Le pH de l'environnement local soit l'estomac, l'intestin, autre tissu ou organes influence directement l'absorption de médicament par sa capacité d'ioniser ce dernier. Comme montré dans la figure I.14, l'aspirine existe sous forme non ionisée dans le milieu acide de l'estomac ($\text{pH} = 2$), qu'elle traverse la paroi gastrique par un processus de diffusion passive et distribuée par la circulation sanguine.

Pendant que l'aspirine traverse l'environnement alcalin de l'intestin grêle, elle devient ionisée, ce type de comprimé à un enrobage gastro-résistant spécial, qui permet aux comprimés d'atteindre l'intestin sans se dissoudre dans l'estomac.

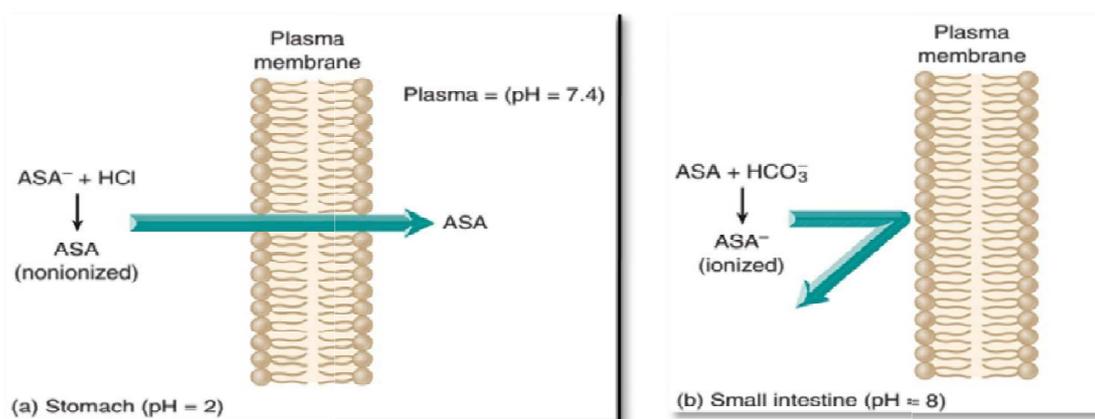


Figure I.14. Effet du pH sur l'absorption de l'aspirine : (a) l'aspirine (ASA) dans un environnement acide (l'estomac) et (b) dans un environnement basique (intestin) sous forme ionisée (ASA^-) [33].

I.2.6.3 Pharmacodynamique de l'aspirine

La pharmacodynamique d'un médicament fait référence à l'action du médicament sur notre corps pour provoquer l'effet recherché. En bref, l'aspirine est efficace pour réduire l'inflammation, soulager la douleur, réduire la fièvre et diluer le sang pour prévenir les caillots. L'aspirine inhibe l'action des enzymes dans le corps pour atteindre ces résultats.

I.2.6.3.1 Effet anti-inflammatoire

Multiple processus sont impliqués à cet effet : inhibition de la production de prostaglandines, réduction de la production d'anticorps ainsi que de la formation des complexes antigènes/anticorps et blocage de la libération d'histamine stimulée par les antigènes.

I.2.6.3.2. Effet antalgique

L'effet analgésique provient de l'inhibition de la synthèse et de la libération des prostaglandines, qui peuvent provoquer la sensibilisation des récepteurs de la douleur (récepteurs nociceptifs) périphériques ou centraux.

L'aspirine est un antalgique périphérique dont l'utilisation chronique ne provoque ni tolérance, ni dépendance contrairement aux analgésiques centraux opiacés.

En d'autres termes, elle est active sur les douleurs faibles ou moyennes et est moins active que les opiacés. L'aspirine est moins efficace pour cette action en l'absence d'inflammation à l'origine du phénomène douloureux.

I.2.6.3.3. Effet antipyrétique

La fièvre est produite par la stimulation de la synthèse des prostaglandines dans l'hypothalamus, au moyen d'une substance dite pyrogène, mais en présence de l'aspirine, une modification de la thermorégulation du système nerveux central est produite par l'inhibition des prostaglandines en présence d'un stimulus nocif. Il peut en résulter une diminution de la température élevée du corps lors d'un état fébrile.

I.2.6.3.4. Effet antiagrégant plaquettaire

Des petites doses d'aspirine vont bloquer définitivement la production de thromboxane (TXA₂) pour toute la vie de la plaquette soit 8 à 10 jours. Autant, l'inhibition de sa production constitue une manière efficace d'inhiber l'agrégation plaquettaire [34, 40].

I.2.7 Effets indésirables de l'aspirine (Méfaits)

Beaucoup des réactions indésirables causées par l'administration d'aspirine dépendent de plusieurs facteurs. La dose administrée, la durée du traitement, l'âge et le sexe du patient sont les plus importantes, en plus de leur interaction avec certains médicaments ou des aliments [33, 34].

En peut classer ces effets en deux catégories :

I.2.7.1 Effets secondaires courants

L'aspirine peut causer de nombreux effets indésirables, parfois sévères, dans quasiment tous les systèmes d'organes, les plus importants sont :

I.2.7.1.1 Effets gastro-intestinaux

Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs, dues en première temps à l'effet du contact direct de l'aspirine avec la paroi de l'estomac ou de l'intestin, en plus de son action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines qui agissent à la fois sur le volume et l'acidité de la sécrétion gastrique, elles stimulent la production de mucus tout au long du tractus digestif. Toutes ses actions protègent la muqueuse gastro-intestinale.

Parmi ces troubles nous citons principalement : gastralgies, ulcérations gastriques, hémorragie digestive, nausées, vomissements, dyspepsie, brûlures d'estomac, douleur abdominale et rarement, inflammation gastro-intestinale.

I.2.7.1.2 Réactions allergiques

Ces réactions sont dues à la libération directe d'histamine secondaire résultante de la dégranulation des basophiles. L'allergie à l'aspirine peut être divisée en trois groupes :

- 1- Asthme bronchique
- 2- Urticaire et angio-oedème
- 3- Choc anaphylactique [41].

I.2.7.1.3 Risques cardiovasculaires

L'utilisation de fortes doses d'aspirine entraîne une augmentation de la production de thromboxanes, ce qui stimule l'agrégation plaquettaire et provoque une hausse de complications cardiovasculaires thrombotiques.

En addition, l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par l'aspirine provoque une altération de la rétention hydro-sodée au niveau des reins, favorisant aussi une augmentation de la pression artérielle ou une exacerbation de l'insuffisance cardiaque.

I.2.7.1.4 Risques rénaux

L'aspirine réduit la synthèse des prostaglandines, qui contribue au maintien de l'irrigation rénale et au débit de filtration glomérulaire. Donc elle peut provoquer une altération de la fonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë accompagnée d'une diminution du débit sanguin rénal ou du volume sanguin.

I.2.7.2 Effets secondaires peu fréquents ou rares de l'aspirine :

- Anémie
- Diminution de la capacité des plaquettes à se coaguler
- Diminution des plaquettes sanguines
- Diminution des globules blancs
- Somnolence
- Les ruches géantes
- Hémorragie dans le crâne
- Néphrite interstitielle
- Démangeaisons
- Bourdonnement dans les oreilles
- Convulsions
- Trouble respiratoire
- Sifflements [30, 34, 41]

Références du Chapitre I :

1. Liu P, Zhang D, Zhan J (2010) Investigation on the inclusions of PCB52 with cyclodextrins by performing DFT calculations and molecular dynamics simulations. *J Phys Chem A* 114:13122–13128 . doi: 10.1021/jp109306v
2. Radi A, Eissa S (2010) Electrochemistry of Cyclodextrin Inclusion Complexes of Pharmaceutical Compounds. *Open Chem Biomed Meth J* 3:74–85 . doi: 10.2174/1875038901003010074
3. Li Z, Couzijn EPA, Zhang X (2012) Intrinsic properties of alpha-cyclodextrin complexes with benzoate derivatives in the gas phase: an experimental and theoretical study. *J Phys Chem B* 116:943–950 . doi: 10.1021/jp210329a
4. Wan Y, Wang X, Liu N (2015) The reactivity of phenacyl bromide under β -cyclodextrin as supramolecular catalyst: a computational survey. *J Mol Model* 21:131–137 . doi: 10.1007/s00894-015-2680-7
5. Nadia L, Djameleddine K, Rayenne D (2014) Theoretical study of the inclusion processes of octopamine with β -cyclodextrin: PM6, ONIOM, and NBO analysis. *C R Chim* 17:1169–1175 . doi: 10.1016/j.crci.2014.03.010
6. Challa R, Ahuja A, Ali J, Khar RK (2005) Cyclodextrins in drug delivery: An updated review. *AAPS PharmSciTech* 6:E329–E357 . doi: 10.1208/pt060243
7. Crini G (2014) Review: A History of Cyclodextrins. *Chem Rev* 114:10940–10975 . doi: 10.1021/cr500081p
8. Szejtli J (2004) Past , present , and future of cyclodextrin research. *Pure Appl Chem* 76:1825–1845
9. Fourmentinn S, Crini G, Lichtfouse E (2018) Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis. Springer International Publishing AG, Switzerland
10. Fenyvesi É, Tuza K (2016) Statistical Overview on 2015 in Cyclodextrin Research and Technology. *Cycodextrin News* 30:1–12
11. Taira H, Nagase H, Endo T, Ueda H (2006) Isolation, purification and characterization of large-ring cyclodextrins (CD36–CD39). *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 56:23–28 . doi: 10.1007/s10847-006-9055-8
12. Zheng M, Endo T, Zimmermann W (2002) Enzymatic Synthesis and Analysis of Large-Ring Cyclodextrins. *Aust J Chem* 55:39–48
13. Floare CG (2005) Dynamique réactionnelle dans des environnements restreints. Thèse de Doctorat, Université Joseph-Fourier - Grenoble I
14. Saenger W, Jacob J, Gessler K, et al (1998) Structures of the Common Cyclodextrins and Their Larger Analogues Beyond the Doughnut. *Chem Rev* 2665:1787–1802

15. Weisse S (2002) Complexes cyclodextrines / ester de vitamine A : stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée. Thèse de Doctorat, Université Paris XI
16. Jacquet R (2006) Cyclodextrines hydrophiles : caractérisation et étude de leurs propriétés énantiométrique et complexante. Utilisation de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse. Thèse de Doctorat, Université d'Orléans
17. Jin Z-Y (2013) Cyclodextrin chemistry - Preparation and Application, Chemical i. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.
18. Nitalikar MM, Sakarkar DM, Jain P V (2012) The Cyclodextrins : A Review. 10:1–6
19. Bilensoy E (2011) Cyclodextrins in pharmaceuticals, cosmetics, and biomedicine: Current and Future Industrial Applications. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.
20. Deunf E (2010) Préparation, caractérisation et activation électrochimique de nouveaux complexes métallo-cyclodextrines. Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie, Paris
21. Moutard S (2003) Relation entre la structure et les propriétés d'organisation de nouvelles cyclodextrines amphiphiles. Thèse de Doctorat, Université de Picardie Jules Verne
22. Vaysse-dufaure J (2011) Apport de la Résonance Magnétique Nucléaire pour le contrôle et la qualité de médicaments conventionnels, de phytomédicaments et de compléments alimentaires. Thèse de Doctorat, Université Paul Sabatier-Toulouse III
23. Rougeot C (2012) Deracemisation of active compound precursors by physical treatments. Thèse de Doctorat, Université Paul Sabatier-Toulouse III
24. Barylyuk K, Balabin RM, Grünstein D, et al (2011) What happens to hydrophobic interactions during transfer from the solution to the gas phase? The case of electrospray-based soft ionization methods. *J Am Soc Mass Spectrom* 22:1167–1177 . doi: 10.1007/s13361-011-0118-8
25. Fernandes AM, Schröder B, Barata T, et al (2014) Inclusion complexes of ionic liquids and cyclodextrins: Are they formed in the gas phase? *J Am Soc Mass Spectrom* 25:852–860 . doi: 10.1007/s13361-013-0820-9
26. Daouphars M (2004) Mécanismes d'action des AINS en relation avec la prolifération cellulaire et l'apoptose. Thèse de Doctorat, Université Henri Poincaré-Nancy I
27. Lyon LS (1995) L'acide acétylsalicylique: l'aspirine. *Bull l'union des physiciens* 89:1329–1342
28. Lafont O (2007) Du saule à l'aspirine. *Rev Hist Pharm (Paris)* 209–216
29. Lévesque H, Lafont O (2000) L'aspirine à travers les siècles : rappel historique. *La Rev*

30. Schrör K (2009) Acetylsalicylic Acid. WILEY-VCH Verlag, Weinheim
31. Frogerais A (2012) L'Aspirine en France : un affrontement franco-allemand. In: L'Aspirine en France, un affrontement franco-allemand. Lyon, France
32. Nuhrich A (2015) Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (Ains). UFR des sciences pharmaceutiques, Thèse de Doctorat, Université de Bordeaux
33. Adams M, Holland N, Urban C (2014) Pharmacology for nurses-a pathophysiologic Approach, 4th ed. Pearson education, New Jersey, USA
34. Cloutier L, Bouffard JC, Lemay C (2014) La réaction inflammatoire. Acide Acétylsalicylique ? Ibuprofène ? Acétaminophène ? Lequel choisir ? *Perspect Infirm* 11:42–47
35. Tóth L, Muszbek L, Komáromi I (2013) Mechanism of the irreversible inhibition of human cyclooxygenase-1 by aspirin as predicted by QM / MM calculations. *J Mol Graph Model* 40:99–109 . doi: 10.1016/j.jmglm.2012.12.013
36. Lucido MJ, Orlando BJ, Vecchio AJ, Malkowski MG (2016) Crystal Structure of Aspirin-Acetylated Human Cyclooxygenase-2: Insight into the Formation of Products with Reversed Stereochemistry. *Biochemistry* 55:1226–1238 . doi: 10.1021/acs.biochem.5b01378
37. Paez Espinosa E V, Murad JP, Khasawneh FT (2012) Aspirin : Pharmacology and Clinical Applications. *Thrombosis* 2012:173124 . doi: 10.1155/2012/173124
38. Undas A, Brummel-Ziedins K, Mann KG (2014) Why does aspirin decrease the risk of venous thromboembolism ? On old and novel antithrombotic effects of acetyl salicylic acid. *J Thromb Haemost* 12:1776–1787 . doi: 10.1111/jth.12728
39. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al (2001) Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin. *N Engl J Med* 345:1809–1817 . doi: 10.1056/NEJMoa003199
40. Osborne C, Pack M (2003) Aspirin - A curriculum resource for post-16 chemistry and science courses, 2nd ed. Royal Society of Chemistry, London
41. Rainsford KD (2004) Aspirin and related drugs. Taylor & Francis, London & New York

Chapitre II : Méthodes théoriques de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire consiste à prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Elle utilise des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi-empirique) confrontées à des expériences réalisées sur la matière. Ces deux approches expérimentales ou purement théoriques deviennent alors complémentaires [1]. De nos jours, la modélisation des propriétés physico-chimiques et l'étude de la réactivité des espèces chimiques prennent une part importante dans la recherche en science de la matière, et le rôle de ces études devient de plus en plus fondamental [2].

Dans cette section, nous décrivons en brève les fondements théoriques des approches qui ont été utilisées dans ce travail.

II.1 Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire ou la méthode du champ de forces s'appuie sur les lois de la mécanique Newtonienne pour calculer l'énergie potentielle d'une molécule (ou d'un système de molécules) en fonction de sa conformation ou plutôt en fonction des coordonnées de l'ensemble des atomes. Cela permet de prédire les géométries d'équilibre, les états de transition et les énergies relatives entre conformères ou entre différentes molécules sans pris en considération du système électronique explicitement mais les effets sont pris en compte indirectement.

En raison de leurs simplifications, la méthode de mécanique moléculaire permet de réduire le temps de calculs pour les molécules de grande taille, telles que les macromolécules biologiques (acides nucléiques, protéines, ADN), ou sur des systèmes comportant un grand nombre des molécules [3, 4].

En mécanique moléculaire (MM), les coordonnées des atomes vont être modifiées pour obtenir la conformation de la molécule ayant l'état énergétique le plus bas, où les atomes sont décrits par des masses ponctuelles (boules) et les liaisons chimiques par des ressorts.

Les interactions entre particules sont décrites par une fonction d'énergie potentielle scalaire. L'ensemble des constantes de force et coefficients d'interactions pour les forces s'exerçant est appelé champ de forces [1, 5, 6].

II.1.1 Champ de force

Un champ de forces est une expression mathématique modélisant l'énergie potentielle d'un ensemble d'atomes comportant un certain nombre de paramètres. La fonction d'énergie potentielle en MM est la somme des énergies dues aux 2 classes d'interactions moléculaires à savoir :

- Les interactions entre atomes liés qui correspondent aux énergies d'élongation de liaison (stretching ; E_l), de déformation des angles de valence (bending ; E_θ) et de torsion des angles dièdres (torsion ; E_τ).
- Les interactions entre atomes non liés soit les interactions du type Van der Waals (E_{vdw}) et électrostatique (E_{el}) [7].

Le champ de forces résultant est donné par l'équation (II.1). Il est égal à la somme de ses différents termes (Figure II.1) :

$$E_{tot} = E_l + E_\theta + E_\tau + E_{vdw} + E_{el} \quad (II.1)$$

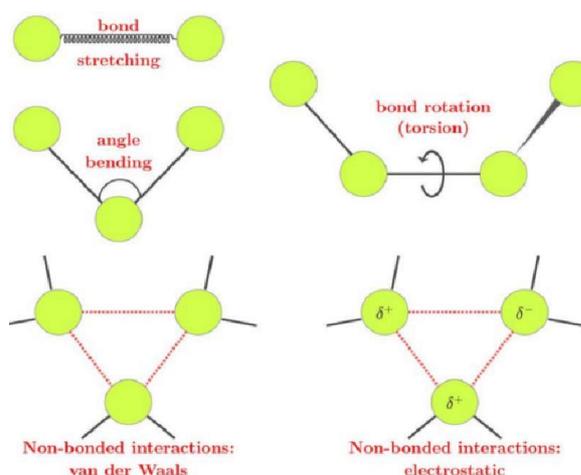


Figure II.1. Différents termes du champ de forces [8].

Il existe divers champs de forces qui sont paramétrés dans la littérature. Parmi eux, on notera par exemple les champs de forces MM3, MM4, SPASIBA, UFF, CFF95, AMBER, CHARMM, OPLS, MMFF [2].

Comme les calculs MM sont rapides, ils peuvent être appliqués à de grands systèmes moléculaires, contrairement aux calculs de la mécanique quantique. Cependant, les propriétés électroniques ne peuvent pas être obtenues avec les calculs MM car elles ignorent les électrons (approximation de Born-Oppenheimer) [8].

II.1.2 Minimisation de l'énergie

La minimisation de l'énergie potentielle permet d'optimiser la géométrie de l'assemblage atomique jusqu'à l'obtention d'une conformation de la plus basse énergie (au niveau du minimum global). Cette opération peut être utile afin de relaxer la structure initiale de la molécule et de rechercher une géométrie de basse énergie sur la surface d'énergie potentielle (Figure II.2), correspondant à un état stable du système. Pour cette raison des algorithmes de minimisation sont utilisés et ils reposent sur les dérivées premières (steepest descent, gradient conjugué) et seconde (Newton-Raphson) de l'énergie potentielle.

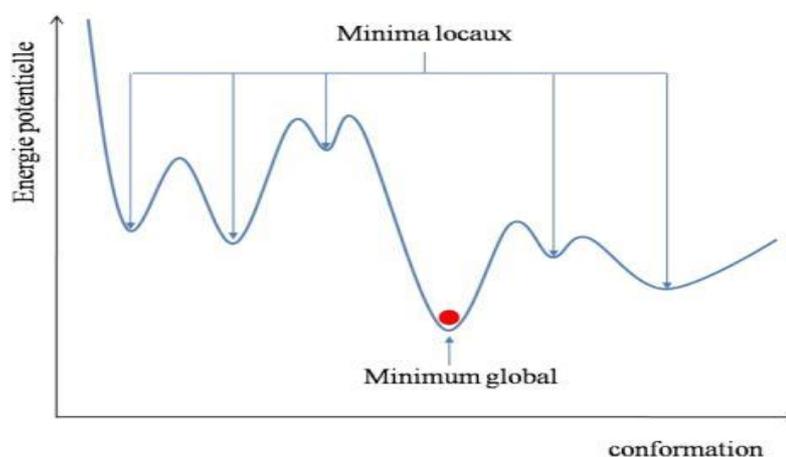


Figure II.2. Représentation schématique d'une surface d'énergie potentielle pour un seul degré de liberté.

II.2 Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire (MD) est une technique permettant de calculer l'évolution des positions atomiques d'un système (trajectoire) dans le temps en utilisant les équations du mouvement de Newton avec certaines conditions initiales [8]. À l'inverse de la mécanique moléculaire qui permet d'obtenir des informations à partir d'une géométrie unique de la molécule, la dynamique moléculaire génère une succession de conformations décrivant l'évolution du système au cours du temps [6].

II.2.1 Principes

La technique de dynamique moléculaire repose sur l'intégration des équations du mouvement de Newton pour chaque atome i :

$$F_i = m_i \times a_i \quad (\text{II.2})$$

Où m_i est la masse d'un atome i , a_i son accélération et F_i la somme des forces agissant sur l'atome i .

Lors de la simulation de DM, le système subit des changements conformationnels et cinétiques qui permettent d'explorer l'espace des phases espace-temps accessible par le système. À chaque particule, à tout temps (t), on associe un couple (position $r_i(t)$ et une vitesse $v_i(t)$). L'ensemble des coordonnées sur la totalité de l'espace temporel exploré constitue ce qu'on appelle une trajectoire [4].

Les équations du mouvement de Newton peuvent s'écrire de la manière suivante :

$$F_i(t) = m_i \times \frac{dv_i}{dt} = - \frac{dV(r_1, r_2, \dots, r_N)}{dr_i} \quad (\text{II.3})$$

Où m_i est la masse d'un atome i , $v_i(t)$ sa vitesse à l'instant t , et $r_i(t)$ sa position dans l'espace. $V(r_1, r_2, \dots, r_N)$ est le potentiel d'interaction (champ de force) entre les atomes du système [4]. Pour obtenir la trajectoire des atomes en fonction du temps, on va réaliser une intégration numérique sur un court intervalle de temps des équations du mouvement [7].

II.2.2 Intégration des équations du mouvement

Il n'existe pas de solution analytique exacte aux équations du mouvement. Différents algorithmes ont été développés afin de les résoudre numériquement. Pour cela, une approximation usuelle consiste à diviser l'évolution du système en intervalles de temps (discrétisation temporelle). À l'issue de chacun de ces pas de temps, le potentiel de chaque particule est recalculé. L'erreur induite par cette approximation est négligeable quand les intervalles de temps utilisés sont suffisamment petits. Dans la pratique, le pas d'intégration (Δt), adapté pour la simulation de systèmes biologiques, est de l'ordre de la femtoseconde (10^{-15} s) [4]. De nombreux algorithmes d'intégration ont été proposés, nous notons parmi eux le prédictor-correcteur de Gear, les algorithmes d'Euler, de Runge-Kutta et les trois algorithmes de Verlet : le Verlet simple, le leap-frog Verlet et le velocity Verlet [2].

L'algorithme le plus simple et le plus sophistiqué est l'algorithme leap-frog dont nous avons utilisé au cours de ce travail de thèse. Nous allons donc décrire succinctement son principe.

L'algorithme leap-frog (saute-mouton) permet d'évaluer les vitesses à un demi-pas de temps entier, puis utilise ces vitesses pour calculer les nouvelles positions (Figure II.3). Si on définit les vitesses pour les temps $(t + \Delta t/2)$ et $(t - \Delta t/2)$:

$$v_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = \frac{r_i(t + \Delta t) - r_i(t)}{\Delta t} \quad (\text{II.4})$$

$$v_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) = \frac{r_i(t) - r_i(t - \Delta t)}{\Delta t} \quad (\text{II.5})$$

Ce qui permet d'exprimer les positions de la manière suivante :

$$r_i(t + \Delta t) = r_i(t) + v_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)\Delta t \quad (\text{II.6})$$

$$r_i(t - \Delta t) = r_i(t) - v_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)\Delta t \quad (\text{II.7})$$

Enfin, l'expression suivante est utilisée pour obtenir des vitesses à l'instant (t) :

$$v_i(t) = \frac{1}{2}\left[v_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + v_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right)\right] \quad (\text{II.8})$$

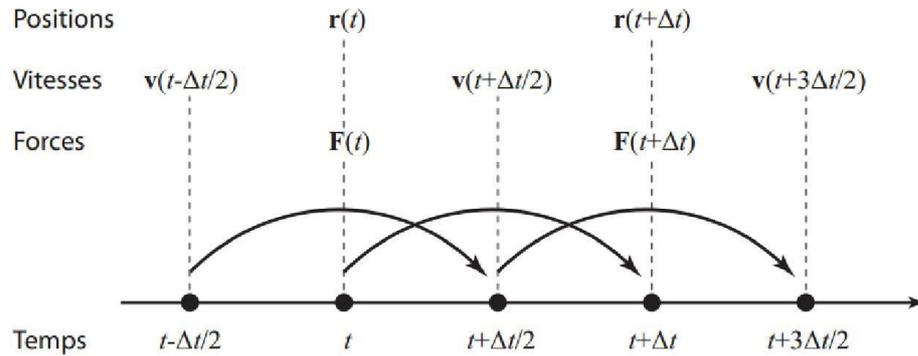


Figure II.3. Schéma de principe de l'algorithme du leap-frog de Verlet [9].

II.2.3 Conditions périodiques aux limites

Dans l'expérience, les systèmes étudiés peuvent être considérés comme infinis et apériodiques à l'échelle atomistique. Cependant, en simulation numérique, les systèmes ont nécessairement une taille finie pour garder un temps de simulation raisonnable. Par ailleurs, la limitation de la taille du système à quelques molécules introduirait des effets de bord inadmissibles [10]. Afin d'éliminer les effets de bord, il est commun d'utiliser des conditions périodiques aux limites.

D'abord le système moléculaire est placé dans une boîte d'eau. La réplication de cette boîte dans toutes les directions de l'espace, fournit alors un système semblable à un cristal tridimensionnel infini. L'application des conditions périodiques aux limites, consiste à vérifier

que lorsqu'un atome quitte la boîte centrale (en général cubique ou parallélépipédique), son image dans une boîte adjacente rentre dans cette boîte centrale par le côté opposé et ceci afin que le nombre de particules de la boîte soient toujours fixe (voir figure ci-après), toutes les interactions avec les autres atomes sont prises en compte [1, 11].

La simulation par DM s'effectue pour les atomes de la cellule centrale uniquement en tenant compte leurs interactions avec ses images lors du calcul du potentiel. Même si apparemment le nombre d'interactions augmentent énormément, elles sont limitées par le rayon de coupure (cutoff) du potentiel utilisé. De plus, si le critère d'image minimale est employé seulement l'image la plus proche sera candidate pour des interactions, les autres étant négligées. Cette approximation suppose que chaque particule (i) de la cellule centrale n'interagit qu'avec l'image la plus proche de toutes les autres particules (j). En général, une grande variété de systèmes est convenablement décrite dans la limite de ces approximations. Toutefois, pour les systèmes dans lesquels les interactions électrostatiques à longue distance jouent un rôle important, elles ne sont pas appropriées, et dans ces situations une sommation du type Ewald est utilisée [4, 12].

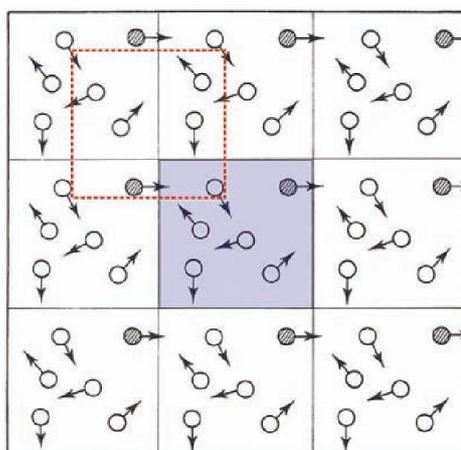


Figure II.4. Conditions périodiques illustrées en deux dimensions avec une boîte cubique. La boîte en bleu représente la cellule centrale répliquée ; la boîte en pointillés rouges symbolise l'image minimale [4].

II.2.4 Ensembles thermodynamiques

Le but de la dynamique moléculaire est d'étudier l'état microscopique (coordonnées et quantités des mouvements) d'un système afin d'accéder notamment aux différentes grandeurs macroscopiques (grandeurs thermodynamiques : pression, température et densité, ...) [11]. Bien que différents types d'ensembles puissent être utilisées en fonction des propriétés

thermodynamiques, les plus communément utilisés sont : l'ensemble micro-canonique, l'ensemble canonique, et l'ensemble isobare-isotherme.

- **Ensemble micro-canonique (NVE)** : cet ensemble correspond à un système isolé. Dans cet ensemble, un état thermodynamique est caractérisé par un nombre fixe d'atomes (N), un volume fixe (V) et une énergie fixe (E).
- **Ensemble canonique (NVT)** : il correspond à un état thermodynamique caractérisé par un nombre fixe d'atomes (N), un volume fixe (V) et une température fixe (T). Chaque membre de l'ensemble représente le même système fermé et isothermique.
- **Ensemble isobare-isotherme NPT** : l'état thermodynamique de cet ensemble est caractérisé par un nombre fixe d'atomes (N), une pression fixe (P) et une température fixe (T) [8].

Dans le cadre de ce travail, toutes nos simulations de dynamique moléculaire ont été réalisées dans l'ensemble isobare-isotherme NPT, où la pression et la température du système sont maintenues constantes par couplage à un barostat et à un thermostat respectivement. Cet ensemble est, en effet, celui qui se rapproche le plus des conditions expérimentales réelles du laboratoire.

II.2.5 Protocole de simulation

II.2.5.1 Minimisation de l'énergie

Une fois les systèmes construits, ils subissent une étape de minimisation d'énergie. En général, la minimisation est couramment utilisée pour affiner les structures et pour éliminer les encombrements stériques pouvant être causés par l'ajout d'atomes d'hydrogène [11]. Comme déjà discuter auparavant, il existe plusieurs algorithmes qui permettent de réaliser cette étape de minimisation.

Dans notre étude, nous avons utilisé l'algorithme de "Steepest Descent". Cet algorithme est le plus rapide pour éliminer les grandes déformations du système, mais il converge lentement lorsqu'il est proche du minimum. Les structures obtenues sont les points de départ pour la simulation de dynamique moléculaire.

Une fois que la minimisation de l'énergie est terminée, nous sommes assurés que la structure résultante ne contient pas d'affrontements stériques ou d'enchevêtrements structurels.

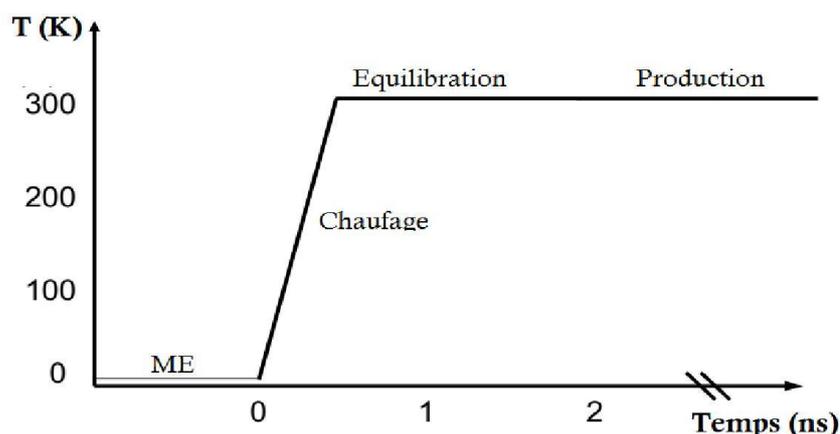


Figure II.5. Quatre étapes de dynamique moléculaire : minimisation de l'énergie (ME), chauffage, équilibration et production [13].

II.2.5.2 Chauffage

Il s'agit de chauffer le système pour l'amener à la température souhaitée de 298 K, cette montée en température demande 2 à 10 ps de simulation (2000 à 10000 pas d'intégration). Le chauffage est exécuté dans un ensemble NPT (nombre de particules, pression et température constantes). Les atomes du complexe sont assignés à leurs positions par un potentiel harmonique de contrainte d'une constante de force $k=1000$ kcal/mol afin de ne pas perturber le système pendant le chauffage.

II.2.5.3 Équilibration

C'est une phase importante au cours de laquelle, on stabilise la température à $T = 298$ K en couplant chaque atome à un bain thermostatique contrôlé par l'algorithme de Berendsen. Il y a alors un échange important entre l'énergie potentielle et l'énergie cinétique. Cette étape peut durer entre 10 et 20 ps [14].

II.2.5.4 Production

Nous entrons maintenant dans la phase finale de simulation MD. Les contraintes de position et le couplage de pression sont désactivés et les simulations durent beaucoup plus longtemps, par exemple de 1ns à 1 μ s en fonction de la question de recherche et de la disponibilité des ressources [15].

C'est la phase réellement exploitable qui dure en moyenne de 60 à 100 ps. Au cours de cette simulation, les conformations sont sauvegardées toutes les 0.05 ou 0.1ps [14].

II.2.6 Calculs de variation d'enthalpie libre

La plupart des propriétés physico-chimiques ou biochimiques d'un système peuvent être interprétées directement ou indirectement à partir des variations de l'énergie libre ou de l'enthalpie libre du système qui, de ce fait, sont des quantités très importantes. Par exemple, les préférences conformationnelles d'une molécule ou d'une protéine, la solvatation, les constantes d'association ou de dissociation de complexes sont directement reliées à la différence d'énergie libre entre deux états [16].

Il existe de nombreuses méthodes permettant de déterminer les variations d'énergie libres entre deux états d'un système : fenêtrage, intégration thermodynamique, croissance lente "Slow Growth", échantillonnage parapluie "umbrella sampling", méta-dynamique [17, 18].

II.2.6.1 Potentiel de force moyenne (PFM)

Un potentiel de force moyenne (PFM) représente l'évolution de l'énergie (enthalpie) libre d'un système en fonction d'une coordonnée donnée (une distance, un angle, ou une grandeur quelconque, ou même plusieurs grandeurs à la fois). Il présente un intérêt particulier lorsque la coordonnée choisie est la coordonnée de réaction. Dans ce cas le profil obtenu peut être vu comme une moyenne effectuée sur tous les chemins de réaction possibles, tous les autres degrés de liberté étant moyennés thermodynamiquement. C'est une grandeur couramment utilisée en chimie théorique, par exemple pour étudier les interactions entre médicaments et récepteurs, protéines et membranes cellulaires [19, 20].

