

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université MUSTAPHA Stambouli



جامعة مصطفى إسمبولي

Mascara

معسكر

Faculté des *Sciences Exactes*

Département de Chimie

Laboratoire de Chimie Physique des Macromolécule et Interfaces Biologiques

**THESE de DOCTORAT en SCIENCES**

**Spécialité Chimie**

**Intitulée**

**ETUDE THEORIQUE DE L'INCLUSION D'UNE MOLECULE  
THERAPEUTIQUE DANS LA BETA-CYCLODEXTRINE**

**Présentée par : M<sup>r</sup>. Nouairi Mohammed El Amine**

Le 30/11/2017

**Devant le jury :**

Président	M <sup>r</sup>	A. YAHIAOUI	Pr.	Université Mustapha Stambouli de Mascara
Examineur	M <sup>r</sup>	A. BELFEDAL	Pr.	Université Mustapha Stambouli de Mascara
Examineur	M <sup>r</sup>	F. BOUKLI HACENE	MCA	Ecole Supérieure des Sciences Appliquées de Tlemcen
Examineur	M <sup>r</sup>	B. BOUNACEUR	Pr.	Université d'Oran I Ahmed Benbella
Examineur	M <sup>r</sup>	M. DAAOU	Pr.	Université des Sciences et Technologie d'Oran
Rapporteur	M <sup>r</sup>	Y. BOUHADDA	Pr.	Université Mustapha Stambouli de Mascara

**Année Universitaire : 2016/2017**

## **REMERCIEMENTS**

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon directeur de thèse **Youcef Bouhadda**, professeur à l'Université de Mascara, pour avoir proposé et dirigé ce travail, je lui suis reconnaissant pour sa disponibilité et de m'avoir initié dans le domaine de calcul quanto-chimique. Je le remercie d'avoir su me guider, de m'avoir toujours poussé à comprendre et mieux appréhender les problématiques rencontrées au cours de ce doctorat.*

*Je présente mes sincères remerciements à Monsieur **Ahmed Yahiaoui**, professeur à l'Université de Mascara et Doyen de la faculté des Sciences Exactes, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury.*

*Je tiens à remercier vivement Monsieur **Abdelkader Belfedal**, professeur à l'Université de Mascara, Monsieur **Foued Boukli Hacene**, Maitre de conférences A à l'école supérieure des sciences appliquées de Tlemcen, Monsieur **Boumèdiène Bounaceur**, professeur à l'Université d'Oran I Ahmed Benbella et Monsieur **Mortada Daaou**, professeur à l'USTO Mohammed Boudiaf qui ont bien voulu porter de l'intérêt à ce travail en l'examinant malgré leurs nombreuses taches pédagogiques et scientifiques.*

*Je tiens aussi à remercier madame **T. Fergoug**, Maitre de conférences A à l'Université de Mascara pour son aide et ses encouragements et de m'avoir autorisé à utiliser ses résultats expérimentaux.*

*Je n'oublie pas de remercier très sincèrement Monsieur **Mansour Azayez** chercheur à l'Université de Chlef, pour m'avoir fait part de son savoir en chimie computationnelle et l'utilisation des logiciels de calcul.*

*Enfin, j'adresse tous mes chaleureux remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

# ***DEDICACES***

*A mes très chers parents, à ma très chère  
petite famille : ma femme et mes enfants Ilias et  
Tahar, présents dans les meilleurs comme dans  
les pires moments*

# *Table des matières*

Table des matières.....	1
Liste des figures.....	5
Liste des tableaux.....	8
Abréviations.....	10
Introduction générale.....	12

## **CHAPITRE I**

### *Etude bibliographique*

I La chimie supramoléculaire.....	15
I.1 Introduction.....	15
I.2 Les assemblages moléculaires.....	17
I.2.1 Micelles.....	17
I.2.2 Les émulsions.....	19
I.2.3 Liposomes.....	20
I.3 Les super molécules.....	21
I.3.1 Les éthers couronnes.....	21
I.3.2 Les métallamacrocycles.....	22
I.3.3 Les rotaxanes et caténanes.....	23
I.3.4 Les calixarènes.....	24
I.3.5 Les porphyrines.....	24
I.3.6 Les dendrimères.....	25
I.3.7 Les cyclodextrines.....	26
I.3.7.1 Structure.....	26
I.3.7.2 Propriétés physico-chimiques.....	28

I.4 Complexe d'inclusion.....	29
I.4.1 Formation d'un complexe.....	29
I.4.2 Forces Régissant la Complexation.....	30
I.4.3 Applications.....	31
Bibliographie.....	33

## CH APITRE II

### *Les méthodes de la mécanique quantique*

II Les méthodes de la mécanique quantique.....	36
II.1 Introduction.....	36
II.2 Equation de Schrödinger.....	36
II.3 Méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger pour un système poly électronique.....	39
II.3.1 La méthode des variations.....	39
II.3.2 La méthode des perturbations.....	40
II.4 Indiscernabilité des électrons et principe de Pauli.....	41
II.4.1 Notion de Spin-orbitales.....	41
II.4.2 Indiscernabilité des électrons, déterminant de Slater.....	41
II.5 Les Approximations.....	42
II.5.1 L'approximation de Born-Oppenheimer.....	42
II.5.2 L'approximation Orbitalaire.....	43
II.5.3 L'approximation LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals).....	44
II.5.4 Méthode du Champ Auto-Cohérent (Self Consistent Field).....	45
II.5.5 Méthode Ab-Initio.....	47
II.5.6 Les Méthodes Semi-Empiriques.....	48
II.6 Surface d'énergie potentielle (SEP).....	50

II.7 Programmes de calculs utilisés.....	53
II.7.1 Gaussian.....	53
II.7.2 Scigress.....	54
II.7.3 Propriétés.....	54
Bibliographie.....	56

## CHAPITRE III

### *Résultats et discussion*

#### *Partie 1*

##### *Etude théorique des Molécules : Hôte, Invitées*

III.1 Introduction.....	58
III.2 Construction des structures de départ.....	60
III.3 Calculs.....	60
III.4 Résultats et discussion.....	61
III.4.1 Etude structurale comparative des différentes formes de la tétracaïne.....	61
III.4.2 Comparaison des longueurs de liaisons entre la TCH <sup>+</sup> optimisée et TCH <sup>+</sup> ,Cl <sup>-</sup> solide (RX).....	63
III.4.3 Comparaison des longueurs de liaisons de la TC optimisée.....	63
III.4.4 Comparaison des angles de liaisons.....	64
III.4.5 Comparaison des angles dièdres.....	64
III.4.6 Charges et moment dipolaire.....	66
III.5 Etude structurale de la β-CD.....	67
III.6 Etude des propriétés spectrales des molécules (hôte et invitées).....	69
III.6.1 Spectre théorique UV-visible de la molécule hôte β-CD à l'état gazeux.....	69
III.6.2 Spectre théorique UV-visible de la molécule invitée TC à l'état gazeux.....	70
III.6.3 Spectre théorique UV-visible de la molécule invitée TCH <sup>+</sup> à l'état gazeux.....	71

III.6.3.1 Comparaison de Spectre théorique et expérimentale UV-visible de la molécule invitée TCH <sup>+</sup> .....	72
III.7 Les paramètres énergétiques des orbitales frontières HOMO et LUMO des molécules (hôte et invitées).....	73
<b>Partie 2</b>	
<i>Etude théorique de l'inclusion de la tétracaine hydrochloride dans la β-cyclodextrine</i>	
III.1 Introduction.....	75
III.2 Rappel.....	75
III.2.1 Spectrophotométrie UV-visible.....	76
III.2.2 Spectroscopie Electro spray ESI-MS.....	77
III.2.3 Spectre RMN du proton <sup>1</sup> H.....	78
III.3 Etude théorique.....	80
III.3.1 Procédure d'inclusion.....	83
III.3.2 Profils énergétiques d'insertion et stabilité des complexes.....	85
III.3.3 Comparaisons des profils énergétiques du processus d'insertion pour les orientations A, B et C.....	88
III.3.4 Mesures des distances voisines interprotons.....	95
III.3.5 Etude des propriétés moléculaires des différents complexes stables.....	96
III.3.6 Spectres théoriques UV-visible des différents complexes stables.....	98
III.3.7 Les paramètres énergétiques des orbitales frontières HOMO et LUMO des différents complexes stables.....	101
III.3.8 Les paramètres thermodynamiques des différents complexes stables.....	102
Bibliographie.....	105
Conclusion générale.....	106
Annexe.....	107
Article.....	121

# Liste des figures

## INTRODUCTION GENERALE

<b>Figure 1 :</b> Chemins réactionnels possibles d'insertion de la TCH <sup>+</sup> ,Cl <sup>-</sup> dans la CD.....	13
--	----

## CHAPITRE I

<b>Figure I.1 :</b> Structure supramoléculaire.....	15
<b>Figure I.2 :</b> Structure de de l'acide désoxyribonucléique (ADN).....	16
<b>Figure I.3 :</b> Structure d'une bicouche lipidique d'une cellule animale.....	17
<b>Figure I.4 :</b> Structures des éthers couronnes, des sphérands et des cryptands.....	17
<b>Figure I.5 :</b> Représentation schématique d'une micelle sphérique dans un milieu aqueux.....	19
<b>Figure I.6 :</b> Représentation schématique d'une dispersion colloïdale.....	19
<b>Figure I.7 :</b> Représentation schématique d'un liposome.....	21
<b>Figure I.8 :</b> Structures des éthers couronnes.....	22
<b>Figure I.9 :</b> Structures des métallamacrocycles.....	22
<b>Figure I.10 :</b> Structure d'un rotaxane.....	23
<b>Figure I.11 :</b> Structure d'un calixarène.....	24
<b>Figure I.12 :</b> Structure des porphyrines.....	25
<b>Figure I.13 :</b> Structure d'un dendrimère.....	25
<b>Figure I.14 :</b> Structure générale des cyclodextrines, la $\beta$ -cyclodextrine et sa forme torique.....	26
<b>Figure I.15 :</b> Structure des $\alpha$ -, $\beta$ - et $\gamma$ -cyclodextrines et ses formes toriques.....	27
<b>Figure I.16 :</b> Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine.....	28
<b>Figure I.17 :</b> Représentations schématiques de complexes d'inclusion de stœchiométries différentes.....	30



<b>Figure I.18</b> : Structures chimiques de la $\beta$ -CD et la Tétracaine Hydrochloride ( $\text{TCH}^+$ , $\text{Cl}^-$ )....	33
---	----

## CHAPITRE II

<b>Figure II.1</b> : Courbe d'énergie potentielle.....	50
<b>Figure II.2</b> : Surface d'énergie potentielle SEP.....	51

## CHAPITRE III

<b>Figure III.1</b> : Structure numérotée de la $\text{TCH}^+$ et optimisée au niveau PM3.....	61
<b>Figure III.2</b> : Structure numérotée de la tétracaine neutre et optimisée au niveau PM3.....	62
<b>Figure III.3</b> : Structure numérotée de la $\beta$ -CD et optimisée au niveau PM3.....	62
<b>Figure III.4</b> : Ceinture à hydrogène de la $\beta$ -CD.....	68
<b>Figure III.5</b> : Spectre théorique UV-visible de la $\beta$ -CD à l'état gazeux.....	69
<b>Figure III.6</b> : Spectre théorique UV-visible de la tétracaine neutre à l'état gazeux.....	70
<b>Figure III.7</b> : Spectre théorique UV-visible de la tétracaine chargée à l'état gazeux.....	71
<b>Figure III.8</b> : Spectres UV-visible des solutions aqueuses de tétracaine hydrochloride.....	76
<b>Figure III.9</b> : Spectre ESI-MS du complexe d'inclusion $\beta$ -CD- $\text{TCH}^+$ dans l'eau.....	77
<b>Figure III.10</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ de la $\text{TCH}^+$ isolée et mélangée avec la $\beta$ -CD.....	78
<b>Figure III.11</b> : Structure optimisée de la tétracaine hydrochloride ( $\text{TCH}^+$ , $\text{Cl}^-$ ).....	80
<b>Figure III.12</b> : Structure optimisée de la tétracaine cationique ( $\text{TCH}^+$ ).....	80
<b>Figure III.13</b> : Orientation A.....	81
<b>Figure III.14</b> : Orientation B.....	81
<b>Figure III.15</b> : Orientation C.....	82
<b>Figure III.16</b> : Orientations D et E.....	82
<b>Figure III.17</b> : Orientations C et D.....	83

<b>Figure III.18</b> : Le profil énergétique du processus d'inclusion pour l'orientation A.....	85
<b>Figure III.19</b> : Le profil énergétique du processus d'inclusion pour l'orientation B.....	85
<b>Figure III.20</b> : Le profil énergétique du processus d'inclusion pour l'orientation C.....	86
<b>Figure III.21</b> : Le profil énergétique du processus d'inclusion pour l'orientation D.....	86
<b>Figure III.22</b> : Le profil énergétique du processus d'inclusion pour l'orientation E.....	87
<b>Figure III.23</b> : Les profils énergétiques comparatifs du processus d'inclusion pour les différentes orientations A, B, C.....	87
<b>Figure III.24</b> : Les structures finales des complexes rigides pour les orientations A, B, C, D et E.....	89
<b>Figure III.25</b> : Formation d'une liaison hydrogène dans les complexes A et E.....	90
<b>Figure III.26</b> : Les structures finales des complexes relaxés pour les orientations A, B, C, D et E.....	92
<b>Figure III.27</b> : Spectre théorique UV-visible du complexe C.....	98
<b>Figure III.28</b> : Spectre théorique UV-visible du complexe B.....	99
<b>Figure III.29</b> : Spectre théorique UV-visible du complexe A.....	99

## ANNEXE

<b>Figure III.30</b> : Représentation des orbitales HOMO et LUMO de la molécule hôte .....	116
<b>Figure III.31</b> : Représentation des orbitales HOMO et LUMO de la molécule invitée.....	117
<b>Figure III.32</b> : Représentation des orbitales HOMO et LUMO des complexes B et C.....	120

# Liste des tableaux

## CHAPITRE I

<b>Tableau I.1</b> : Caractéristiques physico-chimiques de l' $\alpha$ -, la $\beta$ - et la $\gamma$ -cyclodextrine.....	28
<b>Tableau I.2</b> : Divers domaines d'applications des cyclodextrines.....	32

## CHAPITRE III

<b>Tableau III.1</b> : Charges partielles des hétéroatomes et les moments dipolaires calculés pour les différentes formes de la tetracaine.....	65
<b>Tableau III.2</b> : Les paramètres géométriques calculés d'une unité $\alpha$ -D glucopyranose de la $\beta$ CD.....	67
<b>Tableau III.3</b> : Les longueurs d'ondes théoriques et expérimentales $\lambda$ (nm) des pics d'absorption UV-visible de la TCH <sup>+</sup> .....	72
<b>Tableau III.4</b> : Les paramètres énergétiques des orbitales HOMO et LUMO des molécules (hôte et invité).....	74
<b>Tableau III.5</b> : Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) correspondants au spectre RMN <sup>1</sup> H de la TC, HCl et leurs variations ( $\Delta\delta$ ) due à la complexation par la $\beta$ -CD.....	79
<b>Tableau III.6</b> : Les distances inter-protons pour les niveaux de pénétration les plus stables des orientations B et C.....	95
<b>Tableau III.7</b> : Charges partielles des hétéroatomes, moments dipolaires de la TCH <sup>+</sup> des différents complexes rigides ou libres et celles de la tetracaine chargé (TCH <sup>+</sup> ) et non chargé (TC) à l'état isolé.....	96
<b>Tableau III.8</b> : Les longueurs d'ondes théoriques des pics d'absorption UV-Visible des différents complexes formés B, C et A.....	100

<b>Tableau III.9</b> : Les paramètres énergétiques des orbitales HOMO et LUMO des différents complexes formés.....	101
<b>Tableau III.10</b> : Les paramètres thermodynamiques des différents complexes stables.....	103

## ANNEXE

<b>Tableau III.11</b> : Paramètres géométriques : longueurs de liaisons, angles de valences et angles dièdres des molécules invitées.....	107
<b>Tableau III.12</b> : Les énergies correspondantes aux complexes rigides.....	112
<b>Tableau III.13</b> : Les énergies correspondantes aux complexes relaxés.....	114

# Abréviations

TC : Tétracaine

TCH<sup>+</sup> : Tétracaine protoné/chargé/cationique

TCH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> : Tétracaine hydrochloride

CD : Cyclodextrine

$\alpha$ -CD :  $\alpha$ -Cyclodextrine

$\beta$ -CD :  $\beta$ -Cyclodextrine

$\gamma$ -CD :  $\gamma$ -Cyclodextrine

Host : Hôte

Guest : Invité

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ATP : Adénosine Triphosphate

RX : Rayon X

RMNH<sup>1</sup> : Résonance magnétique nucléaire du proton

UV-visible : Ultraviolet-Visible

ESI-MS : Electro Spray Ionisation-Mass Spectroscopy

SEP : Surface d'énergie potentielle

AM1: Austin Model1

PM3: Parametric Method3

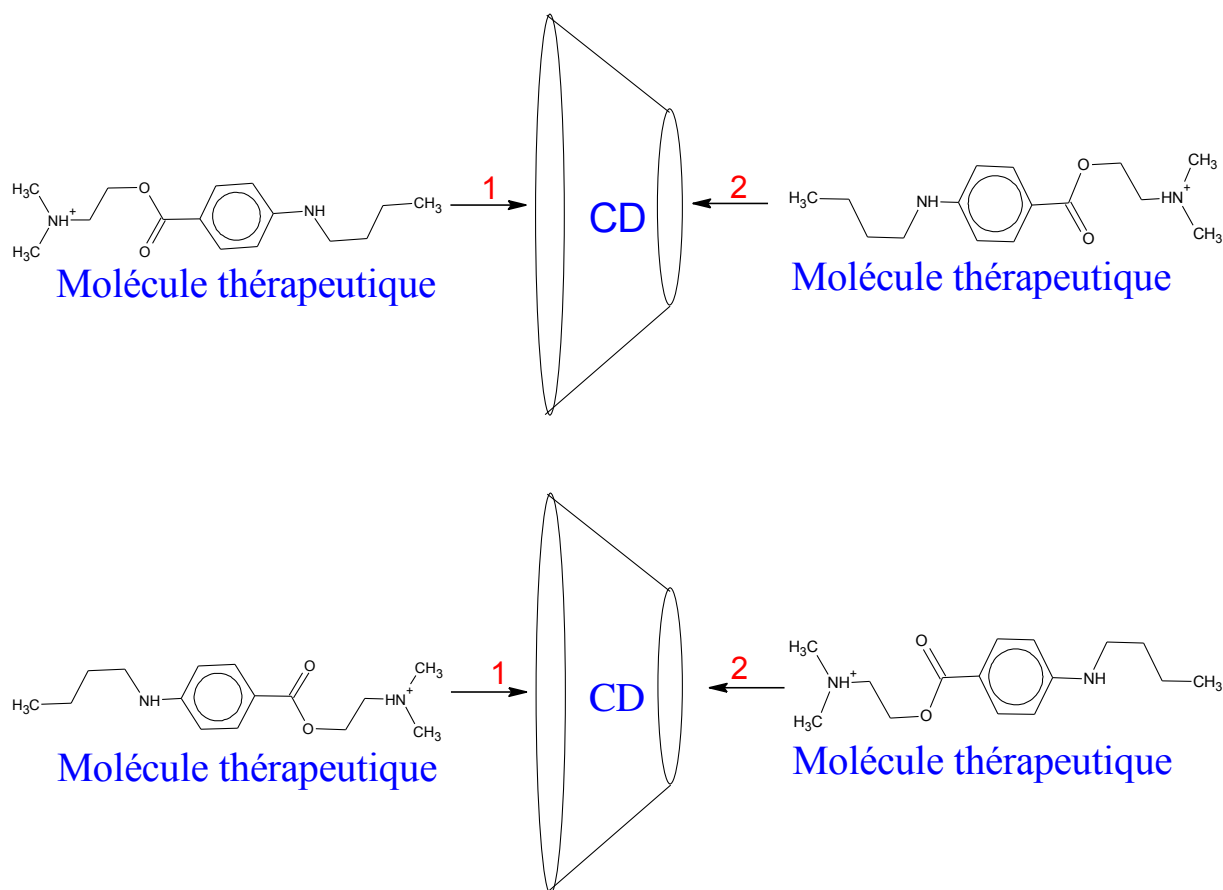
DFT : Théorie de la Densité Fonctionnelle

HOMO: High Occupied Molecular Orbital

LUMO: Low Unoccupied Molecular Orbital

***INTRODUCTION***  
***GENERALE***

L'objectif de notre travail est l'étude théorique de l'inclusion d'une molécule thérapeutique qui est la tétracaine hydrochloride ( $TCH^+, Cl^-$ ) dans la béta-cyclodextrine ( $\beta$ -CD) en phase gazeuse comme schématisé sur la figure 1.