Plusieurs méthodes basées sur des simulations MD ont été développées pour calculer des PFM : intégration thermodynamique, méta-dynamique ou encore l'échantillonnage parapluie "umbrella sampling" que nous avons utilisé pour réaliser ce travail et que nous allons détailler.

II.2.6.2 Umbrella sampling (US)

Il est intéressant, lorsque l'on s'intéresse à l'interaction ou à la réaction entre deux espèces A et B, d'étudier leur comportement à différentes distances d_{AB} ou de connaître l'évolution de l'énergie libre F du système en fonction du d_{AB} . Dans notre cas, nous nous intéressons particulièrement à la distance hôte-invité dans les complexes d'inclusion.

Considérons le cas de deux atomes (ou molécules) A et B présents dans une phase condensée, et notons (ξ) la distance entre ces deux entités. Si l'on effectue une simulation numérique du système contenant A et B et que l'on s'intéresse à la courbe d'énergie libre $F(\xi)$ en fonction de leur distance, on peut la calculer par la formule suivante:

$$F(\xi) = -k_B T \ln P(\xi) \quad (\text{II.9})$$

Où T est la température du système, k_B la constante de Boltzmann et $P(\xi)$ est la probabilité de trouver le système avec une valeur fixe, ξ , de la coordonnée de réaction. On peut réécrire cette équation sous la forme :

$$F(\xi) = -kT \ln \langle \delta(\|R_{AB}\| - \xi) \rangle \quad (\text{II.10})$$

Où R_{AB} est la distance entre A et B, $F(\xi)$ peut donc être obtenu en calculant simplement un histogramme des distances (ξ) observées au cours de la simulation. Néanmoins, seules les portions de courbe d'énergie libre thermiquement accessibles seront disponibles, et la précision sur chaque valeur d'énergie libre sera d'autant plus faible que l'énergie libre est grande [18].

Pour contourner ce problème, la méthode d'umbrella sampling consiste à rajouter à l'énergie du système un terme $V_{\xi_0}^{US}(\xi)$ contraignant la distance (ξ) à fluctuer autour d'une distance (ξ_0) choisie. Ce potentiel est généralement pris harmonique :

$$V_{\xi_0}^{US}(\xi) = \frac{1}{2} k (\xi - \xi_0)^2 \quad (\text{II.11})$$

On effectue ensuite une simulation du système contraint, et on peut remonter à l'énergie libre $F(\xi)$ du système libre à partir de moyennes $\langle \dots \rangle_{US}$ effectuées au cours de la simulation contrainte :

$$F(\xi) = -kT \ln \left\langle \delta(\|R_{AB}\| - \xi) e^{-\beta V_{\xi_0}^{US}(\|R_{AB}\|)} \right\rangle_{US} + \text{constante} \quad (\text{II.12})$$

Plusieurs fenêtres d'échantillonnage sont alors générées en modifiant la valeur de la contrainte (ξ) le long de la trajectoire réactionnelle [18]. Ainsi, pour obtenir un profil unique d'énergie libre couvrant toutes les valeurs de (ξ) étudiées, il ne reste plus qu'à ajuster les différentes courbes afin de minimiser l'erreur statistique (Figure II.6). Ceci peut être effectué avec le logiciel WHAM (analyse des histogrammes par assignation de poids ou **W**eighted **H**istogram **A**nalysis **M**ethod) [20].

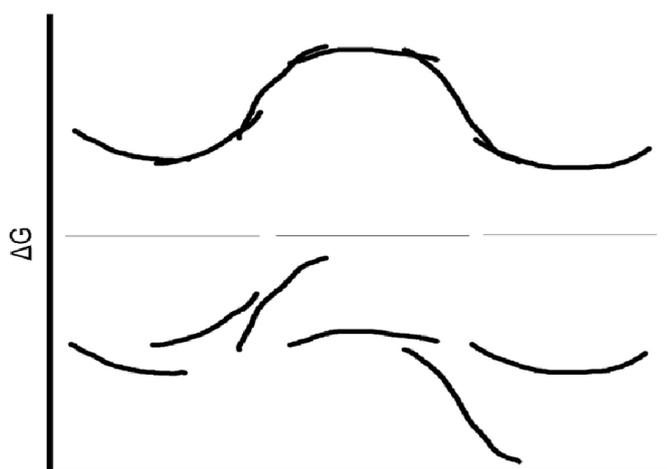


Figure II.6. Exemple d'assemblage des PFM au biais retiré obtenus par un échantillonnage parapluie à 6 fenêtres en un PFM global des coordonnées de réaction [21].

II.3 Mécanique quantique

C'est une branche de la physique qui décrit la manière dont se comportent les objets microscopiques : les molécules, les atomes ou les particules. Elle a été développée au début du XX^e siècle par un ensemble de scientifique (Max Planck Werner Heisenberg, Erwin Schrödinger, Louis de Broglie, Albert-Einstein, Niels Bohr, ...). Son application à la chimie s'appuie sur les méthodes basées sur la résolution de l'équation Schrödinger, qui décrit le mouvement des électrons et des noyaux d'un système moléculaire. Cette équation dans le cas stationnaire indépendante du temps s'écrit :

$$\hat{H}.\Psi(\vec{r}_i; \vec{R}_\alpha) = E.\Psi(\vec{r}_i; \vec{R}_\alpha) \quad (\text{II.13})$$

Où \hat{H} désigne l'opérateur Hamiltonien, E l'énergie électronique totale du système considéré, et Ψ la fonction d'onde associée. Ici \vec{r}_i représente l'ensemble des vecteurs de position des électrons et \vec{R}_α celui des vecteurs de position des noyaux.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont la géométrie moléculaire, et donc les stabilités relatives, les spectres de vibrations, les moments dipolaires et quadripolaires, les spectres électroniques et aussi des fonctions descriptives de la réactivité, telles que les charges atomiques et les fonctions de Fukui. Toutefois, la précision avec laquelle on peut espérer calculer ces quantités est très variable en fonction de la nature de ces propriétés.

Les méthodes quantiques les plus sophistiquées sont les méthodes dites ab-initio et la DFT qui tiennent compte de tous les électrons, puis viennent les méthodes semi-empiriques qui ne considèrent que les électrons de valence et négligent certaines intégrales ou les remplacent par une paramétrisation adaptée.

II.3.1 Méthodes ab-initio

Les méthodes de calcul moléculaire ab-initio sont basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger (Eq II.13). L'hamiltonien (\hat{H}) est composé de cinq contributions : l'énergie cinétique des électrons (\hat{T}_{el}), l'énergie cinétique des noyaux (\hat{T}_{noy}), l'énergie potentielle de répulsion entre électrons (\hat{V}_{el-el}), l'énergie potentielle de répulsion entre noyaux ($\hat{V}_{noy-noy}$) et l'énergie potentielle d'attraction entre les noyaux et les électrons (\hat{V}_{noy-el}). Pour une molécule qui présente un système quantique constitué de (M) noyaux de masse (M_A), de charge ($+Z_Ae$) repérés par les vecteurs position (R_A) et de N électrons de masse (m_e), de charge ($-e$) et de position (r_i), l'hamiltonien (\hat{H}), s'écrit alors :

$$\hat{H} = \underbrace{-\sum_{i=1}^N \frac{\hbar^2}{2.m_e} \cdot \nabla_{r_i}^2}_{\hat{T}_{el}} - \underbrace{\sum_{A=1}^M \frac{\hbar^2}{2.M_A} \nabla_{R_A}^2}_{\hat{T}_{noy}} + \underbrace{\sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{e^2}{|r_j - r_i|}}_{\hat{V}_{el-el}} + \underbrace{\sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A \cdot Z_B \cdot e^2}{|R_B - R_A|}}_{\hat{V}_{noy-noy}} - \underbrace{\sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A \cdot e^2}{|r_i - R_A|}}_{\hat{V}_{el-noy}} \quad (\text{II.14})$$

En pratique, l'équation de Schrödinger ne peut pas être résolue de manière exacte et de ce fait, des approximations sont nécessaires. L'approximation de Born et Oppenheimer et l'approximation orbitale constituent la première étape dans la simplification et la résolution de l'équation de Schrödinger.

II.3.1.1 Méthode Hartree Fock

La théorie d'Hartree-Fock (HF) est basée sur le principe variationnel qui postule que si (E_1) est l'énergie de l'état fondamental d'un système, alors pour toutes les fonctions d'onde possibles du système la valeur moyenne de l'énergie est supérieure ou égale à (E_1) :

$$W = \frac{\int \Psi^* \hat{H} \Psi dt}{\int \Psi^* \Psi dt} \geq E_1 \quad (\text{II.15})$$

Une solution approximative de l'équation de Schrödinger est alors obtenue en cherchant la fonction d'onde qui minimise (W). Elle consiste à considérer que chaque électron se déplace dans le champ moyen des autres électrons (approximation du champ auto cohérent (SCF)). En conséquence, la fonction d'onde peut être écrite comme un produit de fonctions mono-électroniques (normalisées et orthogonales) appelées orbitales moléculaires (OM) peut être écrite sous la forme:

$$\Psi_{el}(\vec{r}) = \phi_1(\vec{r}_1)\phi_2(\vec{r}_2)\dots\phi_n(\vec{r}_n) \quad (\text{II.16})$$

Les fonctions d'onde mono-électroniques Φ_i sont les solutions de l'équation :

$$\hat{F}\phi_i = E_i\phi_i \quad (\text{II.17})$$

Où \hat{F} joue le rôle d'un Hamiltonien monoélectronique effectif (opérateur de Fock) dont la forme est issue de l'application du principe variationnel. Dans le cas d'une molécule à couches électroniques complètes, chaque orbitale est doublement occupée et la fonction d'onde totale est représentée par le déterminant :

$$\Psi_{el} = \frac{1}{\sqrt{(n!)}} |\phi_1(\vec{r}_1)\alpha(s_1)\phi_1(\vec{r}_2)\beta(s_2)\dots\phi_n(\vec{r}_{n-1})\alpha(s_{n-1})\phi_n(\vec{r}_n)\beta(s_n)| \quad (\text{II.18})$$

Où α et β sont les fonctions de spin, $\frac{1}{\sqrt{(n!)}}$ est le facteur de normalisation.

La forme de déterminant de la fonction d'onde est exigée par le principe de Pauli : la fonction d'onde totale d'un système d'électrons doit être antisymétrique par rapport à la permutation des électrons [20].

II.3.1.2 Méthodes Post-Hartree-Fock

Les méthodes post HF sont un ensemble de méthodes développées afin d'améliorer la méthode HF. Elles y ajoutent la corrélation électronique en incluant les répulsions inter-électroniques qui dans la méthode HF sont seulement moyennées.

II.3.2 Méthodes semi-empiriques

Dans les méthodes ab-initio la quasi-totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales biélectroniques entrant dans l'expression des éléments matriciels de la matrice de Fock. Pour réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de HF-Rootham.

Les calculs semi-empiriques traitent seulement les électrons de valence et utilisent un Hamiltonien plus simple ayant des facteurs de correction basés sur des données expérimentales.

II.3.3 Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en termes de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène. Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour la

description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle trop simpliste lorsqu'il a été proposé [22]. En 1965, Kohn et Sham développent les équations auto-cohérentes pour décrire l'énergie d'un système en fonction de sa densité, en présence d'un potentiel externe.

$$E[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{el-noy}[\rho(r)] + V_{el-el}[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] \quad (II.19)$$

Dans cette équation le terme $T[\rho(r)]$ représente l'énergie cinétique d'un système de particules sans interaction et possédant la même densité que le système réel. Les deux termes suivants décrivent respectivement l'énergie d'attraction électron-noyau et le terme répulsif biélectronique électron-électron. Le dernier terme, (E_{XC}), est un terme d'échange-corrélation qui inclut l'énergie d'échange (X) entre électrons et leur corrélation dynamique (C) [20, 23].

Malheureusement, ce terme est inconnu, et il convient de l'approximer afin de pouvoir résoudre l'équation de Kohn-Sham. Différents types de fonctionnelles ont été développés afin de représenter au mieux les contributions d'échange et de corrélation. Nous pouvons citer :

- **Les fonctionnelles LDA** (L'approximation de la densité locale ou **Local Density Approximation**) : dans cette approximation, la densité électronique est supposée localement uniforme et la fonctionnelle d'échange-corrélation est substituée localement par celle d'un gaz homogène d'électrons de même densité. Son extension aux systèmes sans contrainte de spin (unrestricted) prend le nom de LSD (**Local Spin Density**). Ces méthodes fournissent souvent d'assez bonnes propriétés moléculaires (géométrie, fréquences) mais conduisent généralement à de très mauvaises données énergétiques telles que les énergies de liaison...etc. [24].
- **Les fonctionnelles GGA** (Approximation du gradient généralisé ou **Generalized Gradient Approximation**) : elles introduisent dans leur expression un gradient de densité, ce qui permet de considérer l'inhomogénéité de la densité électronique de la plupart des systèmes. Les fonctionnelles de ce type sont : Becke88, PW91, P86 et LYP. Cependant, l'approche GGA n'est pas toujours suffisante pour une description correcte de diverses propriétés chimiques des composés.
- **Les fonctionnelles méta-GGA** font intervenir le laplacien de la densité électronique en place du gradient, afin d'augmenter la précision de la méthode. Celles-ci permettent un gain de précision dans la détermination des propriétés moléculaires mais elle posent certains problèmes au niveau de la stabilité numérique. Nous pouvons citer B95 comme fonctionnelle de ce type.

- **Les fonctionnelles hybrides-GGA** : dans ce cas, l'énergie d'échange est calculée avec un pourcentage de l'énergie Hartree-Fock (qui calcule de manière exacte la contribution d'échange), tandis que l'énergie de corrélation est calculée par DFT. La détermination du pourcentage d'échange Hartree-Fock à inclure dans la fonctionnelle est essentiellement déterminée de manière empirique. Ces fonctionnelles, dont la plus connue est B3LYP sont les plus robustes et les plus fiables. Notamment, de nouvelles fonctionnelles de ce type ont été développées par Zhao et Truhlar (M06-2X, M06-HF...) et ont montré une grande précision dans le calcul de l'énergie [23].
- **Les fonctionnelles hybrides-méta-GGA** : elles représentent une nouvelle classe de fonctionnelles et font actuellement l'objet de nombreux développements. Le concept est similaire à l'approche des fonctionnelles hybrides, la différence est que l'on part de fonctionnelle m-GGA à la place de GGA. Ces fonctionnelles font donc intervenir l'échange Hartree-Fock, la densité électronique et son gradient ainsi que la densité électronique de l'énergie cinétique (c'est-à-dire le laplacien de la densité). C'est le cas, par exemple, de la fonctionnelle B1B95 [25].

II.4 Théorie des atomes dans une molécule (AIM)

II.4.1 Base théorique

La plupart des calculs théoriques est basée sur la fonction d'onde, alors que la théorie quantique des atomes dans les molécules de Bader (en anglais QTAIM) est basée sur une observable physique ; la distribution de densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ et peut-être définie comme :

$$\rho(\vec{r}) = N \int \Psi^* \Psi d\tau' \quad (\text{II.20})$$

Où N est le nombre d'électrons, Ψ est la fonction d'onde du système et $d\tau'$ représente l'élément de volume du système considéré. La densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ peut être mesurée expérimentalement par diffraction des rayons X, ainsi que peut déterminer par un calcul quantique. La théorie de Bader est basée sur l'hypothèse que les propriétés d'une molécule peuvent être décrites comme la somme des propriétés de ses atomes [26].

Le motif fondamental de QTAIM est d'exploiter la densité électronique en tant que véhicule pour étudier la nature des interactions covalentes et non covalentes dans des systèmes moléculaires [27]. Elle permet en outre d'intégrer certaines propriétés de la densité sur le "volume d'un atome" de manière à accéder aux valeurs de certaines propriétés atomiques telles que la charge partielle, l'énergie ou le volume [28].

Une analyse topologique consiste à partitionner l'espace moléculaire en différents domaines caractérisés par des bassins atomiques et définis par des surfaces de flux de

gradient nul de la densité électronique ($\nabla\rho(r)=0$), chaque domaine contenant exactement un noyau, qui agit comme un attracteur local de la densité électronique (Figure II.7) [29].

La détermination de ces surfaces est réalisée en localisant la position et le type des points de gradient zéro, les points critiques, et les lignes de champ qui les relient [30].

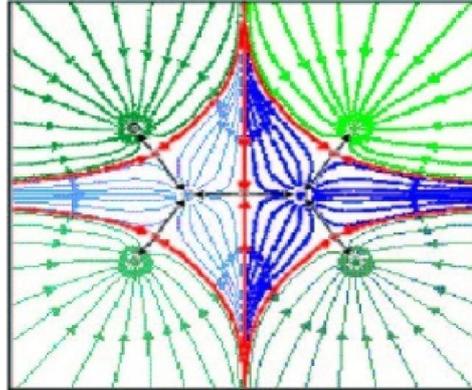


Figure II.7. Représentation des bassins atomiques en différentes couleurs de l'éthylène, pour les deux atomes de carbone et pour les quatre atomes de l'hydrogène [31].

Un point critique est caractérisé par deux grandeurs r et s , i.e. il est défini par le couple (r, s) . Le rang r est égal au nombre de valeurs propres (λ_i) non nuls de la matrice Hessienne de la densité et la somme algébrique de leurs signes détermine la signature s . Le Hessienne est la matrice des dérivées secondes de la densité présenté par l'équation suivante :

$$H(r) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial^2 x^2} & \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial^2 y^2} & \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial^2 z^2} \end{pmatrix} \quad (\text{II.21})$$

Dans sa forme diagonalisée ($D(r_{CP})$), la matrice Hessienne fournit les trois valeurs propres λ_1 , λ_2 , λ_3 (avec $\lambda_1 \leq \lambda_2 < 0 < \lambda_3$), qui indiquent la courbure de $\rho(r)$ le long des trois directions orthogonales mutuelles au niveau du point critique :

$$D(r_{CP}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial^2 x^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial^2 y^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial^2 z^2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (\text{II.22})$$

Pour un rang $m = 3$, il n'y a que quatre types possibles de points critiques (PC) avec le couple (r, s) (Tableau II.1) [32].

Tableau II.1. Classification des points critiques

(r, s)	Caractéristique du point critique	λ_i	Interprétation	type
$(3, -3)$	Maximum local	$3 \lambda_i < 0$	Position atomique	Point critique de noyau (NCP)
$(3, -1)$	Maximum dans deux directions (x et y) Minimum dans une direction (z)	$2 \lambda_i < 0$ $1 \lambda_i > 0$	Liaison chimique	Point critique de liaison (BCP)
$(3, +1)$	Maximum dans une direction (x) Minimum dans deux directions (y et z)	$1 \lambda_i < 0$ $2 \lambda_i > 0$	Centre d'un cycle d'atomes connectés	Point critique de cycle (RCP)
$(3, +3)$	Minimum local	$3 \lambda_i > 0$	Centre d'un cube d'atomes connectés	Point critique de cage (CCP)

Le nombre et le type des points critiques qui peut coexister dans une molécule ou un cristal satisfait la relation suivante :

$$n_{NCP} - n_{BCP} + n_{RCP} - n_{CCP} = \begin{cases} 1 & (\text{molécules isolées}) \\ 0 & (\text{cristaux}) \end{cases} \quad (\text{II.23})$$

Où n indique le nombre des points critiques. La première équation est connue par la relation de Poincaré-Hopf et s'applique pour les systèmes isolés et finis tels qu'une molécule ou ensemble des molécules, la seconde équation est connue comme l'équation de Morse et s'applique au cas des réseaux périodiques infinis [30].

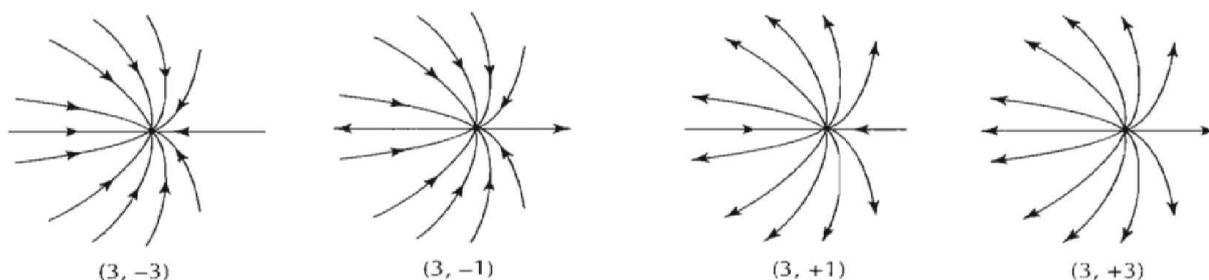


Figure II.8. Représentation de tous types de points critiques dans trois dimensions [33].

Un point critique de liaison indique la présence de liaison chimique entre deux bassins. Je ne m'aventurerai pas davantage dans les différents aspects de tous les points critiques, je me concentrerai uniquement sur les points critiques de liaison. Le tableau II.1 nous montre que le BCP est un maximum dans deux directions avec un minimum dans une direction. Ceci peut être illustré par la figure II.8, où toutes les lignes de la surface, appelées surfaces interatomiques, vont vers le BCP, tandis que les lignes du BCP émergent vers les deux

noyaux. D'un BCP, seuls deux chemins émergent, chacun allant à un noyau. L'union de ces deux lignes est appelée chemin de liaison.

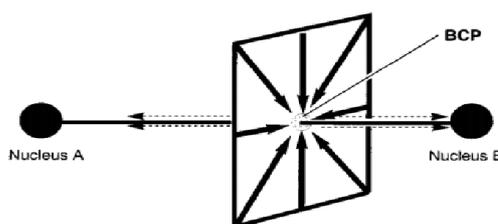


Figure II.9. Représentation schématique d'un point critique de liaison (BCP) entre deux noyaux A et B. Généralement la courbe reliant A et B (le chemin de la liaison) n'est pas nécessairement une ligne droite [34].

II.4.2 Propriétés atomiques (intégrées)

Selon la théorie de l'AIM, un atome est défini comme l'association d'un noyau et d'un bassin de densité électronique contenant ce noyau. Un atome dans une molécule est donc une partie de l'espace délimité par ses surfaces interatomiques mais s'étendant à l'infini de son côté ouvert [33].

II.4.2.1 Volume atomique

La propriété atomique la plus simple à illustrer est le volume atomique, qui est simplement la somme de tous les éléments de volume occupant tout l'espace défini par les surfaces interatomiques et le contour $\rho = 0.001\text{au}$. Plus exactement, il s'agit de l'intégrale de tous les éléments de volume $d\tau$ sur le bassin atomique. Si nous désignons le bassin atomique par Ω , alors le volume de l'atome est donné par :

$$v(\Omega) = \int_{\Omega} d\tau \quad (\text{II.24})$$

II.4.2.2 Population et charge atomique

L'intégration de la densité électronique sur le bassin atomique permet de calculer la population moyenne de ce dernier selon l'équation :

$$N(\Omega) = \int_{\Omega} \rho(r) d\tau \quad (\text{II.25})$$

La charge atomique $q(\Omega)$ est alors définie comme $Z_{\Omega} - N(\Omega)$, où Z_{Ω} est la charge nucléaire de l'atome considéré. La charge totale du système est la somme des charges atomiques.

II.4.2.3 Énergie atomique

On définit la densité d'énergie $E_e(r)$ comme la somme de la contribution cinétique $T(r)$ et potentiel $V(r)$ de l'atome. L'énergie atomique E_a s'écrit alors :

$$E_a(\Omega) = \int_{\Omega} E_e(r) d\tau = \int_{\Omega} [T(r) + V(r)] d\tau = T(\Omega) + V(\Omega) \quad (\text{II.26})$$

II.4.2.4 Moment dipolaire atomique

Le moment dipolaire atomique peut être obtenu en intégrant le moment d'un élément de volume ($\rho r_{\Omega} d\tau$) sur le bassin atomique. Le moment dipolaire atomique $M(\Omega)$, où r_{Ω} est le vecteur centré sur le noyau de l'atome, est alors :

$$M(\Omega) = \int_{\Omega} \rho(r) r_{\Omega} d\tau \quad (\text{II.27})$$

Ce moment mesure l'étendue et la direction du décalage du nuage de charge électronique d'un atome par rapport au noyau. La quantité $M(\Omega)$ peut effectivement être considérée comme un moment dipolaire intra-atomique. Le moment dipolaire intra-atomique de chaque atome contribue au moment dipolaire moléculaire total. Mais il existe une autre contribution, à savoir le dipôle interatomique provenant de charges atomiques ponctuelles situées aux positions nucléaires, appelée moment de transfert de charge (M_{CT}). Le moment dipolaire moléculaire total M_{Tot} est donné par :

$$M_{Tot} = \sum_{\Omega} q(\Omega) R_{\Omega} + \sum_{\Omega} M(\Omega) = M_{CT} + M_{atom} \quad (\text{II.28})$$

Où M_{atom} est la somme de dipôles intra-atomiques, et R_{Ω} est la distance entre les atomes [33].

II.4.3 Propriétés de la liaison chimique (locales)

Le point le plus évident à choisir pour caractériser n'importe quelle liaison chimique (covalente ou non-covalente) est le point critique de la liaison, un point spécial et bien défini se trouve sur la surface interatomique entre les deux atomes. Plusieurs propriétés de la densité électronique au point critique de la liaison nous fournissent des informations utiles sur la nature de la liaison chimique [33].

II.4.3.1 Densité électronique au point critique

La densité du point critique de la liaison est une mesure de la quantité de charge électronique accumulée à ce point. Il semble raisonnable de supposer que cela reflète la quantité de densité partagée entre les deux atomes [33]. La force de la liaison (ou ordre de liaison (BO)) est corrélée à la valeur de la densité électronique au point critique de liaison. L'ordre de liaison peut être approximativement évalué par la formule suivante :

$$BO = \exp[a(\rho_a - b)] \quad (\text{II.29})$$

Où a et b sont des constantes qui dépendent de la nature des atomes liés, dont les valeurs sont paramétrées sur des données expérimentales. En général, $\rho_b > 0.20$ a.u pour les interactions à électrons partagés (liaison covalente) et $\rho_b < 0.10$ a.u pour le cas d'une interaction sans partage d'électrons (ionique, van der Waals, hydrogène, dihydrogène, liaison H – H, ...etc.) [35, 36].

II.4.3.2 Rayon de liaison (r_b) et longueur du chemin de liaison

La distance du BCP à chacun des noyaux adjacents est une mesure de la taille de chaque atome dans la direction de la liaison, nous appelons cela le rayon de la liaison (r_b). Si le chemin de liaison coïncide avec l'axe internucléaire, la somme des deux rayons de liaison associés, appelée longueur du chemin de liaison, est égale à la longueur de la liaison. Si, toutefois, le chemin de liaison est incurvé ou contraint chimiquement, la longueur du chemin de liaison dépassera la longueur de la liaison [33, 37].

II.4.3.3 Laplacien de la densité électronique au point critique

Le laplacien au BCP est la somme des trois courbures de la densité au point critique et s'écrit comme :

$$\nabla^2 \rho(r) = \nabla \cdot \nabla \rho(r) = \underbrace{\frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial x^2}}_{\lambda_1} + \underbrace{\frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial y^2}}_{\lambda_2} + \underbrace{\frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial z^2}}_{\lambda_3} \quad (\text{II.30})$$

En fonction des valeurs relatives de λ_1 , λ_2 , λ_3 , le laplacien au BCP peut être soit positif ou négatif. Pour les liaisons covalentes les valeurs propres dominantes sont λ_1 , λ_2 , indiquant que la densité de charge est concentrée le long du chemin de liaison, donc (ρ_b) est grand et $\nabla^2 \rho_b < 0$, cependant pour les liaisons non covalentes le laplacien est positif, donc λ_3 sera la courbure dominante et la charge dans ce cas est épuisée dans la région de la surface interatomique et se concentrée dans les bassins atomiques individuels [35, 37].

II.4.3.4 Ellipticité de liaison (ϵ_b)

L'ellipticité fournit une mesure quantitative de l'anisotropie de la densité électronique au BCP. L'ellipticité est définie comme :

$$\epsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1 \quad (\text{II.31})$$

λ_1 et λ_2 sont perpendiculaires à l'axe de la liaison (Figure II.10) et correspondent aux valeurs propres négatives de la matrice Hessienne. Comme $\lambda_1 \leq \lambda_2 < 0$, ϵ est toujours positif ou nul. Une liaison simple idéale (liaison σ) présente une symétrie cylindrique parfaite, donc λ_1 est égal à λ_2 et ϵ au niveau du BCP est nul. Les valeurs pour ϵ supérieurs à zéro indiquent une

liaison multiple ou un épuisement électronique. Par exemple, ε augmente de l'éthane (0,00) au benzène (0,23) à l'éthylène (0,45). Donc l'ellipticité fournit des informations sur le caractère π de liaison. Mais la triple liaison dans l'acétylène présente un fort caractère π alors que l'ellipticité est nulle en raison de la symétrie cylindrique. Ce descripteur reste dépendant de la famille de molécules étudiées [26, 35].

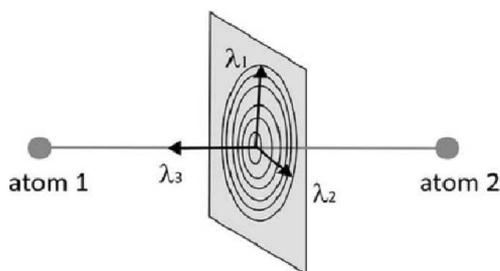


Figure II.10. Orientation spatiale des valeurs propres λ_i [26].

II.4.3.5 Densité d'énergie au point critique (potentiel, cinétique et total)

Le laplacien de la densité au BCP est lié aux densités d'énergie cinétique ($G_b > 0$), et potentielle ($V_b < 0$), selon le théorème du viriel local :

$$\left(\frac{\hbar^2}{4m}\right)\nabla^2\rho(r) = 2G(r) + V(r) \quad (\text{II.32})$$

Le viriel total appliqué au point critique de liaison implique que les interactions pour lesquelles $\nabla^2\rho_b < 0$, sont dominées par une décroissance locale de l'énergie potentielle, tandis que les interactions pour lesquelles $\nabla^2\rho_b > 0$, sont dominées par un excès local de l'énergie cinétique. Pour comparer les densités d'énergie cinétique et potentielle à égalité (au lieu du rapport de viriel 2:1), Cremer et Kraka ont proposé d'évaluer la densité d'énergie électronique totale du système au point critique de liaison comme :

$$H_b = G_b + V_b \quad (\text{II.33})$$

H_b est négatives pour toutes les interactions avec un partage significatif d'électrons, son ordre de grandeur reflétant le «caractère covalent» de l'interaction [37].

II.4.4 Classification des interactions intermoléculaires

Les interactions intermoléculaires sont des interactions uniques dont l'importance est primordiale dans l'assemblage supramoléculaire, réaction du sélectivité/spécificité, reconnaissance moléculaire et interactions médicament-récepteur.

Parmi les divers types d'interactions moléculaires, la liaison hydrogène (D-H...A) est la force d'interaction la plus vitale, tant en biologie qu'en chimie. Selon la définition classique de Pauling [38], les atomes A et D ne sont que des atomes électronégatifs tels que N, O ou un

atome d'halogène. Par conséquent, la liaison H qui se forme entre eux est de nature électrostatique. Un changement dans la nature de l'accepteur ou du donneur ou des deux atomes conduit aux liaisons hydrogène dites non conventionnelles : les deux ; liaisons hydrogène $CH\cdots A$, $DH\cdots C$, $CH\cdots C$, $CH\cdots \pi$ et l'interaction $H\cdots H$ sont possibles [39, 40].

Les différents types d'interactions trouvées dans les complexes d'inclusion sont classés sur la base de paramètres géométriques, topologiques et énergétiques.

II.4.4.1 Classification géométrique et énergétique

La force ou l'énergie de la liaison H dépend de sa longueur et de son angle. Elle est donc directionnelle. Néanmoins, de petits écarts par rapport à la linéarité dans l'angle de la liaison (jusqu'à 20°) ont un effet marginal sur la force de la liaison H. Cependant, l'énergie de liaisons fortes varie de 15,0 à 40 kcal/mol. Pour les liaisons H modérées et faibles, les forces varient de 4–15 à 1–4 kcal/mol, respectivement. La dépendance entre cette force et la longueur de la liaison H est très importante. Il a été démontré que sa décroissance est exponentielle avec la distance [39]. La force des interactions dans divers systèmes moléculaires a été classée par Jeffrey [41], Steiner [42] et par Desiraju [43]. Selon leurs classifications, les propriétés de ces trois types sont présentées dans le tableau II.2.

Tableau II.2. Caractéristiques générales des trois principaux types de liaisons H.

<i>Paramètres de liaison H</i>	Forte	Modéré	Faible
<i>Type d'interaction</i>	Partiellement covalent	Electrostatique	Electrostatique/dispersé
<i>Longueur de liaison (H...A [Å])</i>	1.2–1.5	1.5–2.2	>2.2
<i>Angles de liaison $\angle D-H\cdots A$ (°)</i>	170–180	> 130	> 90
<i>Energie de liaison (kcal/mol)</i>	15–40	4–15	<4

II.4.4.2 Classification par orbitales naturelles de liaison (NBO)

Dans la base des orbitales naturelles de liaison (NBO), l'analyse de la théorie de perturbation au second ordre estime les interactions donneurs-accepteurs (liant-vacant).

L'énergie de stabilisation ($E^{(2)}$) est utilisée dans cette analyse pour quantifier toutes les interactions possibles entre les premiers orbitales occupées ; (liante (BD) ou orbitales non

liants (LP), type Lewis) ; et les deuxièmes orbitales vacants ; (orbitales anti-liantes (BD*), type de non-Lewis) ; ce qui reflète la force de ces interactions [44]. Pour chaque donneur (i) et accepteur (j), l'énergie de stabilisation associée à la délocalisation i-j est estimée par l'équation suivante :

$$E^{(2)} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad (\text{II.34})$$

Où q_i est l'occupation de l'orbitale donneur, $F(i,j)$ est l'opérateur de Fock et $\varepsilon_i, \varepsilon_j$ sont les énergies des orbitales NBOs. Alors qu'une énergie de stabilisation plus forte indiquera une liaison plus forte [45].

II.4.4.3 Classification topologique

Il est largement admis que les caractéristiques des points critiques de liaison peuvent être décrites et classées de manière adéquate les interactions intermoléculaires, telles que les liaisons hydrogène. Les caractéristiques les plus importantes sont :

1. la valeur de la densité électronique (ρ_b) qui fortement corrélée à l'ordre des liaisons et à l'énergie de liaison;
2. le signe du laplacien utilisé pour différencier la couche ouverte ($\nabla^2 \rho_b < 0$ pour l'interaction covalente) et les couches fermées ($\nabla^2 \rho_b > 0$ pour les liaisons ioniques, van der Waals, hydrogènes, dihydrogène et H – H, etc.);
3. Espinosa et al [46] ont également inclus un autre descripteur similaire, établissant une proportionnalité entre l'énergie d'interaction (E_{int}) et la densité d'énergie potentielle (V_b) au BCP, donné par l'équation suivante :

$$E_{\text{int}} = -\frac{1}{2} V_b \quad (\text{II.35})$$

En revanche, s'appuyant sur la théorie de Bader des atomes dans les molécules, Koch et Popelier [47] ont proposé un ensemble de huit critères permettant de distinguer les liaisons hydrogène des interactions de van der Waals. Dans notre étude, les critères de Koch et Popelier avec l'équation d'Espinosa ont été utilisées pour classer les interactions intermoléculaires qui existent dans les complexes d'inclusion pour la première fois. Les critères de Koch et Popelier [47] sont résumés comme suit:

II.4.4.3.1 Propriétés locales

- Une première condition nécessaire à l'existence d'une interaction intermoléculaire est la présence d'un chemin de liaison "bond-path" qui relie les atomes donneur et accepteur le long des points critiques de la liaison ($H \cdots BCP \cdots A$).
- La densité électronique (ρ_b) au point critique de la liaison varie typiquement dans l'intervalle [0.002-0.035] a.u.
- Le laplacien de la densité électronique au BCP ($\nabla^2 \rho_b$) est compris dans l'intervalle [0.024-0.139] a.u.
- La pénétration mutuelle des atomes d'hydrogène (Δr_H) et d'accepteur (Δr_A) doit être observée lors de la formation d'une liaison hydrogène : la valeur positive de la pénétration mutuelle totale ($\Delta r = \Delta r_H + \Delta r_A > 0$) confirme l'existence d'une liaison entre les deux atomes qui la forment.

II.4.4.3.2 Propriétés intégrées

- Il y a une perte de charge électronique de l'atome d'hydrogène qui désignée par ΔN_H . Elle est calculée en tant que différence entre la population électronique de l'hydrogène dans le monomère libre ($N_{H(\text{monomère})}$) et de l'hydrogène correspondant dans le complexe ($N_{H(\text{complexe})}$), selon l'équation :

$$\Delta N_H = N_{H(\text{complexe})} - N_{H(\text{monomère})} < 0 \quad (\text{II.36})$$

- Cette condition exige que l'énergie de l'atome d'hydrogène soit déstabilisée lors de la formation de la liaison hydrogène car il existe une différence positive entre l'énergie totale de l'atome d'hydrogène dans le complexe et l'énergie de l'atome H dans le monomère isolé. Par conséquent, son énergie devrait augmenter comme suit :

$$\Delta E_H = E_{H(\text{complexe})} - E_{H(\text{monomère})} > 0 \quad (\text{II.37})$$

- Il y a une diminution du moment dipolaire de l'atome H lors de la formation de liaisons hydrogène. Elle est estimée par l'équation suivante :

$$\Delta |M_H| = |M_{H(\text{complexe})}| - |M_{H(\text{monomère})}| < 0 \quad (\text{II.38})$$

- Il y a une réduction du volume de l'atome d'hydrogène après formation d'une liaison hydrogène. Elle est estimée par l'équation suivante :

$$\Delta V_H = V_{H(\text{complexe})} - V_{H(\text{monomère})} < 0 \quad (\text{II.39})$$

Références du Chapitre II :

1. Cala O (2010) Approche moléculaire de l'astringence par l'étude des interactions entre les tanins du vin et les protéines de la Salive. Thèse de Doctorat, Université Bordeaux 1
2. Korchagina K (2016) Etude par dynamique moléculaire des propriétés structurales, dynamiques et thermodynamiques d'agrégats moléculaires. Thèse de Doctorat, Université Paul Sabatier - Toulouse III
3. Toulhoat H (2007) Modélisation Moléculaire. In: Techniques de l'ingénieur. pp j1011–j1015
4. Beautrait A (2008) Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel VSM-G et étude du domaine fat de la kinase d'adhérence focale FAK. Thèse de Doctorat, Université Henri Poincaré - Nancy I
5. Crouzy S (2005) Dynamique moléculaire et canaux ioniques. J Phys IV 130:179–191 . doi: 10.1051/jp4:2005130012
6. Drici N (2017) Etude théorique des molécules biologiques par application des méthodes hybrides QM / MM et. Thèse de Doctorat, Université d'Oran 1 Ahmed Benbella
7. Aci S (2005) Etude par simulation de dynamique moleculaire de la variabilite conformationnelle du dimere de la sequence SL1 du genome de VIH-1. Thèse de Doctorat, Université d'Orléans
8. Gökcan H (2016) Modélisation moléculaire de la réactivité de GABA-AT : de petits modèles représentatifs à la protéine complète, de la mécanique moléculaire à la chimie quantique, du statique au dynamique. Thèse de Doctorat, Université de Lorraine
9. Poger D (2005) Structure , dynamique moléculaire et sélectivité de métallochaperones à cuivre et à mercure. Thèse de Doctorat, Université Joseph-Fourier - Grenoble I
10. Bensaid MO (2015) Étude des polymères par dynamiques moléculaire. Thèse de Doctorat, Université d'Oran, Mohamed Boudiaf
11. Khalfa A (2009) Étude des cycles peptidiques en interaction avec les membranes lipidiques par simulations de dynamique moléculaire utilisant l'approche gros grains. Thèse de Doctorat, Université Henri Poincaré - Nancy
12. Floare CG (2005) Dyamique réactionnelle dans des environnements restreints. Thèse de Doctorat, Université Joseph-Fourier - Grenoble I
13. Curuksu J (2009) Conformational sampling by Molecular Mechanics and Dynamics simulations applied to the flexibility of Nucleic Acids. PhD Thesis, Jacobs University
14. Mostafaoui L (2011) Contribution à la description et à la compréhension de la

- solvatation des biomolécules. Thèse de Doctorat, Université Abou-Bakr Belkaid de Tlemcen
15. Gajula MP, Kumar A, Ijaq J (2016) Protocol for molecular dynamics simulations of proteins. *Bio-protocol* 6:1–11 . doi: 10.21769/BioProtoc.2051
 16. Vallverdu G (2009) Etude théorique de processus photophysiques dans des protéines fluorescentes. Thèse de Doctorat, Université Paris-Sud 11
 17. Rachel S (2001) Simulations par dynamique moléculaire de la solvatation et du comportement interfacial d'espèces hydrophobes . Application à l'hypothèse TATB et à l'extraction liquide / liquide de cations par le CO₂ supercritique. Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur - Strasbourg I
 18. Coudert X (2007) L'eau et l'électron hydraté en milieu confiné: des propriétés physico-chimiques à la réactivité. Thèse de Doctorat, Université Paris-Sud 11
 19. Jeanmairet G (2014) Une théorie de la fonctionnelle de la densité moléculaire pour la solvatation dans l'eau. Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie - Paris
 20. David C (2009) Mécanismes de réduction des ponts S-S dans les protéines étudiés par spectroscopie Raman et modélisation moléculaire. Thèse de Doctorat, Université de Franche-Comté - Besançon
 21. St-Pierre J-F (2012) Simulations numériques de la dynamique des protéines: translation de ligands, flexibilité et dynamique des boucles. Thèse de Doctorat, Université de Montréal
 22. DE Vito DA (2003) Modélisation de réactions chimiques par des méthodes de chimie quantique: Adsorption du méthanol sur une surface de γ -alumine; Échange de molécules d'eau dans des complexes hexaaquo de rhodium(III) et iridium(III). Thèse de Doctorat, Université de Genève
 23. Diharce J (2014) Etude par modélisation moléculaire de systèmes multienzymatiques impliqués dans la biosynthèse des flavonoïdes. Thèse de Doctorat, Université de Nice Sophia Antipolis
 24. Chaquin P *Pratique de la Chimie Théorique - Chapitre VII: Méthodes des fonctionnelles de la densité (DFT)*. Paris
 25. Becke AD (1996) Density - functional thermochemistry. IV. A new dynamical correlation functional and implications for exact - exchange mixing. *J Chem Phys* 104:1040–1046
 26. Flierler U (2009) Experimental electron density determination of unconventionally bonded boron. Thèse de Doctorat, Université Georg-August - Göttingen

27. Bultinck P, Jayatilaka D, Cardenas C (2015) A problematic issue for atoms in molecules: Impact of (quasi-) degenerate states on Quantum Theory Atoms in Molecules and Hirshfeld-I properties. *Comput Theor Chem* 1053:106–111 . doi: 10.1016/j.comptc.2014.06.017
28. Chaudret R (2011) Compréhension et modélisation multi-échelle du comportement des cations métalliques dans des milieux complexes: des méthodes interprétatives aux champs de forces polarisables. Thèse de Doctorat, Université Pierre & Marie Curie - Paris 6
29. Fomena ML (2008) Etude théorique de la diffusion de l'oxygène dans des oxydes diélectriques. Thèse de Doctorat, Université Sciences et Technologies - Bordeaux I
30. Guedda HZ (2017) Étude ab initio de l'effet de la pression hydrostatique et non hydrostatique sur un composé cristallin. Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen
31. Pilmé J (2003) Analyse topologique de quelques interactions métal-ligand: MX (M = Sc,Ti, . . . ,Cu; X=CO, N₂,CN⁻,H₂O,NH₃ et F⁻). Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie - Paris
32. Bessac F (2004) Etude théorique de gros systèmes: analyse de liaison et modélisation. Thèse de Doctorat, Université Paul Sabatier - Toulouse
33. Gillespie RJ, Popelier PLA (2001) Chemical bonding and molecular geometry- From Lewis to Electron Densities. Oxford University Press, New York
34. Popelier PLA (1999) Quantum Molecular Similarity . 1 . BCP Space. *J Phys Chem A* 103:2883–2890 . doi: 10.1021/jp984735q
35. Amaouch M (2016) Applications des approches topologiques ELF et QTAIM dans un contexte quasirelativiste à 2 composantes. Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI
36. Matta CF (2006) Hydrogen–hydrogen bonding: the non-electrostatic limit of closed-shell interaction between two hydrogen atoms. a Critical Review. In: Grabowski S (ed) *Hydrogen bonding–new insights*. New York
37. Matta CF, Boyd RJ (2007) An Introduction to the Quantum Theory of Atoms in Molecules. In: *The Quantum Theory of Atoms in Molecules*
38. Pauling L (1960) *The Nature of the Chemical Bond*. Cornell University Press, New York
39. Parthasarathi R, Subramanian V (2006) Characterization of Hydrogen Bonding: From van der Waals Interactions to Covalency. In: Grabowski SJ (ed) *Hydrogen bonding–new insights*. Springer, New York

40. Grabowski SJ (2007) Relationships between QTAIM and the Decomposition of the Interaction Energy-Comparison of Different kinds of Hydrogen Bond. In: Matta C, Boyd R (eds) *The Quantum Theory of Atoms in Molecules*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim
41. Jeffrey GA (1997) *An Introduction to Hydrogen Bonding*. Oxford University Press, New York
42. Steiner T (2002) The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew Chem Int Ed* 41:48–76
43. Desiraju G, Steiner T (2001) *The weak hydrogen bond in structural chemistry and biology*. Oxford University Press, Oxford
44. Szatyłowicz H, Jezierska A, Sadlej-Sosnowska N (2016) Correlations of NBO energies of individual hydrogen bonds in nucleic acid base pairs with some QTAIM parameters. *Struct Chem* 27:367–376 . doi: 10.1007/s11224-015-0724-3
45. Glendening ED, Badenhoop JK, Reed AE, et al (2013) NBO 6.0 Program. Manual *Natural Bond Orbital Analysis Programs*, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison
46. Espinosa E, Molins E, Lecomte C (1998) Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. *Chem Phys Lett* 285:170–173 . doi: 10.1016/S0009-2614(98)00036-0
47. Koch U, Popelier PLA (1995) Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density. *J Phys Chem* 99:9747–9754 . doi: 10.1021/j100024a016

Partie B : Calculs, Résultats et discussion

Chapitre III. Calculs quantiques

III.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous utilisons la mécanique quantique pour déterminer les propriétés structurales, énergétiques et topologiques des complexes d'inclusion ASA: β -CD et ASA⁻: β -CD.

Le but est d'une part l'identification du type des interactions stabilisantes dans ces complexes et d'autre part, la nature et la classification de ces interactions qui sera déterminé.

III.2 Méthodologie utilisée

Les structures initiales de l'aspirine neutre et déprotonée ainsi que la structure du β -CD (Figure III.1) ont été construites en utilisant l'interface graphique du logiciel ChemBio3D Ultra (version 11, Cambridge Software), et optimisées avec la fonctionnelle hybride B3LYP/6-31G*.

Pour localiser le minimum énergétique du complexe d'inclusion aspirine: β -CD, les atomes d'oxygène glycosidiques de β -CD ont été placés sur le plan XY, le centre de β -CD étant défini comme l'origine du système de coordonnées. La position relative entre β -CD et l'aspirine est mesurée par la coordonnée Z du centre du cycle aromatique de l'aspirine (Figure III.2).

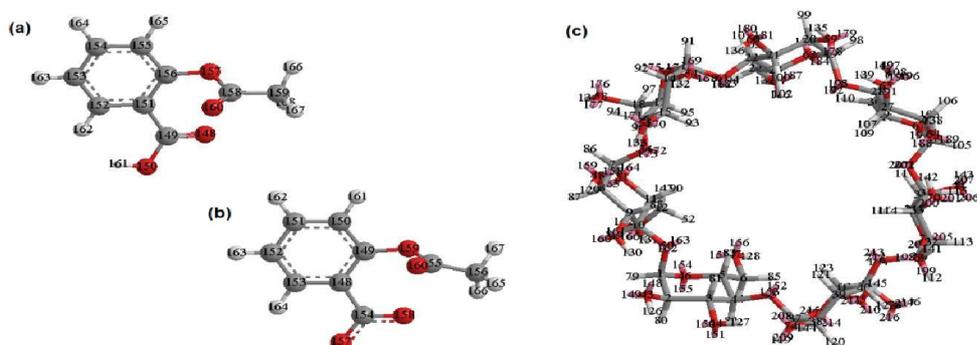


Figure III.1. Structures initiales de (a) l'aspirine neutre, (b) l'aspirine déprotonée et (c) β -CD avec la numérotation des atomes.

L'aspirine neutre/déprotonée est initialement située sur une coordonnée Z égale à 7 Å et a été déplacée dans la cavité du β -CD le long de l'axe Z jusqu'à -7 Å avec un pas de 0,5 Å dans la cavité [-3, 3Å] et 1 Å en dehors de la cavité. Les structures générées à chaque étape ont été optimisées avec la méthode semi-empirique PM3 sans imposer de restrictions symétriques, pour leur permettre de changer des conformations initiales en gardant le déplacement du centre du cycle aromatique et du β -CD.

Comme le montre la Figure III.2, deux modèles d'inclusion ont été pris en compte, le premier, lorsque le processus de complexation se produit par le côté le plus large ; «orientation A» et le second, lorsqu'il se produit par le côté étroit ; «orientation B».

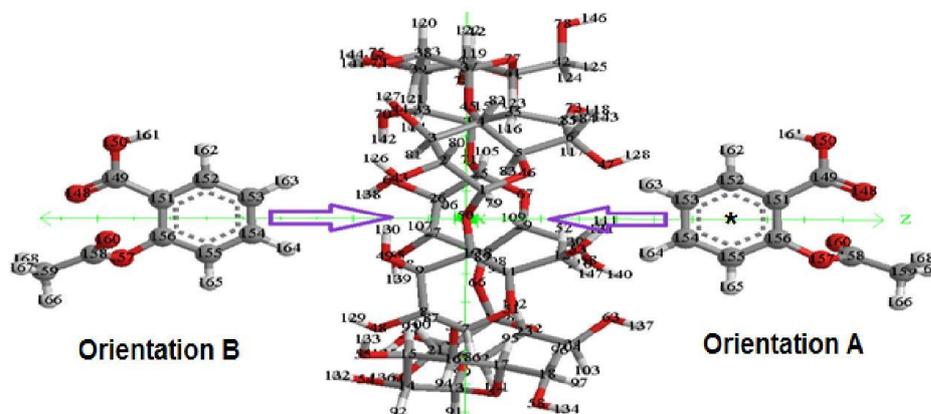


Figure III.2. Géométrie initiale avec numérotation atomique du processus d'inclusion de l'aspirine dans la β -CD selon les orientations proposées.

Ainsi, l'énergie de complexation donnée par l'équation (III.1) est définie comme la différence d'énergie du complexe et l'énergie des géométries optimisées des composants individuels à partir du complexe.

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{aspirine libre}} + E_{\beta\text{-cyclodextrine libre}}) \quad (\text{III.1})$$

Cette différence d'énergie (ΔE) constitue un paramètre théorique qui permet d'évaluer l'énergie de complexation et de trouver la conformation la plus stable de chaque complexe.

Les calculs QTAIM ont été effectués sur ces structures optimisées à l'aide du logiciel AIM2000 [1] et du logiciel AIMAll [2]. La fonction d'onde nécessaire à cette analyse a été générée au même niveau théorique. Cependant, l'analyse de la NBO a été réalisée au moyen du programme NBO 3.1 qui est implémenté dans le logiciel Gaussian 09 [3].

III.3 Résultats et discussion

III.3.1 Analyse des propriétés structurales et énergétiques

Les valeurs négatives des énergies relatives de complexation sont synonymes d'un processus favorable car plus l'énergie de complexation est négative, plus le complexe d'inclusion est favorable thermodynamiquement.

La représentation graphique de l'énergie de complexation de complexe ASA: β -CD dans les deux orientations est montrée dans la Figure III.3.a. Les minima d'énergie obtenus avec la méthode PM3 pour l'orientation A sont localisés à 1.5 Å, alors qu'ils sont situés à 0 Å pour l'orientation B. L'orientation B est en faveur de 2.43 kcal/mol lorsque l'inclusion a été faite

par le côté le plus étroit de la β -CD. Ces résultats (mode d'inclusion) sont conformes aux structures cristallines par rayons X obtenues par Nishioka et al [4], où le noyau aromatique de l'aspirine est inclus dans la cavité hydrophobe de la β -CD et localisé à proximité des hydroxyles secondaires. Cependant, cela va à l'encontre des résultats obtenus par Loftsson et al [5], qui s'appuient sur les études de la RMN, car ils prédisent que l'inclusion de l'aspirine se fait par le côté large de la β -CD.

Cependant, comme le montre la Figure III.3.b, le processus de complexation d'ASA⁻ avec β -CD est thermodynamiquement favorable en raison de toutes les valeurs négatives des énergies de complexation dans les deux orientations. Les minima d'énergie sont situés respectivement à 0.5 Å et à -2.5 Å pour l'orientation A et B avec un écart d'énergie de 3.53 kcal/mol en faveur de l'orientation B.

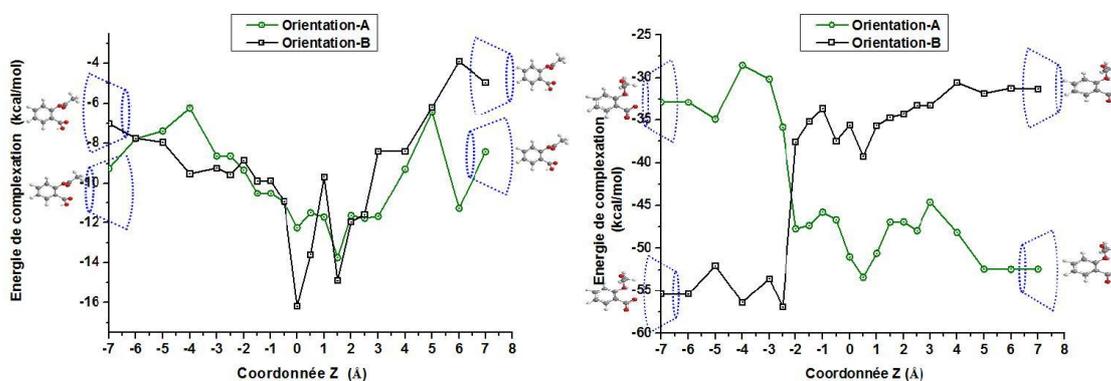


Figure III.3. Energie de complexation de (a) ASA: β -CD et de (b) ASA⁻: β -CD selon l'axe Z calculé au niveau de PM3.

En revanche à ce qui apparaît sur la Figure III.3.a, dans laquelle l'aspirine neutre suit un processus d'inclusion irrégulier le long de la coordonnée de réaction, comme indiqué sur la Figure III.3.b, l'aspirine déprotonée prévoit un comportement clair pour le mécanisme de formation du complexe d'inclusion. Comme illustré sur cette figure, deux processus sont possibles, le plus favorable étant que le noyau aromatique de l'aspirine déprotonée pénètre dans la cavité à travers la face étroite de la β -CD (l'intervalle [-2.5, -7] Å pour l'orientation B), le second dans lequel l'ASA⁻ pénètre dans la cavité à travers la face la plus large de la β -CD (orientation A dans l'intervalle [7, -2] Å).

Avec l'utilisation de l'équation (III.1), l'énergie de complexation calculée par la méthode B3LYP-D3/cc-pvdz est égale respectivement à -61.87 et -116.33 kcal/mol pour le complexe neutre et déprotoné dans l'orientation B. Par conséquent, le complexe déprotoné est plus énergétiquement stable que la forme neutre. Trois liaisons hydrogène O-H \cdots O dans chaque complexe peuvent être identifiées visuellement à l'aide de Chem-Bio Office à partir de ces

géométries moléculaires associées à une longueur plus courte ($<2\text{\AA}$), telles qu'elles sont présentées à la Figure III.4 et clairement illustrées par des lignes pointillées.

Cependant, cette figure montre clairement que le noyau aromatique de l'aspirine neutre pénètre profondément dans la cavité de la β -CD. Lorsque les groupes acétyle et carboxylique restent sur la face étroite, ils établissent des liaisons hydrogène avec les hydroxyles primaires de β -CD (Figure III.4.a).

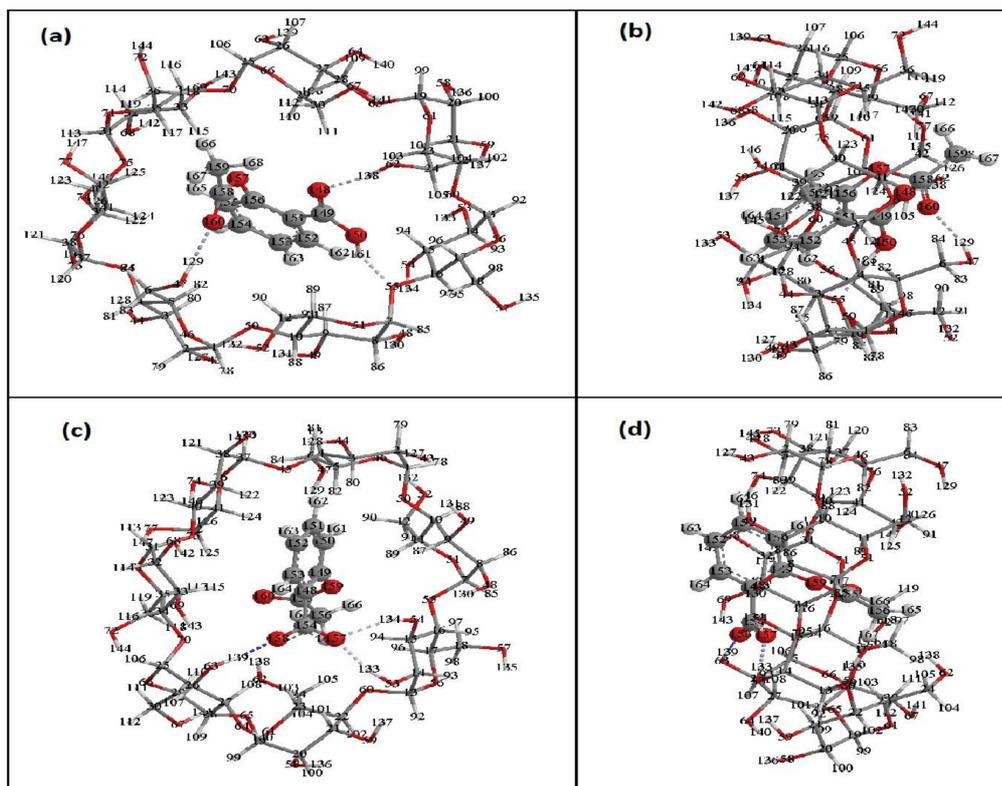


Figure III.4. Vues latérale et frontale des structures les plus stables des complexes d'inclusion d'aspirine: β -cyclodextrine obtenues par le calcul B3LYP-D3/cc-pvdz. (a) et (b) la forme neutre ; (c) et (d) la forme déprotonée, respectivement. Les liaisons hydrogène sont représentées par des lignes en pointillés.

Tandis que, dans la forme déprotonée ($\text{ASA}^-:\beta\text{-CD}$), il existe une inclusion partielle lorsque le groupe acétyle est situé à l'intérieur de la cavité laissant l'ion carboxylate sur la face large et établissant trois liaisons hydrogène avec les hydroxyles secondaires de β -CD (Figure III.4.c). De plus, les deux complexes subissent des modifications structurales, en particulier la forme déprotonée ($\text{ASA}^-:\beta\text{-CD}$).

III.3.2 Analyse topologique (AIM)

L'approche QTAIM de Bader est l'un des outils théoriques largement utilisés pour analyser divers types de liaisons chimiques ainsi que leur force en termes de distribution de la densité électronique [6, 7]. L'analyse topologique de la densité électronique totale $\rho(r)$ et la localisation des points critiques de liaisons (BCP) ont été réalisées à l'aide des logiciels AIM2000 [1] et AIMALL [2].

Dans cette analyse, on s'intéresse essentiellement à utiliser les huit critères du Koch et Popelier [8] pour distinguer les différents types d'interactions existant dans les deux complexes. Nous avons commencé par les quatre propriétés locales aux points critiques de la liaison et nous avons terminé par les quatre propriétés intégrées du bassin atomique des atomes hydrogènes participants.

III.3.2.1 Propriétés locales

a) Topologie de la distribution de la densité électronique

Une première condition nécessaire à l'existence d'une interaction intermoléculaire est la présence d'un chemin de liaison qui relie les atomes donneur et accepteur le long des points critiques de la liaison (BCP). Bader l'a considéré comme un indicateur universel [9]. Ceci est illustré dans la Figure III.5, où plusieurs points critiques de liaison (points rouges) apparaissent entre les atomes d'hydrogène et différents atomes accepteurs, formant plusieurs types d'interactions, tels que :

- Groupe de liaison H conventionnel : $O-H\cdots O$;
- Groupes de liaisons H non conventionnels : $C-H\cdots O$, $C-H\cdots C$, $C-H\cdots H-O$ et $C-H\cdots H-C$.

Plus précisément, l'analyse topologique de complexe neutre et déprotoné révèle la présence de 222 et 223 BCP, respectivement. Parmi eux, 23 BCP représentent 23 interactions intermoléculaires dans chaque complexe (Figure III.5. a et b), tandis que les BCP's restants sont impliqués dans les interactions intramoléculaires et dans les liaisons covalentes qui ont formés les deux complexes (c'est-à-dire les molécules hôtes et invitées). De plus, les points critiques de cycle et de cage se trouvent dans les deux complexes, garantissant une topologie cohérente des systèmes.

Sur la base de ce critère, le complexe neutre génère trois liaisons $O-H\cdots O$, neuf liaisons $C-H\cdots O$, sept liaisons $C-H\cdots H-C$, une liaison $C-H\cdots H-O$ et trois liaisons $C-H\cdots C$ intermoléculaires (Figure III.5.a). D'autre part, le complexe déprotoné génère trois liaisons $O-H\cdots O$, neuf liaisons $C-H\cdots O$, six liaisons $C-H\cdots H-C$, une liaison $C-H\cdots H-O$ et quatre

liaisons C-H...C intermoléculaires (Figure III.5.b). En conséquence, chaque complexe présente trois liaisons hydrogène conventionnelles et vingt liaisons non conventionnelles.

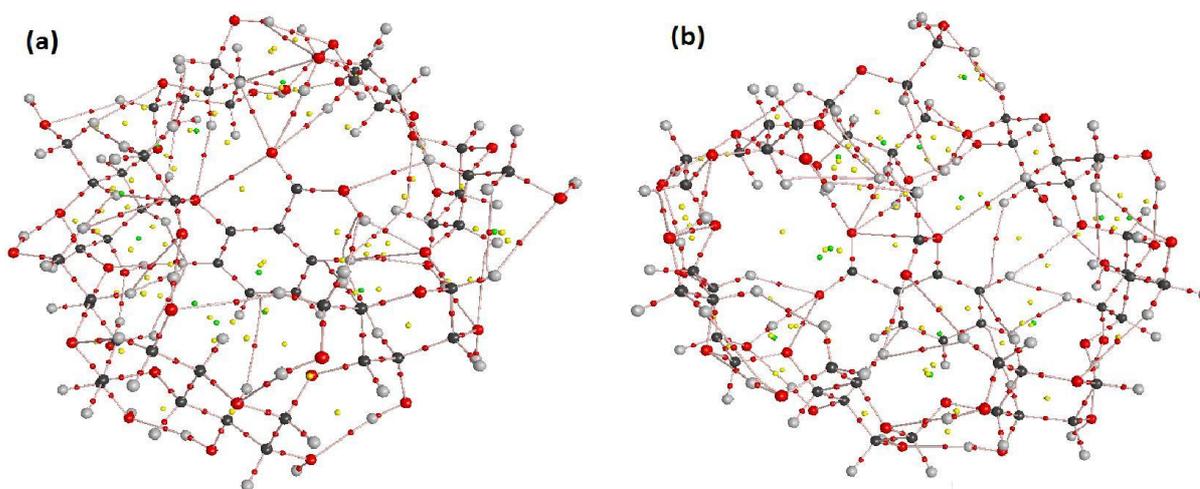


Figure III.5. Graphes moléculaires de (a) ASA: β -CD et (b) ASA^- : β -CD obtenu au niveau théorique de B3LYP-D3/cc-pvdz et montrant les chemins de liaisons (lignes) et les différents points critiques: attracteur nucléaire (coloré par élément: C = noir, H = gris, O = rouge), liaison (BCP) (petites boules rouges), cycle (RCP) (petites boules jaunes) et cage (CCP) (petites boules vertes).

Cependant, ce critère n'est pas suffisant pour distinguer une interaction hydrogène d'une interaction de van der Waals, qui est caractérisée plus précisément par les critères restants. Il ne peut définir que le nombre d'interactions qui coexistent dans chaque complexe.

b) Densité de charge au point critique de la liaison

Selon l'étude de Koch et Popelier [8], la densité électronique (ρ_b) au point critique de la liaison (BCP) formé dans une liaison d'hydrogène varie typiquement dans l'intervalle de 0.002-0.035 a.u. Le tableau III.1 et la figure III.7 montrent respectivement toutes les interactions intermoléculaires possibles impliquées dans les deux complexes et leurs valeurs de densités électroniques aux points critiques de la liaison qui se forment lors de la complexation.

Pour les liaisons hydrogène conventionnelles O-H...O (Figure III.6), la densité électronique est comprise entre 0.0024 et 0.0363 a.u pour le complexe ASA: β -CD et 0.0023-0.0413 a.u pour le complexe ASA^- : β -CD. Elles dépassent l'intervalle maximal cité par Koch et Popelier [8]. Cette situation concerne la première liaison hydrogène conventionnelle (H161...O55) dans le complexe neutre (Figure III.6.a) et les deux premières liaisons hydrogène conventionnelles (H133...O157 et H139...O158) dans le complexe déprotoné (Figure III.6.b).

Ces interactions pourraient être classées comme des liaisons H modérément fortes. Des résultats similaires ont été publiés pour d'autres complexes d'inclusion [10, 11].

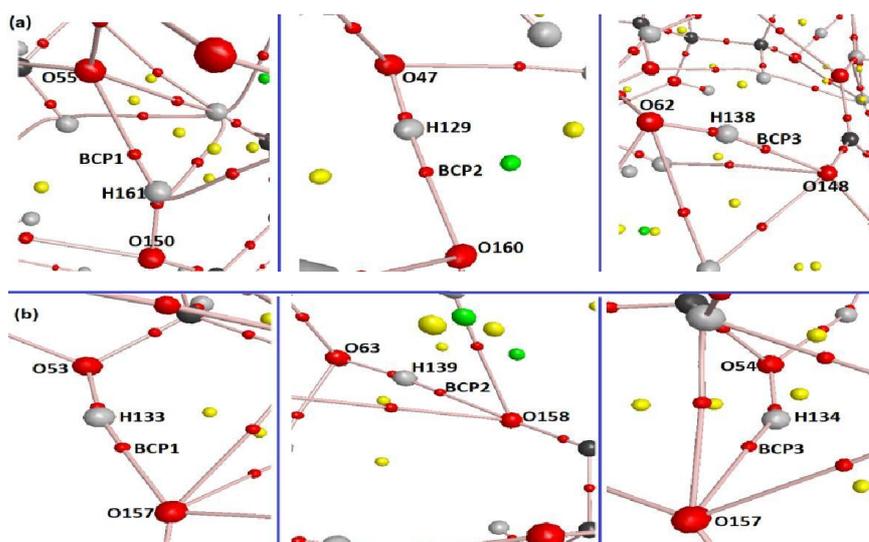


Figure III.6. Graphes moléculaires des liaisons hydrogène conventionnelles détectées dans le complexe (a) ASA:β-CD et (b) ASA⁻:β-CD obtenus au niveau B3LYP-D3/cc-pvdz.

Les Figures III.7 et III.8 illustrent respectivement les profils de dépendance de la densité électronique et de son laplacien avec la distance intermoléculaire $d_{H\cdots A}$. La $d_{H\cdots A}$ varie de 1.79 à 3.37 Å pour le complexe neutre et de 1.70 à 3.22 Å pour le complexe déprotoné.

À partir de ces figures, il est évident que ρ_b et son laplacien décroissent clairement avec la distance intermoléculaire. Ils suivent la même tendance ; nous avons obtenu une relation exponentielle de ρ_b et de son laplacien en fonction de $d_{H\cdots A}$ pour toutes les interactions.

Ces résultats sont en accord avec d'autres études qui ont montré la généralité de ce comportement pour plusieurs types d'interactions intermoléculaires [12–14].

Nous observons que la distance $d_{H\cdots A}$ pour les liaisons O–H \cdots O est la plus courte (<2 Å) pour les deux systèmes. Elles se caractérisent par une densité électronique et un laplacien plus élevés. Les longueurs des liaisons H \cdots H s'étendent de 1.98 à 2.67 Å et de 2.11 à 2.54 Å pour le complexe neutre et déprotoné, respectivement. Elles se caractérisent par des densités électroniques relativement faibles et par des laplaciens faibles par rapport aux liaisons C–H \cdots O. Les longueurs de ces dernières liaisons sont comprises dans l'intervalle de 2.30–2.91 Å pour le complexe neutre et de 2.37 à 3.13 Å pour la forme déprotonée. Enfin, nous avons également distingué les liaisons C–H \cdots C dans notre étude. Elles se caractérisent par la plus grande distance $d_{H\cdots A}$ et la plus faible densité électronique dans les deux complexes.