**Figure 1 :** Chemins réactionnels possibles d'insertion de la  $TCH^+, Cl^-$  dans la CD.

Ce processus peut se faire selon plusieurs chemins réactionnels comme le montre la figure 1 et plusieurs travaux expérimentaux ont été menés par différents groupes de recherches pour mettre évidence la formation du complexe d'inclusion et sa stœchiométrie mais peu de travaux ont tranché sur le chemin réactionnel. Dans notre laboratoire de chimie physique des macromolécules et interfaces biologiques LCPMIB (U. Mascara) Mme Dr.T.Fergoug a mené plusieurs travaux expérimentaux au moyen de la RMN  $^1H$ , la spectrométrie de masse et la spectrophotométrie UV-visible sur l'étude de la formation de

complexe  $\beta$ -Cyclodextrine/tétracaïne hydrochloride en solution aqueuse. Elle a montré qu'il y a une inclusion et a recommandé d'utiliser des techniques plus spécifiques (RMN 2D) pour connaître le sens d'insertion ou bien des études théoriques grâce à la modélisation moléculaire.

De nos jours, les techniques de modélisation moléculaire connaissent un essor remarquable grâce aux progrès de l'informatique et permettent maintenant d'aborder tous les domaines de la chimie. La simulation numérique permet de reproduire sur un ordinateur un phénomène complexe dont on souhaite étudier l'évolution. Elle repose sur la résolution de l'équation de Schrödinger pour déterminer l'énergie de la réaction de complexation, son chemin réactionnel et ses paramètres thermodynamique et simuler aussi les spectres.

Le contenu de cette thèse est organisé en trois chapitres. Le premier chapitre comprend une synthèse bibliographique sur les cyclodextrines et leurs propriétés d'inclusion. Dans le deuxième chapitre, nous présentons les méthodes de la mécanique quantique. Le troisième chapitre est divisé en deux parties, dans la première partie nous discuterons les résultats de l'étude théorique des molécules hôte et invitée au moyen des méthodes semi-empiriques PM3. Dans la deuxième partie, nous discuterons les résultats de l'étude théorique de l'inclusion de la tétracaïne hydrochloride dans la bêta-cyclodextrine. Enfin, ce mémoire s'achève par une conclusion générale qui présente le bilan global des principaux résultats obtenus.



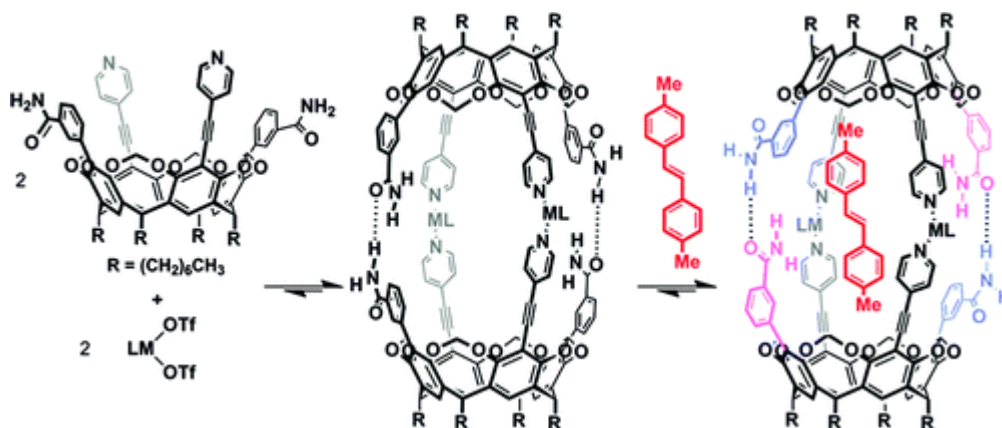
# **CHAPITRE I**

*Etude bibliographique*

## **I La chimie supramoléculaire:**

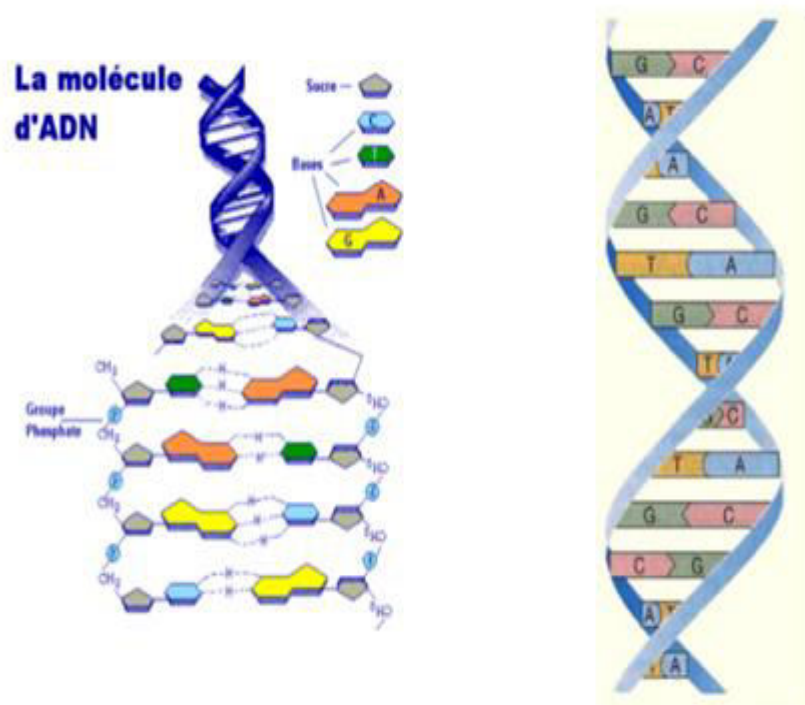
### **I.1 Introduction:**

La chimie supramoléculaire étudie les interactions dites "non covalentes" c'est-à-dire n'impliquant pas la création de nouvelles liaisons chimiques ou la rupture de liaisons existantes<sup>1</sup>. A l'inverse de la chimie moléculaire classique qui s'occupe des liaisons covalentes au sein d'une molécule, la chimie supramoléculaire relie des groupements de molécules ou des molécules entre elles en un édifice stable et gigantesque appelé super molécule grâce à des interactions à distance. L'ensemble supramoléculaire formé acquiert ainsi de nouvelles propriétés qu'il ne possédait pas avant l'établissement de ces liaisons non covalentes de sorte que certaines molécules formant la super molécule deviennent soit plus réactives par proximité fonctionnelle, soit inertes par protection stérique.

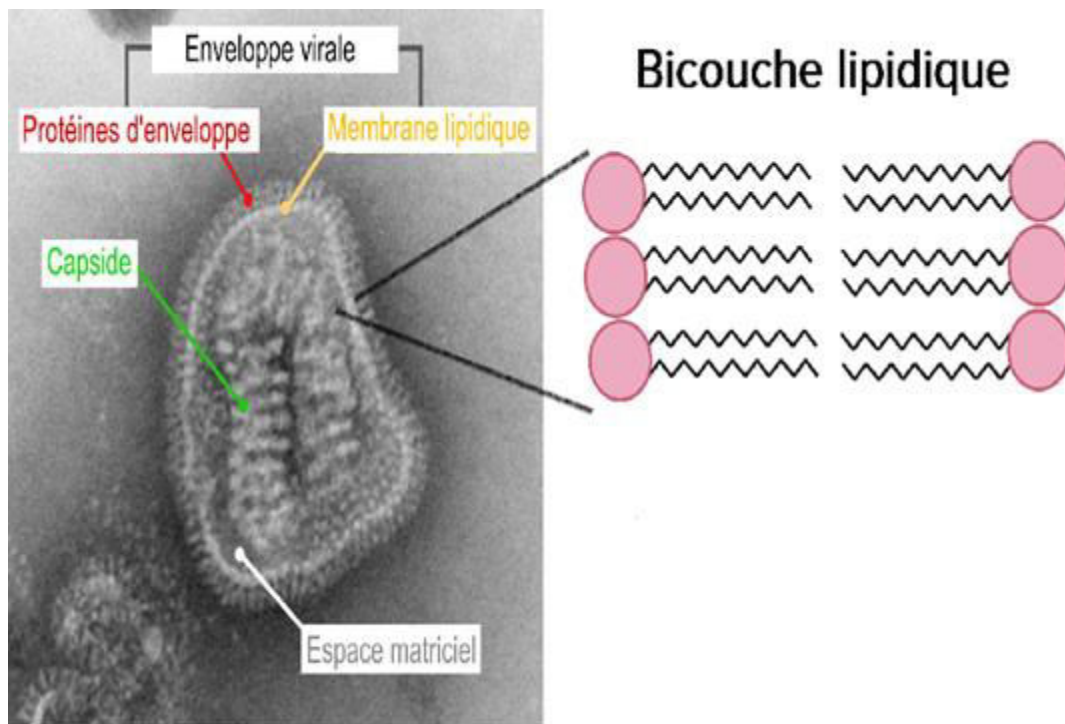


**Figure I.1** : Structure supramoléculaire<sup>1,2</sup>

La nature peut être identifiée comme le concepteur originel de ces structures complexes et représente le vrai inspirateur de tous les travaux entrepris dans ce domaine<sup>3,4</sup> par l'homme. A titre d'exemple, nous pouvons citer la structure de la vie : l'ADN ou l'acide désoxyribonucléique, une super molécule constituée de deux chaînes polypeptidiques liées entre elles par des liaisons non covalentes formant une double hélice comme le montre la figure I.2. Nous pouvons aussi citer les structures organisées comme les bicouches lipidiques qui constituent les membranes cellulaires qui représentent l'assemblage de molécules amphiphiles " les phospholipides" sous forme d'une bicouche comme le montre la figure I.3 ce qui crée une protection à la cellule vivante et ces organes vitaux contre l'intrusion d'espèces étrangères.

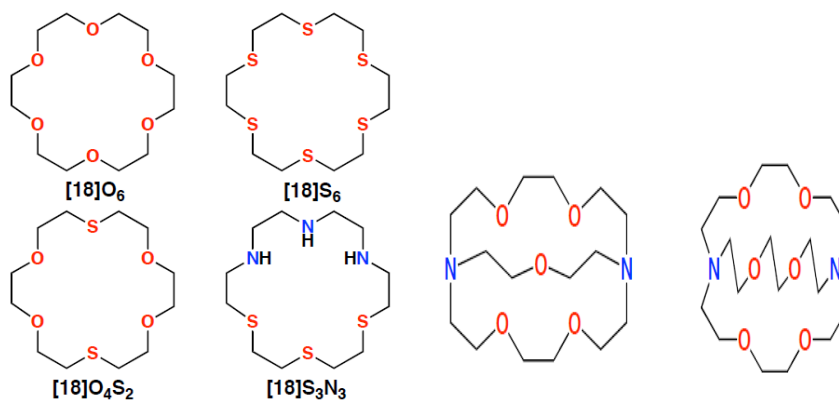


**Figure I.2** : Structure de l'acide désoxyribonucléique (ADN)<sup>5</sup>.



**Figure I.3** : Structure d'une bicouche lipidique d'une cellule animale<sup>6</sup>.

La chimie supramoléculaire s'est développée à partir des années 1970 grâce aux travaux de trois chimistes qui ont été récompensés par le prix Nobel de chimie en 1987. Le premier est l'Américain Charles J. Pedersen<sup>7</sup> (1967) qui a élaboré les éthers couronnes qui sont les premières structures cages synthétisées et adaptées pour accueillir des cations. Le second est Donald J. Cram<sup>8</sup> qui a mis au point les sphérands et le troisième est J.M. Lehn<sup>9</sup> qui a synthétisé les cryptands qui sont des couronnes à trois dimensions comme le montre la figure I.4.



**Figure I.4** : Structures des éthers couronnes, des sphérands<sup>8</sup> et des cryptands<sup>9</sup>

D'après J.M. Lehn<sup>9</sup> la chimie supramoléculaire peut être divisée en deux grands domaines se recouvrant partiellement :

1) Les assemblages moléculaires qui résultent de l'association spontanée d'un nombre non défini de composants en une phase (nanoparticules) possédant une organisation microscopique plus ou moins bien définie et des caractéristiques macroscopiques dépendant de sa nature (monocouche, membrane, vésicule, micelle, phase mésomorphe etc.)<sup>10</sup>.

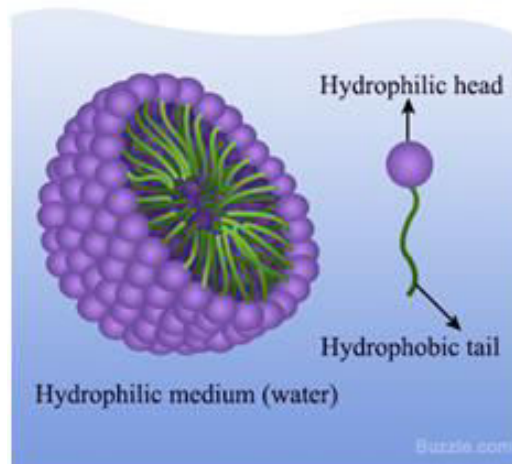
2) Les super molécules qui résultent de l'association intermoléculaire de quelques composants basée sur le principe de reconnaissance moléculaire (un récepteur et son (ses) substrat(s)).

## **I.2 Les assemblages moléculaires:**

Ils se présentent sous forme de nanoparticules dont les dimensions doivent être inférieures à 100 nanomètres. Ils sont constitués d'un matériau capable de retenir les molécules actives par séquestration ou adsorption. La faible taille de ces nanoparticules leur confère des propriétés intéressantes : elle offre en effet une importante surface spécifique et une grande stabilité. Parmi les différents types de nanoparticules, nous pouvons citer :

### **I.2.1 Micelles :**

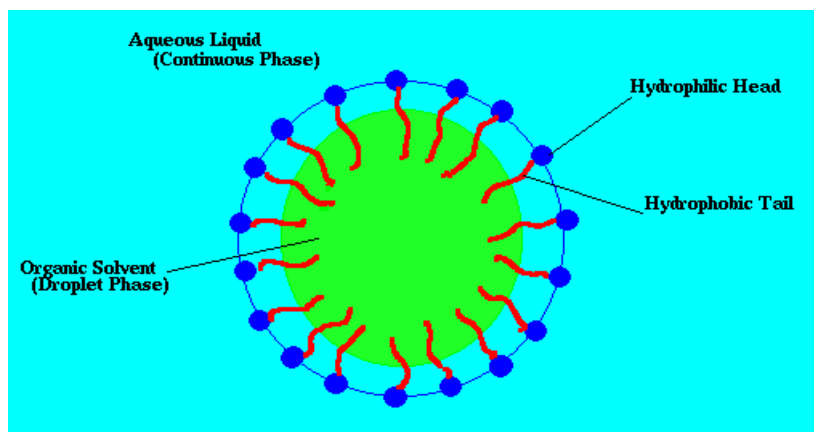
Les micelles sont des auto-assemblages de molécules amphiphiles qui forment des structures de type cœur-coquille (« core-shell » en anglais) en milieu aqueux comme présenté sur la figure I.5. Les micelles se forment lorsque la concentration en surfactants dans le milieu dépasse une valeur seuil nommée concentration micellaire critique. Dans ce cas, les molécules amphiphiles s'auto-assemblent pour regrouper leurs parties hydrophobes vers l'intérieur et exposer en surface uniquement leurs domaines hydrophiles. Les micelles sont donc des systèmes supramoléculaires qui sont en équilibre avec les molécules amphiphiles en solution<sup>11</sup>.



**Figure I.5 :** Représentation schématique d'une micelle sphérique dans un milieu aqueux<sup>11</sup>

### **I.2.2 Les émulsions :**

Une émulsion<sup>12</sup> est une dispersion colloïdale de deux liquides non miscibles l'un dans l'autre tels que l'eau et l'huile, à laquelle on ajoute généralement un agent de surface (tensioactif). Le processus de dispersion consiste à cisailier l'une des phases dans l'autre de manière à former des gouttes dont la taille peut varier de 0.01 micromètre à 100 micromètre. Les émulsions simples sont formées de gouttes liquides dispersées dans une phase continue.

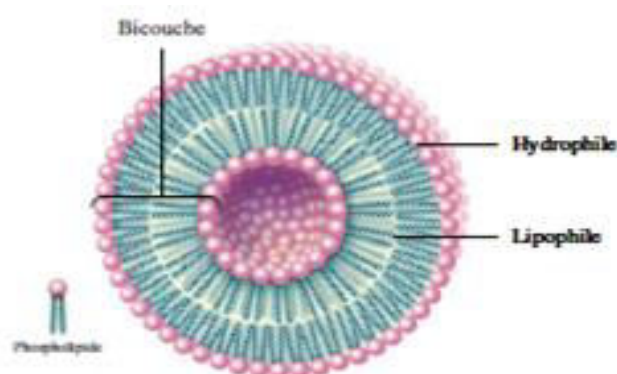


**Figure I.6 :** Représentation schématique d'une dispersion colloïdale<sup>12</sup>.

Les émulsions multiples sont des émulsions particulières, dans le sens où la phase dispersée est elle aussi une émulsion. Ces émulsions (simples ou multiples) sont qualifiées de « directes » ou « inverses », selon la nature aqueuse ou huileuse de la phase continue.

### **I.2.3 Liposomes :**

La membrane cellulaire peut être définie comme une double couche de phospholipides contenant en plus des molécules de cholestérol, des protéines et encapsulant un réservoir aqueux dans lequel baigne le noyau de la cellule et tous les autres organites. Un liposome<sup>13</sup> est une vésicule artificielle formée par des bicouches emprisonnant un compartiment aqueux mais à la différence que les molécules constituant la double couche ne sont pas des phospholipides mais des surfactants de synthèse. La taille des liposomes varie de quelques dizaines à quelques milliers de nanomètre de diamètre comme présenté sur la figure suivante (Figure I.5). Ces particules sont depuis de nombreuses années utilisées comme outils pour la biologie, la biochimie et la médecine en tant que transporteurs de principes actifs thérapeutiques<sup>14</sup>. Leur caractère non toxique fait de ces nanoparticules des systèmes intéressants pour les applications *in vivo*. Cependant, les liposomes présentent également quelques limitations: ils ont effectivement montré une faible capacité d'encapsulation notamment pour les molécules lipophiles piégées dans la double couche de phospholipides, une stabilité modérée et un relargage précoce des principes actifs hydrophiles dans le sang.



**Figure I.7** : Représentation schématique d'un liposome<sup>13</sup>.

### **I.3 Les super molécules:**

#### **I.3.1 Les éthers couronnes:**

On appelle éther un composé dans lequel un atome d'oxygène est lié par liaisons simples à deux groupes organiques différents. Les éthers couronnes<sup>7</sup> sont des composés chimiques hétérocycliques qui, dans leurs formes les plus simples, sont des oligomères cycliques d'oxyde d'éthylène. L'unité de répétition essentielle de tous éther couronne est le groupe éthylèneoxy-, soit  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ , qui se répète deux fois dans le dioxane et six fois dans le 18-couronne-6 (ou encore 18-C-6). Le cycle à neuf éléments 1,4,7-trioxonane (9-couronne-3) est parfois appelé couronne et peut interagir avec les cations. Les macrocycles de type  $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_n$  dans lesquels  $n \geq 4$  sont généralement référés comme éthers couronnes plutôt que sous leurs noms systématiques. Ceci est dû au fait que les structures moléculaires formées lorsque les hétérocycles sont liés à des cations ressemblent à une couronne posée sur une tête.



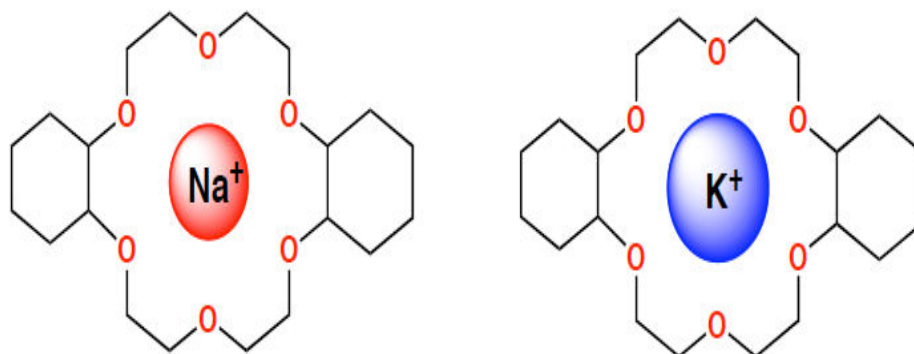


Figure I.8 : Structures des éthers couronnes<sup>7</sup>.

### I.3.2 Les métallamacrocycles:

Les métallamacrocycle<sup>7</sup> sont des éthers couronnes associées à des dérivés azotés, aza-éther-couronne comme le montre la figure I.9.