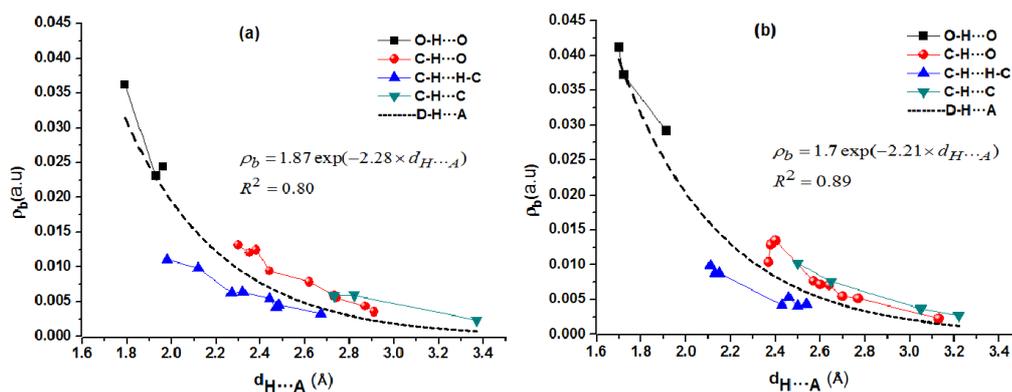


Figure III.7. Relation entre la densité électronique (ρ_b) et la distance intermoléculaire ($d_{H\cdots A}$) pour toutes les interactions (ligne pointillée) dans le complexe (a) ASA:β-CD et (b) ASA⁻:β-CD.

c) Laplacien de la densité électronique au point critique de la liaison

Il ressort clairement de la Figure III.8 que le laplacien de la densité électronique ($\nabla^2 \rho_b$) suivi la même tendance de la densité électronique et que, par conséquent, son analyse est analogue à celle de ρ_b . Premièrement, toutes les interactions classées dans la catégorie des interactions dite à couche fermée (closed-shell interactions) qui sont caractérisées par des valeurs positives de laplacien de la densité électronique. Ces types d'interactions sont définis par l'épuisement relatif de la charge dans la surface interatomique [15].

Pour le complexe déprotoné, les interactions O53–H133 \cdots O157 et O63–H139 \cdots O158 pourraient être considérées comme des liaisons les plus fortes, car leurs laplaciens dépassent la valeur maximale de l'intervalle cité par Koch et Popelier [8] ; 0.139 a.u. Contrairement à certaines valeurs observées pour les interactions C-H \cdots O, H \cdots H et C-H \cdots C, légèrement inférieures à celles de la limite inférieure de l'intervalle, c'est-à-dire légèrement inférieures à 0.024 a.u. Ces liaisons ne peuvent pas être classées comme des liaisons hydrogène, notamment la dernière pour les interactions C-H \cdots O (BCP 12) et les deux dernières pour les interactions CH \cdots C (BCP 22 et 23) en complexe déprotoné (voir le tableau.III.1 pour la désignation).

Également, dans le complexe neutre, chaque dernière interaction dans les groupes C-H \cdots O, H \cdots H et C-H \cdots C (c'est-à-dire les BCP's 12, 20 et 23) ne peut pas être classées comme des liaisons hydrogène qui sont caractérisées par les plus grandes longueurs de liaisons.

Il est intéressant de noter que dans les deux complexes, le laplacien des interactions C-H \cdots O et H \cdots H est très similaire et supérieur à celle des liaisons C-H \cdots C.

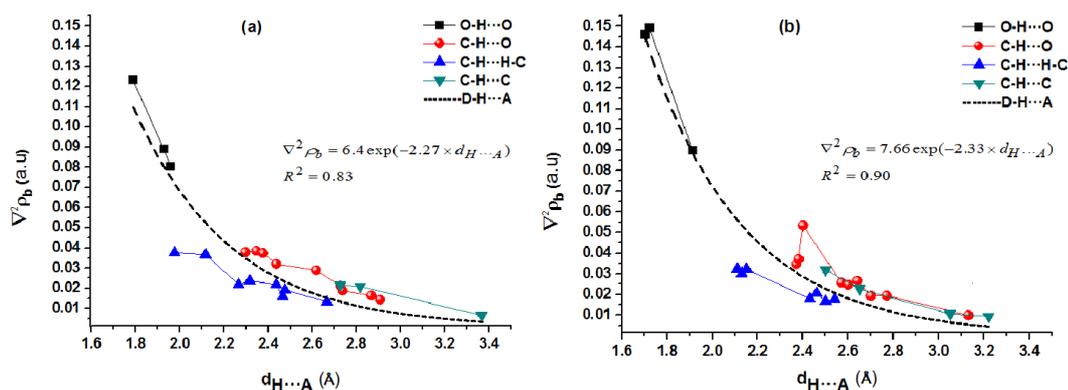


Figure III.8. Relation entre le laplacien et la distance intermoléculaire $d_{H...A}$ (ligne pointillée) pour toutes les interactions dans le complexe (a) ASA:β-CD et (b) ASA⁻:β-CD.

d) Pénétration mutuelle d'atomes d'hydrogènes et d'accepteurs

Le quatrième critère repose sur la pénétration mutuelle de l'atome d'hydrogène (Δr_H) et des atomes accepteurs (Δr_A /A: O, C, H) lors de la formation de liaisons hydrogène ou hydrogène-hydrogène. Le tableau.III.1 présente les valeurs de pénétration mutuelle entre H et divers atomes accepteurs dans les deux complexes. Selon Koch et Popelier [8], la valeur positive de la pénétration mutuelle totale ($\Delta r = \Delta r_H + \Delta r_A > 0$) confirme l'existence d'une liaison hydrogène entre les atomes H et A. Ceci a été observé pour tous les interactions dans cette étude. Il existe une exception où la pénétration est négative. Cette situation est observée dans le complexe neutre, en particulier pour l'interaction C3-H80...C154.

En outre, on peut voir que dans la plupart des liaisons O-H...O et C-H...O, l'atome d'hydrogène est pénétré plus que l'atome d'oxygène. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par Koch et Popelier dans leur étude sur les complexes de van der Waals [8]. Ils sont également similaires aux résultats retrouvés dans le complexe fluoroform-oxirane étudié par Cubero et al [16]. Si on considère l'atome d'oxygène comme accepteur, il est envisageable de conclure que C-H et O-H sont des groupes acides mous. Alors que l'atome d'hydrogène est moins pénétré que celui d'un atome C, si on considère ce dernier comme accepteur dans les liaisons C-H...C pour les deux complexes. Ceci est cohérent avec le système rapporté par Carroll et Bader [17] dans leurs travaux traitant des complexes BASE-HF ainsi que dans d'autres systèmes [18].

En comparant les valeurs de pénétration mutuelle entre le complexe neutre et déprotoné, nous avons constaté que, dans les liaisons O-H...O, les atomes H et O sont pénétrés plus dans le complexe déprotoné que le neutre, alors qu'ils sont très similaires pour les autres interactions (c'est-à-dire C-H...O, H...H, C-H...C).

Tableau III.1. Pénétration mutuelle (en Bohr) des atomes d'hydrogène (H) et d'accepteur (A: O, C, H).

<i>Interactions</i>	Δr_H	Δr_A	$\Delta r_H + \Delta r_A$	<i>Interactions</i>	Δr_H	Δr_A	$\Delta r_H + \Delta r_A$		
Complexe neutre (ASA:β-CD)				Complexe déprotoné (ASA⁻:β-CD)					
O ₁₅₀ -H ₁₆₁ ···O ₅₅	BCP1	1.12	1.15	2.27	O ₅₃ -H ₁₃₃ ···O ₁₅₇	BCP1	1.23	1.11	2.34
O ₄₇ -H ₁₂₉ ···O ₁₆₀	BCP2	0.98	0.89	1.87	O ₆₃ -H ₁₃₉ ···O ₁₅₈	BCP2	1.22	1.10	2.32
O ₆₂ -H ₁₃₈ ···O ₁₄₈	BCP3	0.99	0.83	1.82	O ₅₄ -H ₁₃₄ ···O ₁₅₇	BCP3	1.01	0.92	1.93
C ₁₅₅ -H ₁₆₅ ···O ₇₅	BCP4	0.85	0.71	1.56	C ₃₅ -H ₁₁₇ ···O ₁₆₀	BCP4	0.81	0.57	1.38
C ₁₇ -H ₉₆ ···O ₁₅₀	BCP5	0.84	0.67	1.51	C ₂₇ -H ₁₀₈ ···O ₁₅₈	BCP5	0.88	0.56	1.44
C ₁₅₂ -H ₁₆₂ ···O ₅₅	BCP6	0.85	0.67	1.52	C ₁₅ -H ₉₄ ···O ₁₅₇	BCP6	0.69	0.64	1.33
C ₃₀ -H ₁₁₁ ···O ₁₄₈	BCP7	0.78	0.51	1.29	C ₁₅₆ -H ₁₆₇ ···O ₆₀	BCP7	0.59	0.56	1.15
C ₁₅₂ -H ₁₆₂ ···O ₅₄	BCP8	0.63	0.32	0.95	C ₁₅₆ -H ₁₆₆ ···O ₅₅	BCP8	0.62	0.51	1.13
C ₂₃ -H ₁₀₃ ···O ₁₄₈	BCP9	0.46	0.24	0.70	C ₁₅ -H ₉₄ ···O ₁₅₉	BCP9	0.53	0.40	0.93
C ₃₅ -H ₁₁₇ ···O ₁₅₇	BCP10	0.49	0.26	0.75	C ₄₂ -H ₁₂₅ ···O ₁₆₀	BCP10	0.50	0.27	0.77
C ₄₁ -H ₁₂₄ ···O ₁₆₀	BCP11	0.34	0.10	0.44	C ₁₅₀ -H ₁₆₁ ···O ₅₀	BCP11	0.48	0.32	0.80
C ₂₉ -H ₁₁₀ ···O ₁₅₇	BCP12	0.32	0.12	0.44	C ₁₁ -H ₈₉ ···O ₁₅₉	BCP12	0.12	-0.09	0.03
H ₈₉ ···H ₁₆₁	BCP13	0.72	0.43	1.15	H ₉₄ ···H ₁₆₇	BCP13	0.73	0.47	1.20
H ₉₄ ···H ₁₆₂	BCP14	0.56	0.70	1.26	H ₈₀ ···H ₁₆₁	BCP14	0.66	0.58	1.24
H ₁₁₈ ···H ₁₆₆	BCP15	0.41	0.49	0.90	H ₈₀ ···H ₁₆₂	BCP15	0.61	0.59	1.20
H ₈₇ ···H ₁₆₂	BCP16	0.49	0.39	0.88	H ₁₃₈ ···H ₁₆₅	BCP16	0.13	0.23	0.36
H ₁₂₄ ···H ₁₆₅	BCP17	0.41	0.18	0.59	H ₉₆ ···H ₁₆₆	BCP17	0.39	0.24	0.63
H ₁₁₅ ···H ₁₆₅	BCP18	0.33	0.21	0.54	H ₁₀₃ ···H ₁₆₇	BCP18	0.21	0.27	0.48
H ₁₂₂ ···H ₁₆₅	BCP19	0.28	0.21	0.49	H ₁₀₅ ···H ₁₆₇	BCP19	0.19	0.20	0.39
H ₁₁₂ ···H ₁₆₈	BCP20	0.01	0.08	0.09	C ₃₉ -H ₁₂₂ ···C ₁₅₁	BCP20	0.71	0.95	1.66
C ₄₂ -H ₁₂₅ ···C ₁₅₈	BCP21	0.44	0.58	1.02	C ₃₃ -H ₁₁₅ ···C ₁₅₃	BCP21	0.59	0.82	1.41
C ₁₁ -H ₈₉ ···C ₁₅₂	BCP22	0.42	0.58	1.00	C ₄₁ -H ₁₂₄ ···C ₁₅₀	BCP22	0.22	0.40	0.62
C ₃ -H ₈₀ ···C ₁₅₄	BCP23	0.01	-0.05	-0.04	C ₉ -H ₈₇ ···C ₁₅₀	BCP23	0.14	0.24	0.38

Où : 1 a.u (r) = a₀ (Bohr) = 5.29177 x 10⁻¹¹ m.

III.3.2.2 Propriétés intégrées

Le changement dans les propriétés atomiques des atomes d'hydrogène entre le monomère isolé et le complexe sont présentés dans le tableau III.2. Il est à noter que pour l'interaction H···H, une seule valeur suffit pour satisfaire ces critères.

a) Perte de charge de l'atome d'hydrogène

Les valeurs de différence relative entre les complexes et les monomères isolés sont montrées dans le tableau III.2. A partir de ces données, il est évident que la population en atomes H (ΔN_H) des liaisons hydrogène O-H···O décroît d'un intervalle de (0.414-0.417 au) à (0.334-0.360 au) lors de la formation du complexe déprotoné qui correspond à une perte de (0.055-0.083 au). En outre, une légère perte apparaît dans les autres interactions par rapport aux liaisons O-H···O. D'une manière générale, dans toutes les interactions, une légère perte est apparue dans le complexe neutre par rapport au complexe déprotoné.

Tableau III.2. Changements dans les propriétés atomiques (en a.u) des atomes d'hydrogène entre les monomères isolés et les complexes.

Intéractions	ΔN_H	ΔE_H	$\Delta M_H $	$\Delta \nu_H$	Intéractions	ΔN_H	ΔE_H	$\Delta M_H $	$\Delta \nu_H$		
<i>Complexe neutre (ASA:β-CD)</i>					<i>Complexe déprotoné (ASA⁻:β-CD)</i>						
O ₁₅₀ -H ₁₆₁ ···O ₅₅	BCP1	-0.048	0.025	-0.038	-10.75	O ₅₃ -H ₁₃₃ ···O ₁₅₇	BCP1	-0.083	0.047	-0.059	-12.31
O ₄₇ -H ₁₂₉ ···O ₁₆₀	BCP2	-0.044	0.010	-0.036	-7.93	O ₆₃ -H ₁₃₉ ···O ₁₅₈	BCP2	-0.079	0.054	-0.065	-11.97
O ₆₂ -H ₁₃₈ ···O ₁₄₈	BCP3	-0.044	0.025	-0.036	-8.44	O ₅₄ -H ₁₃₄ ···O ₁₅₇	BCP3	-0.055	0.024	-0.033	-8.14
C ₁₅₅ -H ₁₆₅ ···O ₇₅	BCP4	-0.055	0.001	-0.020	-9.17	C ₃₅ -H ₁₁₇ ···O ₁₆₀	BCP4	-0.063	0.022	-0.036	-6.97
C ₁₇ -H ₉₆ ···O ₁₅₀	BCP5	-0.035	0.012	-0.025	-7.44	C ₂₇ -H ₁₀₈ ···O ₁₅₈	BCP5	-0.090	0.035	-0.034	-8.02
C ₁₅₂ -H ₁₆₂ ···O ₅₅	BCP6	-0.070	0.021	-0.036	-15.0	C ₁₅ -H ₉₄ ···O ₁₅₇	BCP6	-0.046	0.008	-0.061	-13.55
C ₃₀ -H ₁₁₁ ···O ₁₄₈	BCP7	-0.035	0.027	-0.041	-6.44	C ₁₅₆ -H ₁₆₇ ···O ₆₀	BCP7	-0.009	<u>-0.005</u>	-0.029	-7.60
C ₁₅₂ -H ₁₆₂ ···O ₅₄	BCP8	-0.070	0.021	-0.036	-15.0	C ₁₅₆ -H ₁₆₆ ···O ₅₅	BCP8	-0.058	0.021	-0.022	-5.83
C ₂₃ -H ₁₀₃ ···O ₁₄₈	BCP9	-0.015	0.003	-0.009	-2.03	C ₁₅ -H ₉₄ ···O ₁₅₉	BCP9	-0.046	0.008	-0.061	-13.54
C ₃₅ -H ₁₁₇ ···O ₁₅₇	BCP10	-0.010	0.002	-0.019	-3.18	C ₄₂ -H ₁₂₅ ···O ₁₆₀	BCP10	-0.047	0.018	-0.020	-3.62
C ₄₁ -H ₁₂₄ ···O ₁₆₀	BCP11	-0.018	0.004	-0.019	-4.25	C ₁₅₀ -H ₁₆₁ ···O ₅₀	BCP11	-0.054	0.017	-0.029	-5.23
C ₂₉ -H ₁₁₀ ···O ₁₅₇	BCP12	-0.018	0.005	-0.016	<u>0.39^a</u>	C ₁₁ -H ₈₉ ···O ₁₅₉	BCP12	-0.019	0.007	-0.005	<u>0.83</u>
H ₈₉ ···H ₁₆₁ ^b	BCP13	-0.048/ 0.016	0.006/ 0.025	-0.013/ -0.038	-4.57/ -10.75	H ₉₄ ···H ₁₆₇	BCP13	-0.046/ -0.009	0.008/ -0.005	-0.061/ -0.029	-13.55/ -7.60
H ₉₄ ···H ₁₆₂	BCP14	0.004/ -0.070	-0.009/ 0.024	-0.012/ -0.036	-3.33/ -15.0	H ₈₀ ···H ₁₆₁	BCP14	-0.010/ -0.054	-0.001/ 0.017	-0.026/ -0.029	-7.14/ -5.23
H ₁₁₈ ···H ₁₆₆	BCP15	-0.009/ -0.008	-0.003/ 0.001	-0.006/ -0.014	-0.89/ 0.44	H ₈₀ ···H ₁₆₂	BCP15	-0.010/ -0.076	-0.001/ 0.010	-0.026/ -0.005	-7.14/ -7.12
H ₈₇ ···H ₁₆₂	BCP16	0.015/ -0.070	-0.010/ 0.024	-0.014/ -0.036	-2.31/ -15.0	H ₁₃₈ ···H ₁₆₅	BCP16	-0.004/ -0.047	-0.012/ 0.002	-0.002/ 0.018	0.16/ -0.52
H ₁₂₄ ···H ₁₆₅	BCP17	-0.018/ -0.055	0.004/ 0.001	-0.019/ -0.020	-4.25/ -9.17	H ₉₆ ···H ₁₆₆	BCP17	0.008/ -0.058	-0.005/ 0.021	-0.006/ -0.022	-1.91/ -5.83
H ₁₁₅ ···H ₁₆₅	BCP18	-0.028/ -0.055	-0.004/ 0.001	0.021/ -0.020	0.670/ -9.17	H ₁₀₃ ···H ₁₆₇	BCP18	-0.019/ -0.009	0.007/ -0.005	-0.004/ -0.029	-1.07/ -7.60
H ₁₂₂ ···H ₁₆₅	BCP19	-0.016/ -0.055	-0.011/ 0.001	0.013/ -0.020	-0.32/ -9.17	H ₁₀₅ ···H ₁₆₇	BCP19	0.005/ -0.009	<u>-0.003/</u> <u>-0.005</u>	0.000/ -0.029	-0.31/ -7.60
H ₁₁₂ ···H ₁₆₈	BCP20	0.017/ -0.009	-0.009/ 0.003	-0.003/ -0.005	<u>2.01/</u> <u>0.21</u>	C ₃₉ -H ₁₂₂ ···C ₁₅₁	BCP20	-0.018	0.004	-0.021	-5.47
C ₄₂ -H ₁₂₅ ···C ₁₅₈	BCP21	-0.012	0.007	-0.004	-3.32	C ₃₃ -H ₁₁₅ ···C ₁₅₃	BCP21	-0.043	0.016	-0.023	-4.70
C ₁₁ -H ₈₉ ···C ₁₅₂	BCP22	-0.007	0.006	-0.013	-4.57	C ₄₁ -H ₁₂₄ ···C ₁₅₀	BCP22	-0.035	0.008	<u>0.007</u>	<u>0.50</u>
C ₃ -H ₈₀ ···C ₁₅₄	BCP23	<u>0.003</u>	<u>-0.001</u>	-0.004	<u>3.30</u>	C ₉ -H ₈₇ ···C ₁₅₀	BCP23	-0.031	0.011	-0.016	-0.08

^a: Les valeurs incohérentes avec les critères de Koch et Popelier sont soulignées.

^b: Les propriétés atomiques de l'interaction H···H sont désignées par X1 (pour le premier H) / X2 (pour le second H).

b) Déstabilisation énergétique de l'atome d'hydrogène

Ce critère de Koch et Popelier exige que l'énergie de l'atome d'hydrogène soit déstabilisée lors de la formation de la liaison H et qu'elle augmente; $\Delta E_H > 0$.

Les résultats rapportés dans le tableau III.2 montrent que cette quantité est positive dans tous les cas sauf dans le complexe neutre pour l'interaction C3-H80···C154 et dans le complexe déprotoné pour l'interaction H105···H167. Ils confirment également leur tendance en tant

qu'interactions de van der Waals. La déstabilisation énergétique observée ici est conforme au système rapporté par Koch et Popelier [8]. Une exception particulière est observée lorsque la valeur négative de ΔE_H a été trouvée pour l'interaction C156-H167...O60 dans le complexe déprotoné qui peut être due à l'appauvrissement de la charge sur l'atome H167. De plus, ΔE_H est plus élevé dans le complexe déprotoné (au moins deux fois plus) que dans le complexe neutre, en particulier pour les liaisons O-H...O.

c) Diminution du moment dipolaire de l'atome d'hydrogène

Selon ce critère, il y a une perte de l'amplitude du premier moment de l'atome H lors de la formation de la liaison hydrogène ; $\Delta|M_H| < 0$. Pour les deux complexes, les valeurs du moment dipolaire pour les atomes de H sont indiquées dans le tableau III.2. Il est clair que tous les atomes de H suivent ce critère car ils ont une réduction de leur polarisation. Une seule exception a été trouvée dans le complexe déprotoné (C41-H124...C150) où le moment dipolaire de l'atome H124 augmente lors de la formation du complexe, ce qui est principalement dû au gain de densité non liée de cet atome [8].

d) Réduction du volume de l'atome d'hydrogène

Le dernier critère est la réduction du volume de l'atome d'hydrogène après la formation du complexe ; $\Delta v_H < 0$. On peut observer que le plus grand changement se produit dans ce critère par rapport aux trois derniers critères, en particulier pour les liaisons O-H...O car il peut dépasser 50%. De plus, Δv_H , dans la majorité des cas, supporte cette prévision avec trois exceptions dans le complexe neutre (C29-H110...O157, H112...H168, C3-H80...C154) et deux exceptions dans le complexe déprotoné (C11-H89...O159, C41-H124...C150) lorsque leurs atomes d'hydrogène grandissent en volume lors de la formation du complexe. Cependant, le volume des atomes d'hydrogène dans le complexe déprotoné diminue plus que celui du neutre, surtout dans les liaisons O-H...O.

Selon Gaszowski et Ilczyszyn [19], les trois derniers critères, peuvent être traités comme une conséquence de l'épuisement de la charge sur l'atome d'hydrogène.

III.3.3 Méthode d'Espinosa pour l'estimation des énergies d'interactions non covalentes

Dans cette section, l'équation (II.35) d'Espinosa a été utilisée pour estimer l'énergie d'interaction (E_{int}) [20] et pour analyser la force de liaison hydrogène des deux complexes. Comme le montre la figure III.9, trois corrélations ont été utilisées :

1. l'énergie d'interaction (E_{int}) en fonction de la distance intermoléculaire $d_{H...A}$;
2. l'énergie d'interaction (E_{int}) en fonction de la densité électronique;

3. l'énergie d'interaction (E_{int}) versus le laplacien de la densité électronique ($\nabla^2 \rho_b$), où les limites de la densité électronique et de son laplacien ont été tirés de la référence [21].

Dans notre étude, les énergies d'interaction (E_{int}) sont classées, selon la classification de Jeffrey [22] : (critères énergétiques | géométriques), comme fortes (15–40 kcal / mol | 1.2–1.5 Å), modérées (4–15 kcal / mol | 1.5–2.2 Å) et faible (4 kcal / mol <|> 2.2 Å).

Comme illustré dans la figure III.9, E_{int} diminue avec l'augmentation de la distance intermoléculaire ($d_{\text{H}\cdots\text{A}}$) d'une manière similaire à celles trouvées dans les figures III.7 et III.8 pour la densité électronique (ρ_b) et son laplacien ($\nabla^2 \rho_b$). De plus, nous pouvons montrer une corrélation relativement bonne avec une relation exponentielle d'énergie d'interaction en fonction de la distance intermoléculaire $d_{\text{H}\cdots\text{A}}$; les équations ajustées peuvent être exprimées pour le complexe neutre (Figure III.9.a) comme :

$$E_{\text{int}} = 1109.81 \exp(-2.76 \times d_{\text{H}\cdots\text{A}}) \quad (\text{III.2})$$

Et pour le complexe déprotoné (Figure III.9.b) comme :

$$E_{\text{int}} = 944.74 \exp(-2.68 \times d_{\text{H}\cdots\text{A}}) \quad (\text{III.3})$$

On trouve les énergies d'interactions modérément fortes pour les liaisons O–H \cdots O (zone III), et en particulier dans le complexe déprotoné, comprises entre 6.90 et 10.64 kcal/mol, tandis que dans le complexe neutre, elles sont de 5.38 à 9.02 kcal/mol. Nous pouvons les classer comme liaisons H modérées à la fois par des critères énergétiques (15 < E_{int} > 4 kcal / mol) et géométriques (2.2 Å < $d_{\text{H}\cdots\text{A}}$ > 1.5 Å). Alors que les interactions restantes sont représentées par des fragments qui se chevauchent et qu'elles ont des valeurs E_{int} similaires; $E_{\text{int}} < 4$ kcal/mol. Nous pouvons les classer comme des liaisons hydrogène faibles ou liaisons de van der Waals (zone I), à l'exception de BCP4 et BCP5 dans le complexe neutre et BCP4, BCP5 et BCP6 (voir tableau III.1 pour la désignation) et dans le complexe déprotoné (zone II), lorsque nous pouvons classer ces interactions C–H \cdots O comme des liaisons hydrogène modérées selon les critères géométriques (2.2 Å < $d_{\text{H}\cdots\text{A}}$ > 1.5 Å). Des dépendances similaires ont été rapportées dans la littérature pour différents types de liaisons hydrogène [23, 24]. Espinosa et al [20] ont également observé une tendance analogue, lorsque E_{int} et la distance intermoléculaire $d_{\text{H}\cdots\text{A}}$ sont liés de manière exponentielle par l'expression suivante :

$$E_{\text{int}} = 25.3 \times 10^3 \exp(-3.6 \times d_{\text{H}\cdots\text{A}}) \quad (\text{III.4})$$

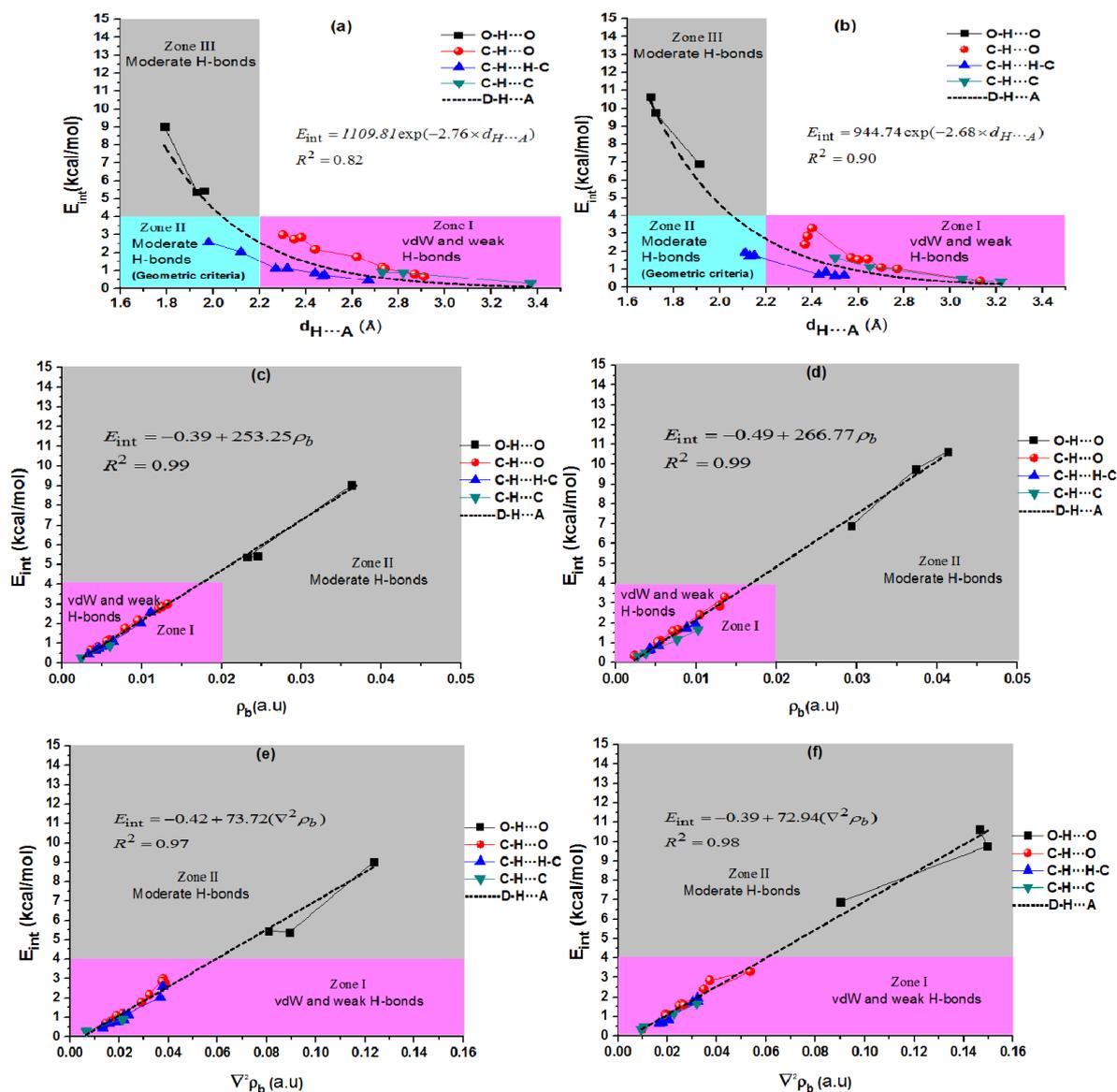


Figure III.9. Relations entre l'énergie d'interaction intermoléculaire calculée E_{int} (kcal/mol) et certains paramètres géométriques et topologiques : (a) et (b) distance intermoléculaire $d_{\text{H}\cdots\text{A}}$, (c) et (d) densité électronique au BCP, (e) et (f) Laplacien de densité d'électrons au BCP. (À gauche le complexe neutre (ASA: β -CD) et à droite le complexe déprotoné (ASA $^-$: β -CD)).

Cependant une meilleure corrélation linéaire a été établie entre l'énergie d'interaction (E_{int}) et la densité électronique (ρ_b) au niveau du BCP (Figure III.9.c et d), ainsi que son laplacien (Figure III.9.e et f). Mata et al [24], Boyd et Choi [25] ont été les premiers à corréler la densité électronique à l'énergie de la liaison hydrogène.

Comme indiqué sur les figures III.9.c et d, la densité électronique (ρ_b) et son laplacien ($\nabla^2 \rho_b$) présentent une augmentation monotone avec l'énergie d'interaction pour différents types d'interactions, de van der Waals et interactions faibles (zone I) aux liaisons hydrogène conventionnelles (zone II).

Ces relations linéaires ont déjà été rapportées dans plusieurs études pour de nombreux types d'interactions [21, 23, 25, 26], alors qu'une dépendance quadratique entre E_{int} et $(\nabla^2 \rho_b)$ a été découverte par Mata et al [24] pour les liaisons H conventionnelles. Un changement de dépendance entre E_{int} et $(\nabla^2 \rho_b)$ a été signalé par les mêmes auteurs. Pour les liaisons H conventionnelles, $(\nabla^2 \rho_b)$ augmente avec E_{int} , tandis que pour les très fortes liaisons H, $(\nabla^2 \rho_b)$ diminue lorsque E_{int} augmente. Cette dépendance est donc considérée comme mauvaise estimateur d'énergie des liaisons H.

Dans toutes les courbes d'ajustement, il existe deux fragments distincts, le premier concerne les liaisons O-H...O caractérisées par des énergies d'interactions élevées et par des distances intermoléculaires plus courtes, et le second concerne un fragment recouvrant les interactions restantes qui correspondent aux énergies d'interactions les plus faibles et au $d_{\text{H}\cdots\text{A}}$ le plus long.

III.3.4 Analyse de population (NBO)

Dans la base des orbitales naturelles de liaison (NBO), l'analyse de la théorie de perturbation au second ordre nous permet d'estimer les interactions donneurs-accepteurs possibles (liant-vacant) dans les deux complexes.

Les interactions les plus importantes dans les deux complexes sont ceux qui s'établissent entre le doublet libre LP(O) de l'accepteur de protons « n_O » et les orbitales antiliante « σ^* » du donneur de protons (O-H et C-H) qui sont considérées comme prédominantes dans ces systèmes. Les molécules ASA ou ASA^- et $\beta\text{-CD}$ jouent alternativement le rôle de donneur et d'accepteur d'électrons dans lequel les énergies de stabilisation $E^{(2)}$ des liaisons O-H...O présentent les valeurs les plus grandes par rapport aux autres interactions comme indiquées dans le tableau III.3. Donc, les énergies de stabilisation de ces interactions sont comprises entre 5.80 et 15.20 kcal/mol et entre 5.57 et 21.17 kcal/mol dans le complexe neutre et déprotoné, respectivement. Précisément, dans le complexe ASA: $\beta\text{-CD}$, l'énergie de stabilisation la plus grande résulte de la délocalisation entre le second doublet libre (LP2) d'atome d'oxygène glycosidique (O55) de $\beta\text{-CD}$ et l'orbitale antiliante σ^* du groupe carboxylique (O150-H161) de ASA ; ($n_{O55} \rightarrow \sigma_{O150-H161}^*$) avec $E^{(2)} = 15.20$ kcal/mol. Alors que, dans les deux liaisons O-H...O restantes, les électrons sont transférés d'un atome d'oxygène (O160 et O148) de groupes carbonyle d'ASA à des hydroxyles primaires de $\beta\text{-CD}$ (O47-H129 et O62-H138) avec des énergies de stabilisation égales à 6.96 et 5.80 kcal/mol, respectivement.

De manière similaire, la plus grande énergie de stabilisation dans le complexe ASA^- : $\beta\text{-CD}$ qui est égale à 21.17 kcal/mol, a été observée entre le doublet libre n_{O158} de carboxylate d' ASA^- et l'orbitale antiliante $\sigma_{O63-H139}^*$ du groupe hydroxyle secondaire de $\beta\text{-CD}$. Ensuite, les énergies de stabilisation sont égales à 14.99 et 5.57 kcal/mol, respectivement entre n_{O157} (second carboxylate de ASA^-) et les orbitales antiliante $\sigma_{O53-H133}^*$ et $\sigma_{O54-H134}^*$ (groupe hydroxyles secondaire de $\beta\text{-CD}$). Alors, les doublets libres d' ASA^- sont principalement délocalisées à l'orbitale antiliante de $\beta\text{-CD}$. En d'autres termes, le transfert de charge entre $\beta\text{-CD}$ et ASA^- suggèrent que la molécule hôte acquiert des électrons tandis que la molécule invité perd des électrons dans les liaisons hydrogène $\text{O-H}\cdots\text{O}$.

Comme le montre le tableau III.3, pour les interactions $\text{C-H}\cdots\text{O}$, les électrons sont délocalisés du $\beta\text{-CD}$ vers l'invité dans le complexe neutre, et le contraire s'est produit dans celui qui est déprotoné, donc il existe une énergie de stabilisation importante pour la délocalisation $n_O \rightarrow \sigma_{C-H}^*$ dans le complexe neutre entre le doublet libre de O75 et O55 et l'orbitale antiliante σ^* de C155-H165 et C152-H162 avec $E^{(2)} = 2.85$ et 1.98 kcal / mol, respectivement.

Tandis que dans le complexe déprotoné, une délocalisation moins importante entre le doublet libre de O160 et O158, et les orbitales antiliantes de C35-H117 et C27-H108 avec $E^{(2)} = 2.07$ et 1.02 kcal/mol, respectivement. Les autres interactions $\text{C-H}\cdots\text{O}$ restantes sont stabilisées par des énergies très faibles dans les deux complexes.

Cependant, pour les interactions $\text{C-H}\cdots\text{C}$ et $\text{C-H}\cdots\text{H-C}$, les électrons ont été délocalisés des orbitales liantes (BD) aux orbitales antiliantes (BD*). Dans les deux cas, le donneur de liaison hydrogène est la liaison C-H. Elle joue le rôle de donneur et d'accepteur en même temps dans les deux complexes, comme le montre le tableau III.3. Mais, l'un de ces rôles (donneur ou accepteur) est prédominant, par exemple, dans le complexe neutre, l'ASA joue le rôle d'accepteur pour les interactions $\text{C-H}\cdots\text{H-C}$ et le rôle de donneur pour les interactions $\text{C-H}\cdots\text{C}$. Alors que, dans le complexe déprotoné pour les deux interactions, ASA^- préfère jouer le rôle de donneur, ce qui se traduit par une énergie de stabilisation plus importante par rapport à son rôle comme accepteur. Dans le premier cas, c'est-à-dire ASA^- en tant que donneur ; nous pouvons trouver deux interactions BD-BD* représentatives pour les deux interactions suivants :

a) pour les interactions $\text{C-H}\cdots\text{H-C}$, la délocalisation se produit entre les orbitales σ liantes de C156-H167 et de C150-H161, et l'orbitale σ^* anti-liante de C15-H94 et de C3-H80 avec $E^{(2)} = 0.83$ et 0.59 kcal / mol, respectivement,

b) pour les interactions C-H...C, la délocalisation se produit entre les orbitales π liantes de C151-C152 et C148-C153 et les orbitales σ^* antiliantes de C39-H122 et C33-H115 avec $E^{(2)} = 1.39$ et 1.15 kcal/mol respectivement.

Dans le second cas, lorsque la β -CD en tant que donneur, toutes ces interactions sont très faibles.

Sur la base des valeurs $E^{(2)}$ et des paramètres géométriques, les liaisons hydrogène du complexe neutre sont nettement plus faibles que celles du complexe déprotoné, et qui sont illustrés dans la Figure III.10. Ces résultats confirment entièrement ceux trouvés précédemment dans l'analyse AIM. Le tableau III.3 et la Figure III.10 montrent l'effet des distances et des angles intermoléculaires sur la stabilité globale des complexes. Dans les deux complexes, la diminution de la longueur des liaisons hydrogène et l'augmentation de leur angle (angles colinéaires) s'accompagnent d'une augmentation des énergies de stabilisation $E^{(2)}$. Cependant, ces énergies ont montré qu'elles sont corrélées de manière exponentielle aux longueurs des liaisons d'hydrogène.

Tableau III.3. Les orbitales donneur-accepteur d'électrons, les énergies $E^{(2)}$, distances et angles correspondants obtenus au niveau B3LYP-D3/cc-pvdz.

Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$ (kcal/mol)	Distance $d_{H...A}$ (Å)	Angle $\angle_{D-H...A}$ (°)
Complexe neutre (ASA:β-CD)				
<u>De ASA à β-CD</u>				
<i>LP(1) O₁₆₀</i>	<i>BD*(1) O₄₇ - H₁₂₉</i>	6.96	1.93	164.31
<i>LP(2) O₁₄₈</i>	<i>BD*(1) O₆₂ - H₁₃₈</i>	5.80	1.96	162.75
<i>LP(1) O₁₅₀</i>	<i>BD*(1) C₁₇ - H₉₆</i>	1.25	2.35	135.21
<i>LP(1) O₁₄₈</i>	<i>BD*(1) C₃₀ - H₁₁₁</i>	1.41	2.44	156.55
<i>LP(1) O₁₄₈</i>	<i>BD*(1) C₂₃ - H₁₀₃</i>	0.06	2.73	133.93
<i>LP(1) O₁₅₇</i>	<i>BD*(1) C₃₅ - H₁₁₇</i>	0.35	2.74	159.15
<i>LP(1) O₁₆₀</i>	<i>BD*(1) C₄₁ - H₁₂₄</i>	//	2.87	133.56
<i>LP(1) O₁₅₇</i>	<i>BD*(1) C₂₉ - H₁₁₀</i>	0.05	2.91	148.43
<i>BD(1) O₁₅₀ - H₁₆₁</i>	<i>BD*(1) C₁₁ - H₈₉</i>	0.37	1.98	133.78
<i>BD(1) C₁₅₂ - H₁₆₂</i>	<i>BD*(1) C₁₅ - H₉₄</i>	0.17	2.12	106.70
<i>BD(1) C₁₅₉ - H₁₆₆</i>	<i>BD*(1) C₃₆ - H₁₁₈</i>	0.21	2.27	112.93
<i>BD(1) C₁₅₂ - H₁₆₂</i>	<i>BD*(1) C₉ - H₈₇</i>	0.16	2.32	145.63
<i>BD(1) C₁₅₅ - H₁₆₅</i>	<i>BD*(1) C₄₁ - H₁₂₄</i>	0.14	2.44	118.02
<i>BD(1) C₁₅₅ - H₁₆₅</i>	<i>BD*(1) C₃₃ - H₁₁₅</i>	0.12	2.47	147.16
<i>BD(1) C₁₅₅ - H₁₆₅</i>	<i>BD*(1) C₃₉ - H₁₂₂</i>	0.06	2.48	119.37
<i>BD(1) C₁₅₉ - H₁₆₈</i>	<i>BD*(1) C₃₀ - H₁₁₂</i>	//	2.67	106.47
<i>BD(2) C₁₅₈ - O₁₆₀</i>	<i>BD*(1) C₄₂ - H₁₂₅</i>	0.06	2.73	134.50
<i>BD(2) C₁₅₁ - C₁₅₂</i>	<i>BD*(1) C₁₁ - H₈₉</i>	0.55	2.82	153.22
<i>BD(2) C₁₅₃ - C₁₅₄</i>	<i>BD*(1) C₃ - H₈₀</i>	0.29	3.37	154.31
<u>De β-CD à ASA</u>				
<i>LP(2) O₅₅</i>	<i>BD*(1) O₁₅₀ - H₁₆₁</i>	15.20	1.79	152.31

<i>LP(1) O₇₅</i>	<i>BD*(1) C₁₅₅-H₁₆₅</i>	2.85	2.30	173.41
<i>LP(1) O₅₅</i>	<i>BD*(1) C₁₅₂-H₁₆₂</i>	1.98	2.38	153.13
<i>LP(2) O₅₄</i>	<i>BD*(1) C₁₅₂-H₁₆₂</i>	0.49	2.62	137.05
<hr/> <i>BD(1) C₁₁-H₈₉</i>	<i>BD*(1) O₁₅₀-H₁₆₁</i>	1.16	1.98	118.95
<i>BD(1) C₁₅-H₉₄</i>	<i>BD*(1) C₁₅₂-H₁₆₂</i>	0.48	2.12	123.05
<i>BD(1) C₃₆-H₁₁₈</i>	<i>BD*(1) C₁₅₉-H₁₆₆</i>	0.40	2.27	172.80
<i>BD(1) C₉-H₈₇</i>	<i>BD*(1) C₁₅₂-H₁₆₂</i>	0.22	2.32	109.51
<i>BD(1) C₄₁-H₁₂₄</i>	<i>BD*(1) C₁₅₅-H₁₆₅</i>	0.08	2.44	104.45
<i>BD(1) C₃₃-H₁₁₅</i>	<i>BD*(1) C₁₅₅-H₁₆₅</i>	0.17	2.47	120.02
<i>BD(1) C₃₉-H₁₂₂</i>	<i>BD*(1) C₁₅₅-H₁₆₅</i>	0.08	2.48	111.00
<hr/> <i>BD(1) C₃₀-H₁₁₂</i>	<i>BD*(1) C₁₅₉-H₁₆₈</i>	0.07	2.67	119.07
<i>BD(1) C₄₂-H₁₂₅</i>	<i>BD*(2) C₁₅₈-O₁₆₀</i>	0.36	2.73	96.56
<i>BD(1) C₁₁-H₈₉</i>	<i>BD*(2) C₁₅₁-C₁₅₂</i>	0.05	2.82	86.79
<i>BD(1) C₃-H₈₀</i>	<i>BD*(2) C₁₅₃-C₁₅₄</i>	//	3.37	82.09

Complexe deprotoné (*ASA*⁻: β -CD)

De *ASA*⁻ à β -CD

<i>LP(1) O₁₅₇</i>	<i>BD*(1) O₅₃-H₁₃₃</i>	14.99	1.70	165.44
<i>LP(1) O₁₅₈</i>	<i>BD*(1) O₆₃-H₁₃₉</i>	21.17	1.72	171.89
<hr/> <i>LP(1) O₁₅₇</i>	<i>BD*(1) O₅₄-H₁₃₄</i>	5.57	1.91	144.50
<i>LP(1) O₁₆₀</i>	<i>BD*(1) C₃₅-H₁₁₇</i>	2.07	2.37	150.23
<i>LP(2) O₁₅₈</i>	<i>BD*(1) C₂₇-H₁₀₈</i>	1.02	2.38	138.54
<i>LP(1) O₁₅₇</i>	<i>BD*(1) C₁₅-H₉₄</i>	0.51	2.40	106.84
<i>LP(2) O₁₅₉</i>	<i>BD*(1) C₁₅-H₉₄</i>	0.22	2.64	124.49
<i>LP(1) O₁₆₀</i>	<i>BD*(1) C₄₂-H₁₂₅</i>	0.39	2.70	157.00
<hr/> <i>LP(1) O₁₅₉</i>	<i>BD*(1) C₁₁-H₈₉</i>	0.08	3.13	158.71
<i>BD(1) C₁₅₆-H₁₆₇</i>	<i>BD*(1) C₁₅-H₉₄</i>	0.83	2.11	155.77
<i>BD(1) C₁₅₀-H₁₆₁</i>	<i>BD*(1) C₃-H₈₀</i>	0.59	2.13	151.01
<i>BD(1) C₁₅₁-H₁₆₂</i>	<i>BD*(1) C₃-H₈₀</i>	0.30	2.15	122.26
<i>BD(1) C₁₅₆-H₁₆₅</i>	<i>BD*(1) O₆₂-H₁₃₈</i>	0.14	2.43	133.15
<i>BD(1) C₁₅₆-H₁₆₆</i>	<i>BD*(1) C₁₇-H₉₆</i>	0.17	2.46	128.11
<i>BD(1) C₁₅₆-H₁₆₇</i>	<i>BD*(1) C₂₃-H₁₀₃</i>	0.08	2.50	111.96
<hr/> <i>BD(1) C₁₅₆-H₁₆₇</i>	<i>BD*(1) C₂₄-H₁₀₅</i>	0.06	2.54	108.46
<i>BD(2) C₁₅₁-C₁₅₂</i>	<i>BD*(1) C₃₉-H₁₂₂</i>	1.39	2.50	170.34
<i>BD(2) C₁₄₈-C₁₅₃</i>	<i>BD*(1) C₃₃-H₁₁₅</i>	1.15	2.65	152.57
<i>BD(2) C₁₄₉-C₁₅₀</i>	<i>BD*(1) C₄₁-H₁₂₄</i>	0.29	3.05	155.44
<i>BD(2) C₁₄₉-C₁₅₀</i>	<i>BD*(1) C₉-H₈₇</i>	0.21	3.22	144.27

De β -CD à *ASA*⁻

<i>LP(1) O₆₀</i>	<i>BD*(1) C₁₅₆-H₁₆₇</i>	1.23	2.57	158.84
<i>LP(1) O₅₅</i>	<i>BD*(1) C₁₅₆-H₁₆₆</i>	0.64	2.60	144.34
<hr/> <i>LP(1) O₅₀</i>	<i>BD*(1) C₁₅₀-H₁₆₁</i>	0.50	2.77	148.08
<i>BD(1) C₁₅-H₉₄</i>	<i>BD*(1) C₁₅₆-H₁₆₇</i>	0.22	2.11	105.18
<i>BD(1) C₃-H₈₀</i>	<i>BD*(1) C₁₅₀-H₁₆₁</i>	0.19	2.13	112.14
<i>BD(1) C₃-H₈₀</i>	<i>BD*(1) C₁₅₁-H₁₆₂</i>	0.16	2.15	112.26
<i>BD(1) O₆₂-H₁₃₈</i>	<i>BD*(1) C₁₅₆-H₁₆₅</i>	0.09	2.43	113.46
<i>BD(1) C₁₇-H₉₆</i>	<i>BD*(1) C₁₅₆-H₁₆₆</i>	0.06	2.46	106.23
<i>BD(1) C₂₃-H₁₀₃</i>	<i>BD*(1) C₁₅₆-H₁₆₇</i>	0.12	2.50	140.13
<hr/> <i>BD(1) C₂₄-H₁₀₅</i>	<i>BD*(1) C₁₅₆-H₁₆₇</i>	0.08	2.54	117.96
<i>BD(1) C₃₉-H₁₂₂</i>	<i>BD*(2) C₁₅₁-C₁₅₂</i>	0.33	2.50	97.80

$BD(1) C_{33}-H_{115}$	$BD^*(2) C_{148}-C_{153}$	0.13	2.65	88.14
$BD(1) C_{41}-H_{124}$	$BD^*(2) C_{149}-C_{150}$	0.06	3.05	103.55
$BD(1) C_9-H_{87}$	$BD^*(2) C_{149}-C_{150}$	//	3.22	86.24

BD: orbitale liante; BD *: orbital antiliante; LP: doublet libre. Pour BD et BD *, (1): orbitale σ , (2): orbitale π . Pour LP, (1) et (2), le premier et le second doublet libre, respectivement.

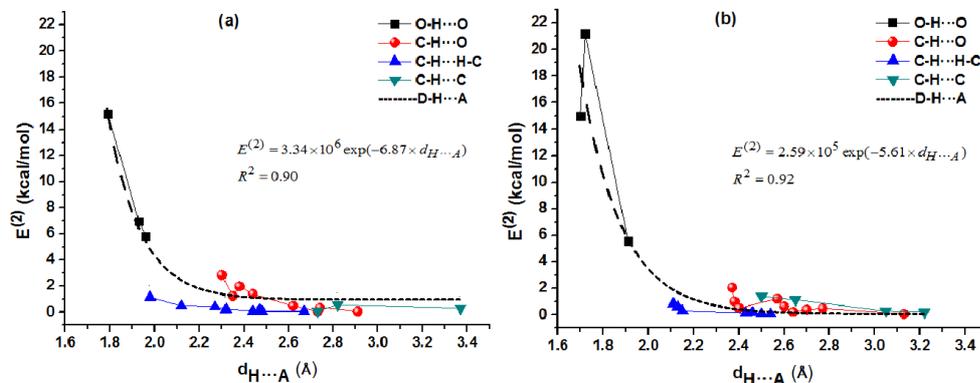


Figure III.10. Relation entre l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ et la distance intermoléculaire $d_{H...A}$ (ligne pointillée) pour toutes les interactions en (a) ASA:β-CD et (b) ASA⁻:β-CD.

III.4 Conclusion

La nature et la force des interactions impliquées dans les complexes d'inclusion de l'aspirine neutre et de sa forme déprotonée avec β-CD sont parfaitement analysées et étudiées en combinant les critères AIM suggérés par Koch et Popelier et les analyses NBO.

L'analyse AIM a montré que cinq types d'interactions intermoléculaires peuvent stabiliser les deux complexes d'inclusion : O-H...O, C-H...O, C-H...H-O, C-H...H-C et C-H...C.

La force des interactions dépend de la nature des atomes donneurs d'hydrogène (D), accepteurs d'hydrogène (A) et de la distance intermoléculaire ($d_{H...A}$). Par conséquent, plus la distance $d_{H...A}$ est courte, plus la liaison H est forte. Les huit critères de Koch et Popelier ont été appliqués pour décrire les évaluations qualitatives et quantitatives de ces interactions. Nos résultats montrent que les propriétés de la plupart de ces interactions sont généralement conformes à ces critères. En outre, les énergies de toutes les interactions non covalentes établies entre l'hôte et les invités sont estimées à l'aide de l'équation d'Espinosa. Les résultats de cette enquête révèlent que la corrélation entre les paramètres structuraux et l'énergie d'interaction E_{int} est excellente.

Selon l'analyse NBO, ces interactions sont classées selon l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$. De plus, on constate que la liaison O-H...O H est la plus forte dans le complexe déprotoné par rapport au complexe neutre, alors que la force des liaisons C-H...O est très similaire dans les deux complexes. Enfin, tous les descripteurs de liaison chimique se sont révélés être fortement corrélés à la distance intermoléculaire.

Références du Chapitre III :

1. Biegler-Konig F, Schonbohm J (2002) Update of the AIM2000-program for atoms in molecules. *J Comput Chem* 23:1489–1494 . doi: 10.1002/jcc.10085
2. Keith TA (2013) AIMAll (Version 13.02.26), TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, <http://aim.tkgristmill.com>
3. Frisch MJ et al (2009) Gaussian 09, Revision D.01. Gaussian, Inc. Wallingford CT
4. Nishioka F, Nakanishi I, Fujiwara T, Tomita K (1984) The crystal and molecular structure of the β -Cyclodextrin inclusion complex with aspirin and salicylic Acid. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 2:701–714
5. Loftsson T, Ólafsdóttir B, Froriksdóttir H, Jónsdóttir S (1993) Cyclodextrin complexation of NSAIDS: physicochemical characteristics. *Eur J Pharm Sci* 1:95–101 . doi: 10.1016/0928-0987(93)90023-4
6. Parthasarathi R, Subramanian V (2006) Characterization of Hydrogen Bonding: From van der Waals Interactions to Covalency. In: Grabowski SJ (ed) *Hydrogen bonding—new insights*. Springer, New York
7. Tsirelson VG (2007) Interpretation of experimental electron densities by combination of the QTAMC and DFT. In: Matta CF, Boyd RJ (eds) *The Quantum Theory of Atoms in Molecules*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim
8. Koch U, Popelier PLA (1995) Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density. *J Phys Chem* 99:9747–9754 . doi: 10.1021/j100024a016
9. Bader RFW (1998) A bond path: A universal indicator of bonded interactions. *J Phys Chem A* 102:7314–7323 . doi: 10.1021/jp981794v
10. Djemil R, Attoui-Yahia O, Khatmi D (2015) DFT-ONIOM study of the dopamine- β -CD complex: NBO and AIM analysis. *Can J Chem* 93:1115–1121 . doi: 10.1139/cjc-2014-0481
11. Attoui-Yahia O, Khatmi D, Kraim K, Ferkous F (2015) Hydrogen bonding investigation in Pyridoxine/ β -cyclodextrin complex based on QTAIM and NBO approaches. *J Taiwan Inst Chem Eng* 47:91–98 . doi: 10.1016/j.jtice.2014.09.028
12. Espinosa E, Souhassou M, Lachekar H, Lecomte C (1999) Topological analysis of the

- electron density in hydrogen bonds. *Acta Crystallogr B* 55:563–572 . doi: 10.1107/S0108768199002128
13. Weinhold F (2012) Natural Bond Critical Point Analysis : Quantitative Relationships Between Natural Bond Orbital-Based and QTAIM-Based Topological Descriptors of Chemical Bonding. *J Comput Chem* 33:1–10 . doi: 10.1002/jcc.23057
 14. Alkorta I, Elguero J (2002) Discrimination of hydrogen-bonded complexes with axial chirality Discrimination of hydrogen-bonded complexes with axial chirality. *J Chem Phys* 117:6463–6468 . doi: 10.1063/1.1504710
 15. Bader R (1994) *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Oxford University Press, USA
 16. Cubero E, Orozco M, Luque FJ (1999) Electron density topological analysis of the C-H ••• O anti-hydrogen bond in the fluoroform-oxirane complex. *Chem Phys Lett* 310:445–450 . doi: Doi 10.1016/S0009-2614(99)00831-3
 17. Carroll MT, Bader RFW (1988) An analysis of the hydrogen bond in BASE-HF complexes using the theory of atoms in molecules. *Mol Phys* 65:695–722 . doi: 10.1080/00268978800101351
 18. Cubero E, Orozco M, Hobza P, Luque FJ (1999) Hydrogen Bond Versus Anti-Hydrogen Bond: A comparative Analysis Based on the Electron Density Topology. *J Phys Chem A* 103:6394–6401
 19. Gaszowski D, Ilczyszyn M (2014) Nature of Bronsted acid-noble atom contacts: A reevaluation of hydrogen bonding criteria. *Int J Quantum Chem* 114:473–480 . doi: 10.1002/qua.24612
 20. Espinosa E, Molins E, Lecomte C (1998) Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. *Chem Phys Lett* 285:170–173 . doi: 10.1016/S0009-2614(98)00036-0
 21. Parthasarathi R, Subramanian V, Sathyamurthy N (2006) Hydrogen bonding without borders: An atoms-in-molecules perspective. *J Phys Chem A* 110:3349–3351 . doi: 10.1021/jp060571z
 22. Jeffrey GA (1997) *An Introduction to Hydrogen Bonding*. Oxford University Press, New York

23. Mata I, Molins E, Alkorta I, Espinosa E (2009) Effect of an external electric field on the dissociation energy and the electron density properties : The case of the hydrogen bonded dimer HF...HF. *J Chem Phys* 130:044104 . doi: 10.1063/1.3065972
24. Mata I, Alkorta I, Espinosa E, Molins E (2011) Relationships between interaction energy, intermolecular distance and electron density properties in hydrogen bonded complexes under external electric fields. *Chem Phys Lett* 507:185–189 . doi: 10.1016/j.cplett.2011.03.055
25. Boyd RJ, Choi SC (1985) A bond-length-bond-order relationship for intermolecular interactions based on the topological properties of molecular charge distributions. *Chem Phys Lett* 120:80–85 . doi: 10.1016/0009-2614(85)87017-2
26. Boyd RJ, Choi SC (1986) Hydrogen bonding between nitriles and hydrogen halides and the topological properties of molecular charge distributions. *Chem Phys Lett* 129:62–65 . doi: 10.1016/0009-2614(86)80169-5

Chapitre IV. Calculs dynamiques

IV.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous utilisons la dynamique moléculaire pour déterminer les propriétés thermodynamiques des complexes d'inclusion qui est suffisante pour expliquer et prédire leurs écarts de stabilité.

La simulation de dynamique moléculaire présente plusieurs avantages appréciables par rapport aux autres méthodes computationnelles :

- Elle est plus réaliste que les autres approches ; où le solvant (eau) est représenté de façon explicite;
- Elle donne plusieurs types d'informations en même temps (propriétés structurales et thermodynamiques, les interactions soluté-solvant ...);
- Elle permet d'observer directement les liaisons hydrogène que chaque molécule (l'hôte ou l'invité) peut former avec l'eau.

La connaissance des propriétés thermodynamiques, notamment de l'enthalpie libre de Gibbs et de la constante d'équilibre, reste une étape primordiale dans l'obtention d'une description complète de la stabilité des complexes d'inclusion. A cette fin deux méthodes sont utilisées ; la simulation biaisée et la simulation non biaisée.

IV.2 Protocoles de simulation

IV.2.1 Dynamique moléculaire non biaisée

Tout d'abord, β -CD est fixé au centre du système de coordonnées XYZ. Ensuite, ASA/ASA⁻ est placé sur l'axe des coordonnées X à une distance égale à 10 Å du centre de β -CD (Figure IV.1).

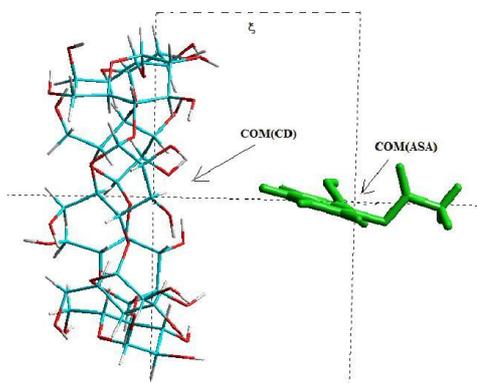


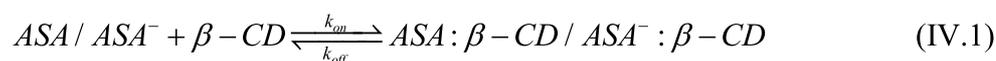
Figure IV.1. Géométrie initiale des molécules ASA/ASA⁻ et β -CD au début de simulation

Les paramètres de champ de force pour les deux molécules ont été générés à l'aide du constructeur de topologie automatisé (ATB) dans le cadre du champ de force GROMOS96

54A7 [1]. Toutes les simulations ont été effectuées à l'aide du logiciel GROMACS version 5.2.1 dans une boîte identique contenant 2638 molécules d'eau, représentée par un modèle SPC (Charge ponctuelle simple) [2, 3]. Les simulations ont été effectuées dans l'ensemble isotherme-isobare (NPT) avec une pression constante de 1 bar et une température de 298 K contrôlée par le thermostat de Berendsen. Les interactions électrostatiques à longue distance ont été traitées par la méthode *particle-mesh Ewald* (PME) avec un rayon de coupure de 1.2 nm ; et les interactions de van der Waals ont été modélisées en utilisant un rayon de coupure de 1.4 nm. L'ensemble du système a été relaxé et minimisé son énergie à l'aide de l'algorithme de *steepest descent*. Les équations classiques du mouvement de Newton ont été intégrées à l'aide de l'algorithme de *Leap-Frog* et de la méthode dite de *faible couplage* développée par Berendsen. Toutes les simulations ont été effectuées pendant 1000 ns, ce qui est assez long pour que le système atteigne l'équilibre. Les coordonnées de la trajectoire ont été enregistrées tous les 500 pas avec un pas de temps choisi de 1 fs.

Le pourcentage de temps passé à l'intérieur et à l'extérieur de la cavité est calculé en vérifiant la distance entre les deux centres de masse lors des simulations. Toutes les valeurs supérieures à 6.5 Å sont considérées à l'extérieur de la cavité, tandis que les valeurs égales ou inférieures à 6.5 Å sont prises en compte à l'intérieur de la cavité. Pour chaque cas, nous calculons la moyenne des trois simulations indépendantes.

La cinétique de complexation entre deux molécules libre (hôte et invitée) et ses complexes est généralement décrite par un modèle simple à deux états ;



On peut alors obtenir les constantes apparentes K_{on} et K_{off} à partir du temps de résidence par l'équation (IV.2) :

$$k_{on} = \frac{1}{\text{Durée moyenne non liée} \times [\text{soluté}]} \quad (IV.2)$$

Et l'équation (IV.3) :

$$k_{off} = \frac{1}{\text{Durée moyenne liée}} \quad (IV.3)$$

Les paramètres thermodynamique et cinétique sont liées par l'équation (IV.4) :

$$K = \frac{k_{on}}{k_{off}} \quad (IV.4)$$

L'enthalpie libre (ΔG°) peut être obtenue à partir de la constante K d'après l'équation (IV.5) :

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad (IV.5)$$

IV.2.2 Dynamique moléculaire biaisée (Umbrella sampling)

La stabilité des complexes d'inclusion peut être évaluée en calculant le changement d'enthalpie libre du processus d'inclusion à l'aide de la dynamique moléculaire biaisée de l'échantillonnage parapluie (Umbrella sampling) en plus de la méthode d'analyse par histogramme pondéré (WHAM) [4]. Dans cette technique, les potentiels de force moyenne (PFM) ont été calculés en fonction de la distance de coordonnées (ξ) définie comme la distance entre le centre de masse d'ASA/ASA⁻ et le point 0 (le centre de masse de β -CD).

Chaque système est contraint à un intervalle étroit de coordonnées de réaction en utilisant une force de polarisation quadratique externe avec une constante de force $k = 1000$ kcal/mol.Å². Les valeurs de (ξ) sont de -10.0 à 10.0 Å avec un pas de 0.25 Å. Donc, 80 fenêtres ont été utilisées pour couvrir cet intervalle, puis une simulation de 10 ns a été réalisée pour chaque fenêtre.

Les données de distance ont été collectées chaque 1.0 ps, puis les données de toutes les fenêtres de simulation ont été combinées, et finalement la méthode d'analyse par histogramme pondéré (WHAM) a été utilisée pour traiter les résultats.

IV.3 Résultats et discussion

Trois simulations indépendantes de la dynamique moléculaire de 1000 ns ont été réalisées pour décrire le processus d'inclusion de l'ASA/ASA⁻ avec β -CD au niveau moléculaire. Les simulations avec ASA sont rapportées sur la figure IV.3, avec les symboles S1, S2, S3 et celles de ASA⁻ (S'1, S'2 et S'3) sur la figure IV.4. Dans cette étude, le complexe est considéré comme fortement lié si les distances entre les deux centres de masse d'ASA/ASA et de β -CD sont inférieures à 3 Å. Les structures avec des distances comprises entre 3 et 6.5 Å sont considérées comme liées. Cependant, ASA/ASA⁻ est considéré comme «non lié» si la distance dépasse 6,5 Å. Nous avons également choisi de mesurer la distance entre les atomes H5 et H20 lors de la simulation afin de localiser les conformations d'orientation A ou B et en conséquence de déterminer le temps de séjour dans chaque orientation.

IV.3.1 Dynamique moléculaire non biaisée

IV.3.1.1 Cinétique d'inclusion

Tout au long de la simulation, le processus d'inclusion est décrit par l'analyse de la variation des distances entre les deux centres de masse d'ASA/ASA⁻ et de β -CD (Figure IV.2).

IV.3.1.1.1 Cinétique d'inclusion de l'ASA avec β -CD

Dans les trois simulations, il a été observé que la pénétration et la sortie d'ASA dans et hors de la cavité peuvent se produire. Comme on peut le voir sur la Figure IV.2, trois informations intéressantes s'émergent des trois simulations :

1. une pénétration rapide de l'ASA, qui ne peut durer que quelques ns, suivie d'un long séjour à l'intérieur de la cavité; il y reste profondément ancré jusqu'à la fin de la simulation; à l'exception de la simulation S2 où environ 400 ps ASA quitte brièvement la cavité et rentre rapidement à l'intérieur ;
2. il y a certaines régions présentent également des fluctuations, ce qui indique que l'ASA se déplace librement dans ces régions à l'intérieur de la cavité et sort parfois de la cavité ;
3. des changements d'orientation de l'ASA à l'intérieur de la cavité β -CD se produisent pendant les simulations, de A à B ou inversement, ces changements d'orientation sont effectués via quelques formes non liées.

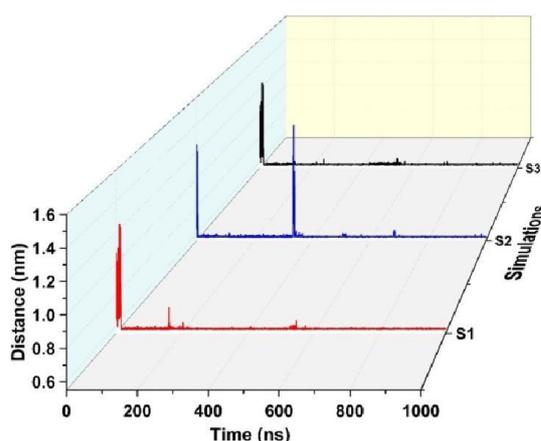


Figure IV.2. Illustration graphique de la variation de la distance entre les deux centres de masse d'ASA et de β -CD au cours des trois simulations.

À partir de ces simulations, quatre points clés sont mis en évidence:

1. le processus de complexation est principalement irréversible (c'est-à-dire, une fois que l'ASA pénètre dans la cavité, il n'est plus disponible dans le milieu);
2. l'ASA peut pénétrer par les deux entrées avec le cycle phénylique en premier;
3. le complexe d'inclusion est favorable en milieu aqueux car l'ASA a passé beaucoup plus de temps à l'intérieur de la cavité, 98% (S1), 98% (S2) et 99% (S3) de la période de simulation que à l'extérieur;
4. l'orientation A est plus favorable que l'orientation B, car le temps de séjour de l'orientation A est supérieure à celui de l'orientation B: l'orientation A dure 81% (S1),

70% (S2) et 84% (S3) de la période de simulation alors que B dure 17% (S1), 28% (S2) et 15% (S3) de la période de simulation.

D'un point de vue structural, la caractéristique de conformation des structures dans l'orientation A, ASA montre une inclusion profondément ancrée dans la cavité, alors que dans l'orientation B, seul le cycle phényle est inclus et les groupes fonctionnels restent dans le côté secondaire en établissant des liaisons hydrogène avec β -CD.

IV.3.1.1.2 Cinétique d'inclusion de l'ASA⁻ avec β -CD

Les simulations sont désignées par S'1, S'2, S'3 et sont illustrées dans la figure IV.3. Au cours des trois simulations, il a été observé que le groupe phényle pénètre en premier par le côté le plus large ou étroit. La pénétration de l'ASA⁻ est incomplète : seul le groupe phényle pénètre dans la cavité β -CD, alors que les groupes acétyle et carboxylate restent à l'extérieur. Comme on peut le voir sur la Figure IV.3, la variation de la distance entre le centre de masse d'ASA⁻ et de β -CD est très similaire d'une simulation à l'autre : S'1 ressemble à S'2 et S'3.