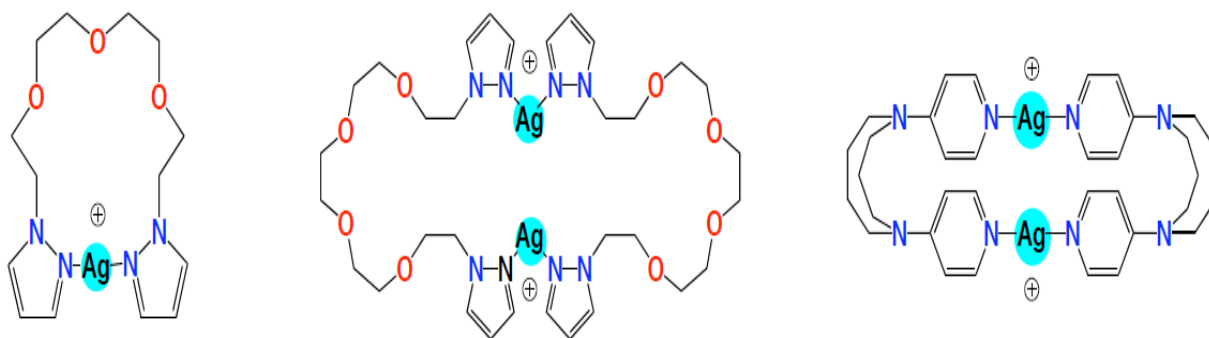
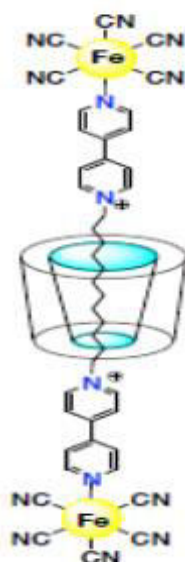


Figure I.9 : Structures des métallamacrocycles<sup>7</sup>.

### I.3.3 Les rotaxanes et caténanes:

Un rotaxane<sup>15</sup> est une molécule constituée d'un macrocycle lié mécaniquement à un fragment moléculaire linéaire qui le traverse de part en part. Le nom est dérivé du latin rota signifiant roue et du mot axe. Les deux constituants d'un rotaxane sont cinétiquement piégés par des « bouchons » aux extrémités de l'axe, plus gros que le diamètre interne du cycle. Ainsi les deux composants du rotaxane ne peuvent se dissocier sans rupture d'une liaison covalente, car cette dissociation nécessiterait de trop grandes distorsions des liaisons du cycle. Une grande partie de la recherche concernant les rotaxanes et d'autres architectures moléculaires mécaniquement imbriquées, comme les caténanes, s'est concentrée sur l'efficacité de leur synthèse et leurs utilisations comme composants de machines moléculaires complexes. Des molécules bioactives naturelles dotées d'une architecture de type rotaxane ont été découvertes, comme l'ATP synthase<sup>16</sup>, les peptides à nœud de cystine, les cyclotides et les peptides-lasso.



**Figure I.10 :** Structure d'un rotaxane<sup>15</sup>.

### I.3.4 Les calixarènes:

Un calixarène<sup>17</sup> est un macrocycle issu de la réaction d'un phénol et d'un aldéhyde. Les calixarènes ont des cavités hydrophobiques qui peuvent inclure des petites molécules ou des ions. Les plus couramment rencontrés sont les calixarènes à 4, 5, 6 et 8 unités phénols. La cavité ainsi formée permet de complexer des ions ou des petites molécules. On peut accéder à des calixarènes hydrosolubles en ajoutant des motifs ioniques par exemple.

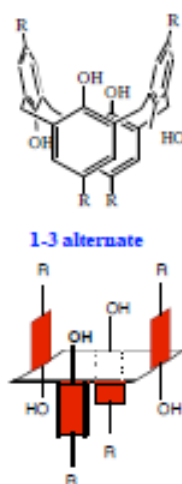


Figure I.11 : Structure d'un calixarène<sup>17</sup>.

### I.3.5 Les porphyrines:

Une porphyrine<sup>18,19</sup> est un macrocycle hétérocyclique constitué de quatre sous-unités de pyrrole jointes sur les carbones alpha par quatre ponts méthine. Les porphyrines peuvent se combiner avec des métaux, s'associant ainsi avec eux dans la cavité centrale. On connaît des porphyrines contenant un atome de manganèse, de fer, de cobalt, de nickel, de cuivre, de zinc, et de nombreux autres métaux. Une porphyrine dont aucun métal n'est inséré est dite « base libre ».

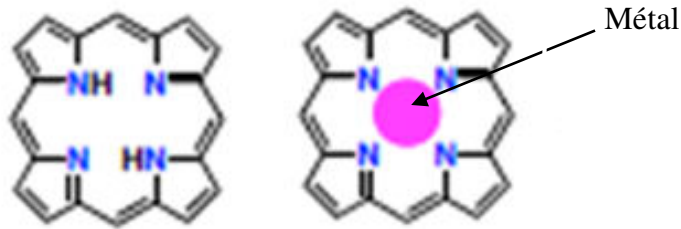


Figure I.12 : Structure des porphyrines<sup>18,19</sup>

### I.3.6 Les dendrimères:

Un dendrimère<sup>20,21</sup> est une molécule dont la forme reprend celle des branches d'un arbre. Les propriétés des dendrimères sont engendrées par les structures moléculaires présentes sur sa surface. Par exemple, un dendrimère peut être hydrosoluble quand son groupement extrême est un groupe hydrophile, comme un groupe carboxylique. Il est théoriquement possible de concevoir un dendrimère hydrosoluble avec l'hydrophobicité interne, qui lui permettrait de porter un composé hydrophobe dans son intérieur (afin de transporter un composé thérapeutique hydrophobe dans le sang par exemple).

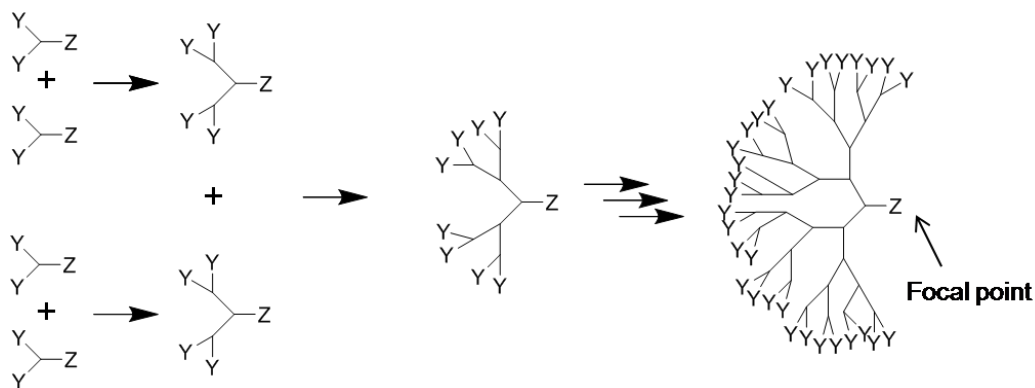
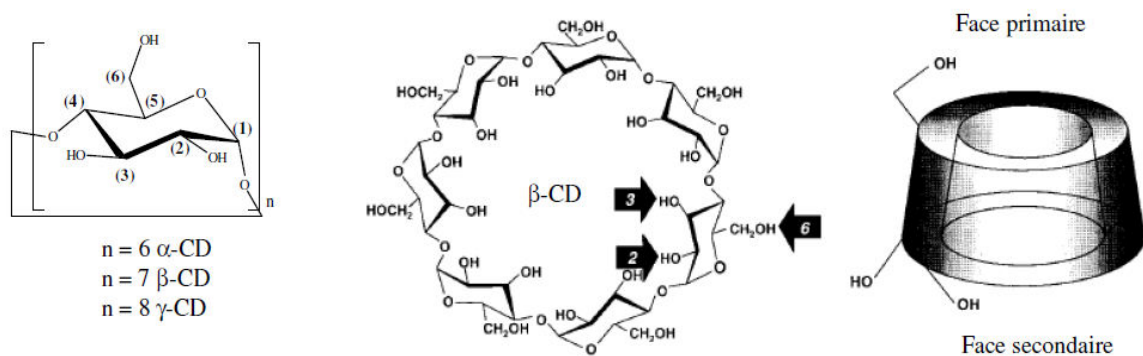


Figure I.13 : Structure d'un dendrimère.

### I.3.7 Les cyclodextrines :

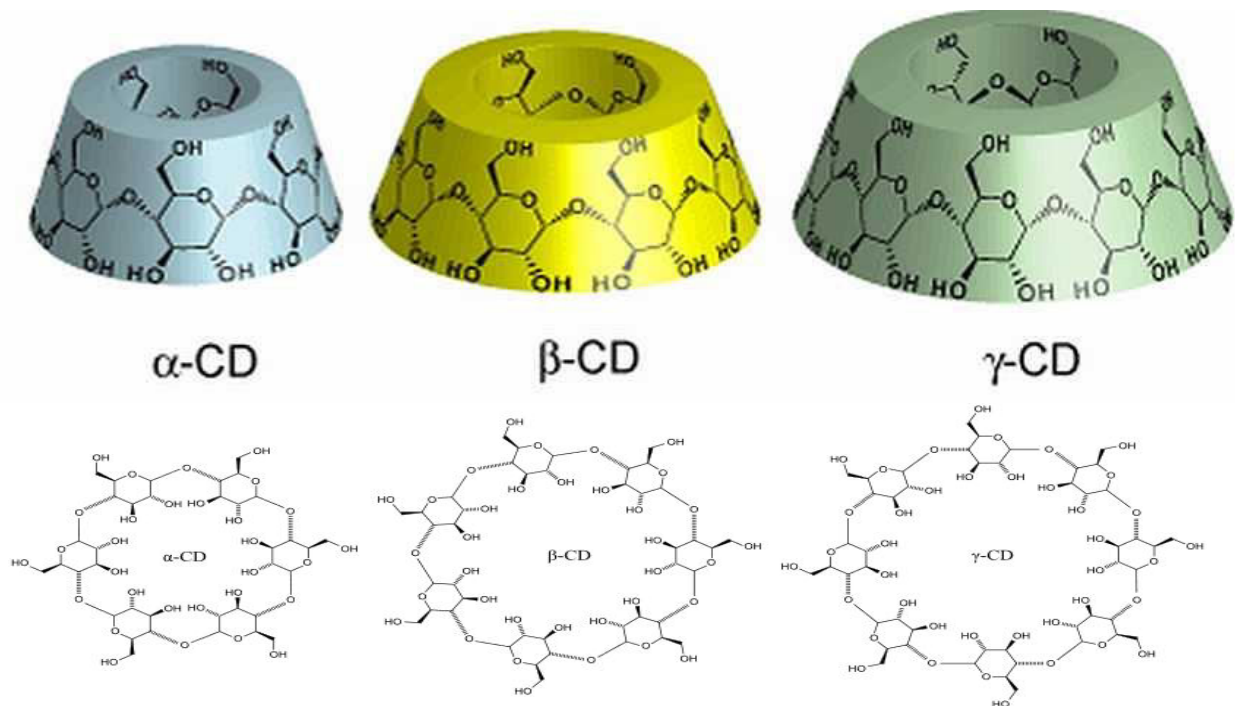
Les cyclodextrines ont été isolées pour la première fois par Villiers<sup>22</sup> en 1891, grâce à l'expérience de la dégradation de l'amidon par une souche de micro-organismes (l'amylase de *Bacillus macerans* : cyclodextrinase). Les cyclodextrines ont été caractérisées en 1903 par Schardinger<sup>23</sup> en tant que oligosaccharides cycliques et en 1938 Freudenberg et al<sup>24,25</sup> ont mis en évidence que les cyclodextrines sont construites à partir d'unités de D-glucoses liées entre elles par des liaisons  $\alpha(1-4)$  glucosidiques comme présenté sur la figure suivante (Figure I.14) .



**Figure I.14** : Structure générale des cyclodextrines, la  $\beta$ -cyclodextrine et sa forme torique (les flèches numérotées montrent les différents groupements hydroxyles).

#### I.3.7.1 Structure :

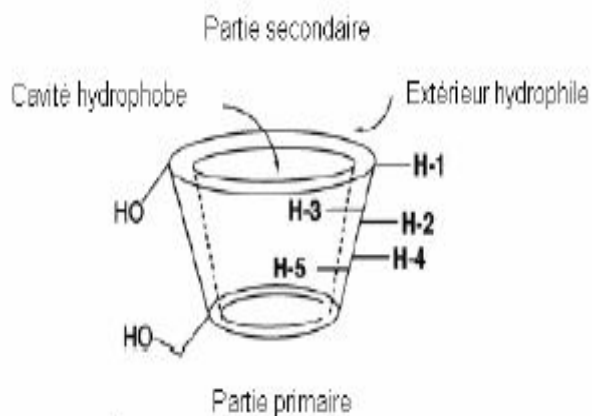
Les cyclodextrines (CDs) sont des oligosaccharides cycliques de forme torique contenant six à douze unités de glucose. Chaque unité de D-glucose en conformation chaise est liée par son carbone monomérique à l'autre unité par des liaisons glucosidiques  $\alpha-1,4$ . Les cyclodextrines les plus utilisées sont l' $\alpha$ , la  $\beta$  et la  $\gamma$ -CD qui sont constituées respectivement de 6, 7, et 8 unités de D- glucopyranosyl comme présenté sur la figure suivante (Figure I.15) :



**Figure I.15 :** Structure des  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -cyclodextrines et ses formes toriques.

Les cyclodextrines ont une structure en forme de cône (tore), délimitant une cavité en leur centre. Cette cavité présente un environnement carboné apolaire donc hydrophobe avec un squelette carboné et oxygène en liaison éther, tandis que l'extérieur du tore présente de nombreux groupements hydroxyles qui rendent la molécule plus soluble dans l'eau (figure I.16). Les groupes hydroxyles primaires (OH-6) de chaque unité de glucose sont localisés dans la face primaire (petite ouverture) de la cyclodextrine et sa face secondaire (grande ouverture) est tapissée par les deux groupes hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3).

La structure des cyclodextrines est stable grâce aux liaisons hydrogènes établies entre les hydroxyles secondaires (C-2-OH, C-3-OH) des unités glucosidiques adjacentes.



**Figure I.16 :** Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine

### I.3.7.2 Propriétés physico-chimiques :

Les caractéristiques physico-chimiques les plus importantes des cyclodextrines  $\alpha$ -,  $\beta$ - et la  $\gamma$ -CD sont décrites dans le tableau I.1.

**Tableau I.1:** Caractéristiques physico-chimiques de l'  $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ -cyclodextrine<sup>26</sup>

Cyclodextrine	Diamètre de la cavité centrale (Å)	Masse moléculaire	Solubilité aqueuse à 25°C (g/100 ml)	% m/m d'eau de cristallisation
$\alpha$ -CD	4,7 - 5,3	972	14,5	10,2
$\beta$ -CD	6,0 - 6,5	1135	1,85	13,2 – 14,5
$\gamma$ -CD	7,5 - 8,3	1297	23,2	8,13 – 17,7

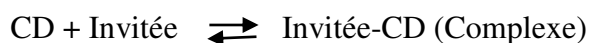
Les cyclodextrines sont moyennement solubles dans l'eau et leur solubilité augmente avec la température. La  $\beta$ -CD est la moins soluble des cyclodextrines, à cause de l'orientation et l'intensité des liaisons hydrogènes établies entre les groupes hydroxyles (C2-OH) et (C3-OH) des entités glucoses adjacentes car ces groupes interagissent moins avec l'eau<sup>27</sup>.

Pour l'  $\alpha$ -CD, les liaisons hydrogène sont incomplètes, car l'une de ces unités de glucopyranose est distordue<sup>28</sup>, par conséquent il n'y a que 4 liaisons hydrogènes formées au lieu de 6. La  $\gamma$ -CD est non coplanaire, a une structure plus flexible et se caractérise par un faible degré d'interaction entre les hydroxyles, sa solubilité dans l'eau est donc plus grande que celle de l'  $\alpha$ -CD et la  $\beta$ -CD<sup>28</sup>.

#### **I.4 Complexe d'inclusion :**

##### **I.4.1 Formation d'un complexe :**

Les CDs peuvent former des complexes d'inclusion avec un grand nombre de molécules (neutres, chargées, polaires ou apolaires<sup>29-33</sup>). Le caractère hydrophobe de la cavité permet d'inclure des molécules dites « invitées » dont l'hydrophobicité et la taille correspondent à celle de la cavité, tandis que les fonctions hydroxyles assurent une bonne solubilisation des complexes dans l'eau. Les tailles respectives de la cyclodextrine et du substrat conditionnent généralement la stœchiométrie du complexe<sup>34,35</sup>. L'association d'une CD et d'une molécule invitée, est gouvernée par un équilibre thermodynamique de la forme<sup>36</sup> :



La stabilité du complexe peut être exprimée par la constante de stabilité  $K_s$  ou la constante de dissociation  $K_d$  :

$$K_s = \frac{1}{K_d} = \frac{[\text{Invitée} - \text{CD}]}{[\text{CD}][\text{Invitée}]}$$

Ou  $[\text{Invitée-CD}]$ ,  $[\text{CD}]$  et  $[\text{Invitée}]$  sont respectivement les concentrations du complexe, de la CD et de la molécule invitée. Les complexes Invitée-CD formés, sont généralement du type 1/1, comme celui décrit ci-dessus, c'est-à-dire qu'une CD complexe une seule molécule invitée.



Toutefois, il existe aussi des complexes du type 1/1, 2/1, 1/2 et 2/2 ou d'ordre supérieur<sup>36</sup> (figure I.17).



**Figure I.17** : Représentations schématiques de complexes d'inclusion de stœchiométries différentes.

#### **I.4.2 Forces Régissant la Complexation :**

La nature des interactions responsables de la formation d'un complexe Invité-CD sont les suivantes<sup>37</sup> :

- Interactions électrostatiques (ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle).
- Interactions de Van der Waals (dipôle-dipôle induit, dipôle induit- dipôle induit).
- Interactions hydrophobes.
- Liaisons hydrogènes.

Pour certains chercheurs, le phénomène régissant la complexation serait la substitution des molécules d'eau présentes dans la cavité par la molécule invitée. Ces molécules d'eau se trouvent dans un état énergétique défavorable à cause des interactions polaire-apolaires et leur exclusion s'accompagne d'une diminution de l'enthalpie<sup>38</sup>. Toutefois, d'autres chercheurs avancent le fait que ces molécules d'eau forment des liaisons hydrogènes avec leurs voisines et donc, ne constituent pas un facteur déterminant lors de la complexation, mais peuvent intervenir dans l'orientation relative des deux molécules<sup>36,37</sup>. De même, la modification des contraintes

conformationnelles de la CD ne semble pas être déterminante mais permet par contre de maximiser les différentes interactions entre la molécule invitée et la CD.

Par contre, les interactions hydrophobes et de Van der Waals semblent être les plus importants<sup>37</sup>. L'existence d'interactions hydrophobes est vérifiée par plusieurs observations : la complexation de la molécule invitée concerne généralement sa partie la plus apolaire et la complexation est corrélée à l'hydrophobie de celui-ci.

En plus des interactions discutées ci-dessus, la complexation fait intervenir des paramètres stériques, c'est-à-dire les dimensions et la géométrie des deux molécules qui interagissent<sup>38</sup>. La cavité doit être assez large pour contenir la molécule invitée ou au moins une partie, mais pas trop grande pour que cette molécule ne se contente pas de traverser la cavité sans y établir d'interaction. Dans le tableau I.1, les trois CDs ont des cavités de tailles différentes et par conséquent l' $\alpha$ -CD complexe d'avantage les molécules de faibles masses moléculaires ou ayant une chaîne aliphatique, la  $\beta$ -CD complexe les molécules aromatiques ou hétérocycliques tandis que la  $\gamma$ -CD complexe des molécules plus étendues<sup>39</sup>.

### **I.4.3 Applications :**

Grâce à leur très faible toxicité<sup>40</sup>, le domaine d'utilisation des CDs est très large. De nombreuses et diverses applications des CDs sont décrites dans la littérature<sup>41,42,43</sup>. Parmi celles-ci :

- Stabilisateurs de substances sensibles à la lumière et à l'oxygène.
- Stabilisateurs de substances volatiles.
- Stabilisateurs d'arômes dans les industries d'agroalimentaires.
- Catalyseurs chimiques.
- Inducteurs chiraux en synthèse organique asymétrique.

- Séparateurs énantiomériques en électrophorèse capillaire, en chromatographie en phase gazeuse, en chromatographie liquide haute performance.
- Modèles enzymatiques.
- Vecteurs en industrie pharmaceutique.
- Dépolluantes des sols.

Toutes ces applications découlent des propriétés complexantes des CDs en milieu aqueux et touchent en générale à la stabilité, la solubilité, la biodisponibilité et la toxicité des molécules ciblées<sup>44</sup>. Les CDs, fournissent aussi à la recherche fondamentale un modèle d'étude des réactions enzymatiques, catalytiques ou de complexation. Le tableau I.2 regroupe des exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de CDs dans divers domaines d'applications.

**Tableau I.2 :** Divers domaines d'applications des cyclodextrines.

Exemples de propriétés	Produits ou substances concernés	Applications
Augmentation de la solubilité Amélioration de la biodisponibilité Diminution des effets secondaires	Prostaglandines, vitamines A, D, E, K Indométacine Phénylbutazone	Pharmaceutiques
Stabilité des produits volatils Extraction de composants indésirables	Menthol, moutarde, confiseries Cholestérol (beurre, lait, œuf)	Alimentaires
Masquage d'odeurs désagréables Stabilité des parfums	Mercaptans Essence de citron	Cosmétologiques
Diminution de la toxicité	Herbicides, fongicides	Agrochimiques

**Bibliographie :**

- [1] J.M. Lehn, *La Chimie Supramoléculaire : Concepts et perspectives.*, Edition De Boeck Université, Paris, 1997, pp. 273.
- [2] M. Yamanaka, M. Kawaharada, Y. Nito, H. Takaya, K. Kobayashi, *Structural Alteration of Hybrid Supramolecular Capsule Induced by Guest Encapsulation.*, J Am Chem Soc. 133 (2011) 16650–16656.
- [3] A. Katsuhiko, K. Toyoki, *Supramolecular Chemistry - Fundamentals and Applications Advanced Textbook.*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006, pp. 208.
- [4] C.J. Pedersen, *Additions and Corrections-Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts.*, J Am Chem. Soc. 89 (1967) 2495-2496.
- [5] J.D. Watson, F.H. Crick, *Molecular of Nucleic Acids: A Structure for Desoxyribose Nucleic Acid*, Nature., 171 (1953) 737-738.
- [6] J.F. Nagle, S. Tristram-Nagle, *Structure of lipid bilayers.*, Biochim Biophys Acta. 1469 (2000) 159-195.
- [7] C.J. Pedersen, *Cyclic polyethers and their complexes with metal salts.*, J Am Chem Soc. 89 (1967) 7017-7036.
- [8] D.J. Cram, *From Design to discovery.*, Washington DC, J Am Chem Soc, 1990, pp. 146.
- [9] J.M. Lehn, *Supramolecular Chemistry-Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture).*, Angew Chem Int Edit. 27 (1988) 89-112.
- [10] V.P. Torchilin, *Multifunctional Nanocarriers.*, Adv Drug Deliver Rev. 58 (2006) 1532-1555.
- [11] M. Pasquali, *Gelation: Grow with the flow.*, Nat Mater. 9 (2010) 381-382.
- [12] O.M. Koo, I. Rubinstein, H. Onyuksel, *Role of nanotechnology in targeted drug delivery and imaging: a concise review.*, J NanoMed-NanoTechnol. 1 (2005) 193-212.
- [13] G. Gregoriadis, *The Carrier Potential of liposomes in Biology and Medicine.*, New Engl J Med. 295 (1976) 765-770.
- [14] H. Pinto-Alphandary, A. Andremont, and P. Couvreur, *Targeted delivery of antibiotics using liposomes and nanoparticles: research and applications.*, Int J Antimicrob Agents. 13 (2000) 155-168.
- [15] J.A. Bravo, F.M. Raymo, J.F. Stoddart, A.J.P. White, D.J. Williams, *High Yielding Template-Directed Synthesis of [2] Rotaxanes.*, Eur J Org Chem. 11 (1988) 2565-2571.

- [16] C.A. Schalley, K.Beizai and F. Vögtle, *On the Way to Rotaxane-Based Molecular Motors: Studies in Molecular Mobility and Topological Chirality.*, Acc Chem Res. 34 (2001) 465–476.
- [17] B. Dietrich, P. Viout and J.M. Lehn, *Macrocyclic chemistry.*, VCH. Weinheim, 1993, pp. 384.
- [18] K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard, *Inorganic, Organometallic and coordination chemistry, The porphyrins Handbook.*, vol.3, New York, 1999.
- [19] A. Vargas, B. Pegaz, E. Debefve, Y. Konan-Kouakou, N. Lange, J.P. Ballini, H. Bergh, R. Gurny, F. Delie, *Improved photodynamic activity of porphyrin loaded into nanoparticles: an in vivo evaluation using chick embryos.*, Int J Pharm. 286 (2004) 131-145.
- [20] J.M.J. Fréchet, D.A. Tomalia, *Dendrimers and Other Polymers.*, Wiley series in polymer science : West Sussex, Original provenant du Michigan, 2001
- [21] D. Astruc, E. Boisselier, C. Ornelas, *Dendrimers Designed for Functions: From Physical, Photophysical, and Supramolecular Properties to Applications in Sensing, Catalysis, Molecular Electronics, and Nanomedicine.*, Chem Rev.110 (2010) 1857-1959.
- [22] A.C.R.Villiers, *Polymer Inclusion Compounds.*, CR Acad Sci, Paris. 112 (1891) 536.
- [23] F. Schardinger, W. K. Wochenschr, *Isolation of Bacillus macerans.*, Adv Carbohyd Chem Bi. 17 (1904) 207-209.
- [24] K. Freudenberg, Meyer-Delius, *Über die Schardinger Dextrine aus Stärke.*, Ber Dtsch Chem Ges. 71 (1938) 1596-1600.
- [25] K. Freudenberg, E. Plankenhorn, H. Knauber., *Synthesis of chemically modified cyclodextrins.*, Chem Ind, London, 588 (1947) 731-735.
- [26] J. Szejtli, *Cyclodextrin Technology.*, Kluw Acad Publ, Dordrecht, (1988) 450.
- [27] K.H. Frömring, J. Szejtli, *Cyclodextrin inclusion complexes, cyclodextrins in pharmacy.*, Kluw Acad Publ, Dordrecht, the Netherlands, 1994.
- [28] K.B. Lipkowitz, *Applications of Computational Chemistry to the Study of Cyclodextrins*, Chem Rev. 98 (1998) 1829-1874.
- [29] H. Pringsheim, R.P. Walton, *A Comprehensive Survey of Starch Chemistry.*, Chem Catalog Co., Inc., New York, 1928, pp. 5-35.
- [30] H. Pringsheim, *The Chemistry of the Monosaccharides and the Polysaccharides.*, McGraw-Hill Book Company, New York, 1932, pp. 280.
- [31] K. Freudenberg, F. Cramer, H. Plieninger, *Process for the preparation of inclusion compounds of physiologically active organic compounds.*, Ger. Patent (1953) 895-769.

- [32] D. French, *The Schardinger dextrins.*, Adv. Carbohydr. Chem. 12 (1957) 189-260.
- [33] G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, *Quelques applications des complexes d'inclusion cyclodextrine/substrat.*, L'actualité Chimique. 247 (2001) 18-25.
- [34] W. Saenger, *Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry.*, Angewandte Chem Int Ed England, 19 (1980) 344-362.
- [35] F. Giordano, C. Novak, J.R. Moyano, *Thermal analysis of cyclodextrins and their inclusion compounds.*, Thermochimica Acta. 380 (2001) 123-151.
- [36] K.A. Connors, *The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution.*, Chem Rev. 97 (1997) 1325-1358.
- [37] L. Liu, Q-X.Guo, *The Driving Forces in the Inclusion Complexation of Cyclodextrins.*, J Inclusion Phenom.42 (2002) 1-14.
- [38] J. Szejtli, *Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry.*, Chem Rev. 98 (1998) 1743-1753.
- [39] M. Del Valle EM, *Cyclodextrins and Their Uses: A Review.*, Process Biochem. 39 (2004) 1033-1046.
- [40] K. Uekama, *Pharmaceutical application of methylated cyclodextrins.*, Int J Pharm. 6 (1985) 61-65.
- [41] D. Duchêne, *Cyclodextrins and their industrial uses.*, Edition de Santé, Paris, 1987.
- [42] T. Loftsson, and H. Fridriksdottir. *The effect of water-soluble polymers on the aqueous solubility and complexing abilities of  $\beta$ -cyclodextrin.*, Int J Pharm. 163 (1998) 115-121.
- [43] T. Loftsson, *Cyclodextrins in pharmaceutical formulation.*, Nordic Industrial Fund Report, 1988, pp. 1-40.
- [44] J. Szejtli and T. Osa, *Comprehensive Supramolecular Chemistry.*, vol.3: Cyclodextrins, Pergamon, Oxford, 1996.

## **CHAPITRE II**

*Les méthodes de la mécanique quantique*

## **II Les méthodes de la mécanique quantique :**

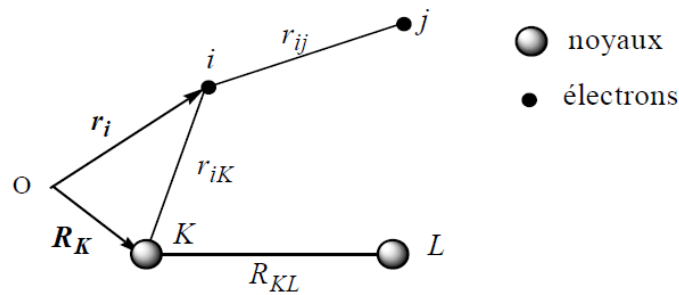
### **II.1 Introduction :**

La mécanique quantique a été élaborée afin de rendre compte des observations faites sur l'interaction de la lumière avec les électrons des atomes et des molécules. Une des plus importantes propriétés relevée est que l'échange d'énergie entre la lumière et la matière se fait d'une manière quantifiée sous forme de Quanta d'énergie  $E=h\nu$  (Planck)<sup>1</sup> et que l'électron possède simultanément une nature corpusculaire et ondulatoire (De broglie)<sup>2</sup> et n'occupe dans un atome que certains niveaux énergétiques stationnaires permis (Bohr)<sup>3</sup>. De plus toutes les transitions de l'électron sont quantifiées et ainsi ses propriétés physiques avec une nouvelle propriété intrinsèque nommée le spin. Comme toute théorie, la mécanique quantique se base sur des postulats et des équations fondamentales dont la plus connue est l'équation de Schrödinger<sup>4</sup>. La résolution de cette équation différentielle de second ordre aboutie en premier à la fonction d'onde qui décrit le comportement ondulatoire de l'électron et constitue la clé pour le calcul d'autres paramètres comme la densité électronique, le moment dipolaire et la longueur des liaisons etc... Ensuite elle détermine les valeurs propres (Energie de l'électron) et permet donc la compréhension des phénomènes électroniques en termes d'absorption et d'émission de rayonnement et de réactivité.

### **II.2 Equation de Schrödinger :**

Soit un système constitué de  $N$  noyaux de numéro atomique  $Z_J$ , de masse  $M_J$  et de  $n$  électrons de charge  $e$  et de masse  $m$ . Leurs positions peuvent être repérées par les vecteurs  $\mathbf{R}_J$  et  $\mathbf{r}_i$ , relatifs à une origine quelconque  $O$ .





La forme générale de l'équation de Schrödinger est :

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

Ou  $H$  étant un opérateur appelé hamiltonien dont l'expression est dérivée de la fonction de Hamilton utilisée en mécanique classique et  $E$  étant l'énergie totale du système. L'hamiltonien incorpore tous les termes d'énergie (énergie cinétique et potentielle), aussi bien nucléaire qu'électronique.  $\Psi$  représente la fonction d'onde dont l'expression dépend des coordonnées cartésiennes de l'électron  $(x, y, z)$  et qui est indépendante du facteur temps et néglige le comportement relativiste des électrons. La fonction  $\psi$  possède comme variables les coordonnées d'espace et de spin de tous les éléments constitutifs du système étudié. De ce fait c'est une fonction de la forme :

$$\Psi(e_1, e_2, \dots, e_i, \dots, e_n) \quad (\text{II.2})$$

Ou  $e_i$  représentent les trois coordonnées d'espace et la coordonnée de spin des électrons  $i$ . En remplaçant toutes les grandeurs physiques dans l'expression de l'énergie, par les opérateurs qui leurs sont associés, l'Hamiltonien d'un système isolé à  $n$  électrons et  $N$  noyaux s'écrit comme suit :

$$\mathbf{H} = T_N + T_e + V_{eN} + V_{ee} + V_{NN} \quad (\text{II.3})$$

Tel que chaque terme est défini comme suit :

-Énergie cinétique du noyau :

$$T_N = -\frac{1}{2} \sum_{j=1}^N \frac{\nabla_j^2}{M_j} \quad (\text{II. 4})$$

-Énergie cinétique des électrons :

$$T_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 \quad (\text{II. 5})$$

-Énergie d'attraction électrons – noyaux :

$$V_{eN} = - \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^N \frac{Z_j e^2}{R_{ij}} \quad (\text{II. 6})$$

-Énergie de répulsion électrons – électrons :

$$V_{ee} = + \sum_{j=1}^n \sum_{i' > 1}^n \frac{e^2}{r_{ii'}} \quad (\text{II. 7})$$

-Énergie de répulsion noyaux – noyaux :

$$V_{NN} = + \sum_{j=1}^N \sum_{j' > 1}^N \frac{Z_j Z_{j'} e^2}{R_{jj'}} \quad (\text{II. 8})$$

Les indices  $j$  et  $j'$  représentent les noyaux et les indices  $i$  et  $i'$  représentent les électrons.

### **II.3 Méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger pour un système poly-électronique:**

Pour les systèmes poly-électroniques la résolution de l'équation de Schrödinger sous une forme analytique directe est impossible en raison de l'existence à la fois des coordonnées électroniques et nucléaires, ainsi que les termes de répulsions bi-électroniques. Les seuls cas résolus complètement sont des systèmes mono électroniques comme l'atome d'hydrogène ou quelques hydrogénoides<sup>5</sup>. Pour vaincre ces difficultés, plusieurs approximations sont introduites de manière à réécrire l'équation de Schrödinger avec un Hamiltonien solvable mathématiquement<sup>6</sup> ou/et agir sur l'expression de la fonction d'onde. Dans ce cadre, nous pouvons citer en premier l'approximation de base introduite par Born-Oppenheimer<sup>7</sup> qui sépare la contribution des électrons de celle des noyaux puis les autres comme l'approximation orbitale<sup>8</sup>, l'approximation LCAO pour **L**inear **C**ombination of **A**tomic **O**rbitals<sup>8-9</sup> et l'approximation du Champ Auto-Cohérent (Self Consistent Field)<sup>9</sup> qui s'occupent plus de la modélisation des interactions entre électrons.

Pour appliquer ces approximations deux outils mathématiques permettent d'obtenir la fonction approchée optimale, essentiellement la méthode des variations et la méthode des perturbations.

#### **II.3.1 La méthode des variations<sup>6</sup> :**

Elle repose sur le théorème de Ritz qui stipule que si une fonction approchée  $\psi$  de l'état fondamental d'un système dépend d'un paramètre ajustable ( $\lambda_i$ ), le meilleur choix possible pour  $\psi$  est obtenu en minimisant l'énergie  $E$  par rapport à chacun de ces paramètres ( $\delta E/\delta \lambda_i=0$ ).

A titre d'exemple dans l'atome d'Hélium qui possède deux électrons, une solution approchée peut être de la forme :

$$\Psi(r_1, r_2; \zeta) = N\zeta^3 e^{-\zeta(r_1+r_2)} \quad (\text{II.9})$$

Cette fonction pourrait être améliorée en optimisant la valeur du paramètre  $\zeta$  par la méthode des variations en posant :

$$\frac{\partial}{\partial \zeta} \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = 0 \quad (\text{II.10})$$

On trouve pour  $\zeta=1.68$  une fonction d'onde proche de la solution de l'équation de Schrödinger de l'atome d'hélium.

### **II.3.2 La méthode des perturbations :**

Cette méthode est différente en ce sens qu'elle présuppose la connaissance des fonctions d'onde  $\psi_0^a$  d'un système de référence voisin du système étudié, et dans l'hamiltonien est  $H_0$ . Le système étudié diffère du système de référence par une faible modification des forces de perturbation, de telle sorte que l'hamiltonien  $H$  puisse s'écrire :

$$H = H_0 + V \quad (\text{II.11})$$

Les fonctions recherchées s'expriment alors sous la forme de développement en série sur les fonctions  $\psi_0^a$ , solutions du système de référence. Cette méthode exige, comme la précédente,

la détermination d'expression intégral-différentielle du type :  $\langle \psi_0^a | H | \psi_0^a \rangle$ .

La rapidité de la convergence de ces méthodes dépend fortement du choix des fonctions dites de base, c'est-à-dire des fonctions utilisées pour construire les fonctions  $\psi_0^a$ .

**II.4 Indiscernabilité des électrons et principe de Pauli :****II.4.1 Notion de Spin-orbitales<sup>6</sup> :**

En raison du spin des électrons, chaque fonction monoélectronique d'un électron  $i$  est écrite sous forme d'une spin-orbitale  $u(i)$ , qui correspond au produit de la fonction des coordonnées spatiales  $\varphi$  de l'électron et d'une fonction de spin  $\sigma$ , constituant:

$$u(i) = \varphi(i) \cdot \sigma(i) \quad (\text{II.12})$$

La fonction  $\sigma$  est  $\alpha$  ou  $\beta$  selon que l'électron est dans un état  $m_s = 1/2$  ou  $m_s = -1/2$

**II.4.2 Indiscernabilité des électrons, déterminant de Slater<sup>10</sup> :**

Une fonction d'onde multiélectronique doit assurer en plus l'indiscernabilité des électrons d'un atome ou d'une molécule. Ceci veut dire que l'état physique du système doit être inchangé si dans la fonction d'onde on permute les coordonnées  $i$  et  $j$  de deux électrons. La fonction d'onde doit donc changer de signe si on permute les coordonnées de deux électrons. Ceci peut être accompli en exprimant la fonction d'onde sous la forme d'un déterminant de Slater, construit de la sorte que, lorsqu'on échange les coordonnées de deux électrons, on échange deux colonnes du déterminant qui change de signe.

$$\psi(1, 2, \dots, n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} u_1(1) & u_1(2) & \dots & u_1(n) \\ u_2(1) & u_2(2) & \dots & u_2(n) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ u_n(1) & u_n(2) & \dots & u_n(n) \end{vmatrix}$$

$N$  est une constante de normalisation qui vaut  $1/(n!)^{1/2}$ . On dit que cette fonction est antisymétrique par rapport à l'échange des coordonnées de deux électrons (Le principe d'antisymétrie).

## II.5 Les Approximations :

### II.5.1 L'approximation de Born-Oppenheimer :

Elle consiste à séparer les mouvements des électrons et des noyaux du fait que les noyaux sont plus lourds que les électrons (le noyau le plus léger possède une masse 1800 fois plus grande qu'un électron)<sup>7</sup>. Cette approximation qui est aussi appelée l'approximation adiabatique, permet d'étudier séparément les mouvements des électrons et des noyaux car les électrons sont plus rapides que les noyaux et voient à tout instant les noyaux dans des positions quasi fixes. De là, l'énergie cinétique des noyaux peut être négligée devant l'énergie cinétique des électrons et l'énergie de répulsion entre noyaux peut être considérée comme étant constante. Ainsi l'hamiltonien du système dans l'équation (II.2) s'écrit de la forme :

$$H = T_e + V_{eN} + V_{ee} + V_{NN} \quad (\text{II.13})$$

et la fonction d'onde totale prend la forme suivante :

$$\Psi(r, R) = \chi_n(R) \cdot \varphi_e(r, R) \quad (\text{II.14})$$

$\Psi(r, R)$  est exprimée sous la forme d'un produit de deux fonctions indépendantes l'une de l'autre :

1. une fonction d'onde électronique  $\varphi_e(r, R)$  qui est fonction propre que de l'Hamiltonien électronique et dépend paramétriquement de la géométrie nucléaire.
2. une fonction d'onde nucléaire  $\chi_n(R)$ .

En remplaçant dans l'équation de Schrödinger l'expression de l'Hamiltonien de l'équation (II.3) ainsi que la fonction d'onde de l'équation (II.4) on obtient :

$$\left[ \left\{ -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 \right\} - \left\{ \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^N \frac{Z_j e^2}{R_{ij}} \right\} + \left\{ \sum_{i=1}^n \sum_{i'>1}^n \frac{e^2}{r_{ii'}} \right\} + \left\{ \sum_{j=1}^N \sum_{j'>1}^N \frac{Z_j Z_{j'} e^2}{R_{jj'}} \right\} \right] \chi_n(\mathbf{R}) \cdot \varphi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})$$

$$= \varepsilon_n \chi_n(\mathbf{R}) \cdot \varphi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (\text{II.15})$$

L'énergie adiabatique sera la somme de l'énergie  $E_0$  solution de l'équation électronique et de l'énergie de répulsion entre les noyaux :

$$E_{\text{adia}} = E_0 + V_{\text{NN}} \quad (\text{II.16})$$

Les noyaux peuvent se déplacer dans des mouvements de translation, de rotation et de vibration. Tous ces mouvements doivent être pris en considération pour la détermination de la fonction d'onde totale. L'énergie totale du système est la somme de l'énergie adiabatique et les énergies des mouvements nucléaires rotationnels et vibrationnels qui diffèrent d'un état électronique à un autre :

$$E_{\text{total}} = E_{\text{adia}} + E_{\text{vib}} + E_{\text{rot}} + E_{\text{trans}} \quad (\text{II.17})$$

### II.5.2 L'approximation Orbitale :

Elle consiste à définir pour la fonction d'onde polyélectronique qui dépend des coordonnées  $(e_1, e_2, \dots, e_i, \dots, e_n)$ , une fonction d'onde approchée de départ obtenue à partir du produit de fonctions monoélectroniques  $\Phi_i(e_i)$  ne dépendant chacune que des coordonnées d'un seul électron<sup>8</sup> :

$$\Phi_e(e_1, e_2, \dots, e_i, \dots, e_n) = \Phi_1(e_1) \Phi_2(e_2) \dots \Phi_i(e_i) \dots \Phi_n(e_n) \quad (\text{II.18})$$

$$\Phi_e(e_1, e_2, \dots, e_i, \dots, e_n) = \prod_{i=1}^n \Phi_i(e_i) \quad (\text{II.19})$$

Chacune d'elles satisfaisant une équation aux valeurs propres séparées en négligeant les répulsions électrons-électrons :

$$h_i \Phi_i(e_i) = \varepsilon_i \Phi_i(e_i) \quad (\text{II.20})$$

Où  $h_i$  est l'opérateur associé à l'énergie d'un électron dans le champ de son noyau, et de là, on peut résoudre mathématiquement ces équations. L'énergie totale qui est la valeur propre associée à l'hamiltonien  $H$  sera la somme des énergies individuelles  $\varepsilon_i$  :

$$E \approx \sum_i^n \varepsilon_i \quad (\text{II.21})$$

Les valeurs propres  $\varepsilon_i$  de  $h_i$  sont appelées énergies orbitales. Cette fonction approchée qu'on appelle généralement orbitale atomique pourra être ensuite améliorée, optimisée, pour tenir compte de l'approximation faite, ce qui pourra être réalisé avec la méthode des variations ou de perturbation.