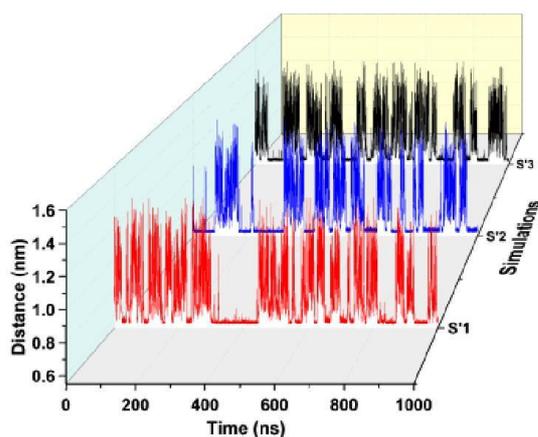


Figure IV.3. Illustration graphique de la variation de la distance entre les deux centres de masse d'ASA⁻ et de β -CD au cours des trois simulations.

Dans chaque simulation, il a été observé plusieurs entrées et sorties de ASA⁻ la cavité de β -CD. À chaque fois, la molécule invitée ne reste qu'un petit moment à l'intérieur de la cavité, à l'exception des périodes [300–450] pour S'1, [200–310] pour S'2 et [700–790] ns pour S'3 où il passe plus de 90 ns à l'intérieur de la cavité.

Globalement, ces trois simulations sont moins favorables pour le processus d'inclusion parce que la molécule invitée a passé plus temps en dehors de la cavité β -CD, et se déplace librement dans le milieu aqueux. Pour les simulations S'1, S'2 et S'3, cela se produit 37, 48 et 33% de la période de simulation, respectivement. En outre, même dans la cavité la molécule invitée est constamment en mouvement perpétuel et adopte un assez grand nombre de conformations, indiquant son instabilité à l'intérieur.

À partir de ces simulations, trois points clés sont mis en évidence :

1. le processus de complexation est réversible (c'est-à-dire la molécule invitée peut entrer et sortir de la cavité plusieurs fois);
2. l'ASA⁻ pénètre dans la cavité par les deux côtés, soit le plus large ou étroit;
3. le complexe d'inclusion est moins favorable en milieu aqueux car ASA⁻ passe plus de temps en dehors de la cavité.

Afin de quantifier ces observations, nous avons déterminé K_{on} , K_{off} , K et ΔG° pour le complexe ASA: β -CD et ASA⁻: β -CD en utilisant les équations (IV.2, 3, 4, et 5) respectivement.

Les valeurs de K_{on} et K_{off} pour les deux complexes formés sont présentées dans le tableau IV.1, montrent que le complexe neutre (ASA: β -CD) est formé cinq fois plus que le complexe déprotoné (l'ASA⁻: β -CD), alors que l'ASA⁻: β -CD est dissocié environ 23 fois plus que l'ASA: β -CD, ce qui signifie que l'ASA forme un complexe plus favorable avec β -CD que l'ASA⁻. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'anion carboxylate de l'ASA⁻ réduit la stabilité du complexe déprotoné et il est facilement attiré par les molécules d'eau. Ceci est en accord avec le point de vue de Fukahori et al [5] qui stipulent que la plus petite valeur de K_{off} mène au complexe d'inclusion plus stable, puisque la valeur de K_{on} n'était pas aussi sensible à une structure de molécules hôtes et invités.

Tableau IV.1. Constante d'équilibre d'association (k_{on}), constante d'équilibre de dissociation (k_{off}), constante d'équilibre totale (K) et l'enthalpie libre d'association (ΔG°) des complexes ASA: β -CD et ASA⁻: β -CD.

		k_{on} ($10^9 \cdot s^{-1} \cdot M^{-1}$)	k_{off} ($10^6 \cdot s^{-1}$)	K (M^{-1})	ΔG° (kcal/mol)
ASA:β-CD	Calculé	6.25	1.99	3140.7	-4.77
		0.72	1.31	549	-3.74 ^[5]
	Expérimentale	-	-	149	-2.78 ^[6]
		-	-	210	-3.15 ^[7]
ASA⁻:β-CD	Calculé	1.54	45.58	33.8	-2.09
	Expérimentale	0.78	15.20	51	-2.33 ^[5]

Les valeurs calculées des enthalpies libres de l'ASA: β -CD et de l'ASA⁻: β -CD rapportées dans le tableau IV.1 confirment que le complexe ASA: β -CD est plus favorable que l'ASA⁻: β -CD d'une différence d'énergie de 2.68 kcal/mol.

De plus, comme la valeur de l'enthalpie libre de l'ASA⁻:β-CD est négative et est égale à -2.09 kcal/mol, cela indique que le processus de son entrée dans la cavité est favorable malgré qu'il possède un groupe fortement hydrophile. Confirmant alors que l'hydrophobie du noyau phényle dans l'ASA⁻ est élevée, qu'une fois près de l'entrée de la cavité β-CD, elle pénètre à l'intérieur.

Généralement, toutes les valeurs obtenues de ΔG° concordent raisonnablement avec les données expérimentales compte tenu de la différence entre les résultats expérimentaux pour un paramètre donné en raison de leur dépendance à la méthode utilisée (spectroscopique, analytique, ultrasons) et aux conditions opératoires (pH, milieu) [5–7].

IV.3.1.2 Liaisons hydrogène

Par ailleurs, nous avons concentré notre attention sur la formation des liaisons hydrogène pendant le processus de l'inclusion afin de fournir une image dynamique de l'interaction entre les molécules hôtes et invitées.

Cela peut être réalisé en utilisant une simulation de dynamique moléculaire qui peut détecter les liaisons hydrogène qui se produisent pendant le processus de complexation. Depuis les simulations du même complexe ont donné des résultats similaires ; et dans un souci de simplicité, nous n'avons présenté que les résultats de l'analyse des liaisons hydrogène des simulations S3 et S'3.

Une liaison hydrogène est considérée comme formée au cours de la simulation lorsque la distance donneur-accepteur est inférieure à 3.0 Å et un angle de coupure égal à 20°. Toutes les liaisons hydrogène entre les molécules de β-CD et ASA/ASA⁻ sont analysées ainsi que celles entre l'ASA/ASA⁻ et les molécules d'eau. Sur la base de ces critères, nous avons trouvé 39 accepteurs et 22 donneurs pour le complexe ASA:β-CD, et 39 accepteurs et 21 donneurs pour le complexe ASA⁻:β-CD.

IV.3.1.2.1 Liaisons hydrogène dans l'ASA:β-CD

Le nombre de liaisons H dans le complexe ASA:β-CD au cours des dernières 800ns de la simulation qui se produisent entre ASA et β-CD ainsi qu'entre ASA et de l'eau est présenté dans la Figure IV.4.

Comme on peut le voir sur la Figure IV.4.a, deux liaisons H ont été détectées au cours de la période de simulation, période au cours de laquelle ASA est totalement à l'intérieur de la cavité β-CD.

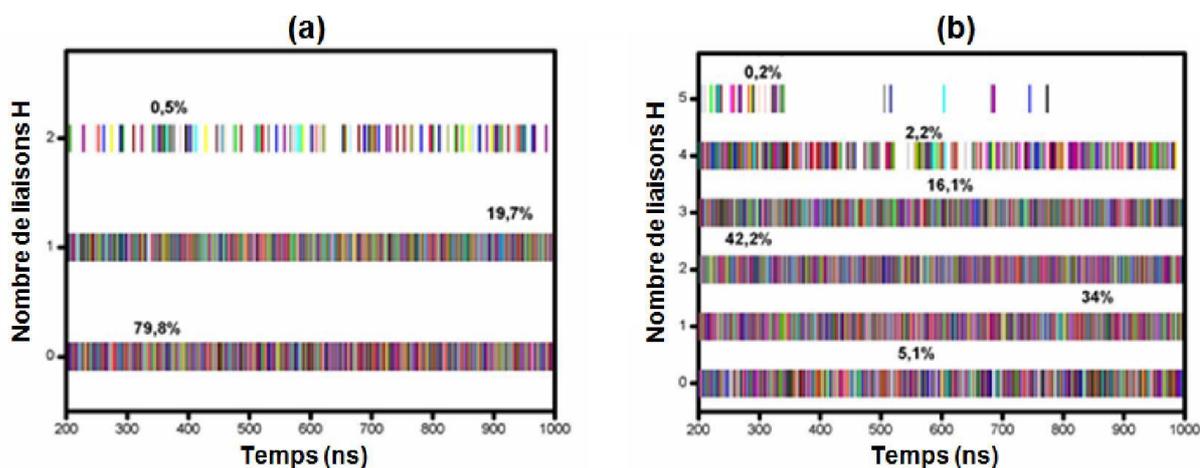


Figure IV.4. Nombre de liaisons hydrogène (a) entre ASA et β-CD et (b) entre ASA et de l'eau.

Une liaison hydrogène est observée de manière intermittente pendant 19.7% de la période de simulation et la seconde est rarement détectée avec un pourcentage insignifiant de 0.5% de la période de simulation. Cela signifie que pendant environ 79.8% de la période de simulation, le complexe d'inclusion est formé sans établissement de liaisons H entre ASA et β-CD. En conséquence, les liaisons H entre ASA et β-CD sont fréquemment formées et brisées tout au long de la simulation, probablement en raison de la liberté de mouvement de l'aspirine dans la cavité.

L'ASA peut également établir des liaisons H avec des molécules d'eau. La figure IV.4.b représente le nombre de liaisons H entre l'ASA et les molécules d'eau au cours des dernières 800ns de la période de simulation. Ainsi, nous avons observé la plupart du temps au moins une liaison hydrogène entre l'ASA et les molécules d'eau. Sinon, pendant seulement 5.1% de la période de simulation, les molécules d'eau et d'ASA ne sont pas liées par des liaisons H. Par conséquent, ces interactions entre l'eau et l'ASA sont importantes pour la stabilité du complexe d'inclusion en plus de son caractère hydrophobe. De manière explicite, une liaison H est détectée pendant 34% de la période de simulation, deux liaisons H pendant 42.2%, trois liaisons H pendant 16.1% et rarement avec quatre et cinq liaisons H.

IV.3.1.2.2 Liaisons hydrogène dans l'ASA⁻;β-CD

Le nombre de liaisons H entre β-CD et ASA⁻ ainsi qu'entre les molécules d'eau et ASA⁻ au cours des dernières 800ns de la simulation est présenté dans la Figure IV.5. Comme prévu, aucune liaison H n'a été observée entre ASA⁻ et β-CD pendant 98.5% de la période de simulation. Une seule liaison H intermittente est détectée pendant 1.5% de la période de simulation (Figure IV.5.a). Ceci peut être interprété de manière évidente par le fait que l'ASA⁻ a passé beaucoup plus de temps en milieu aqueux qu'à l'intérieur de la cavité β-CD.

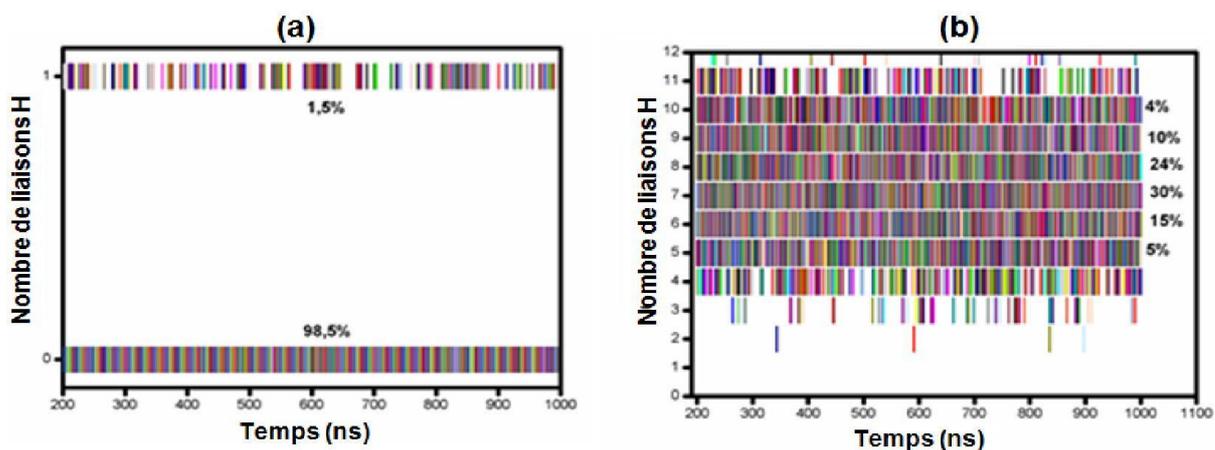


Figure IV.5. Nombre de liaisons hydrogène (a) entre ASA⁻ et β-CD et (b) entre ASA⁻ et de l'eau (à droite)

La Figure IV.5.b montre le nombre de liaisons H entre ASA⁻ et l'eau pendant la période de simulation. Elle est montrée que le nombre de liaisons H varie beaucoup pendant la simulation, allant de 2 à 12 ; certaines périodes ont des pourcentages modérés. Ainsi, 7 liaisons H ont été observées pendant 30%, 6 liaisons H pendant 24% et 8 liaisons H ont été détectées pendant 15% de la période de simulation. Pour les autres, les pourcentages sont inférieurs ou égaux à 10% de la période de simulation.

Ceci confirme clairement l'affinité hydrophile de l'ASA⁻ pour molécules d'eau et explique pourquoi le processus d'inclusion dans la cavité β-CD est moins favorable.

IV.3.2 Dynamique moléculaire biaisée

IV.3.2.1 Thermodynamique d'inclusion

Le profil de l'enthalpie libre le long de la distance (ξ) hôte-invité a été estimé à l'aide d'un échantillonnage parapluie associé à l'analyse WHAM. Les potentiels de force moyenne (PFM) calculés des deux complexes étudiés sont représentés respectivement aux Figures IV.6 et IV.8.

IV.3.2.1.1 Thermodynamique d'inclusion de l'ASA avec β-CD

La Figure IV.6 montre clairement que l'inclusion d'ASA à l'intérieur de la cavité β-CD est énergétiquement favorable pour les deux orientations car l'enthalpie libre décroît pour atteindre les deux minima près du centre de la cavité.

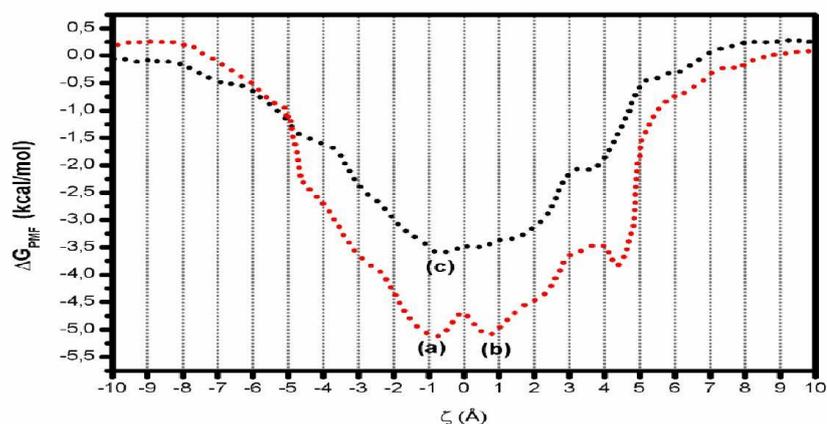


Figure IV.6. Profils d'enthalpie libre issus des calculs de PFM pour le complexe l'ASA:β-CD, orientation A (rouge), orientation B (noir).

L'aspect général de profil PFM d'orientation A indique deux minima locaux séparés par une barrière minime ; alors que pour l'orientation B, un seul minimum moins profond dans la courbe de PFM. Ainsi, l'enthalpie libre de l'orientation A diminue à mesure que l'ASA s'approche de β-CD, menant au premier minimum environ - 1 Å (- 0.6 Å pour l'orientation B) avec une enthalpie libre de - 5.1 kcal/mol (- 3.5 kcal/mol orientation B). La structure du premier minimum pour l'orientation A est représentée dans la Figure IV.7.a.

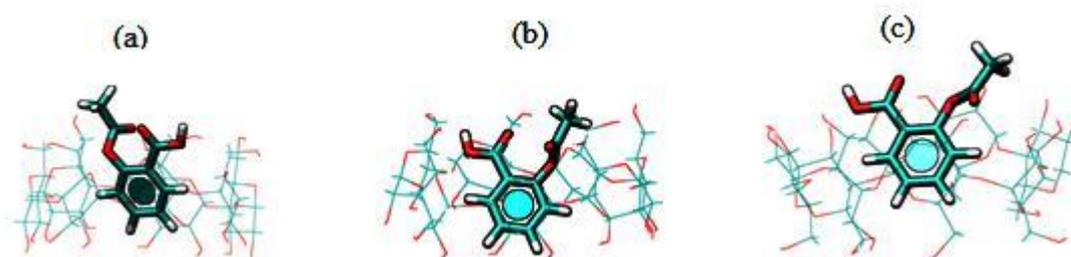


Figure IV.7. Structures instantanées du complexe d'ASA:β-CD d'orientation A; (a) 1^{er} minimum, (b) 2^{ème} minimum et (c) minimum d'orientation B.

Cette figure montre clairement que le noyau phényle est profondément ancré dans la cavité sur le côté le plus large, alors que les groupes acétyle et carboxylique sont situés sur le côté étroit et que seul le groupe méthyle est situé à l'extérieur de la cavité. La structure du minimum d'orientation B représentée sur la Figure IV.7.c montre que le groupe phényle est inséré à l'intérieur de la cavité et que toutes les autres parties de l'ASA sont situées à l'extérieur de la cavité de β-CD. Comme l'ASA pénètre plus profondément dans la cavité β-CD, une petite barrière énergétique est située entre les minima (a) et (b) à 0 Å avec une hauteur d'énergie de 0.5 kcal/mol. Pour l'orientation B, aucune barrière n'est détectée.

Comme l'ASA pénètre plus profondément dans la cavité β -CD, un second minimum pour l'orientation A est situé autour de 0.7 Å avec une enthalpie libre de -5.13 kcal/mol. La structure de la seconde minimum est montrée dans la Figure IV.7.b. Le groupe phényle est enterré dans la cavité β -CD alors que toutes les autres parties de l'ASA sont situées dans le côté le plus large. Il est intéressant de noter que la conformation de l'ASA à l'intérieur de la cavité est modifiée par rapport à sa conformation dans la première position minimale, de sorte que les deux groupes fonctionnels seront positionnés du côté opposé. En termes d'énergie, lorsque l'ASA quitte la cavité β -CD, l'énergie augmente progressivement jusqu'à atteindre un plateau lorsqu'il n'y a pas d'interaction entre l'ASA et la β -CD.

La différence d'énergie entre les deux orientations s'est avérée égale à 2.0 kcal/mol, ce qui suggère que l'orientation A est plus favorisée du point de vue thermodynamique que celle de B. D'un point de vue structurel, la différence entre eux est que, dans l'orientation A, l'inclusion est complète, tandis que dans l'orientation B, elle est partielle. En outre, les groupes ester et carboxylique sont plus proches du bord de β -CD dans l'orientation A que B. Cette orientation conduit à des interactions stabilisantes avec β -CD. Nous notons également que le groupement phényle situé sur le côté le plus large est idéalement placé pour éviter les contacts étroits avec β -CD.

IV.3.2.1.2 Thermodynamique d'inclusion de l'ASA⁻ avec β -CD

Les profils de PFM pour le complexe déprotoné ASA⁻: β -CD en fonction de l'orientation A et B sont tracés sur la Figure IV.8. Ils apparaissent que les deux orientations offrent presque la même forme du profil PFM ainsi que la même position des maxima. La seule différence significative observée est la profondeur de ΔG_{PMF} , dont l'orientation A est d'environ 1 kcal/mol plus profonde que celle de B. La Figure IV.8 montre clairement que l'inclusion est favorable jusqu'à des points de 2 ou -2 Å qui deviennent défavorables.

L'enthalpie libre diminue à mesure que l'ASA⁻ s'approche de β -CD, conduisant au premier minimum à -2.9 Å (-3 Å pour l'orientation B) avec une stabilisation d'enthalpie libre de -4.7 kcal/mol pour l'orientation A (-3.7 kcal/mol pour l'orientation B). La structure de ce point d'orientation A stationnaire est présentée dans la Figure IV.9.d. Ceci a révélé que l'inclusion est partielle et ne concerne que le groupe phényle situé à l'intérieur de la cavité et le reste de la molécule à l'extérieur. Comme l'ASA⁻ pénètre plus profondément dans la cavité β -CD, une barrière d'énergie apparaît d'environ 4.8 kcal/mol pour l'orientation A (3.9 kcal/mol pour l'orientation B).

Un maximum est situé à 0 Å pour les deux orientations, révélant un état thermodynamiquement défavorable dans la région du centre de β -CD. La structure de ce point

stationnaire est illustrée dans la figure IV.9.e. ASA^- est profondément pénétré dans la cavité, ne laissant que le groupe méthyle à l'extérieur. En effet, l'anion carboxylate à l'intérieur de la cavité induit des interactions électrostatiques défavorables entre la charge négative d' ASA^- et le champ électrique créé par les atomes d'oxygène glycosidiques de la β -CD.

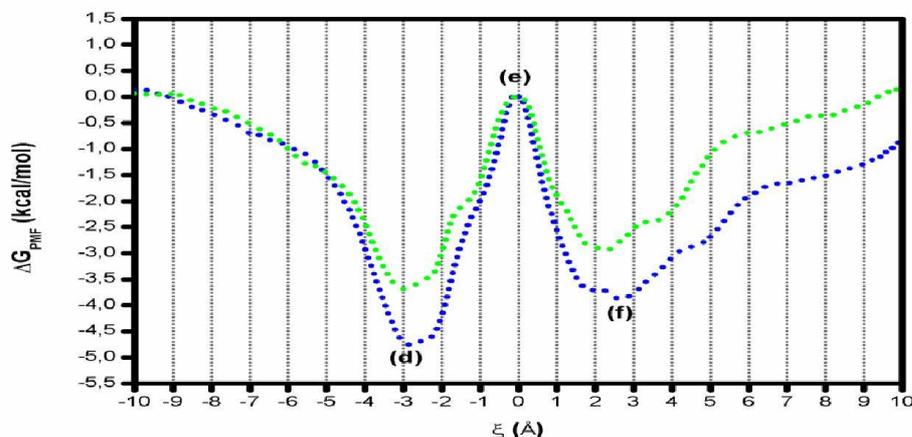


Figure IV.8. Profils d'enthalpie libre issus des calculs de PFM pour le complexe ASA^- : β -CD, orientation A (en bleu), orientation B (en vert)

Le deuxième minimum se situe autour de 2.6 Å pour l'orientation A (2 Å pour l'orientation B) avec un abaissement d'enthalpie libre d'environ -3.7 kcal/mol pour l'orientation A (-2.9 kcal/mol pour l'orientation B). La structure de ce point stationnaire est illustrée dans la Figure IV.9.f. D'un point de vue structural, nous remarquons la rotation de la molécule hôte par rapport à son orientation au début de la simulation sans biais. Cette rotation permet au groupement phényle d'être à l'intérieur de la cavité plutôt qu'à l'extérieur, favorisant ainsi la stabilisation des interactions hydrophobes au sein de la cavité. Ensuite, lorsque l' ASA^- quitte la cavité β -CD, l'enthalpie libre augmente progressivement jusqu'à atteindre un plateau lorsque les deux espèces chimiques n'interagissent plus.

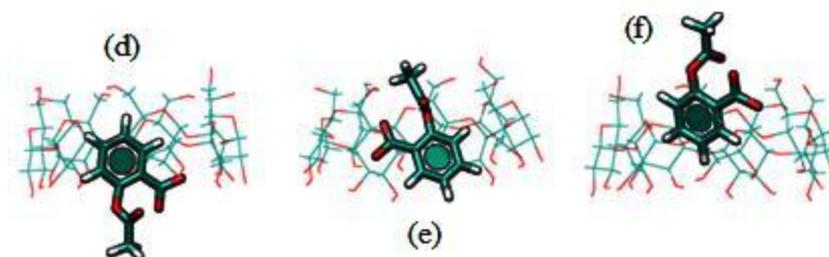


Figure IV.9. Conformations spécifiques de complexe ASA^- : β -CD de l'orientation A

Dans cette section, l'étude montre que la présence du maximum dans les calculs de PFM dans la région centrale empêche l'inclusion, alors que la présence de deux minima à 2.6 et -2.9 Å est synonyme d'un processus d'inclusion favorable. Comme l'inclusion n'est autorisée

que dans la région avec une énergie favorable, elle ne peut donc être que partielle et incomplète. Ces résultats sont en accord avec ceux observés dans notre simulation sans biais comme indiqué dans la première section et avec les résultats expérimentaux obtenus par plusieurs auteurs qui ont trouvé que l'inclusion est totale avec l'ASA et partielle avec l'ASA⁻ [8, 9].

IV.3.2.2 Constantes d'association et enthalpies libres d'association

La constante d'association peut être obtenue en intégrant la PFM selon l'équation (IV.6) le long de la distance intermoléculaire (ξ), jusqu'à la limite d'association de ASA/ASA⁻ et de β -CD [10].

$$K = \pi N_A \int r_{ave}^2 e^{\frac{-\Delta G(\xi)}{RT}} d\xi \quad (IV.6)$$

Où N_A est le nombre d'Avogadro et R est la constante des gaz parfaits. r_{ave} est le rayon moyen de la section dans chaque fenêtre d'échantillonnage, qui varie évidemment avec ξ . La limite d'intégration est l'intervalle au cours duquel l'association hôte-invité est observée.

L'intégration spatiale pour $\xi < 0$ correspond à l'atome de référence d'ASA/ASA⁻ situé dans le côté large de β -CD, alors que pour $\xi > 0$, cet atome est situé dans le côté étroit de β -CD.

A partir de l'expression de K (équation IV.6), l'enthalpie libre d'association (ΔG°) peut être calculée par l'équation (IV. 5).

Les constantes d'association et les enthalpies libres d'association des complexes ASA: β -CD et ASA⁻: β -CD calculées pour les orientations A et B sont rapportées dans le tableau IV.2.

Tableau IV.2. Constante d'association et enthalpie libre d'association calculées des complexes ASA: β -CD et ASA⁻: β -CD en orientation A et B.

	Orientation	K (M ⁻¹)	ΔG° (kcal/mol)	$\Delta\Delta G^\circ$ (kcal/mol)
ASA: β -CD	A	56.88	-2.39	1.43
	B	5.10	-0.96	
ASA ⁻ : β -CD	A	11.95	-1.47	0.8
	B	3.10	-0.67	

Le tableau IV.2 montre que l'enthalpie libre d'association de complexe ASA: β -CD est respectivement égale à -2.39 et -0.96 kcal/mol pour l'orientation A et B; et est égale à -1.47 et -0.67 kcal/mol dans orientations A et B pour le complexe ASA⁻: β -CD. Cela signifie que l'orientation A est plus favorable que B pour les deux complexes avec des différences d'énergie de 1.43 kcal/mol pour le complexe neutre et de 0.8 kcal/mol pour le complexe

déprotoné. Ces résultats vont dans le même sens que ceux obtenus dans les simulations non biaisées dont l'orientation A semble être plus importante que l'orientation B.

Enfin, nous avons noté que les enthalpies libres d'association des deux complexes obtenues à partir des calculs de PFM sont supérieures à celles obtenues par de simulations non biaisées, mais restent globalement dans le même sens que celles obtenues expérimentalement.

Toutes les valeurs obtenues de ΔG° concordent raisonnablement avec les données expérimentales compte tenu de la différence entre les résultats expérimentaux en raison de leur dépendance à la méthode utilisée (spectroscopie, calorimétrie et ultrasons) et aux conditions opératoires (pH, milieu). Ainsi, les résultats de la simulation sans biais basée sur une approche cinétique sont plus proches de ceux obtenus avec la méthode ultrasons qui repose également sur la même approche ; tandis que les résultats de la simulation biaisée basée sur une approche thermodynamique sont plus proches de ceux obtenus avec la méthode calorimétrique qui repose également sur une approche thermodynamique.

IV.4 Conclusion

La dynamique moléculaire a été utilisée pour étudier le processus de complexation de l'ASA et de l'ASA⁻ avec la β -CD. Les résultats obtenus par cette méthode ont montré que le complexe neutre est plus favorable que celui déprotoné. Dans le complexe neutre, la pénétration se fait par les deux côtés et l'orientation la plus favorable est celle dans laquelle le groupe phényle se localise à proximité de côté plus large du β -CD (orientation A). De plus, le processus de complexation peut être considéré comme irréversible. Cependant, dans le complexe déprotoné, la pénétration se fait à la fois par le côté large et le côté étroit, et le processus de complexation peut être considéré comme réversible.

Les structures de minima locales obtenues par les calculs de PFM montrent une inclusion profonde dans l'orientation A du complexe ASA: β -CD et partielle dans l'orientation B. Cependant, pour le complexe ASA⁻: β -CD, la localisation du groupe carboxylate d'ASA⁻ dans la région centrale de β -CD provoque des interactions défavorables significatives mises en évidence par un maximum d'énergie dans la courbe PFM dans cette région, indiquant que l'inclusion complète est défavorable. En outre, les deux minima sur la courbe PFM indiquent que la pénétration est favorable par les deux côtés et que l'inclusion est partielle.

La formation de liaisons hydrogène entre la β -CD et l'ASA/ASA⁻ a été détectée pendant 19.7% et 1.5% de la période de simulation, respectivement. Bien que l'ASA est inclus dans la cavité de β -CD, elle reste en contact avec les molécules d'eau tout au long des 79.8% de la période de simulation en établissant plusieurs liaisons H.

Enfin, sur la base de cette analyse dynamique de la complexation, on peut argumenter que les principales forces motrices du processus d'inclusion sont des interactions hydrophobes/hydrophiles et sont assistés par des liaisons hydrogène stabilisantes.

Références du Chapitre IV :

1. Schmid N, Eichenberger AP, Choutko A, et al (2011) Definition and testing of the GROMOS force-field versions 54A7 and 54B7. *Eur Biophys J* 40:843–856 . doi: 10.1007/s00249-011-0700-9
2. Abraham MJ, Murtola T, Schulz R, et al (2015) Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *Software* 1–2:19–25 . doi: 10.1016/j.softx.2015.06.001
3. Van Der Spoel D, Lindahl E, Hess B, et al (2005) GROMACS: Fast, flexible, and free. *J Comput Chem* 26:1701–1718 . doi: 10.1002/jcc.20291
4. Kumar S, Rosenberg JM, Bouzida D, et al (1992) The weighted histogram analysis method for free energy calculations on biomolecules. I. The method. *J Comput Chem* 13:1011–1021 . doi: 10.1002/jcc.540130812
5. Fukahori T, Kondo M, Nishikawa S (2006) Dynamic study of interaction between beta-cyclodextrin and aspirin by the ultrasonic relaxation method. *J Phys Chem B* 110:4487–4491 . doi: 10.1021/jp058205n
6. Dahab AA, El-Hag D (2012) Rapid analysis of NSAIDs binding to β -cyclodextrin using the simultaneous measurement of absorption and circular dichroism with a novel multi-cell low-volume device. *Anal Bioanal Chem* 404:1839–1850 . doi: 10.1007/s00216-012-6286-y
7. Castronuovo G, Niccoli M (2013) Thermodynamics of inclusion complexes of natural and modified cyclodextrins with acetylsalicylic acid and ibuprofen in aqueous solution at 298 K. *Thermochim Acta* 557:44–49 . doi: 10.1016/j.tca.2013.01.037
8. Kitchin SJ, Halstead TK (1999) Solid-state H-2 NMR studies of methyl group dynamics in aspirin and aspirin center dot beta-cyclodextrin. *Appl Magn Reson* 17:283–300
9. Choi HS (1991) Structure study of inclusion complex of β -Cyclodextrin and aspirin. *J Pharm Investig* 21:223–230
10. Zhang H, Tan T, Hetényi C, Van Der Spoel D (2013) Quantification of solvent contribution to the stability of noncovalent complexes. *J Chem Theory Comput* 9:4542–4551 . doi: 10.1021/ct400404q

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Le travail présenté dans cette thèse a principalement été consacré d'une part à l'étude de processus de complexation de l'aspirine neutre (ASA) et sa forme déprotonée (ASA^-) avec β -CD à une stœchiométrie 1:1. D'autre part, nous nous sommes intéressés à déterminer le type et la nature des interactions intermoléculaires accompagnantes. Ces interactions ont été étudiées par deux approches computationnelles : la mécanique quantique et la dynamique moléculaire.

Dans la première partie, nous avons utilisé la mécanique quantique pour déterminer les propriétés structurales, topologiques et énergétiques des complexes d'inclusion ASA: β -CD et ASA^- : β -CD.

- **Etude structurale** : les structures les plus stables des complexes obtenus par recherche conformationnelle au niveau PM3 sont optimisées à un niveau de calcul plus haut (B3LYP-D3/cc-pvdz). Les résultats ont montré que :

- (1). Le processus de complexation est thermodynamiquement favorable pour les deux complexes.
- (2). Les structures de minima globales présentent une inclusion profonde du noyau aromatique de l'aspirine neutre dans la cavité de la β -CD et partielle dans le complexe déprotoné (ASA^- : β -CD).
- (3). Trois liaisons hydrogène O-H \cdots O dans chaque complexe sont identifiées.

- **Etude topologique** : l'analyse qualitative et quantitative des interactions intermoléculaires impliquées dans les complexes d'inclusion ont été réalisées par l'exploration des huit critères de Koch et Popelier. Nos résultats montrent que :

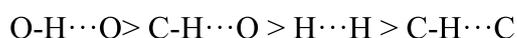
- (1). Cinq types d'interactions intermoléculaires peuvent stabiliser les deux complexes d'inclusion: O-H \cdots O, C-H \cdots O, C-H \cdots H-O, C-H \cdots H-C et C-H \cdots C.
- (2). Les propriétés de la plupart de ces interactions sont généralement conformes aux critères de Koch et Popelier.
- (3). Quelques interactions faibles dans les deux complexes présentent une tendance d'interactions de van der Waals.

- **Etude énergétique** : deux estimateurs d'énergie des interactions, le premier est l'énergie d'interaction (E_{int}) calculée par l'équation d'Espinosa, et le second est l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ calculée par l'approche (NBO). Les résultats de cette analyse révèlent que :

- (1). La force des interactions dépend de la nature des atomes donateurs d'hydrogène (D), accepteurs d'hydrogène (A) et de la distance intermoléculaire $d_{H\cdots A}$.

(2). La corrélation entre les paramètres structuraux et énergétiques (E_{int} , $E^{(2)}$) est excellente.

(3). Les interactions intermoléculaires sont classées selon l'ordre décroissant d'énergie comme suite:



Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons étudié le processus de complexation de l'ASA et de l'ASA⁻ avec β -CD par la dynamique moléculaire. A cette fin deux méthodes sont utilisées.