### **II.5.3 L'approximation LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals):**

Le principe de la méthode LCAO repose sur le fait que les orbitales moléculaires s'écrivent sous la forme d'une combinaison linéaire d'orbitales atomiques supposées connues. Pour une molécule, diatomique<sup>9</sup> de la forme AB:

$$\phi = C_a \phi_a + C_b \phi_b \quad (\text{II.22})$$

Les orbitales  $\phi_a$  et  $\phi_b$  représentent les orbitales atomiques pour A et B, et les coefficients  $C_a$  et  $C_b$  sont des réels inconnus et ils sont déterminés par la méthode des variations<sup>9</sup>. Deux orbitales atomiques ne se combinent de façon appréciable que si :



- 1- Elles se recouvrent bien.
- 2- Elles sont proches en énergie.

Plus ces deux facteurs sont importants, mieux se fera la combinaison entre les deux orbitales atomiques, ce qui donne lieu à deux orbitales moléculaires. Du fait de la complexité des fonctions d'ondes admissibles, on doit simplifier ce problème. Pour cela, plusieurs approches sont utilisées parmi elles les méthodes de Hartree et de Hartree-Fock.

#### **II.5.4 Méthode du Champ Auto-Cohérent (Self Consistent Field) :**

Cette méthode qui a été élaboré par Hartree consiste à transformer le potentiel du type  $1/r_{ii'}$  qui dépend des deux électrons  $i$  et  $i'$ , en un potentiel effectif de type:

$$V_{eff}(i) = e^2 \sum_{i' \neq i}^n \int \Psi_{i'}^2(i') \frac{1}{r_{ii'}} d\tau_{i'} \quad (\text{II.23})$$

Ou  $V_{eff}(i)$  représente l'interaction électrostatique moyenne de l' $i$ ème électron avec l'ensemble des électrons. Ainsi, l'interaction de chaque électron avec tous les autres électrons, est remplacée par l'interaction avec un champ moyen créé par le noyau et la totalité des autres électrons<sup>10, 11</sup>. L'hamiltonien ainsi obtenu appelé Hamiltonien de HARTREE lui correspond une fonction d'onde totale de la forme :

$$\Psi = \Psi_1(1) * \Psi_2(2) * \Psi_3(3) * \dots * \Psi_n(n) \quad (\text{II.24})$$

Selon le principe variationnel et suite à l'orthonormalité des fonctions  $\Psi_i(i)$ , l'énergie  $E$  d'un système calculée avec une fonction approchée est égale à :

$$E = \sum_{j=1}^N H_j + \frac{1}{2} \sum_{j \neq j'}^N \sum J_{jj'} \quad (\text{II.25})$$

Où

$$H_j = \int \psi^*(i) \left[ \frac{-\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \frac{Z_e^2}{r_i} \right] \psi_{(i)} d\tau_i \quad (\text{II.26})$$

$$J_{ii'} = e^2 \iint \psi_i^*(1) \psi_{i'}^*(2) \frac{1}{r_{ii'}} \psi_i(1) \psi_{i'}(2) d\tau_i d\tau_{i'} \quad (\text{II.27})$$

H “ l’intégrale de Coeur” est la somme de l’énergie cinétique d’un électron peuplant l’orbitale  $\Psi$  et de l’énergie potentielle de son attraction par le noyau.

$J_{ii}$  “ l’intégrale coulombienne” est l’énergie moyenne de répulsion électrostatique des électrons occupant les orbitales  $\Psi_i$  et  $\Psi_{i'}$ .

Fock a perfectionné la méthode de Hartree, en exprimant la fonction d’onde totale de l’atome par un déterminant de Slater qui se base sur le principe de Pauli, qu’il a substitué en considérant d’abord l’expression pour l’énergie totale d’un atome comme suit :

$$E = \int \psi^* H \psi d\tau \quad (\text{II.28})$$

L’opérateur (H) ayant la forme :

$$H = \frac{-\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \frac{Ze^2}{r_i} + \sum_{i \neq i'}^n \frac{e^2}{r_{ii'}} \quad (\text{II.29})$$

Et la fonction d’onde totale étant un déterminant de Slater, l’énergie totale d’un atome s’écrira :

$$E = 2 \sum_{i=1}^n H_i + \sum_{i=1}^n \sum_{i'=1}^n (2J_{ii'} - K_{ii'}) \quad (\text{II.30})$$

Où  $K_{ii'}$  est l’intégrale d’échange ayant pour expression :

$$K_{ii'} = \iint \psi_i^*(1) \psi_{i'}^*(2) \frac{e^2}{r_{12}} \psi_i(2) \psi_{i'}(1) dv_1 dv_2 \quad (\text{II.31})$$

Dans le formalisme de Hartree-Fock chaque orbitale moléculaire (OM) est elle-même une combinaison linéaire des orbitales atomiques (OA) de tous les atomes constitutifs. De ce fait, l'expression de  $E$  se distingue de la forme de l'énergie totale de l'atome dans la méthode de Hartree par l'apparition de l'intégrale d'échange sous le signe d'une sommation. Mais en exprimant l'opérateur de Fock dans la base des orbitales atomiques le nombre d'intégrales à calculer augmente d'une manière rendant la résolution de l'équation de Schrödinger très exigeante en termes de temps de calcul. A cet effet, deux ensembles de méthodes sont utilisées:

- Les méthodes ab-initio:

Toutes les intégrales sont calculées sur toutes les OA, y compris celles des électrons internes.

- Les méthodes semi-empiriques:

-on simplifie le calcul par diverses approximations :

- on néglige les électrons internes en ne considérant que les électrons de valence.

- on néglige les intégrales faisant intervenir des atomes « éloignés »

- certaines intégrales sont évaluées à l'aide de paramètres ou de formules empiriques.

Cependant, les méthodes semi-empiriques sont présentées comme étant une approximation de la méthode ab-initio à base minimale, puisque les paramètres sont ajustés de façon à reproduire les densités de charge, et les ordres de liaison obtenus par les calculs ab-initio pour de petites molécules. Ainsi, la précision des propriétés calculées par les méthodes semi-empiriques dépend de la précision des résultats ab-initio. Le succès des méthodes semi-empiriques revient essentiellement à la possibilité qu'elles offrent à traiter des systèmes relativement gros avec des temps de calculs qui sont faible comparés avec ceux de la méthode ab-initio.

### II.5.5 Méthode Ab-Initio :

Les fonctions analytiques qui ont été utilisés au départ sont connues sous le nom d'orbitales atomiques de Slater<sup>12</sup> :

$$\phi = N_n \left(\frac{r}{a_0}\right)^{n-1} \exp\left(\frac{-\zeta r}{a_0}\right) \quad (\text{II.32})$$

Leurs expressions mathématiques sont proches des expressions de celles des fonctions d'onde solutions de l'équation de Schrödinger pour l'atome d'hydrogène. Elles décrivent raisonnablement les orbitales atomiques mais sont difficilement intégrables dans le cas de système polyélectroniques. Pour remédier à cet inconvénient, chaque orbitale atomique de Slater est remplacée par des fonctions gaussiennes du type :

$$\phi^{gf} = N_n(\alpha)r^2 \exp(-\alpha r^2) \quad (\text{II.33})$$

L'avantage des fonctions gaussiennes demeure dans le fait que toutes les intégrales peuvent être calculée mais en contrepartie elles ne décrivent pas correctement le comportement des orbitales atomiques. Pour corriger cette insuffisance, des combinaisons linéaires de gaussiennes comme fonctions de base sont utilisées, ce sont des fonctions gaussiennes dites contractées dont les expressions et les types peuvent être retrouvées dans les ouvrages spécifiques aux méthodes Ab-initio<sup>13</sup> et qu'on ne développera pas dans ce mémoire.

### II.5.6 Les Méthodes Semi-Empiriques :

Les plus connues sont dénommées : CNDO, INDO, MNDO, MINDO, AM1 et PM3 elles ont toutes en commun l'annulation, partielle ou totale, du recouvrement diatomique différentiel<sup>14</sup>.

Dans la méthode CNDO<sup>15, 16</sup> (Complete Neglect of Differential Overlap) toutes les intégrales possédant un recouvrement différentiel sont négligées.

La méthode INDO<sup>17,18</sup> (Intermediate Neglect of Differential Overlap) est basée sur la même approximation que dans la CNDO sauf que l'intégrale d'échange est conservée.

La MINDO<sup>19,20</sup> (Modified INDO) apporte quant à elle une nette amélioration par rapport aux deux précédentes, car la paramétrisation est faite de façon à reproduire les enthalpies de formation expérimentale, elle présente le défaut de ne pas tenir compte du recouvrement différentiel monocentrique.

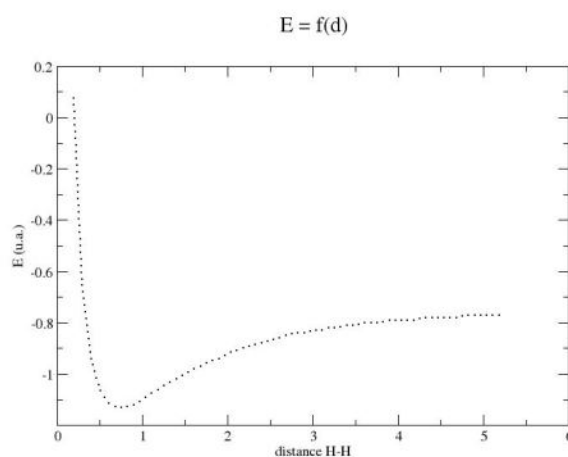
La MNDO<sup>21</sup> corrige ce défaut en ne négligeant que le recouvrement différentiel diatomique, cependant là aussi, on note des erreurs notamment au niveau de la reproduction de la liaison hydrogène.

AM1 (Austin Model 1) a été conçu pour éliminer les problèmes avec MNDO, la stratégie adoptée était de modifier le terme de répulsion noyau-noyau en utilisant des fonctions gaussiennes. Des fonctions gaussiennes attractives et répulsives ont été utilisées; les gaussiennes attractives ont été conçues pour surmonter la répulsion directement et ont été centrés dans la région où les répulsions étaient trop grandes. Des fonctions gaussiennes répulsives ont été centrées aux petites séparations internucléaires. Beaucoup des paramètres dans AM1 ont été obtenus en appliquant la connaissance et l'intuition chimiques.

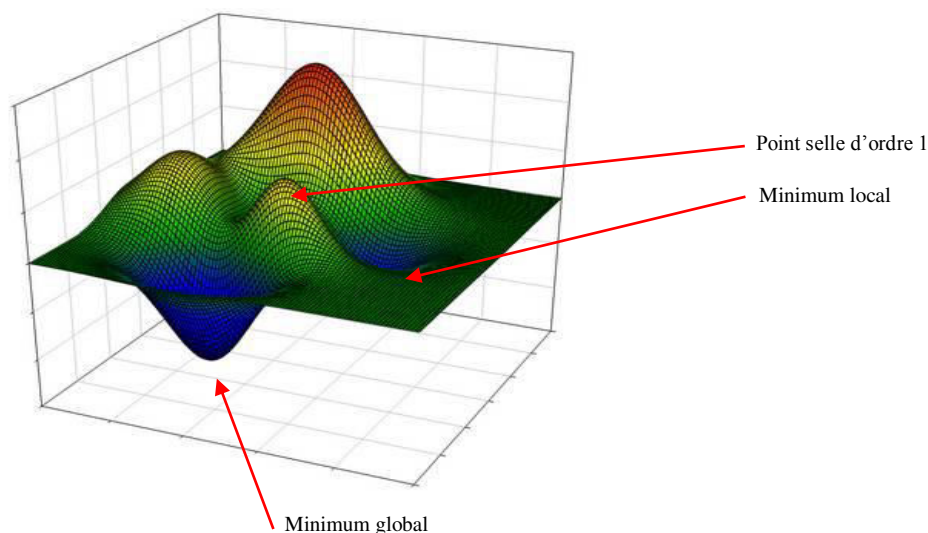
La PM3 (Parametric Method 3) présente beaucoup de points en commun avec AM1, L'hamiltonien de PM3 contient essentiellement les mêmes éléments que celui pour AM1 mais les paramètres pour le modèle PM3 ont été dérivés en utilisant une procédure de paramétrisation automatisée conçue par J. J. P. Stewart. Par conséquent, certains des paramètres ont significativement différentes valeurs dans AM1 et PM3 quoique les deux méthodes utilisent la même forme fonctionnelle et prévoient de diverses propriétés thermodynamiques et structurales approximativement au même niveau de l'exactitude.

### II.6 Surface d'énergie potentielle (SEP):

Au sens physique, une molécule est un ensemble d'atomes distribués dans l'espace à des distances bien déterminées et dont le mouvement de l'un est dépendant des mouvements et des positions des autres. Cette dépendance découle des forces qui s'exercent entre ces atomes et qu'on évalue en termes d'énergie appelée énergie potentielle. L'énergie potentielle d'une molécule est alors la résultante des interactions entre les atomes qui la composent et est une fonction de la distance entre ces atomes. Il paraît alors naturel que l'énergie potentielle d'une molécule dépend de sa géométrie. Pour la molécule  $H_2$  l'énergie ne dépend que de la distance H-H, notée  $d_{HH}$ . La variation d'énergie potentielle est une courbe dans un espace à 2 dimensions :  $E = f(d_{HH})$  avec un minimum, appelé minimum d'énergie. Pour une molécule non linéaire constituée de 3 atomes ( $H_2O$  par exemple), l'énergie va dépendre de 3 paramètres: les 2 distances interatomiques et l'angle formé par les 3 atomes. On a donc une fonction de type  $E = f(d_1, d_2, \text{angle HOH})$ . Dans ce cas la variation d'énergie potentielle n'est plus une courbe mais une surface d'énergie potentielle SEP constituée par la relation mathématique entre la structure moléculaire et l'énergie résultante.



**Figure II.1:** Courbe d'énergie potentielle



**Figure II.2:** Surface d'énergie potentielle SEP<sup>22</sup>.

On distingue différents points caractéristiques sur une SEP, appelés "points stationnaires" :

- Les minima sont les points à partir desquels tout mouvement dans une direction quelconque de la SEP, associée à une déformation structurale donnée de la molécule, conduit nécessairement à une valeur supérieure de l'énergie. Les minima de la SEP correspondent donc aux différents conformères stables de la molécule. Un minimum peut être "local", et correspond à la valeur la plus basse de l'énergie dans une région limitée de la SEP, ou "global", et correspond dans ce cas au minimum absolu de la SEP.

- Les points selles d'ordre 1 sont les points correspondant à un minimum local d'énergie dans une direction particulière de la SEP et à un maximum dans toutes les autres directions. Un tel point correspond à une géométrie (ou état) de transition de la molécule, connectant deux structures d'équilibre.

Chaque mouvement d'un atome modifie l'énergie potentielle sauf si le mouvement se fait au sein d'un mouvement d'ensemble de la molécule, dans lesquels les positions atomiques relatives sont conservées. Dans ce cadre, on dénombre trois translations correspondant aux déplacements du centre de masse suivant les trois axes du repère cartésien, et trois rotations rigides (deux pour les molécules diatomiques) correspondant à une rotation globale autour de chacun de ces axes ce qui constituent 6 degré de liberté. Les autres déformations structurales de la molécule qui restent sont appelées les degrés de liberté internes qui correspondent aux longueurs et angles de liaison, que l'on nomme vibrations internes. On dénombre  $3N-6$  modes de vibration internes ( $3N-5$  pour les molécules linéaires). Le potentiel créé en un point  $\mathbf{x}$  peut s'exprimer comme une série de Taylor des  $3N-6$  coordonnées de déplacements internes  $q_i = x_i - x_{0i}$  à partir d'une position initiale  $\mathbf{x}_0$ :

$$\begin{aligned}
 E(X) = E(X_0) + \sum_i^{3N-6} \left. \frac{\partial E(X)}{\partial q_i} \right|_{X_0} q_i + \frac{1}{2} \sum_{ij}^{3N-6} \left. \frac{\partial^2 E(X)}{\partial q_i \partial q_j} \right|_{X_0} q_i q_j + \\
 \frac{1}{2} \sum_{ijk}^{3N-6} \left. \frac{\partial^3 E(X)}{\partial q_i \partial q_j \partial q_k} \right|_{X_0} q_i q_j q_k \\
 + \dots
 \end{aligned}
 \tag{II.34}$$

Le développement (II-34) peut également s'écrire sous forme matricielle :

$$E(X) = E(X_0) + \mathbf{q}^t \mathbf{F}(X_0) + \frac{1}{2} \mathbf{q}^t \mathbf{H}(X_0) \mathbf{q} + \dots
 \tag{II.35}$$

Où  $\mathbf{q} = \mathbf{x} - \mathbf{x}_0$  est le vecteur colonne contenant les coordonnées de déplacements internes  $q_i$  et  $\mathbf{q}^t$  le vecteur transposé de  $\mathbf{q}$ .  $\mathbf{F}(\mathbf{x}_0)$  est le vecteur gradient au point  $\mathbf{x}_0$ , dont les composantes sont les dérivées premières de l'énergie par rapport aux déplacements  $q_i$  :



$$F(X_0) = \left. \frac{\partial E(X)}{\partial q_i} \right|_{X_0} \quad (\text{II.36})$$

$\mathbf{H}(x_0)$  est la matrice Hessienne de dimension  $(3N-6) \times (3N-6)$  dont les éléments sont les dérivées secondes de l'énergie :

$$H_{ij}(X_0) = \left. \frac{\partial^2 E(X)}{\partial q_i \partial q_j} \right|_{X_0} \quad (\text{II.37})$$

La dérivée seconde de l'énergie d'une molécule par rapport à sa géométrie (matrice du Hessian) permet de retrouver à la fois les modes ainsi que les fréquences de vibration de la molécule dans l'approximation harmonique. Cette approximation est tout à fait valable pour des variations de la distance ( $x$ ) qui restent proches du minimum ( $x_0$ ). Cette approximation est notamment utilisée pour simuler les spectres de vibration et Infrarouge des molécules. On définit un minimum d'énergie comme une structure n'ayant que des dérivées secondes positives. C'est à dire des fréquences toutes réelles. On définit un état de transition comme une structure n'ayant qu'une dérivée seconde négative, toutes les autres étant positives.

## **II.7 Programmes de calculs utilisés :**

### **II.7.1 Gaussian :**

GAUSSIAN<sup>23-25</sup> est un logiciel de chimie quantique, créé à l'origine par John Pople et sorti en 1970 (Gaussian 70). Ce programme peut effectuer des calculs selon plusieurs méthodes, comme Hartree-Fock, les méthodes semi-empiriques (AM1, PM3, ..... ) et la DFT. Il utilise des fonctions type gaussiennes à la place de fonctions de type Slater pour résoudre l'équation de Schrödinger ce qui permet d'accélérer le calcul.

**II.7.2 Scigress :**

SCIGRESS<sup>7.7</sup><sup>26</sup> est un logiciel de modélisation moléculaire. Les méthodes de structure électronique dans SCIGRESS comprennent Extended HÜCKEL (Pour tous les éléments), ZINDO et MO-S (principalement pour les spectres UV-visibles), et MO-G (précédemment MOPAC). MO-G, un raffinement de la MOPAC développé par les scientifiques de Fujitsu, couvre tous les éléments du groupe principal et de nombreux métaux, avec un large choix de modèles, y compris PM6, PM5, AM1, PM3, MINDO / 3 et MNDO. Il comprend également le modèle de solvants COSMO. Les méthodes de chimie quantique de SCIGRESS facilitent l'étude de la cinétique et de la thermodynamique, ainsi que la prédiction de nombreuses propriétés physiques et chimiques.

**II.7.3 Propriétés :**

Ces deux logiciels mettent à la disposition des chercheurs les outils suivants pour l'analyse de la structure et des propriétés moléculaires:

- Détermination du mécanisme de réaction par détermination des états de transitions réactionnelles et évaluation et visualisation des coordonnées réactionnelles intrinsèques.
- Détermination des conformations à faible énergie.
- Analyse vibrationnelle comprenant la visualisation des spectres IR et des modes de vibration normaux.
- Interactions avec les rayonnements, y compris la visualisation des spectres UV-visibles, et l'identification des orbitales moléculaires responsables des transitions électroniques.
- 3D-visualisation de surfaces électroniques comprenant des orbitales, des densités d'électrons, et des surfaces électrostatiques.

- Etude des transitions de phase, expansion, défauts, compressibilité, résistance à la traction, adsorption, absorption, conductivité thermique.
- Visualisation des structures cristallines et protéiques expérimentales.

**Bibliographie :**

- [1] M. Planck, *Ueber irreversible Strahlungsvorgänge.*, Ann Physik.1 (1900) 69–122.
- [2] L. De Broglie, *The wave nature of the electron.*, Nobel Lecture, December 12, 1929.
- [3] N. Bohr, *On the constitution of atoms and molecules.* Philos Mag., 26 (1913) 1-25.
- [4] E. Schrödinger, *Quantisierung als Eigenwertproblem.* Ann physik. 4(79) (1926) 361–376.
- [5] Frank Weinhold and Allan B. Chinen, *Variational Wave functions for  $H_2^+$ .*, J Chem Phys. 56 (1972) 3798.
- [6] C. Cohen-Tanoudji, B. Diu, F. Laloe, *Mécanique Quantique.*, Hermann Ed., 1973, pp. 1374.
- [7] M. Born, J.R. Oppenheimer, *On the Quantum Theory of Molecules.*, Ann Physik. 84 (1927) 458.
- [8] Y. Jean, F. Volatron, *Les orbitales moléculaires en chimie : Introduction et Application.*, Mc Graw-Hill, Paris, 1991.
- [9] M.J.S. Dewar, *The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry.*, Mc Graw-Hill, New York, 1969, pp. 484.
- [10] J.C. Slater, *Atomic Shielding Constants.*, Phys Rev. (36) (1) (1930) 57-64.
- [11] V. Minkine, B. Simkine, R. Miniaev, *Théorie de la structure moléculaire.*, Mir Ed, Moscou, 1982.
- [12] J.C. Slater, *The Self-Consistent Field for Molecules and Solids.*, Mc Graw-Hill, New York, 1974, pp.583.
- [13] J.L. Rivail, *Eléments de Chimie Quantique à l'usage des chimistes.*, CNRS Ed, (1994) 312-319.
- [14] J.A. Pople, D.L. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory.*, Mc Graw-Hill, New York, 1970.
- [15] J.A. Pople, G.A. Segal, *Approximate Self-Consistent Molecular Orbital Theory. III. CNDO Results for  $AB_2$  and  $AB_3$  Systems.*, J Chem Phys. 44 (1966) 3289.
- [16] J.A. Pople, D.L. Beveridge, P.A. Dobosh, *Approximate Self-Consistent Molecular-Orbital Theory. V. Intermediate Neglect of Differential Overlap.*, J Chem Phys. 47 (1967) 2026.
- [17] M.J.S. Dewar, D.M. Storch, *Development and use of quantum molecular models. 75. Comparative tests of theoretical procedures for studying chemical reactions.*, J Am Chem Soc.107 (1985) 3898-3902.
- [18] M.J.S. Dewar, W. Thiel, *Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters.*, J Chem Phys. 99 (1977) 4899-4907.

- [19] N.C. Baird, M.J.S. Dewar, *Ground States of  $\sigma$ -Bonded Molecules. IV. The MINDO Method and Its Application to Hydrocarbons.*, J Chem Phys. 50 (1969) 1262-1274.
- [20] M.J.S. Dewar, E. Haselbach, *Ground states of  $\sigma$ -bonded molecules. IX. <sup>1</sup> The MINDO [modified intermediate neglect of differential overlap]/2 method<sup>2</sup>.*, J Am Chem. Soc. 92 (1970) 590-598.
- [21] R.C. Bingham, M.J.S. Dewar, D.H. Lo, *Ground states of molecules. XXV. <sup>1</sup> MINDO/3. Improved version of the MINDO semiempirical SCF-MO method<sup>2</sup>.*, J Am Chem. Soc. 97 (1975) 1285–1293.
- [22] R. Marcelin, G. Lewars Errol, *Computational Chemistry: Introduction to the theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics.*, 2<sup>nd</sup> Ed. Springer, 2011, pp. 21.
- [23] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Jr. Montgomery, T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O.Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al\_Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople GAUSSIAN 03, Revision C.02, Gaussian Inc., Pittsburgh (PA), 2003.
- [24] W.J. Hehre, W.A. Lathan, R. Ditchfield, M.D. Newton, and J.A. Pople, *Gaussian 70, Quantum Chemistry Program Exchange*, Program No 237, 1970.
- [25] D. Young, Wiley-Interscience, *Computational Chemistry.*, Gaussian. Appendix A.A. 2.4, 2001, pp. 336.
- [26] SCIGRESS, <http://www.fqs.pl/en/chemistry/products/scigress>. (Dernier accès : 20/02/2018).

# **CHAPITRE III**

## *Résultats et discussion*

# *Partie 1*

*Etude théorique*

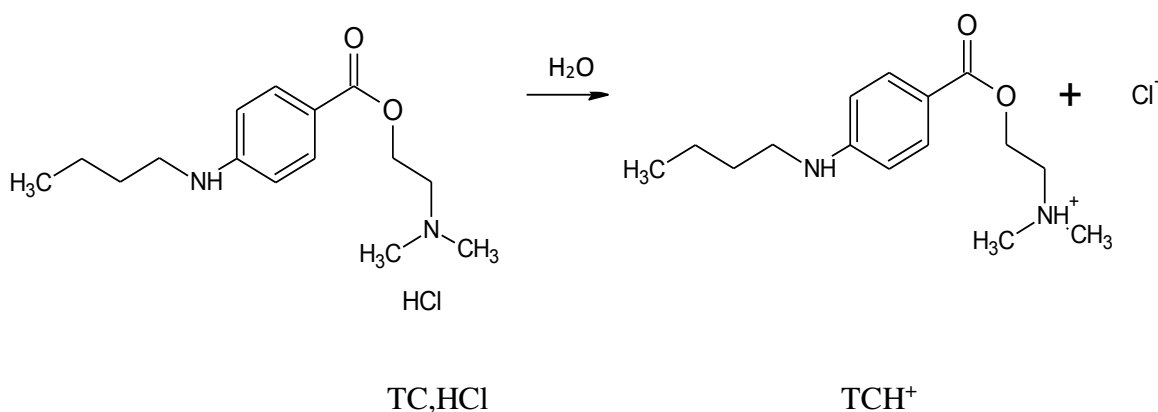
*des*

*molécules : Hôte, Invitées*

### III.1 Introduction :

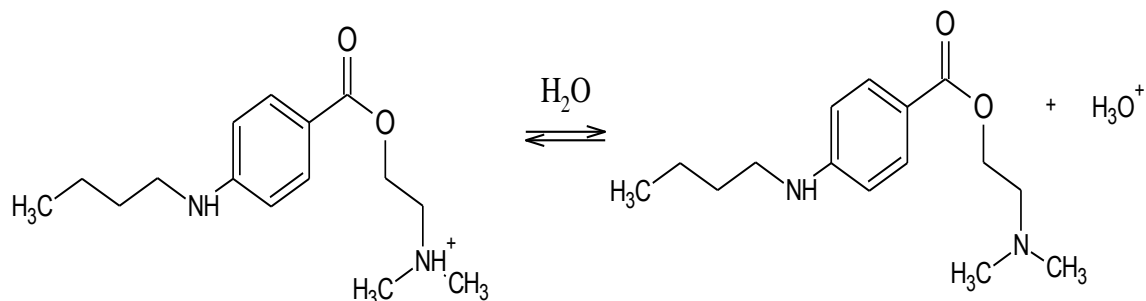
Dans ce chapitre, notre investigation théorique porte sur l'étude des propriétés moléculaires et structurales de la  $\beta$ -cyclodextrine  $\beta$ -CD et des différentes formes chimiques de la tetracaine qui sont: la tetracaine neutre (TC neutre) et la tetracaine protonée ( $\text{TCH}^+$ ). Nous nous intéressons à ces deux formes de la tetracaine car en solution aqueuse et selon la valeur du pH, nous pouvons avoir soit la tetracaine neutre seule, soit la tetracaine protonée seule soit le mélange des deux espèces. De ce fait lorsque la réaction de complexation avec la Cyclodextrine est réalisée expérimentalement, il faut contrôler la valeur du pH afin de permettre l'inclusion que d'une seule forme chimique.

En pharmacie, la tetracaine est préparée sous forme d'une solution aqueuse de tetracaine hydrochloride (TC,HCl). Cette dernière est un sel obtenu suite à la réaction entre une base faible la tetracaine neutre et un acide fort le HCl. Une fois mis en solution aqueuse, le sel se dissocie complètement en deux espèces chimiques qui sont le cation tetracaine protonée ( $\text{TCH}^+$ ) et l'anion chlorure selon la réaction chimique :

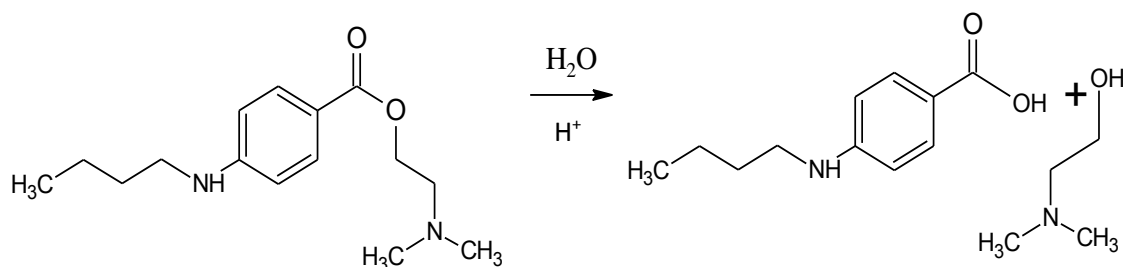




La tetracaine protonée ( $\text{TCH}^+$ ) est en plus un acide faible qui en solution aqueuse réagit avec l'eau et libère un cation hydronium et régénère la tetracaine neutre qui est sa base conjuguée selon l'équilibre suivant :



Par ailleurs, la tetracaine est aussi un ester : le 4-butyl amino-benzoate du 2-(diméthylamino) éthyle de la famille des amino-esters et peut subir une réaction d'hydrolyse qui le dissocie en acide 4-butyl amino-benzoïque et l'alcool 2-(diméthylamino) éthanol.



Pour l'étude théorique de l'inclusion avec la cyclodextrine seule la molécule  $\text{TCH}^+$  sera prise en considération dans un premier temps car les expériences de Dr.T. Fergoug ont été menées dans des conditions de pH où seule la forme  $\text{TCH}^+$  existe.

### **III.2 Construction des structures de départ :**

Les structures de la Tetracaine neutre et protonée sont construites au moyen du logiciel Scigress 7.7. La géométrie initiale de la  $\beta$ -CD a été extraite à partir des bases de données structurales du logiciel Chem-Office 3D ultra (version 11, Cambridge Software)<sup>1</sup>.

### **III.3 Calculs :**

Les calculs des paramètres géométriques et moléculaires ont été effectués au moyen de la méthode semi-empirique PM3 sur des ordinateurs personnels avec le logiciel Gaussian03. Les structures de la TC, TCH<sup>+</sup> et la  $\beta$ -CD, ont d'abord été optimisées séparément par la méthode PM3 en phase gazeuse pour obtenir les géométries optimisées de départ nécessaires pour l'étude des mécanismes du processus d'inclusion. Pour les molécules non ioniques comme la TC et la  $\beta$ -CD, les mots clés utilisés pour lancer le calcul sont (# opt=freq rpm3 geom=connectivity) et pour la TCH<sup>+</sup> nous avons utilisé les mots clés (# opt=freq upm3 geom=connectivity) sans contrainte de symétrie. Donc les géométries optimisées ont été obtenues suite à la minimisation de l'énergie par rapport à tous les paramètres géométriques des molécules. Pour toutes les structures optimisées, des calculs de fréquence ont été effectués pour confirmer l'efficacité de l'optimisation et aucune valeur propre négative n'a été trouvée pour toutes les structures optimisées. Pour estimer la justesse de notre méthode, nos résultats sont comparés à des résultats expérimentaux (RX)<sup>2</sup> et à d'autres résultats théoriques obtenus avec la même méthode<sup>3-5</sup> ou bien par des méthodes Ab Initio.

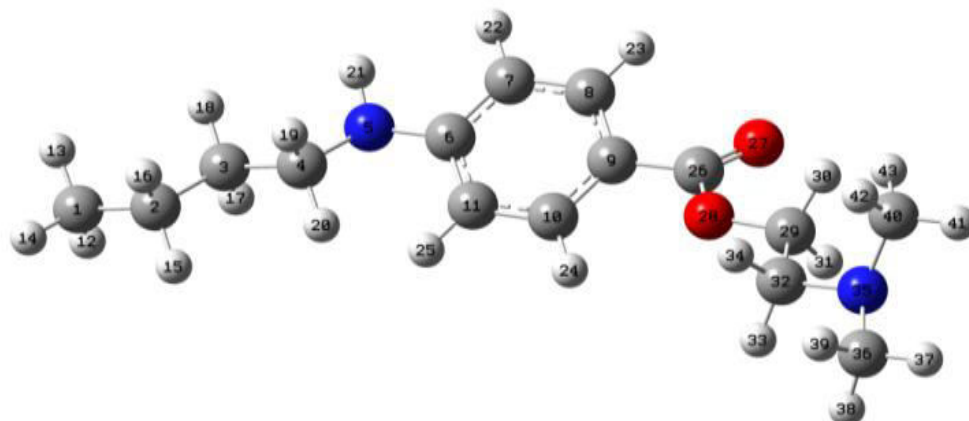
### III.4 Résultats et discussion :

#### III.4.1 Etude structurale comparative des différentes formes de la tetracaine:

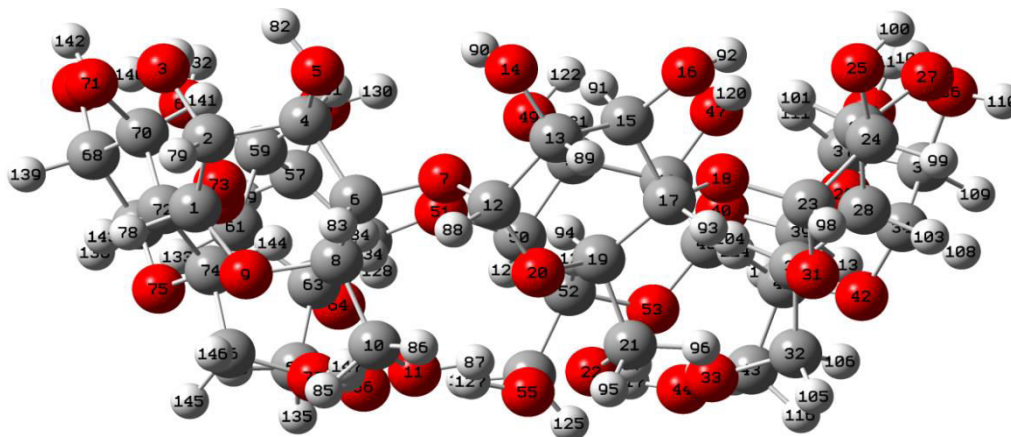
Nous allons tenter, dans cette partie d'expliquer la différence qui existe sur le plan structural et moléculaire (charges, moments dipolaires, longueurs de liaisons, les angles de valences et dièdres) entre les différentes formes de la tetracaine optimisée au niveau PM3. Les paramètres géométriques, structuraux et moléculaires sont rassemblés dans les tableaux (III.11, III.1 et III.2). Le tableau III.11 est présenté en annexe et les structures dans les figures ci-après:



**Figure III.1** : Structure numérotée de la TCH<sup>+</sup> et optimisée au niveau PM3.



**Figure III.2 :** Structure numérotée de la tétracaïne neutre et optimisée au niveau PM3.



**Figure III.3 :** Structure numérotée de la  $\beta$ -CD et optimisée au niveau PM3.

#### **III.4.2 Comparaison des longueurs de liaisons entre la (TCH<sup>+</sup>) optimisée et (TCH<sup>+</sup>,Cl) solide (RX) :**

Pour débiter la comparaison, nous allons prendre les résultats RX<sup>2</sup> de la tetracaine hydrochloride comme référence et nous les comparons avec ceux de (TCH<sup>+</sup>) optimisée. A partir du tableau III.11, nous pouvons constater qu'en général les longueurs de liaison dans la TCH<sup>+</sup> optimisée par PM3 ne dévient pas de manière significative de celles déduites expérimentalement de l'analyse RX<sup>2</sup>. En effet, nous pouvons constater que la plupart des distances de liaison C-H ou C-C expérimentales sont plus ou moins égales à celles obtenues théoriquement et qu'une faible déviation de 0,01 Å est observée. Par contre, les liaisons mettant en jeu les hétéroatomes comme l'azote et l'oxygène se distinguent par des déviations plus étendues pouvant atteindre 0.11 comme pour le cas de la liaison N5-H21. Ceci est peut-être dû à ce que notre calcul est mené en phase gaz ce qui permet une plus grande flexibilité à cette liaison par rapport à l'état solide ou bien que le doublet électronique de l'azote est engagé dans une forme mésomère avec le cycle benzénique. Enfin, la liaison N-H dans TCH<sup>+</sup> optimisée vaut 0.96 Å, une valeur qui dépasse l'estimation expérimentale d'une quantité de 0.02 Å, une différence qui ne dépasse pas les limites de déviation dans cette méthode empirique de calcul.

#### **III.4.3 Comparaison des longueurs de liaisons de la TC optimisée :**

Pour cette molécule nous n'avons pas de résultats expérimentaux donc nous allons les comparer avec les résultats obtenus par le groupe de Joaquim Delphino Da Motta Neto et al<sup>3</sup> qui a adopté la même méthode que nous pour optimiser cette structure. Nous remarquons que les distances de liaison sont comparables à 100%.

**III.4.4 Comparaison des angles de liaisons :**

Pour ce paramètre, nous n'avons pas pu trouver des données expérimentales et nous allons seulement comparer nos résultats avec celles publiées par M. Alcolea Palafox et al<sup>4,5</sup>. L'environnement autour de l'atome N(35) est essentiellement tétraédrique et les angles C(36)-N(35)-C(40) dans ce groupe sont au voisinage de 110 degré. Pour les angles autour du carbone du groupement carboxyle C=O qui sont attendus au voisinage de 120°, nous remarquons que nos valeurs sont en accord avec les résultats de M. Alcolea Palafox pour la TC.

**III.4.5 Comparaison des angles dièdres :**

Hormis l'angle dièdre C10-C9-C26=O27 tous les autres angles sont en parfait accord.

**Tableau III.1** : Charges partielles des hétéroatomes et les moments dipolaires calculés pour les différentes formes de la tetracaine:

Molécules invitées	Charges (q) des hétéroatomes (PM3)						Moments dipolaires $\mu$ (D)	
	$q_{\text{O}}(-\text{C}=\text{O})$	$q_{\text{O}}(-\text{C}-\text{O}-)$	$q_{\text{N}}\text{tertiaire}$	$q_{\text{N}}\text{primaire}$	$q_{\text{Cl}^-}$	$q_{\text{H}^+}$	PM3	AM1 <sup>4,5</sup>
TC	-0.387	-0.269	-0.071	+0.042	-	-	3.359	3.042
TCH <sup>+</sup>	-0.441	-0.225	+0.685	+0.070	-	+ 0.047	21.85	-
TCH <sup>+</sup> ,Cl <sup>-</sup>	-0.375	-0.276	-0.027	+0.044	-0.800	+0.199	4.974	-

#### III.4.6 Charges et moment dipolaire :

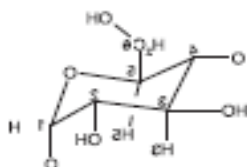
Une variation négligeable a été observée sur les charges électroniques de l'ensemble des atomes excepté les hétéroatomes et en particulier l'atome d'azote portant le proton. Ces résultats sont conformes à ceux publiés par Bernardi et al<sup>6</sup> qui ont déduit à partir de calculs de mécanique quantique (DFT) que la plupart des atomes de la TCH<sup>+</sup> ont seulement de petites modifications de charge électroniques atomiques lors de la protonation de l'extrémité N-terminale par rapport à la tetracaïne neutre TC dans l'eau. Ils proposent que la charge de proton H<sup>+</sup> ajoutée à la TC se serait distribuée sur toute la molécule, de sorte que tous les atomes chargés négativement dans la molécule non protonée (TC) avaient acquis un petit excès d'une certaine charge positive.