- Dynamique moléculaire non biaisée (classique) : trois simulations indépendantes de 1000 ns ont été réalisées pour décrire la cinétique d'inclusion de l'ASA/ASA⁻ avec β -CD. Les résultats obtenus par cette méthode ont montré que :

(1). Le processus de complexation de l'aspirine neutre est irréversible, contrairement à celui dans le complexe déprotoné qui est réversible. En conséquence, le complexe neutre est plus favorable que la forme déprotoné.

(2). ASA/ASA⁻ peut pénétrer dans la cavité de la β -CD par les deux entrées avec le cycle phénylique en premier, et l'orientation A est plus favorable que l'orientation B pour les deux complexes.

(3). Le complexe neutre est plus favorable en milieu aqueux que le complexe déprotoné en raison du temps de séjour à l'intérieur de la cavité.

(4). Les valeurs calculées de K_{on} et K_{off} , montrent que le complexe neutre (ASA: β -CD) est formé cinq fois plus que le complexe déprotoné (l'ASA⁻: β -CD), alors que l'ASA⁻: β -CD est dissocié environ 23 fois plus que l'ASA: β -CD.

(5). La formation de liaisons hydrogène entre β -CD et ASA/ASA⁻ a été détectée pendant 19,7% et 1,5% de la période de simulation, respectivement.

- Dynamique moléculaire biaisée : vise à décrire la stabilité des complexes d'inclusion en calculant le changement d'enthalpie libre le long de la distance (ξ) hôte-invité à l'aide d'un échantillonnage parapluie associé à l'analyse WHAM. Dans cette technique, les potentiels de force moyenne (PFM) ont été calculés en fonction de la distance de coordonnées (ξ). Les résultats obtenus par cette méthode ont montré que :

(1). L'inclusion d'ASA à l'intérieur de la cavité est énergétiquement favorable pour les deux orientations spécialement pour l'orientation A et près du centre de la cavité, cependant, l'inclusion d'ASA⁻ dans la région centrale de β -CD provoque des interactions défavorables significatives.

- (2). Le calcul de l'enthalpie libre d'association a montré que l'orientation A est plus favorable que l'orientation B pour les deux complexes.
- (3). Les enthalpies libres d'association des deux complexes obtenus à partir des calculs de PFM sont supérieures à celles obtenues par de simulations non biaisées, mais restent globalement dans le même sens que celles obtenues expérimentalement.

Enfin, on peut argumenter sur la base de cette analyse dynamique de la complexation que les résultats de la simulation sans biais basée sur une approche cinétique sont plus proches de ceux obtenus avec la méthode ultrasons ; tandis que les résultats de la simulation biaisée basée sur une approche thermodynamique sont plus proches de ceux obtenus avec la méthode calorimétrique.

Annexe

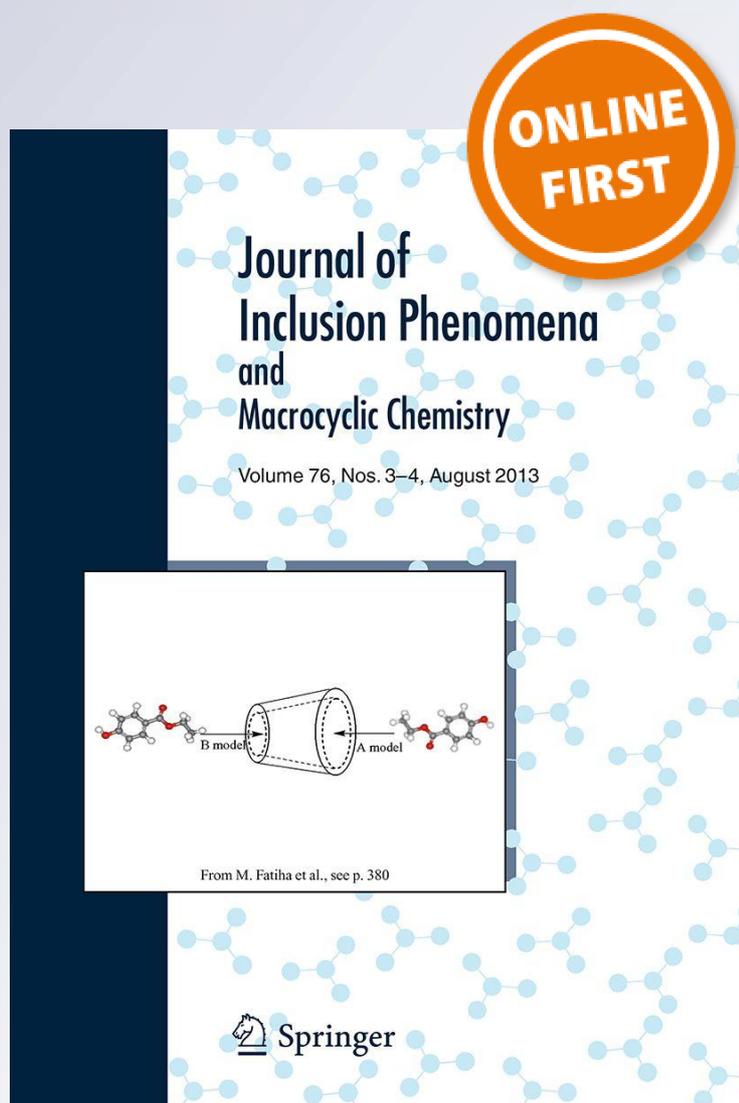
Computational insights about the dynamic behavior for the inclusion process of deprotonated and neutral aspirin in β -cyclodextrin

Belgacem Bezzina, Rayenne Djémil, Djamel eddine Khatmi, Stéphane Humbel & Yannick Carissan

**Journal of Inclusion Phenomena and
Macrocylic Chemistry**
and Macrocylic Chemistry

ISSN 1388-3127

J Incl Phenom Macrocylic Chem
DOI 10.1007/s10847-018-0822-0



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Nature B.V.. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".



Computational insights about the dynamic behavior for the inclusion process of deprotonated and neutral aspirin in β -cyclodextrin

Belgacem Bezzina^{1,2} · Rayenne Djémil¹ · Djamel eddine Khatmi^{3,4} · Stéphane Humbel³ · Yannick Carissan³Received: 20 April 2018 / Accepted: 13 July 2018
© Springer Nature B.V. 2018

Abstract

Molecular dynamics was used to study the inclusion of neutral and deprotonated aspirin into the β -cyclodextrin (β -CD) cavity. The molecular dynamic simulation allows following the time dependent behavior of the formation of the inclusion complex. For both complexes, we find a reasonable and a realistic pattern of the complexation. The calculations show a single pathway consisting of a no reversible binding process leading to the complexation of aspirin. Whereas for deprotonated aspirin it has been observed a reversible binding, in which one way leads to the binding form, and the reverse way to the unbinding form. Throughout the simulation, the penetration of aspirin (ASA) or deprotonated aspirin (ASA^-) inside the cavity occurs only with a phenyl ring entering first through the wider or narrower rim. The determination of free energy using unbiased and biased simulations of the corresponding inclusion processes gives more favorable inclusion process of aspirin than deprotonated aspirin. The inclusion of the guest molecule is found deeply embedded within $ASA:\beta$ -CD complex whereas it is partial in $ASA^-:\beta$ -CD complex. Also, the orientation A of both complexes is found more favorable of ca. 1.9 kcal/mol, and of ca. 0.8 kcal/mol, respectively for neutral and deprotonated complex. Aspirin molecule establish one H-bond between the hydrogen carboxylic atom and one oxygen atom of primary hydroxyl group of β -CD; this H-bond is detected during about 20% of the simulation period. In addition, we found that water molecules in the first solvation layer are implied with hydrogen carboxylic atom and the keto oxygen atoms within H-bonds. While, water molecules of the second solvation layer is in interact with the O1 and O2 oxygen atoms of aspirin. Accordingly, based on the obtained results we can consider that the hydrophobic/hydrophilic interactions are the most important driving forces of the complexation assisted by stabilizing H-bonds.

Keywords Aspirin · Cyclodextrin · Inclusion complexes · Molecular dynamic simulation · Umbrella sampling · Hydrogen bonding

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10847-018-0822-0>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Djamel eddine Khatmi
khatmi.djameleddine@gmail.com

Belgacem Bezzina
bezzinabelgacem@yahoo.fr

Rayenne Djémil
messdjem@gmail.com

Stéphane Humbel
stephane.humbel@univ-amu.fr

Yannick Carissan
yannick.carissan@univ-amu.fr

Introduction

An inclusion complex—a combination of two or more species—is based on a non-covalent interaction between the host and guest molecules and their stability depends on the

¹ Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures, University of 08 May 45 Guelma, Guelma, Algeria

² Research Center in Industrial Technology (CRTI), P.O.BOX 64, Chérage, 16014 Algiers, Algeria

³ Aix Marseille Univ, CNRS, Centrale Marseille, iSm2, Marseille, France

⁴ Present Address: CTOM, ISM2, Aix Marseille University, Marseille, France

size and complementary forms of host and guest molecules. Additionally, the external medium and environmental conditions can also play a role [1–4].

β -cyclodextrin (β -CD) is a cyclic oligosaccharide derived by enzymatic hydrolysis of common starch. Due to its peculiar chemical structure, constituted of an external hydrophilic surface and a hydrophobic cavity, β -CD can form inclusion complexes with a variety of organic molecules, thereby improving some of their properties, such as solubility, stability and bio-availability [5–7].

The main forces involved in the complexation process are electrostatics, van der Waals, hydrophobic interactions, hydrogen bonding and charge transfer interactions [8–10]. The complexation process in solution comprises several steps, which we briefly summarize here: at first, as the guest molecule approaches the β -CD cavity, it is released from the hydration layer which surrounded it, and conjointly the water molecules which are inside the cavity are released outside. Then, the guest molecule penetrates inside the β -CD cavity giving a chemical complex stabilized only by non-covalent interactions.

If the guest molecule finds a large stability inside the cavity, it will remain there for a long time, and the process can be considered as a no reversible binding. Otherwise, without large stabilizing interactions with the host molecule inside the cavity, it will be released and water molecules would return in the cavity. However, the guest molecule can return inside the cavity so the process is considered as a reversible binding which can occur repeatedly [8].

Several factors may influence the inclusion complex formation, such as the type of CD, cavity size, pH and ionization state, temperature and method of preparation [11, 12].

The molecular encapsulation process has constituted a major area of expertise and investigation within the framework of supramolecular chemistry. It became the subject of intense experimental and theoretical studies because the detailed knowledge of the dynamics of complexation constitutes the basis of its use as a drug carrier [13, 14].

Acetylsalicylic acid (ASA), also known by the trade name aspirin, is one of the most known, used and popular drugs. It belongs to a group of medication called non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs); it is often used to treat pain [15], fever [16], inflammation [17], to help prevent heart attacks [18], blood clot formation [19], and in a certain type of cancer, as colorectal or pancreatic cancer [20, 21].

The spontaneous hydrolysis of aspirin varies markedly with pH. At pH below 2.5 aspirin is in its neutral form, whereas, at higher pH it becomes increasingly deprotonated. Its rate of absorption in the stomach, which has a pH of 1.5 to 3.5, depends on its form. Thus, the majority of the biological activities, attributed to the neutral form are due to its lipophilic nature, which facilitates its absorption through the stomach wall, and its passing into the bloodstream [22, 23].

In many cases their use at higher doses can generate bad side effects, notably gastric irritation, gastrointestinal ulcers, hematemesis, tinnitus and stomach bleeding [24, 25]. These inconveniences are due, in particular, to its low solubility in water estimated to 1 g/300 ml [26], caused by its rapid decomposition in two acids, salicylic and acetic [27].

Several methods are used to overcome these inconveniences such as its use as a pro drug or microencapsulation. The microencapsulation system, also named inclusion complex, is constituted of two molecules forming a single entity in which the molecule called “guest” is trapped in the cavity of another one, called “host”; and the system is stabilized only by non-covalent interactions [28, 29].

The application of the microencapsulation technique, allows improving the apparent solubility of poorly soluble molecules, protecting the fragile ones from unfavorable conditions and enhancing their therapeutic properties, such as its use as a drug delivery system (DDS) [30–34].

Many authors have studied the complexation process of aspirin with β -CD using various techniques such as X-ray (RX) [35], spectroscopic methods [36, 37], ultrasonic relaxation [38], and isothermal calorimetric titration [23].

Computational chemistry methods can give appropriate answers because they have already had a great success in solving several problems related to the geometry, the physical chemistry, and the driving forces of the complexation [39–41].

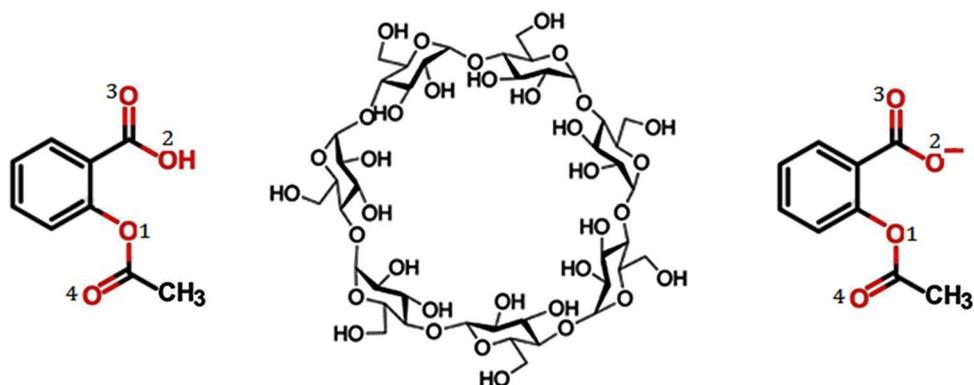
The number of published papers in the past decade on this topic has widely increased, showing the evidence of a passion, attesting the mastery and the growing knowledge on the subject [42–44]. Furthermore, while the pH is of primary importance for its biological effect, to the best of our knowledge, there are no reports in the literature on the evolution of the complexation of β -CD with ASA versus ASA^- .

For this purpose, we describe in this article, a computational study on the complexation process between ASA/ ASA^- and β -CD using molecular dynamics simulation. Then, we shall focus our attention on the dynamic of the formation of H-bonds during the simulation in order to giving a dynamic picture of the complexation process.

Methods

The initial structure of β -CD was built with the help of the graphical interface of ChemBioOffice (version 10, Cambridge software) [45], and the geometry of ASA was extracted from a PubChem Compound Database [46] (Fig. 1). Thus, partial charges and the optimized geometries at B3LYP/6-31G(d) for guests and β CD molecules are given by the automated force field topology builder (ATB) [<https://atb.uq.edu.au/>] [47].

Fig. 1 ASA, ASA⁻ and β-CD molecular structures



However, the center of mass of aspirin and β CD were generated by Gromacs program and the radius of gyration is calculated using the following equation:

$$R_g = \left(\frac{\sum |r_i|^2 x_i}{\sum m_i} \right)^2$$

where m_i is the mass of atom i and r_i the position of atom i with of the respect to the center of mass of the molecule. The center of mass (COM) of the β CD was set as the origin of the reference system (0). Two possible orientations were considered. When phenyl group is located on the wider rim is called “orientation A” and when it is located on the narrower rim is called “orientation B”.

Molecular dynamics

MD simulations

First, β-CD is fixed in the center of XYZ coordinate system. Then, ASA/ASA⁻ is placed on the X-coordinate axe at a distance equal to 10 Å from the center of β-CD (Figs. 1, 2).

The force field parameters for both molecules were generated using the automated topology builder (ATB) in the framework of GROMOS96 54A7 force field [48].

All simulations were carried out using the GROMACS package version 5.2.1 into an identical box containing 2638 water molecules represented by a simple point charge (SPC) model [49, 50]. The simulations were performed in the isobaric-isothermal ensemble (NPT) with a constant pressure of 1 bar and a temperature of 298 K controlled by the Berendsen thermostat. The electrostatic interactions were treated by the particle mesh Ewald (PME) method with a cutoff distance of 1.2 nm; and the van der Waals interactions were modeled using a cutoff of 1.4 nm. The whole system was relaxed using the steepest descent algorithm. The position of the guest molecule is obviously altered after the equilibration steps. The classical Newton's equations of motion were integrated using the

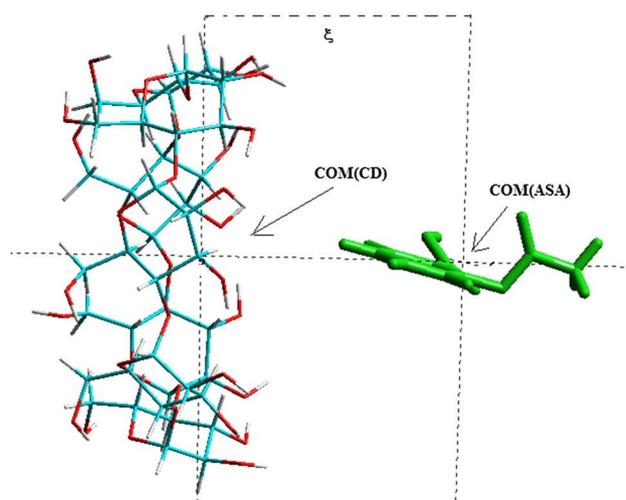


Fig. 2 The initial geometry of ASA and β-CD molecules at the beginning of both simulations

Leap-Frog algorithm and the Berendsen weak-coupling method. All simulations were carried out for 1000 ns, which is long enough for the system to reach equilibrium. The trajectory coordinates were recorded every 500 steps with a time step of 1 fs. The simulations were made using from 16 to 32 microprocessors and each one lasts 10 days at the most. The percent of time spend inside and outside the cavity is calculated by inspecting the distance between the two centroids during the simulations. All values higher than 6.5 Å are considered outside the cavity, whereas the values equal or less 6.5 Å are considered inside the cavity. For each case we calculate the average of the three independent runs.

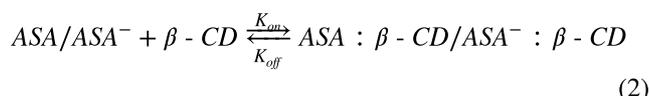
The kinetics of binding between a single molecule and its ligand is usually described by as a simple two-state model,



where state “off” indicates that the molecule is free and state “on” indicates that the molecule is bound to a ligand, and

the transition rate from “off” to “on” is proportional to the ligand concentration due to the law of mass action [51].

We can write the Eq. (1) for ASA/ASA⁻ reaction with β-CD as,



One can then obtain the apparent rate constants K_{on} and K_{off} from the residence time, on and off respectively as:

$$k_{on} = \frac{1}{\text{average unbound time} \times [\text{solute}]} \quad (3)$$

and,

$$k_{off} = \frac{1}{\text{average bound time}} \quad (4)$$

The thermodynamics and kinetic are related by the equation:

$$K = \frac{k_{on}}{k_{off}} \quad (5)$$

The binding free energy can be obtained from the constant K that:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad (6)$$

Umbrella sampling

The stability of the inclusion complexes can be assessed by computing the free energy change of the inclusion process using biased molecular dynamics of umbrella sampling (US) in addition to the weighted histogram analysis (WHAM) method implemented in the WHAM program [52]. In this technique, the potentials of mean force (PMF) were calculated as a function of the coordinate distance (ξ) which is defined as the distance between the centroids of mass of ASA/ASA⁻ and the point 0, the centroids of mass of β-CD. Each system is constrained to a narrow range of reaction coordinates using an external quadratic polarization force with a force constant of $k = 1000 \text{ kcal/mol/\AA}^2$. The values of ξ ranged from -10.0 to 10.0 \AA in 0.25 \AA intervals. Thus, 80 windows were used to cover this interval and then a simulation of 10 ns was performed for each window.

The distance data were collected every 1.0 ps, then the data from all the simulation windows were combined, and finally the weighted Histogram Analysis Method (WHAM) was used to analyze the results.

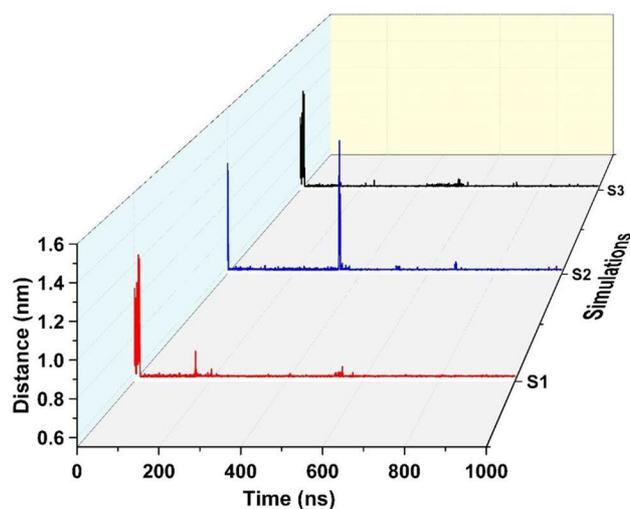


Fig. 3 The plot of the variation of the distance between the two centroids of mass of ASA and β-CD during the three simulations

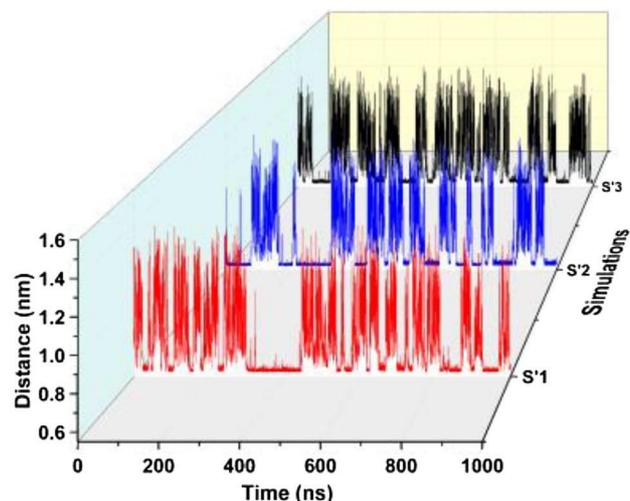


Fig. 4 The variation of the distance between the mass centers of ASA⁻ and β-CD during the three simulations

Results and discussions

Molecular dynamics simulation

Three independent molecular dynamics simulations of 1000 ns were performed to describe the inclusion process of ASA/ASA⁻ with β-CD at the molecular level. The simulations with ASA are reported in Fig. 3, with the labels S1, S2, S3 and those of ASA⁻ are in Fig. 4 (S'1, S'2, and S'3). In this study, the complex is considered closely related if the distances between the two centroids of mass of ASA/ASA⁻ and β-CD are less than 3 \AA . Structures with

distances between 3 and 6.5 Å are considered as linked, however, ASA/ASA⁻ is considered “unbound” if the distance becomes larger than 6.5 Å. Also, we chose to measure the distance between H5 and H20 atoms during the simulation in order to locate the conformations of A or B orientation and accordingly to determine the lifetime in each orientation.

The kinetics of inclusion of ASA with β-CD

Throughout the simulation, the inclusion process is described through the analysis of the variation of the distances between the two centroids of mass of ASA and β-CD (Fig. 3). In all three simulations it was observed that the penetrations and exits of ASA in and out of the cavity can occur. As it can be seen in Fig. 3, three interesting facts are emerging from the three simulations: (i) a rapid penetration of ASA, which can last only a few ns, followed by a long stay inside the cavity; it remains there deeply embedded until the end of the simulation; except of the S2 simulation where around 400 ps ASA briefly leaves the cavity and returns rapidly inside. (ii) also, there are some regions where there are more fluctuations, indicating that ASA moves in these regions freely inside the cavity, and sometimes get out of the cavity (iii) changes of the ASA orientation inside the β-CD cavity occur during the simulations, from A to B or the reverse, these changes of orientation are made via a few unbound forms.

From these simulations, four key points are highlighted: (i) mostly the complexation process is a no reversible binding (i.e., once ASA penetrates into the cavity, it is no longer available in the medium); (ii) ASA can be penetrated by the two entrances with the phenyl ring first; (iii) the inclusion complex is favorable in aqueous medium because ASA spent much more time inside the cavity, 98% (S1), 98% (S2) and 99% (S3) of the simulation period than outside; (iv) the orientation A is more favorable than the B one, because the lifetime of the orientation A is larger than that of orientation B: the orientation A lasts 81% (S1), 70% (S2) and 84% (S3) of the simulation period while B lasts 17% (S1), 28% (S2) and 15% (S3) of the simulation period. From a structural viewpoint, the conformational characteristic of the structures in orientation A ASA shows an inclusion deeply embedded inside the cavity, whereas in the orientation B only the phenyl ring is included and the functional groups stay in secondary rim establishing H-bonds with β-CD.

The kinetics of inclusion of ASA⁻ with β-CD

The simulations are labelled S'1, S'2, S'3, and they are shown on Fig. 4. Throughout all three simulations it was observed, that the phenyl group penetrates first through the wider or narrower side. The penetration of ASA⁻ is

incomplete: only the phenyl group enters the β-CD cavity, whereas the acetyl and carboxylate groups remain outside.

As can be seen from Fig. 4, the variation of the distance between the center of mass of ASA⁻ and β-CD is very similar from one simulation to another: S'1 resembles S'2 and S'3 is alike.

In each simulation, it was observed multiple entrances and exits of ASA⁻ of β-CD cavity. At each time, the guest molecule remains only a small moment inside the cavity with the exception of the periods [300–450] for S'1, [200–310] for S'2 and [700–790] ns for S'3 where it passes more than 90 ns inside the cavity.

Overall, these three simulations are less in favor of an inclusion process because the guest molecule spent more time outside β-CD cavity, and moves freely in the aqueous medium. For the S'1, S'2 and S'3 simulations, this occurs 37, 48 and 33% of the simulation period, respectively. Moreover, even when within the cavity the guest molecule is constantly in perpetual movement and adopts a fairly large number of conformations, indicating its instability inside.

From these simulations, three key points are highlighted: (i) the complexation process is reversible binding (i.e. the guest molecule can enter and exit the cavity several times) (ii) ASA⁻ penetrates inside the cavity through both the wider or the narrower rim; (iii) the inclusion complex is less favorable in aqueous medium because ASA⁻ spends more time outside the cavity.

In order to quantify these observations we determined K_{on} , K_{off} , K and ΔG° for ASA:β-CD and ASA⁻:β-CD complexes by using the Eqs. (2, 3, 4, 5, and 6) respectively.

The values of K_{on} and K_{off} of ASA and ASA⁻ displayed in Table 1 show that ASA is formed five times more than ASA⁻, whereas ASA⁻ is dissociated about 23 times more than ASA, meaning that ASA form more favorable complex with β-CD than ASA⁻. This can be explained by the

Table 1 Constant rate of association K_{on} , constant rate of dissociation K_{off} , constant of association K and association free energies, ΔG° , of ASA:β-CD and ASA⁻:β-CD complexes

	k_{on} (10 ⁹ /s.M)	K_{off} (10 ⁶ /s)	K (1/M)	ΔG° (kcal/mol)
ASA:β-CD				
Calculated	6.25	1.99	3036	-4.74
Experimental	7.21	1.31	549	-3.74 ^a
	–	–	149	-2.78 ^b
	–	–	210	-3.15 ^c
ASA ⁻ :β-CD				
Calculated	1.54	45.58	35.4	-2.09
Experimental	0.78	15.2	51	-2.33 ^a

^aFrom Ref. [38]

^bFrom Ref. [53]

^cFrom Ref. [23]

fact that the carboxylate anion in ASA^- reduces the stability of the $\text{ASA}^-:\beta\text{-CD}$ complex, and is easily attracted by water molecules. This is in agreement with a point of view of Fukahori et al. which stipulate that the smaller value of K_{off} leads to the more stable inclusion complex, since K_{on} value was not so sensitive to a structure of host and guest molecules [38].

The computed values of free energies of $\text{ASA}:\beta\text{-CD}$ and $\text{ASA}^-:\beta\text{-CD}$ complexes reported in Table 1 confirms that $\text{ASA}:\beta\text{-CD}$ complex is more favorable than $\text{ASA}^-:\beta\text{-CD}$ by an energy difference of 2.65 kcal/mol.

Also, as the value of free energy of $\text{ASA}^-:\beta\text{-CD}$ complex is negative and equal to -2.09 this indicate that the process of its entrance in cavity is favorable despite having a strongly hydrophilic group. Confirming then that the hydrophobicity of the phenyl ring in ASA^- is so high, that once it is close to the entrance of the $\beta\text{-CD}$ cavity it gets inside.

Globally, all the obtained values of ΔG° agreed reasonably with experimental data in view of the difference in the experimental results for a given parameter because of their dependence on the used method (spectroscopic, analytic, ultrasound) and the operational conditions (pH, medium) [23, 38, 53].

Biased molecular dynamic simulation

The free energy profile along the host–guest centroids –to-centroids distance (ξ) was estimated using umbrella sampling combined to WHAM analysis. The calculated potentials of mean force (PMF) of the two studied complexes are depicted respectively in Figs. 5 and 7.

Thermodynamics of inclusion of $\text{ASA}:\beta\text{-CD}$ complex

Figure 5 shows clearly that the inclusion of ASA inside the $\beta\text{-CD}$ cavity is energetically favorable for both orientations because the free energy decreases to reach minima near the center of cavity.

The general aspect of the PMF profiles of orientation A show two local minima with little barrier separating them; whereas for orientation B a single less deep minimum in the PMF curve. Thus, the free energy of orientation A decreases as ASA approaches $\beta\text{-CD}$, leading to the first minimum around -1 \AA (-0.6 \AA for orientation B) with a free energy of -5.1 kcal/mol (-3.5 kcal/mol for orientation B). The structure of the first minimum for orientation A is shown in Fig. 6a. It shows clearly that phenyl ring is deeply embedded inside the cavity on the wider rim, while the acetyl and carboxylic groups are located on the narrow rim, and only

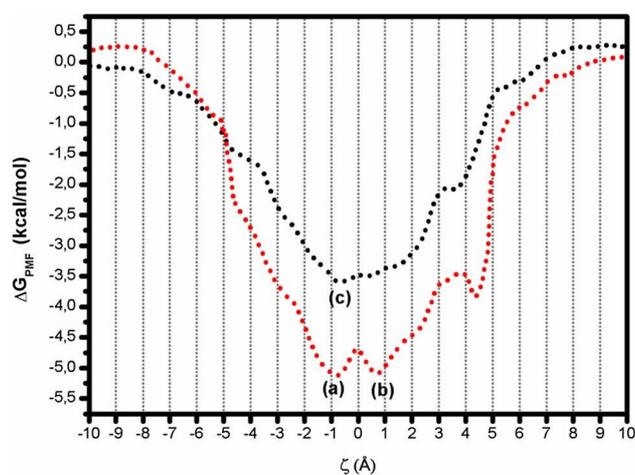


Fig. 5 The free energy profiles from PMF calculations for the $\text{ASA}:\beta\text{-CD}$ complex, orientation A (red), orientation B (black)

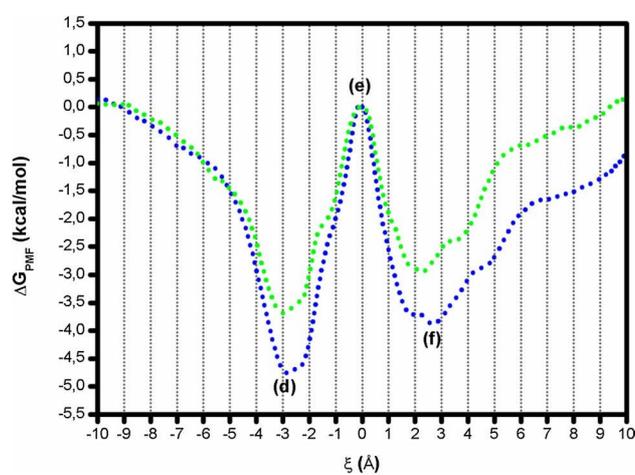
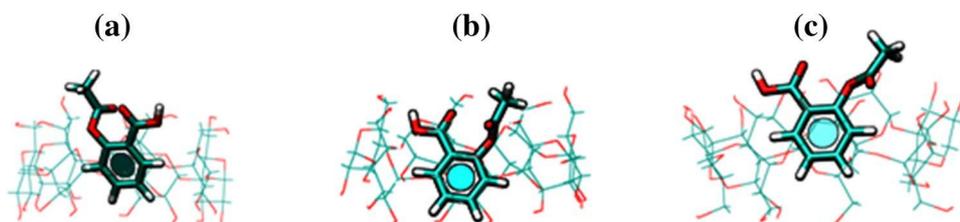


Fig. 7 The free energy profiles from PMF calculations for the $\text{ASA}^-:\beta\text{-CD}$ complex, orientation A (blue), orientation B (green)

Fig. 6 Snapshot of $\text{ASA}:\beta\text{-CD}$ complex of orientation A; **a** first minimum; **b** second minimum, **c** minimum of orientation B



the methyl group is located outside the cavity. The structure of the minimum of orientation B shown in Fig. 6c shows that the phenyl ring is inserted inside the cavity and all other parts of ASA are located outside the β -CD cavity. As ASA penetrates deeper in the β -CD cavity, a small energy barrier is located between (a) and (b) at 0 Å with an energy height of 0.5 kcal/mol. For orientation B no barrier is detected.

As ASA^- penetrates deeper in the β -CD cavity, a second minimum for orientation A is located around 0.7 Å with a free energy of -5.13 kcal/mol. The structure of the second minimum is shown in Fig. 6b. The phenyl ring is buried in the β -CD cavity while all other parts of ASA are located on wider rim. It is interesting to note that the conformation of ASA inside the cavity is altered compared to its conformation in the first minimum position so that the two functional groups will be positioned on the opposite side. In terms of energy, when ASA leaves the β -CD cavity the energy increases progressively until it reaches a plateau when there is no interaction between ASA and β -CD.

The energy difference between the two orientations was found to be equal to 2.0 kcal/mol, suggesting that orientation A is more thermodynamically favored compared to B. From a structural point of view, the structural difference between them is that in orientation A the inclusion is complete whereas in orientation B it is partial. Also, the ester and carboxylic groups are closer to the rim of β -CD in orientation A than B. This orientation leads to stabilizing interactions with β CD. One of the things we also notice that the phenyl ring on the wider rim of the cyclodextrin is ideally positioned to prevent close contacts with β -CD.

Thermodynamics of inclusion of ASA^- with β -CD

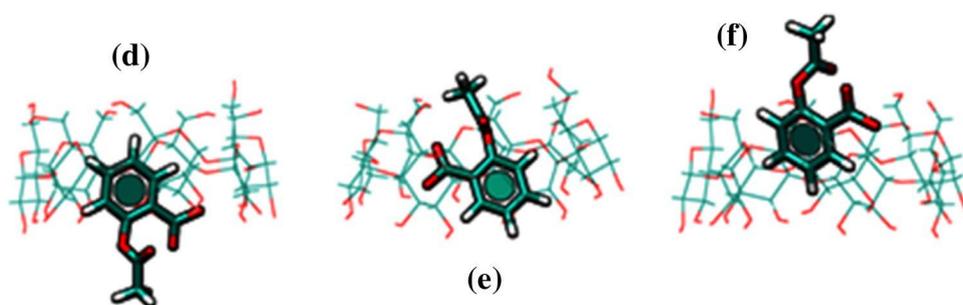
The PMF profiles for the transfer of ASA^- through β -CD according to the orientation A and B are plotted in Fig. 7. It appears that both orientations provide almost the same shape of PMF profile as well as the same position of the maxima. The only significant difference observed is the depth of ΔG_{PMF} , which is about 1 kcal/mol deeper in orientation A compared to B. Figure 7 shows clearly that the inclusion is favorable up to points of 2 or -2 Å which become unfavorable.

The free energy decreases as ASA^- approaches β -CD, leading to the first minimum at ca. -2.9 Å (3 Å for orientation B) with a free energy stabilization of -4.7 kcal/mol for orientation A (-3.7 kcal/mol for B orientation). The structure of this stationary point of orientation A is presented in Fig. 8d. This revealed that the inclusion is partial and concerns only the phenyl ring which is located inside the cavity and the rest of the molecule is located outside. As ASA^- penetrates deeper in the β -CD cavity, an energy barrier appears of ca. -4.8 kcal/mol for orientation A (3.9 kcal/mol for orientation B). Now a maximum is located at 0 Å for both orientations revealing a thermodynamically unfavorable state in the region of the center of β -CD. The structure of this stationary point is shown in Fig. 8e. ASA^- is deeply embedded inside the cavity leaving only the methyl group outside. In fact, the carboxylate anion inside the cavity induces unfavorable electrostatic interactions between negative charge of ASA^- and the electric field created by the glycosidic oxygen atoms of β -CD.

The second minima occurs around $+2.6$ Å for orientation A (2 Å for orientation B) with a free energy lowering of ca. -3.7 kcal/mol for orientation A (-2.9 kcal/mol for orientation B). The structure of this stationary point is shown in Fig. 8f. From a structural point of view we notice the rotation of the guest molecule compared to its orientation at the beginning of the unbiased simulation. This rotation allows the phenyl ring to be inside the cavity instead of the outside, thereby promoting stabilizing hydrophobic interactions within the cavity. Subsequently, when ASA^- leaves the β -CD cavity the free energy increases progressively until it reaches a plateau when the two chemical species no longer interact.

In this section, the study shows that the presence of the maximum in PMF calculations in the central region precludes an embedded inclusion. While the presence of two minima at ca. -2.6 and 2.9 Å is synonym of a favorable inclusion process. As the inclusion is allowed only in the region energetically favorable, so it can be only partial and incomplete. These results are in agreement with those observed in our unbiased simulation highlighted in the first section and as well as with experimental results obtained by several authors who found that the inclusion is embedded with ASA and partial with ASA^- [54, 55].

Fig. 8 Specific conformations of ASA^- : β -CD complex of the orientation A



Association constants and association free energies

The association constant may be obtained by integrating the PMF along the ordering parameter, ξ , to the limit of association of ASA/ASA⁻ and β -CD [56].

$$K = \pi N_A \int r_{ave}^2 e^{-\frac{\Delta G(\xi)}{RT}} d\xi \quad (7)$$

Where N_A is Avogadro's number and R is ideal gas constant. r_{ave} is the average radius of the cross section in each bin, which evidently varies with ξ . The integration limit is the interval over which host–guest association is witnessed. The space integration over $\xi < 0$ corresponds to the reference atom of ASA/ASA⁻ by the wide entrance of β -CD, whereas for $\xi > 0$, this atom is by the narrow entrance of CD. From the expression of K , the association free energy may be recovered through Eq. (5, 6).

The computed association constants and association free energies of ASA: β -CD and ASA⁻: β -CD complexes in A and B orientation are reported in Table 2.

Table 1 shows that the association free energies of ASA: β -CD complex are respectively equal to -2.39 and -0.49 kcal/mol for A and B orientation; and are equal to -1.47 and -0.67 kcal/mol in A and B orientations for ASA⁻: β -CD complex. This means that orientation A is more favorable than B for both complexes with 1.9 kcal/mol (neutral complex) and 0.8 kcal/mol (ionic complex) energy differences. These results are in the same direction as those obtained in the unbiased simulations whose orientation A is found to be more prominent than B.

At last, we noted that the association free energies of both complexes obtained from PMF calculations are higher to those obtained from unbiased simulation but remains globally in the same order as those obtained experimentally. All the obtained values of ΔG° agreed reasonably with experimental data in view of the difference in the experimental results because of their dependence on the used method (spectroscopic, calorimetric, and ultrasonic) and

Table 2 The computed association constants and association free energies of ASA: β -CD and ASA⁻: β -CD complexes in A and B orientation

Orientation	K (M ⁻¹)	ΔG° (kcal/mol)	Difference (ΔG°)
ASA: β -CD			
A	56.88	-2.39	1.9
B	5.10	-0.49	
ASA ⁻ : β -CD			
A	11.95	-1.47	0.8
B	3.10	-0.67	

the operational conditions (pH, medium). Thus, the results of unbiased simulation based on kinetic approach are closer to those obtained with ultrasonic method which also based on the same approach; while the results of biased simulation based on thermodynamic approach are closer to those obtained with calorimetric method which also based on thermodynamic approach.

Hydrogen bonding

Furthermore, we focused our main attention on the formation of the dynamic H-bonds during the formation process of the inclusion complex in order to provide dynamic picture of the interaction between the host and guest molecules. This can be achieved by using molecular dynamic simulation which can detect H bonds that occur during the complexation process. Since the simulations of the same complex gave similar results; and for the sake of simplicity we only presented the results of the H-bonds analysis of the simulations S3 and S'3.

A hydrogen bond is considered as formed during the simulation when the donor–acceptor distance is less than 3.0 Å and an angle cutoff equal to 20°. All H-bonds between β -CD and ASA/ASA⁻ molecules are analyzed as well as those between β -CD and water molecules. Based on these criteria, we found 39 acceptors and 22 donor atoms for aspirin: β -CD complex, and 39 acceptors and 21 donor atoms for ASA⁻: β -CD complex.

H-bonds of ASA: β -CD complex

The number of H bonds in the ASA: β -CD complex during the last 800 ns of the simulation that occur between ASA and β -CD as well as between ASA and water are displayed in Fig. 9.

As can be seen from Fig. 9 (left), two H-bonds were detected during the simulation period, period in which ASA is totally inside the β -CD cavity. One hydrogen bond is observed during 19.7% of the simulation period in an intermittent manner and the second one is rarely detected having insignificant percentage of ca. 0.5% of the simulation period. This means that during about 79.8% of the simulation period the inclusion complex is formed without the establishment of H-bonds between ASA and β -CD. As a result, firstly, the inclusion complex doesn't necessarily need the H-bond interaction between ASA and β -CD; secondly, they are frequently formed and broken throughout the simulation probably due of the freedom of aspirin movement inside the cavity.

ASA can also establish H-bonds with water molecules. In Fig. 9 (right) are depicted the number of H-bonds between ASA and water molecules during the last 800 ns of the simulation period. Thus, we observed most of the time at least

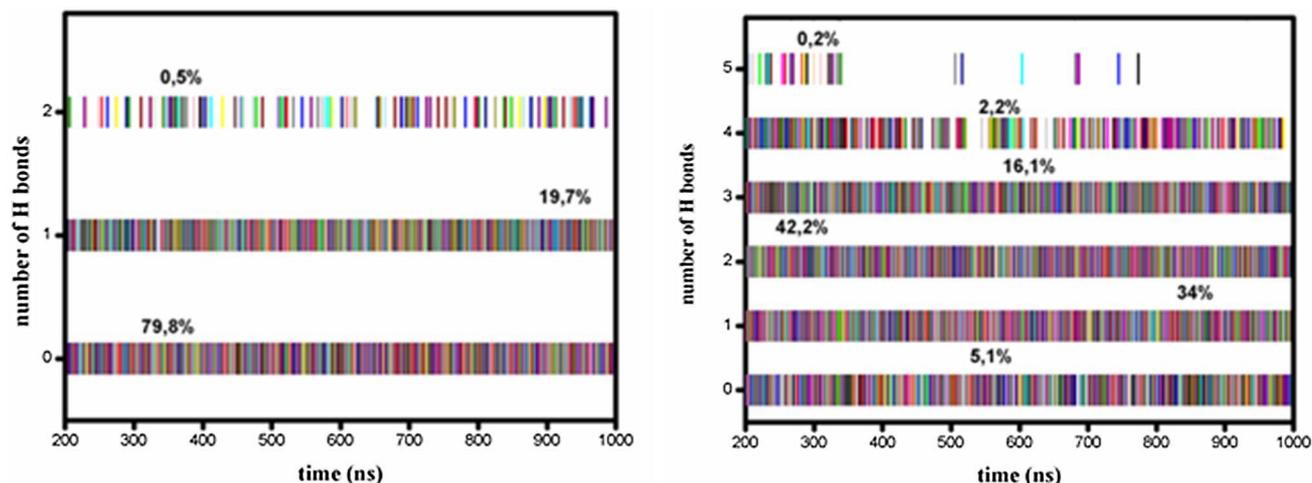


Fig. 9 The number of H-bonds between ASA and β -CD (left) and between ASA and water (right)

one hydrogen bond between ASA and water molecules. Otherwise, during only 5.1% of the simulation period, water and ASA molecules are not linked by H bonds. Hence, these interactions between water and ASA are important for the stability of the inclusion complex in addition to its hydrophobic activity. Explicitly, one H-bond is detected during 34% of the simulation period, two H-bonds during 42.2%, three H-bonds during 16.1% and rarely with four and five H bonds.

In order to investigate more specifically the formation of H-bonds between ASA and β -CD and also between ASA and water molecules, intermolecular radial distribution (RDFs) for the relevant atom–atom interactions, and the corresponding coordination number were calculated.

H-bonds between ASA and β -CD The donor character of ASA given by the carboxylic hydrogen atom H5 is highlighted on the orientation A by the establishment of one H-bond with O20 oxygen atom of one of the primary hydroxyl group. The RDF curve for H5 \cdots O20 displayed in Fig. 10 (left) show an intense peak located at ca. 2.45 Å which extends from 2 to 3 Å. The coordinate number for H5 \cdots O20 derived from the H5 \cdots O20 RDF is estimated by integrating the first peak up to the second minimum. It is found equal to ca. 0.7 which is an indicative of a moderate H-bond.

The snapshot extracted at 239 ns displayed in Fig. 10 (right) correspond to a geometry representing this state. It shows that H5 \cdots O20 H-bond is located in orientation A with a distance of 2.75 Å between the two involved atoms. This interaction likely favored by the orientation of the O20-H60 hydroxyl group of the β -CD which is the only one that pointed towards the interior of β -CD, in direction of the guest molecule. As the Gibbs free energy difference

between the two orientations estimated previously equal to ca. 2.0 kcal/mol, a typical value of a moderate H-bond for which energies vary between 1 and 2 kcal/mol. This can be attributed to this H-bond interaction which is probably the cause of shift of the balance in favor of the orientation A.

H-bond between ASA and water molecules We have also computed radial distribution functions between the hydrogen carboxylic atom and the four oxygen atoms of ASA and water molecules. These RDFs are shown in Fig. 11.

Thus, the RDF of H5 \cdots OW shows a band with a maximum at 2.55 Å without a clear minimum. The coordination number evaluated is equal ca. 1, synonym to a stable H-bond.

The RDFs curves O3 \cdots HW and O4 \cdots HW are shown with blue and green respectively, and those of O1 \cdots HW and O2 \cdots HW with red and black respectively (see Fig. 1 for the numbering of oxygen atoms).

We notice a remarkable difference between the RDFs for O3 \cdots HW and O4 \cdots HW (O3 and O4 keto oxygen atoms) on one hand and for O1 \cdots HW and O2 \cdots HW (O1 and O2 oxygen atom), on the other hand. Thus, the RDFs for O3 \cdots HW and O4 \cdots HW show a first peak centered at approximately 1.85 and 1.75 Å respectively. The coordinate number derived from the O3 \cdots HW and O4 \cdots HW RDFs are respectively equal to 0.8 and 0.9, a typical values for H-bonds. This could be considered as evidence of the formation of stable H-bond between water hydrogen atoms and the O3 and O4 keto oxygen atoms of ASA.

However, both of O1 \cdots HW and O2 \cdots HW RDFs do not show a true peak at short intermolecular distances but rather a shoulder of low amplitude at ca. 2.0 Å. The coordination numbers of both O1 and O2 oxygen atoms were estimated approximately equal to 0.5 and 0.7 respectively. Also, RDFs

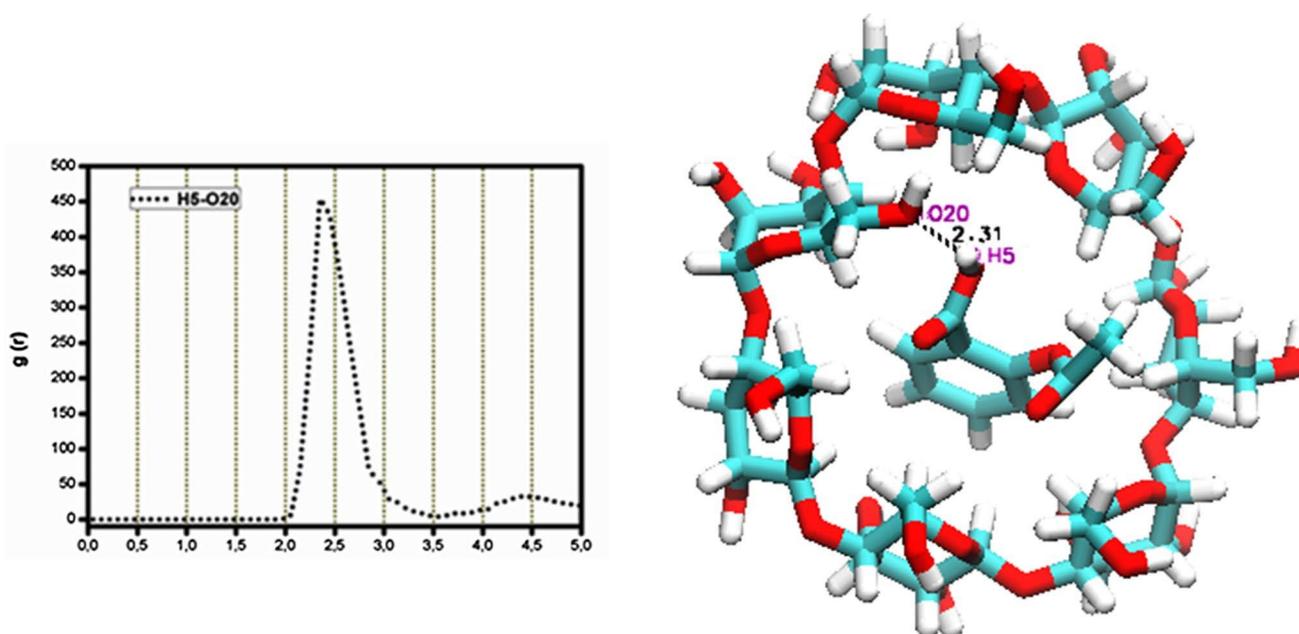


Fig. 10 The RDF of H5...O20 H-bond (left) and the snapshot extracted at 781 ns (right) of S3 simulation

shows a broader and weaker second peak for O1...HW and O2...HW located at ca. 4.0 Å with a coordination number equal to 4 and 5 which corresponds to the oxygen atoms of water of the second aqueous solvation layer. This suggests that the O1 and O2 oxygen atoms can form weak and much longer transient hydrogen bond with water molecules.

So, it seems that the keto oxygen atoms have a high tendency to form stable and strong hydrogen bond with water molecules of the first solvation layer, while the O1 and O2 oxygen atoms interact rather with water molecules of the second solvation layer.

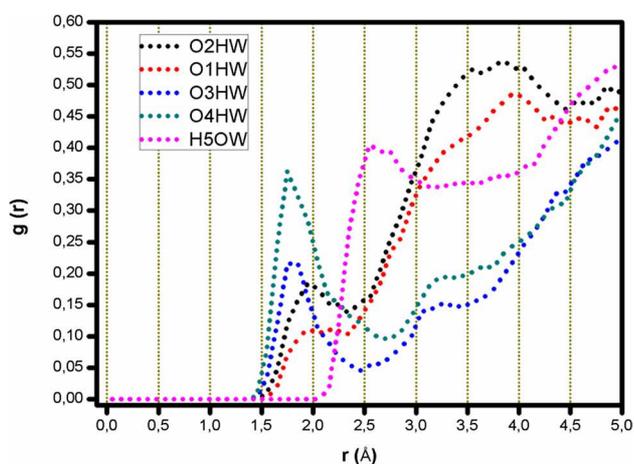


Fig. 11 The RDFs between ASA and water

ASA⁻:β-CD complex

The numbers of H-bonds between β-CD and ASA⁻ and between ASA⁻ and water molecules during the last 800 ns of the simulation are displayed in Fig. 12. As expected, no H-bonds were observed between ASA⁻ and β-CD during 98.5% of the simulation period; and only one intermittent H bond during 1.5% of the simulation period is detected. This can be interpreted obviously by the fact that ASA⁻ spent much more time in aqueous medium than inside the β-CD cavity.

In Fig. 12 (right) is displayed the number of H-bonds between ASA⁻ and water during the simulation period. It is shown that the number of H-bonds varies widely during the simulation ranging from 2 to 12; some periods have moderate percentages. Thus, 7 H-bonds were observed during 30%, 6 H-bonds during 24% and 8 H-bonds were detected during 15% of simulation period. For the others the percentages are equal or less than 10% of simulation period.

This clearly confirms the hydrophilic affinity of ASA⁻ to water molecules and explains why the process of its inclusion inside the β-CD cavity is less favorable.

Conclusions

Molecular dynamics applied to study the complexation process of ASA and ASA⁻ with β-CD gives neutral complex more favorable than deprotonated one. In the neutral complex, the penetration occurs through the two entrances, and

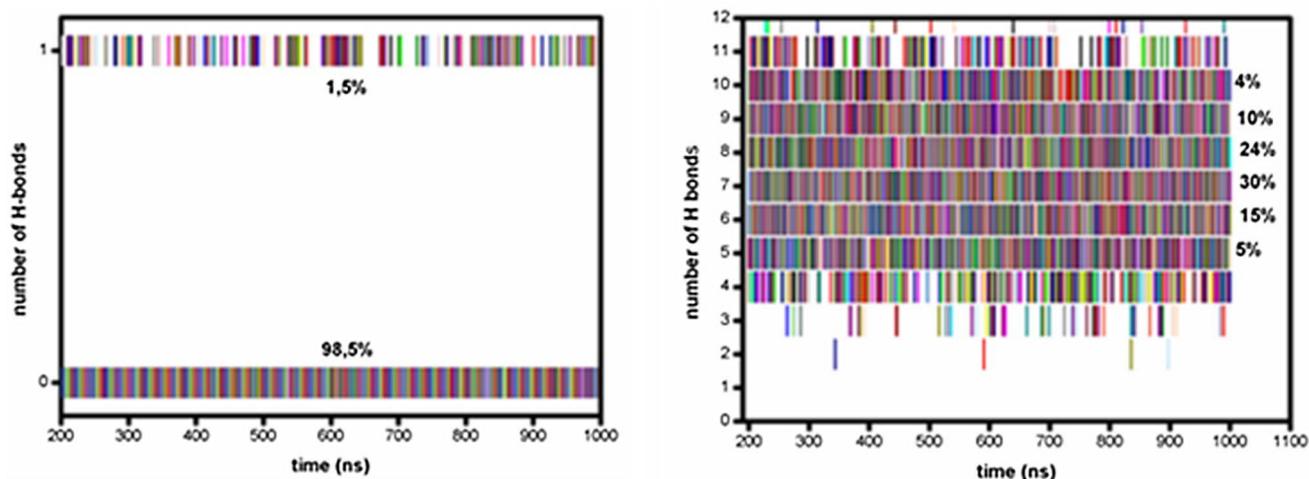


Fig. 12 The number of H-bonds between ASA^- and $\beta\text{-CD}$ (left) and between ASA^- and water (right)

the more favorable orientation is that wherein the phenyl group is on the wider rim (orientation A). Moreover, the complexation process can be considered as no reversible binding. However, in the deprotonated complex, the penetration occurs through both of the wide and the narrow rims, and the complexation process is to be considered as reversible binding. The local minima structures obtained by PMF calculations show a deep inclusion in orientation A of $\text{ASA}:\beta\text{-CD}$ complex and partial in orientation B. However, for $\text{ASA}^{\ominus}:\beta\text{-CD}$ complex the location of the carboxylate group in the central region of $\beta\text{-CD}$ causes a significant adverse interactions highlighted by an energy maximum in the PMF curve in this region indicating that the complete inclusion is unfavorable. Also, the two minima on the PMF curve state that the penetration is favorable through the two entrances as well as that the inclusion is partial.

The formation of H-bonds between $\beta\text{-CD}$ and ASA was detected during 19.7% of the simulation period. RDF calculation shows that only the hydrogen carboxylic atom of ASA establishes a significant H-bond with $\beta\text{-CD}$ contrary to the oxygen atoms of carboxylic and acetyl groups who do not establish any significant H-bonds with $\beta\text{-CD}$. Although ASA is included inside $\beta\text{-CD}$ cavity it keeps in contact with water molecules throughout 98.5% of simulation by establishing several H bonds.

Finally, it can be argued based on this dynamic picture of the complexation given in this study that the main driving forces in the inclusion process are hydrophobic/hydrophilic interactions, and are assisted by stabilizing H-bonds.

Acknowledgements The investigation was supported by the Algerian Ministry of higher education and scientific research and the research center in industrial technology, Algiers (Algeria). Aix-Marseille University is gratefully acknowledged for an invited professor position (DK)+MESOCENTRE.

Author Contributions The manuscript was written through contributions of all authors. All authors have given approval to the final version of the manuscript.

Funding The investigation was supported by the Algerian Ministry of higher education and scientific research and the research center in industrial technology, Algiers (Algeria). DJ acknowledges Aix-Marseille University (France) for an invited professor position.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest The authors declare no competing financial interest.

References

1. Szente, L., Szejtli, J.: Cyclodextrins as food ingredients. *Trends Food Sci. Technol.* **15**(3), 137–142 (2004)
2. Szente, L., Szemán, J.: Cyclodextrins in analytical chemistry, Host–guest type molecular recognition. *Anal. Chem.* **85**(17), 8024–8030 (2013)
3. Lehn, J.M.: Supramolecular chemistry - scope and perspectives: molecules – supermolecules—molecular devices. *J Inclusion Phenom* **6**(4), 351–396 (1988)
4. Marques, H.M.C.: A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles. *Flav Frag J* **25**(5), 313–326 (2010)
5. Landy, D., Tetart, F., Truant, E., Blach, P., Fourmentin, S., Surpateanu, G.: Development of a competitive continuous variation plot for the determination of inclusion compounds stoichiometry. *J. Incl. Phenom. Macro* **57**(1–4), 409–413 (2007)
6. Komiyama, M., Bender, M.L.: Thermodynamic studies of the cyclodextrin-accelerated cleavage of phenyl esters. *J. Am. Chem. Soc.* **100**(14), 4576–4579 (1978)
7. Szejtli, J., Bolla, P.E., Kajtar, M.: The β -cyclodextrin inclusion complex of menadione (vitamin K3). *Pharmazie* **37**(10), 725–728 (1982)
8. Varady, J., Wu, X., Wang, S.: Competitive and reversible binding of a guest molecule to its host in aqueous solution through

- molecular dynamics simulation, Benzyl alcohol/ β -cyclodextrin system. *J. Phys. Chem. B* **106**(18), 4863–4872 (2002)
9. Challa, R., Ahuja, A., Ali, J., Khar, R.K.: Cyclodextrins in drug delivery, an updated review. *AAPS PharmSciTech* **6**(2), E329–E357 (2005)
 10. Kanaka, D.D.N., Prameela, R.A., Muneer, A.M., SaiKumar, K., Kaushik, J.S.: Cyclodextrins in pharmacy—an overview. *J. Glob. Pharma Technol.* **2**(11), 1–10 (2010)
 11. Salustio, P.J., Pontes, P., Conduto, C., Sanches, I., Carvalho, C., Arrais, J., Marques, H.M.C.: Advanced technologies for oral controlled release, cyclodextrins for oral controlled release. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **12**(4), 1276–1292 (2011)
 12. Yin, J.J., Zhou, Z.W., Zhou, S.F.: Cyclodextrin-based targeting strategies for tumor treatment. *Drug Deliv. Transl. Res.* **3**(4), 364–374 (2013)
 13. Crini, G.: Review: a history of cyclodextrins. *Chem. Rev.* **114**(21), 10940–10975 (2014)
 14. Duchene, D., Ponchel, G., Bochet, A.: New uses of cyclodextrins. *Eur. J. Pharm. Sci.* **25**, S1–S2 (2005)
 15. Moore, N., Ganse, E.V., Parc, J.M.L., Wall, R., Schneid, H., Farhan, M., Verrière, F., Pelen, F.: The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin. Drug Investig.* **18**(2), 89–98 (1999)
 16. Impicciatore, P., Pandolfini, C., Casella, N., Bonati, M.: Reliability of health information for the public on the world wide web: systematic survey of advice on managing fever in children at home. *BMJ* **314**(7098), 1875 (1997)
 17. Chaudhary, R., Bliden, K.P., Garg, J., Mohammed, N., Tantry, U., Mathew, D., Toth, P.P., Franzese, C., Gesheff, M., Pandya, S., et al.: Statin therapy and inflammation in patients with diabetes treated with high dose aspirin. *J. Diabetes Complic.* **30**(7), 1365–1370 (2016)
 18. Amory, J.K., Amory, D.W.: Dosing frequency of aspirin and prevention of heart attacks and strokes. *Am. J. Med.* **120**(4), e5 (2007)
 19. Viola, F., Lin-Schmidt, X., Bhamidipati, C., Haverstick, D.M., Walker, W.F., Ailawadi, G., Lawrence, M.B.: Sonorheometry assessment of platelet function in cardiopulmonary bypass patients: correlation of blood clot stiffness with platelet integrin α IIb β 3 activity, aspirin usage, and transfusion risk. *Thromb. Res.* **138**, 96–102 (2016)
 20. Rothwell, P.M., Wilson, M., Elwin, C.E., Norrving, B., Algra, A., Warlow, C.P., Meade, T.W.: Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality, 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* **376**(9754), 1741–1750 (2010)
 21. Jiang, M.J., Dai, J.J., Gu, D.N., Huang, Q., Tian, L.: Aspirin in pancreatic cancer, chemopreventive effects and therapeutic potentials. *Biochim. Biophys. Acta* **1866**(2), 163–176 (2016)
 22. Rainsford, K.D.: (2004) *Aspirin and Related Drugs*. CRC Press, Boca Raton
 23. Castronuovo, G., Niccoli, M.: Thermodynamics of inclusion complexes of natural and modified cyclodextrins with acetylsalicylic acid and ibuprofen in aqueous solution at 298 K. *Thermochim. Acta* **557**, 44–49 (2013)
 24. Penner, M.J.: Aspirin abolishes tinnitus caused by spontaneous otoacoustic emissions, a case study. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **115**(7), 871–875 (1989)
 25. Tee, O.S., Takasaki, B.K.: The cleavage of aspirin by α - and β -cyclodextrins in basic aqueous solution. *Can. J. Chem.* **63**(12), 3540–3544 (1985)
 26. Carstensen, J.T., Attarchi, F., Hou, X.-P.: Decomposition of aspirin in the solid state in the presence of limited amounts of moisture. *J. Pharm. Sci.* **74**(7), 741–745 (1985)
 27. Tegge, G., Szejtli, J.: Cyclodextrins and their inclusion complexes (Cyclodextrine Und Ihre Einschlußkomplexe). Verlag Der Ungarischen Akademie Der Wissenschaften. Akadémiai Kiadó. Budapest **34**(11), 395–395 (1982)
 28. Dodziuk, H.: (2006) Front matter. In: Dodziuk, H. (ed.) *Cyclodextrins and Their Complexes*. Wiley, Weinheim, pp I–XVII
 29. Cheng, J., Wang, Z.: (2012) Synthesis of 5-fluorouracil acetic acid prodrugs of β -cyclodextrin at the secondary hydroxyl side as potential colon-specific delivery systems. In 2012 International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology, pp. 565–566
 30. Loftsson, T., Ólafsdóttir, B.J., Friðriksdóttir, H., Jónsdóttir, S.: Cyclodextrin complexation of NSAIDs: physicochemical characteristics. *Eur. J. Pharm. Sci.* **1**(2), 95–101 (1993)
 31. Kalathil, A.A., Kumar, A., Banik, B., Ruitter, T.A., Pathak, R.K., Dhar, S.: New formulation of old aspirin for better delivery. *Chem. Commun.* **52**(1), 140–143 (2015)
 32. Shende, P.K., Trotta, F., Gaud, R.S., Deshmukh, K., Cavalli, R., Biasizzo, M.: Influence of different techniques on formulation and comparative characterization of inclusion complexes of ASA with β -cyclodextrin and inclusion complexes of ASA with PMDA cross-linked β -cyclodextrin nanosponges. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **74**(1–4), 447–454 (2012)
 33. Miranda, J.C.D., Martins, T.E.A., Veiga, F., Ferraz, H.G.: Cyclodextrins and ternary complexes: technology to improve solubility of poorly soluble drugs. *Braz. J. Pharm. Sci.* **47**(4), 665–681 (2011)
 34. Malenkovskaya, M.A., Grachev, M.K., Levina, I.I., Nifant'ev, E.E.: Amphiphilic conjugates of β -cyclodextrin with acetylsalicylic and 2-(4-isobutylphenyl)propionic acids. *Russ. J. Org. Chem.* **49**(12), 1777–1782 (2013)
 35. Nishioka, F., Nakanishi, I., Fujiwara, T., Tomita, K.: The crystal and molecular structure of the β -cyclodextrin inclusion complex with aspirin and salicylic acid. *J. Incl. Phenom.* **2**(3–4), 701–714 (1984)
 36. Rajagopalan, P., Penial, P.: Study of the spectral properties of inclusion complex of aspirin with hydroxy propyl β -cyclodextrin. *Int. J. Pharm. Clin. Sci. Int.* **3**(4), 24–28 (2013)
 37. Nakai, Y., Nakajima, S.-I., Yamamoto, K., Terada, K., Konno, T.: Effects of grinding on physical and chemical properties of crystalline medicinals with microcrystalline cellulose. III. Infrared spectra of medicinals in ground mixtures. *Chem. Pharm. Bull.* **26**(11), 3419–3425 (1978)
 38. Fukahori, T., Kondo, M., Nishikawa, S.: Dynamic study of interaction between beta-cyclodextrin and aspirin by the ultrasonic relaxation method. *J. Phys. Chem. B* **110**(9), 4487–4491 (2006)
 39. Sancho, M.L., Andujar, S., Porasso, R.D., Enriz, R.D.: Theoretical and experimental study of inclusion complexes of β -cyclodextrins with chalcone and 2',4'-dihydroxychalcone. *J. Phys. Chem. B* **120**(12), 3000–3011 (2016)
 40. Chen, S., Han, Z., Zhang, D., Zhan, J.: Theoretical study of the inclusion complexation of TCDD with Cucurbit[n]urils. *RSC Adv.* **4**(94), 52415–52422 (2014)
 41. Punkvang, A., Saparpakorn, P., Hannongbua, S., Wolschann, P., Beyer, A., Pungpo, P.: Investigating the structural basis of arylamides to improve potency against *M. Tuberculosis* strain through molecular dynamics simulations. *Eur. J. Med. Chem.* **45**(12), 5585–5593 (2010)
 42. Schönbeck, C.: Charge determines guest orientation: a combined NMR and molecular dynamics study of β -cyclodextrins and adamantane derivatives. *J. Phys. Chem. B* **122**(18), 4821–4827 (2018)
 43. Tang, Z., Chang, C.E.A.: Binding thermodynamics and kinetics calculations using chemical host and guest: a comprehensive picture of molecular recognition. *J. Chem. Theory Comput.* **14**(1), 303–318 (2017)
 44. Lotz, S.D., Dickson, A.: Unbiased molecular dynamics of 11 min timescale drug unbinding reveals transition state stabilizing interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **140**(2), 618–628 (2018)

45. Kerwin, S.M.: ChemBioOffice Ultra 2010 Suite. *J. Am. Chem. Soc.* **132**(7), 2466–2467 (2010)
46. Bolton, E.E., Wang, Y., Thiessen, P.A., Bryant, S.H.: Integrated platform of small molecules and biological activities. In: Wheeler, R.A., Spellmeyer, D.C. (eds.) *Annual Reports in Computational Chemistry*, Vol. 4. Elsevier, Amsterdam, pp. 217–241 (2008)
47. Malde, A.K., Zuo, L., Breeze, M., Stroet, M., Poger, D., Nair, P.C., Oostenbrink, C., Mark, A.E.: An automated force field topology builder (ATB) and repository: Version 1.0. *J. Chem Theory Comput.* **7**(12), 4026–4037 (2011)
48. Schmid, N., Eichenberger, A.P., Choutko, A., Riniker, S., Winger, M., Mark, A.E., Gunsteren, W.F.V.: Definition and testing of the GROMOS force-field versions 54A7 and 54B7. *Eur. Biophys. J.* **40**(7), 843–856 (2011)
49. Abraham, M.J., Murtola, T., Schul, R., Páll, S., Smith, J.C., Hess, B., Lindahl, E.: GROMACS: high performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *Software* **1–2**, 19–25 (2015)
50. Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., Groenhof, G., Mark, A.E., Berendsen, H.J.C.: GROMACS: fast, flexible, and free. *J. Comput. Chem.* **26**(16), 1701–1718 (2005)
51. Copeland, R.A.: *Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery: A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists*. Wiley, New York (2013)
52. Roux, B.: The calculation of the potential of mean force using computer simulations. *Comput. Phys. Commun.* **91**(1–3), 275–282 (1995)
53. Dahab, A.A., El-Hag, D.: Rapid analysis of NSAIDs binding to β -cyclodextrin using the simultaneous measurement of absorption and circular dichroism with a novel multi-cell low-volume device. *Anal. Bioanal. Chem.* **404**(6–7):1839–1850 (2012)
54. Kitchin, S.J., Halstead, T.K.: Solid-state ^2H NMR studies of methyl group dynamics in aspirin and aspirin \cdot β -cyclodextrin. *Appl. Magn. Reson.* **17**(2–3), 283–300 (1999)
55. Choi, H.S.: Structure study of inclusion complex of β cyclodextrine and aspirin. *J. Pharm. Investig.* **21**(4), 223–230 (1991)
56. Zhang, H., Tan, T., Hetényi, C., Van Der Spoel, D.: Quantification of solvent contribution to the stability of noncovalent complexes. *J. Chem. Theory Comput.* **9**(10), 4542–4551 (2013)