### III.5 Etude structurale de la $\beta$ -CD :

La figure III.3 montre la structure de la  $\beta$ -CD après une optimisation par la méthode PM3 d'une structure initiale (prise de la base de données structurale du logiciel Chem-Office 3D). Les paramètres géométriques calculés d'une unité  $\alpha$ -D glucopyranose de la  $\beta$ -CD sont rassemblés dans le tableau suivant (Tableau III.2) :

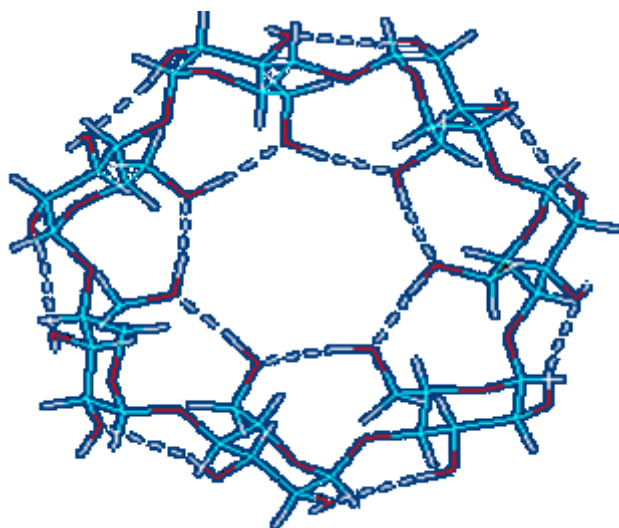
**Tableau III.2** : Les paramètres géométriques calculés d'une unité  $\alpha$ -D glucopyranose de la  $\beta$ -CD.



Unité  $\alpha$ -D glucopyranose

	PM3
<b>Longueurs de liaisons</b>	
C-C (cycle benzénique)	1.5510
C-O (cycle benzénique)	1.4039
C-O (liaison osidique)	1.4103
C-O (O du OH primaire)	1.4036
C-O (O du OH secondaire)	1.4083
O-H (primaire)	0.9610
O-H (secondaire)	0.9483
<b>Angles de valences</b>	
C-C-C (cycle benzénique)	110.73
C-O-C (cycle benzénique)	116.25
C-O-C (Angle osidique)	115.52
C-O-H (O-H primaire)	108.72
C-O-H (O-H secondaire)	106.67
<b>Angles dièdres</b>	
C-C-C-C (cycle benzénique)	-51.83
C-O-C-C (cycle benzénique)	62.18
C-O-C-C (Angle osidique)	-140.97
C-C-O-H (O-H primaire)	112.23
C-C-O-H (O-H secondaire)	-56.25

Pour la molécule hôte  $\beta$ -CD, il est important d'indiquer que la structure optimisée au niveau PM3 est caractérisée par la formation des liaisons hydrogènes intramoléculaires reliant les sept fragments hydroxyles sur les deux faces ressemblant à une ceinture à hydrogène (comme indiqué sur la figure III.4).

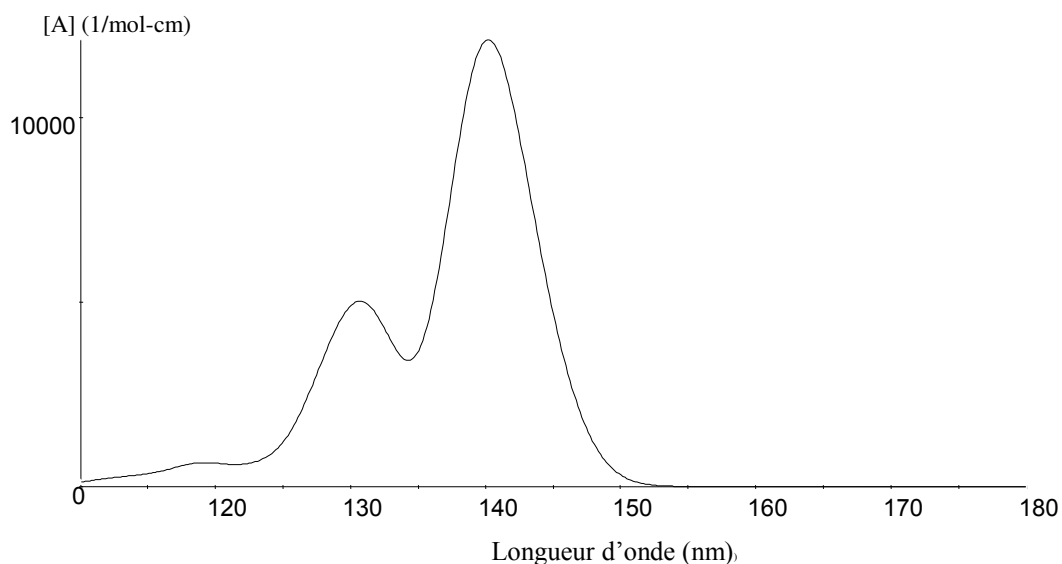


**Figure III.4 :** Ceinture à hydrogène de la  $\beta$ -CD.

### III.6 Etude des propriétés spectrales des molécules (hôte et invitées) :

#### III.6.1 Spectre théorique UV-visible de la molécule hôte $\beta$ -CD à l'état gazeux:

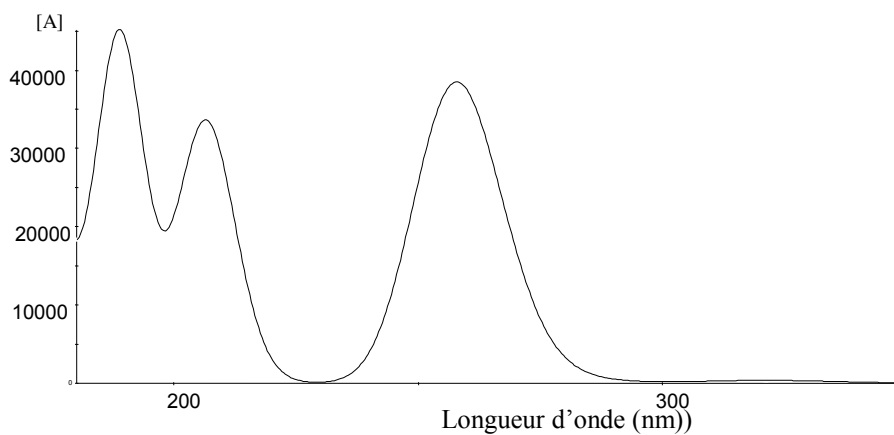
Tous les spectres théoriques ont été obtenus par le logiciel Scigress avec la méthode de calcul ZINDO/CI. Le spectre théorique de la molécule hôte  $\beta$ -CD comprend deux pics à 130.61 et 139.95 nm (comme indiqué sur la figure III.5).



**Figure III.5 :** Spectre théorique UV-visible de la  $\beta$ -CD à l'état gazeux

**III.6.2 Spectre théorique UV-visible de la molécule invitée TC à l'état gazeux :**

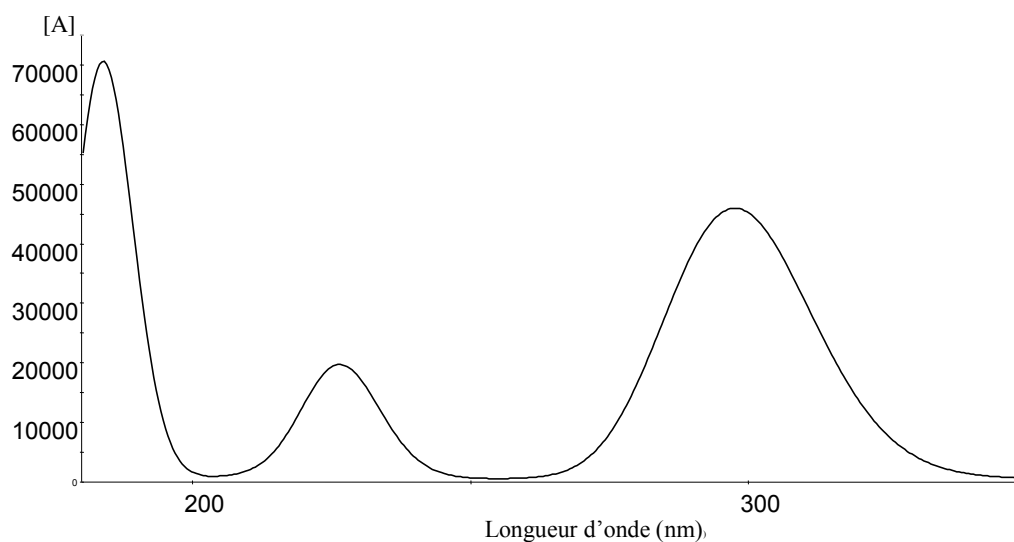
L'allure du spectre théorique de la molécule invitée TC montre trois pics à 188.72, 206.81 et 258.48 nm (comme indiqué sur la figure III.6). Ces pics correspondent aux transitions électroniques  $\pi - \pi^*$  et  $n - \pi^*$  du fragment para-aminobenzoate de la TC neutre.



**Figure III.6 :** Spectre théorique UV-visible de la tetracaine neutre à l'état gazeux.

### III.6.3 Spectre théorique UV-visible de la molécule invitée TCH<sup>+</sup> à l'état gazeux:

L'allure du spectre théorique de la molécule invitée TCH<sup>+</sup> montre trois pics à 185.29, 226.61 et 294.89 nm (comme indiqué sur la figure III.7). Ces pics correspondent aux transitions électroniques  $\pi - \pi^*$  et  $n - \pi^*$  du fragment para-aminobenzoate de la TCH<sup>+</sup>.



**Figure III.7 :** Spectre théorique UV-visible de la tetracaine chargée à l'état gazeux.

En outre, L'attribution de ces pics a été détaillée par Alcolea et al<sup>4</sup> au moyen de différentes méthodes semi empiriques et elles correspondent aux transitions électroniques  $\pi - \pi^*$  et  $n - \pi^*$  du fragment para-aminobenzoate de la tetracaine hydrochloride, nous remarquons que nos attributions sont conformes à celles de Alcolea et al<sup>4,5</sup>.

### III.6.3.1 Comparaison de Spectre théorique et expérimentale UV-visible de la molécule invitée TCH<sup>+</sup>:

Pour débiter la comparaison, nous allons prendre les résultats expérimentaux de l'analyse spectrale UV-visible de la tetracaine hydrochloride en solution aqueuse obtenus par Mme T. Fergoug<sup>8,10</sup>. Les longueurs d'ondes théoriques et expérimentales  $\lambda$  (nm) des pics d'absorption UV-visible de la TCH<sup>+</sup> sont rapportées dans le tableau suivant (Tableau III.3) :

**Tableau III.3** : Les longueurs d'ondes théoriques et expérimentales  $\lambda$  (nm) des pics d'absorption UV-visible de la TCH<sup>+</sup>.

$\lambda$ (nm) de la TCH <sup>+</sup>	1 <sup>er</sup> pic	2 <sup>ème</sup> pic	3 <sup>ème</sup> pic
Théoriques	185.29	226.61	294.89
Expérimentales	195	227	310

A partir du tableau III.3, nous pouvons constater que les longueurs d'ondes théoriques des pics d'absorption UV-visible de la TCH<sup>+</sup> sont proches à celles obtenues expérimentalement.

### **III.7 Les paramètres énergétiques des orbitales frontières HOMO et LUMO des molécules (hôte et invitées) :**

La LUMO (Low Unoccupied Molecular Orbital) représente la capacité de capter des électrons comme l'affinité électronique (AE) et la HOMO (High Occupied Molecular Orbital) correspond à l'aptitude à donner des électrons comme énergie d'ionisation (EI), ont été employés pour calculer l'écart énergétique entre orbitales frontières HOMO et LUMO en utilisant l'expression suivante :

$$\text{Gap} = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$$

L'écart (Gap) ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ) est un paramètre essentiel pour estimer la réactivité des produits chimiques car une large valeur de l'écart indique une très grande stabilité chimique<sup>7</sup>. Le calcul de cet écart qui informe aussi sur le sens des transferts de charge au cours des réactions de complexation, sera détaillé dans la Partie 2 du chapitre III. La figure III.8 (voir annexe) montre les orbitales HOMO et LUMO de la molécule hôte en phase gazeuse en utilisant le calcul PM3 pour l'optimisation et la méthode ZINDO/CI pour simuler les spectres électroniques UV-visibles. La figure III.9 (voir annexe) montre aussi les orbitales HOMO et LUMO de la molécule invitée en phase gazeuse en utilisant la même procédure de calcul.

Le tableau III.4 donne les paramètres énergétiques des orbitales HOMO et LUMO des molécules (hôte et invitée) en utilisant la méthode de calcul PM3.

**Tableau III.4** : Les paramètres énergétiques des orbitales HOMO et LUMO des molécules (hôte et invitée).

Energie (eV)	Invitée : TCH <sup>+</sup>			Hôte : $\beta$ -CD	
	1 <sup>ier</sup> pic	2 <sup>ième</sup> pic	3 <sup>ième</sup> pic	1 <sup>ier</sup> pic	2 <sup>ième</sup> pic
HOMO	-10.861	-11.672	-10.484	-10.360	-10.332
LUMO	-1.048	-2.993	-2.993	+2.312	+2.489
(HOMO-LUMO)	-9.813	-8.679	-7.491	-12.672	-12.821



# *Partie 2*

*Etude théorique*

*de*

*l'inclusion de la tétracaine hydrochloride*

*dans*

*la  $\beta$ -cyclodextrine*

### III.1 Introduction :

Avant de présenter les résultats des calculs théoriques entrepris pour l'étude de la complexation de la tetracaine hydrochloride dans la cyclodextrine, il est impératif de rappeler les résultats expérimentaux qui ont motivés le lancement de ce projet de doctorat. Ces résultats expérimentaux sont l'œuvre de Madame Fergoug<sup>8,10</sup> qui a étudié au cours de son doctorat le processus de complexation de la tetracaine hydrochloride avec la cyclodextrine dans l'eau. Diverses techniques comme la spectrophotométrie UV-Visible, la spectroscopie de masse electrospray et la RMN du proton ont été utilisées pour mettre en évidence la formation du complexe.

Nous n'allons pas exposer toute la méthodologie adoptée par Mme Fergoug<sup>8,10</sup> pour mettre en évidence la détection du complexe mais nous allons rappeler les résultats les plus pertinents.

### III.2 Rappel :

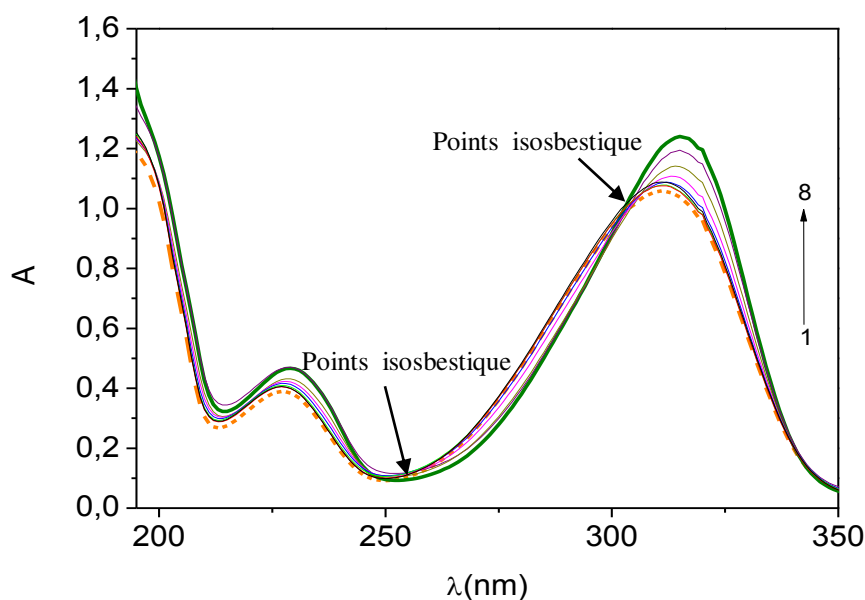
Lorsqu'une solution de cyclodextrine CD est ajoutée à une solution aqueuse de tetracaine hydrochloride (TC,HCl), la CD et la (TC,HCl) interagissent pour former un complexe d'inclusion CD/(TC,HCl) tel qu'indiqué sur l'équilibre suivant :



A la suite de la formation d'un complexe d'inclusion, la molécule hôte est entourée d'un micro-environnement hydrophobe dans la cavité de la CD. Ceci induit une variation notable de certains paramètres physico-chimiques en fonction de l'ampleur de la différence entre la cavité de la CD et le milieu extérieur en termes de polarité.

### III.2.1 Spectrophotométrie UV-visible :

La détection d'un tel processus peut être mise en évidence en comparant les spectres UV-Visible de la tetracaine libre avant et après l'addition de la cyclodextrine. La caractéristique des spectres obtenus après l'addition de cyclodextrine sont légèrement différentes en termes de changement de longueur d'onde et l'existence de points isosbestiques sur les spectres UV-visible du mélange. La figure ci-dessous (Figure III.8) représente le spectre UV des solutions aqueuses de tetracaine hydrochloride à une concentration constante de  $3 \cdot 10^{-5}$  M en absence et en présence de différentes concentration de  $\beta$ -CD, à  $25^{\circ}\text{C}$ .

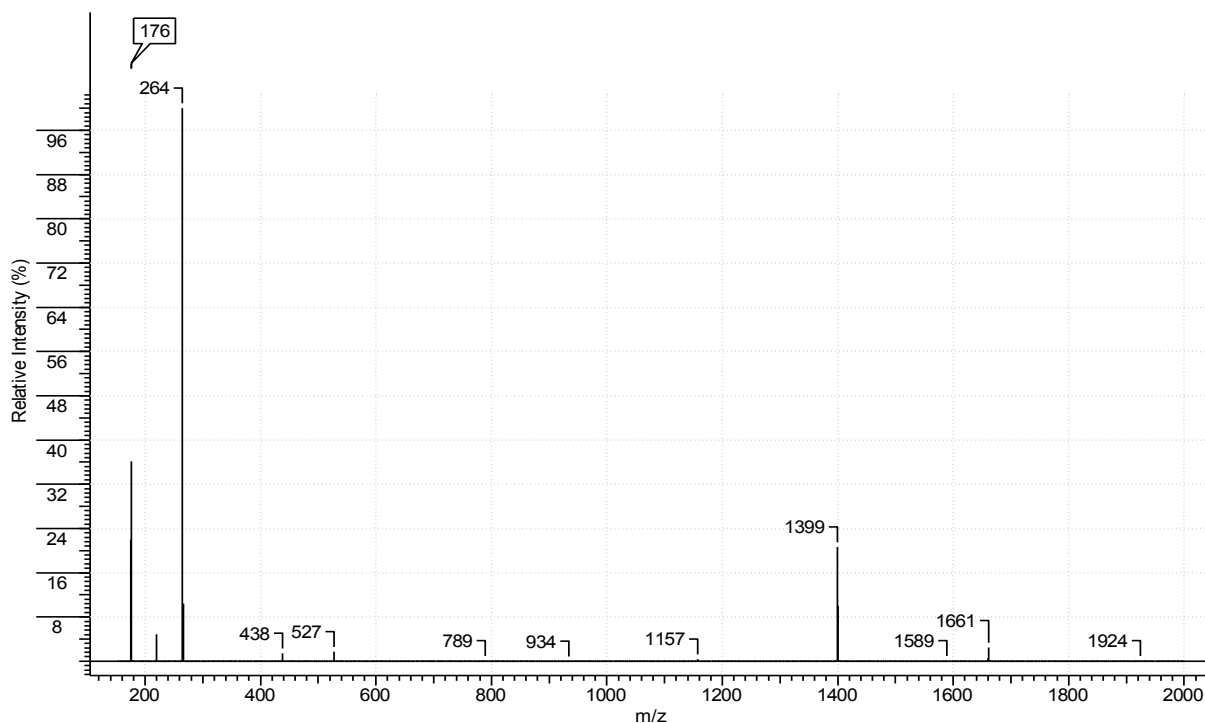


**Figure III.8** : Spectre UV des solutions aqueuses de tetracaine hydrochloride à une concentration constante de  $3 \cdot 10^{-5}$  M en absence et en présence de différentes cc de  $\beta$ -CD, à  $25^{\circ}\text{C}$ .  $[\beta\text{-CD}] =$  (1) :  $7.5 \cdot 10^{-6}\text{M}$ , (2) :  $2.25 \cdot 10^{-5}\text{M}$ , (3) :  $4.5 \cdot 10^{-5}\text{M}$ , (4) :  $3.16 \cdot 10^{-4}\text{M}$ , (5) :  $7.9 \cdot 10^{-4}\text{M}$ , (6) :  $1.99 \cdot 10^{-3}\text{M}$ , (7) :  $4.99 \cdot 10^{-3}\text{M}$ , (8) :  $10^{-2}\text{M}$ .

Sur cette figure (Figure III.8), on peut remarquer que les positions respectives des différents pics changent avec l'ajout de la cyclodextrine avec des zones où les courbes se croisent en des points bien précis qu'on appelle les points isosbestiques. Ces deux observations indiquent la présence d'un équilibre chimique entre le complexe et les molécules de CD et de tetracaine libre.

### III.2.2 Spectroscopie Electro spray ESI-MS :

Le spectre du mélange  $\beta$ -CD-TCH<sup>+</sup> dans l'eau est visible sur la figure III.9 où le pic le plus abondant à m/z 265 correspond à l'ion TCH<sup>+</sup> libre, tandis que le pic à m/z 1399 peut être attribué à un complexe de type 1/1 [CD/TCH<sup>+</sup>].

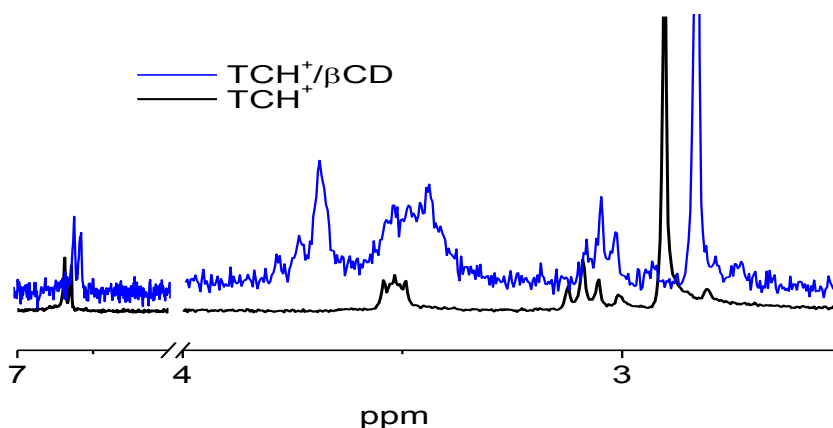


**Figure III.9:** Spectre ESI-MS du complexe d'inclusion  $\beta$ -CD-TCH<sup>+</sup> dans l'eau.

Le pic de produit d'addition  $\beta$ -CD/sodium est observé à  $m/z$  1154 et celui noté à  $m/z$  1722 correspond probablement à  $[\beta\text{-CD}-(\text{TCH}^+)_2]/\text{potassium}$  produit d'addition de potassium qui suggèrent directement l'existence d'un complexe 1/2 entre la  $\beta$ -CD et deux molécules  $\text{TCH}^+$ .

### III.2.3 Spectre RMN du proton $^1\text{H}$ :

La figure ci-après (Figure III.10) représente le spectre RMN  $^1\text{H}$  de la  $\text{TCH}^+$  isolée et mélangée avec la  $\beta$ -CD dans l'eau lourde  $\text{D}_2\text{O}$  :



**Figure III.10 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la  $\text{TCH}^+$  isolée et mélangée avec la  $\beta$ -CD.

Une analyse comparative du spectre RMN  $^1\text{H}$  de la TC, HCl en présence de  $\beta$ -CD (figure III.10 et Tableau III.5), montre qu'une variation de  $\delta$  de 0.03 ppm est observée pour les protons (2,6), (3,5) et (8,9) du groupement N-méthyl. Cette faible variation de  $\delta$  indique que le complexe d'inclusion a une faible constante d'association. Le Tableau III.5 suivant donne les déplacements chimiques ( $\delta$ ) correspondants au spectre NMR  $^1\text{H}$  de la TC, HCl et leurs variations ( $\Delta\delta$ ) due à la complexation par la  $\beta$ -CD. Ces résultats énoncent clairement que la complexation a lieu et que le groupement diméthylaminoéthyl est sensible au processus

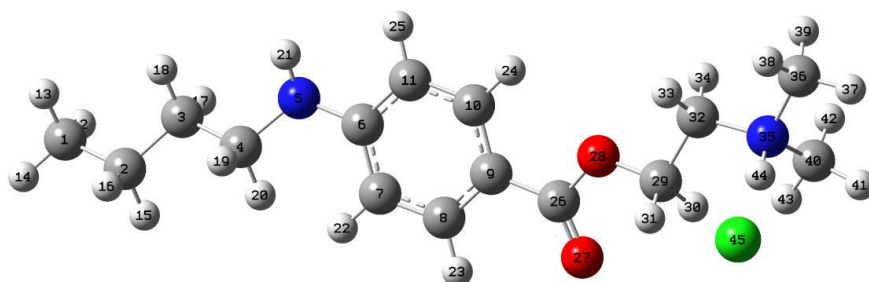
d'inclusion et pénètre la CD par la face secondaire. En théorie la présence d'une charge positive sur l'atome d'azote du diméthylaminoéthyl devrait rendre ce groupement très soluble dans l'eau et moins hydrophobe et donc empêcher sa pénétration dans la CD en contradiction avec les conclusions de l'étude expérimentale. Ceci implique que l'inclusion dans la  $\beta$ -CD n'est pas exclusivement régie par la nature hydrophobe de la molécule invitée mais que d'autres paramètres y ont contribué.

**Tableau III.5 :** Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) correspondants au spectre RMN  $^1\text{H}$  de la TC, HCl et leurs variations ( $\Delta\delta$ ) due à la complexation par la  $\beta$ -CD.

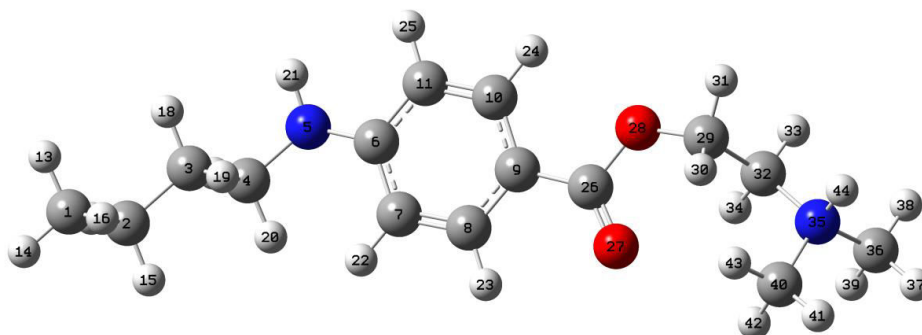
Protons	$\delta$ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
2.6	7.81 -7.76	0.03
3.5	6.69-6.64	0.03
8	3.09	0.03
9	4.53	0.03
N-methyl	3.54	0.03
1'	3.09	0.01
2'	1.51	0.01
3'	1.28	0.01
4'	0.83	0.01

### III.3 Etude théorique :

Les travaux entrepris dans cette partie concernent l'inclusion de la tetracaine hydrochloride (TC,HCl) sous sa forme cationique ( $TCH^+$  : TC-protonée) en présence et en absence de l'anion chlorure ( $Cl^-$ ). Les deux figures III.11, III.12 montrent respectivement les deux structures chimiques numérotées ( $TCH^+, Cl^-$ ) et ( $TCH^+$ ) obtenues après une optimisation par la méthode PM3.

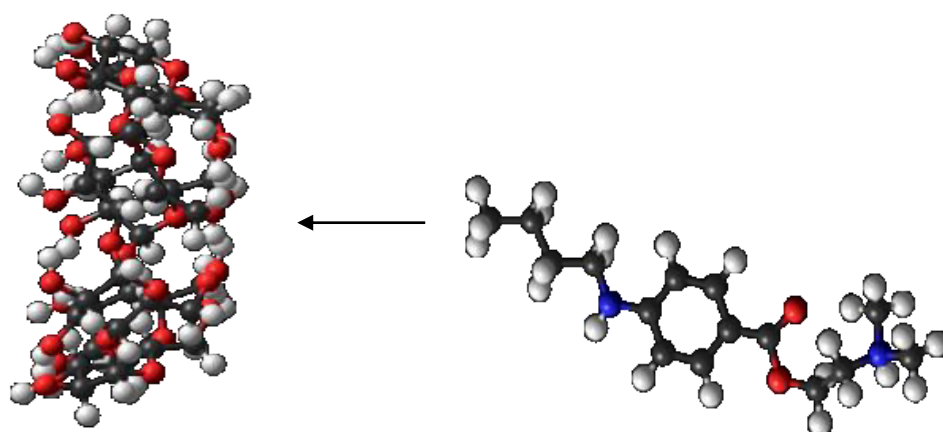


**Figure III.11** : Structure optimisée de la tetracaine hydrochloride ( $TCH^+, Cl^-$ ).

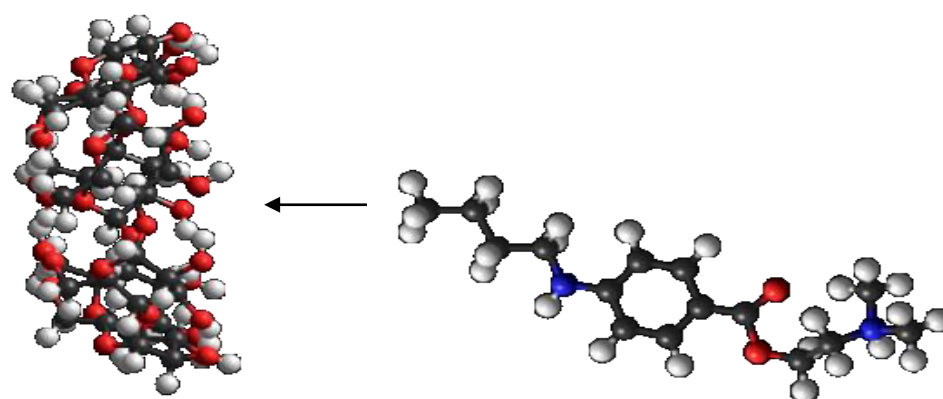


**Figure III.12** : Structure optimisée de la tetracaine cationique ( $TCH^+$ ).

Ces deux structures sont employées pour l'étude de la formation des complexes via les deux faces de la  $\beta$ -CD. Dans ce but, plusieurs orientations d'insertion de la molécule hôte ont été expérimentées afin de détecter le meilleur chemin réactionnel et aussi le minimum énergétique global. Les différentes orientations visibles sur les figures III.13, III.14, III.15 et III.16 sont :

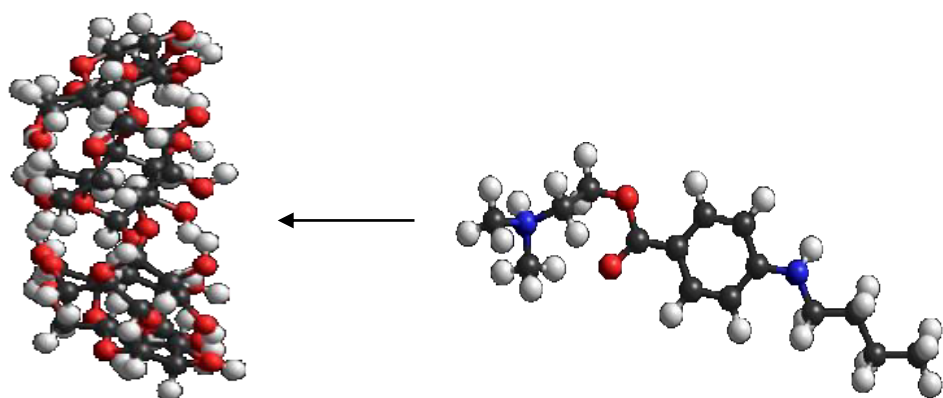


**Figure III.13 Orientation A:** Le bout aliphatique N-butyle ( $-\text{HN}-\text{C}_4\text{H}_9$ ) de la  $\text{TCH}^+$  est orienté vers la face primaire.

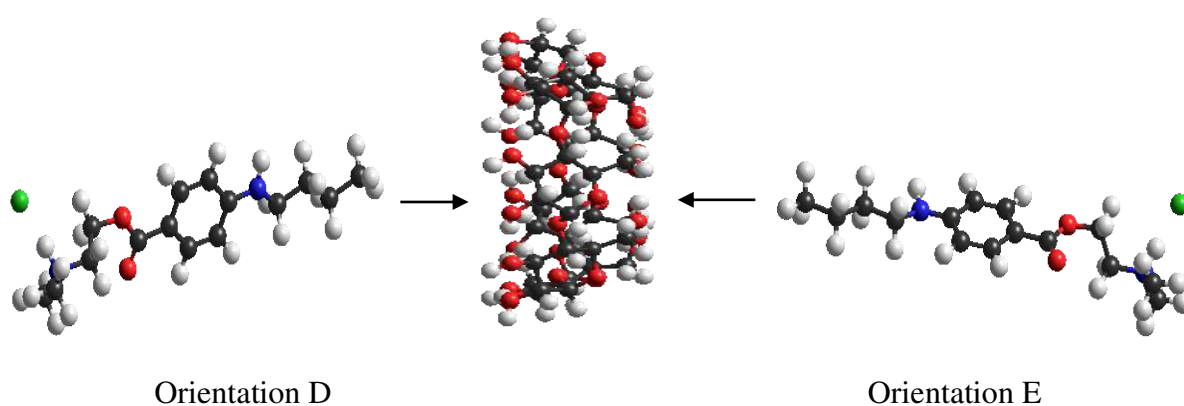


**Figure III.14 Orientation B:** Le bout aliphatique N-butyle ( $-\text{HN}-\text{C}_4\text{H}_9$ ) de la  $\text{TCH}^+$  est orienté vers la face secondaire.





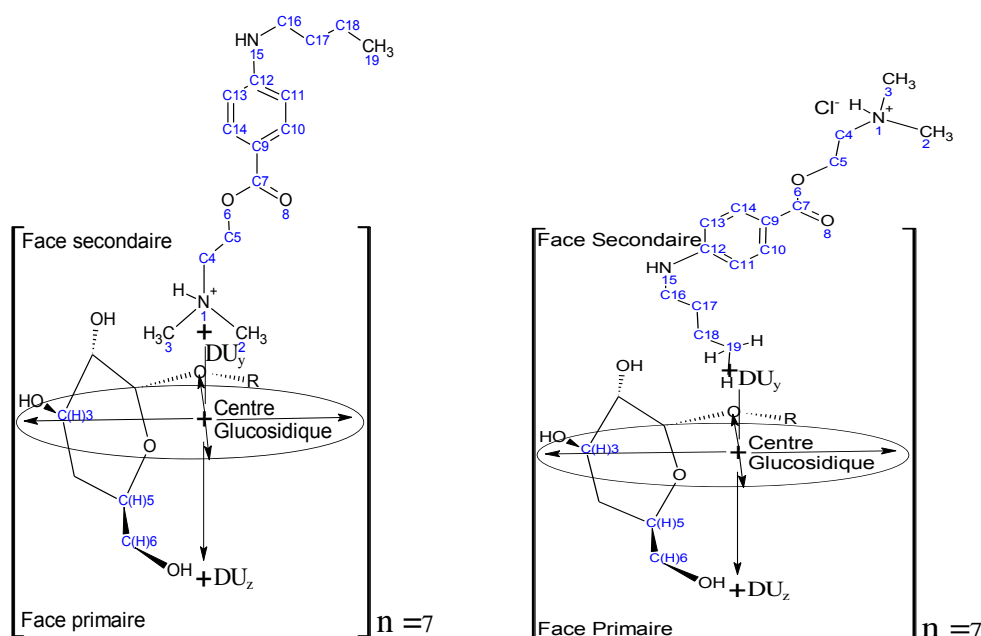
**Figure III.15 Orientation C:** Le bout chargé amino ( $-\text{NH}^+(\text{CH}_3)_2$ ) de la  $\text{TCH}^+$ , est orienté vers la face secondaire.



**Figure III.16 Orientations D et E :** Pour la tetracaine hydrochloride  $\text{TCH}^+, \text{Cl}^-$  seule l'insertion du groupement N-butyle ( $-\text{HN}-\text{C}_4\text{H}_9$ ) a été considérée en l'orientant une fois vers la face secondaire "Orientation D" et une autre fois vers la face primaire de la  $\beta\text{-CD}$  "Orientation E" (l'atome vert est l'ion chlorure  $\text{Cl}^-$ ). L'orientation vers la face primaire de la  $\beta\text{-CD}$  du groupement amino ( $-\text{NH}^+(\text{CH}_3)_2$ ) en présence ou absence de l'anion chlorure a été écartée parce que son volume encombrant entrave le processus d'inclusion par ce côté plus étroit.

### III.3.1 Procédure d'inclusion :

Afin d'examiner les chemins réactionnels possibles du processus d'insertion moléculaire et de rechercher le minimum global, chaque molécule invitée est placée à une distance  $Z$  ( $Z$  est appelée coordonnée de l'insertion) de la  $\beta$ -CD. Cette distance  $Z$  est contrôlée par deux atomes fictifs (Duy-Düz), l'un situé au centre de masse du groupement amine tertiaire  $\text{NH}^+(\text{CH}_3)_2$  : ammonium ou des derniers atomes de carbone du groupe N-butyle dans la tetracaine protonée et le second est situé juste au-dessous du centre des atomes d'oxygène glycosidiques de la  $\beta$ -CD, comme illustré sur la Figure III.17. Dans tout le calcul, les atomes fictifs sont maintenus figés à leurs positions initiales. Ces positions assurent que la coordonnée d'insertion est positive.



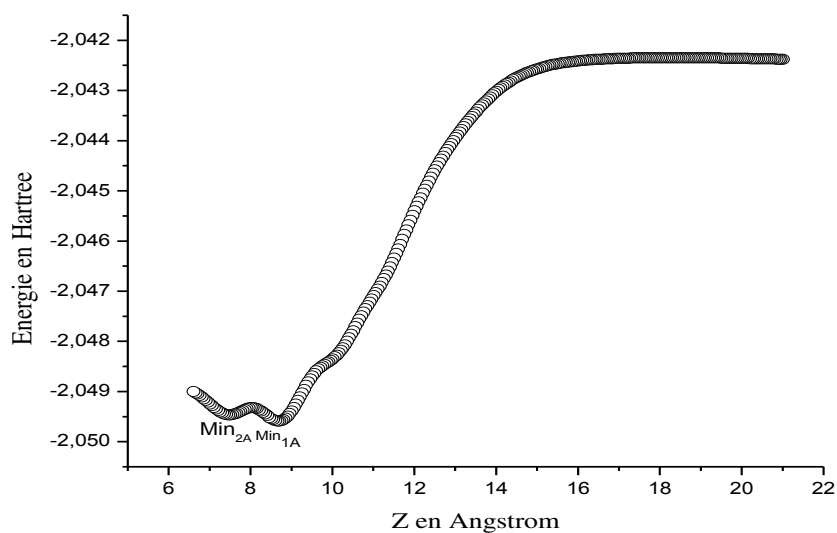
**Figure III.17 :** Orientations C et D, (Duy-Düz) est la distance d'approche entre les deux atomes fictifs

La méthode PM3 est employée pour les différents chemins réactionnels car elle permet de traiter des systèmes relativement gros avec des temps de calculs qui sont raisonnables. Tout au long du processus d'inclusion, les coordonnées de la  $\beta$ -CD seront maintenues figées, seuls les atomes de la molécule invitée seront libres. De cette façon, avec moins d'atomes à optimiser le temps de calcul diminue. Une fois que le minimum d'énergie sera déterminé sous cette contrainte on pourra ensuite lancer une optimisation de la structure du complexe obtenu en libérant tous les atomes du système.

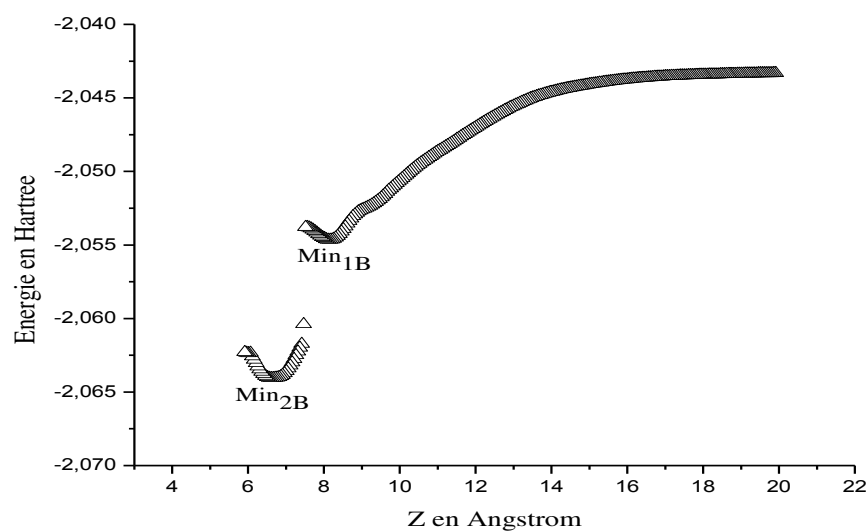
Ceci nous permettra d'avoir un second minimum sans contrainte donc une conformation structurale du complexe "relaxée" plus réaliste. L'étude des différentes propriétés énergétiques des complexes à l'état figé et relaxé, vont nous permettre d'analyser le comportement de chaque molécule et la stabilité du complexe résultant.

### III.3.2 Profils énergétiques d'insertion et stabilité des complexes :

Les figures suivantes (Figures : III.18, III.19, III.20, III.21 et III.22) montrent les profils énergétiques du processus d'inclusion pour les différentes orientations A, B, C, D et E.



**Figure III.18 :** le profil énergétique du processus d'inclusion pour l'orientation A.



**Figure III.19 :** le profil énergétique du processus d'inclusion pour l'orientation B.

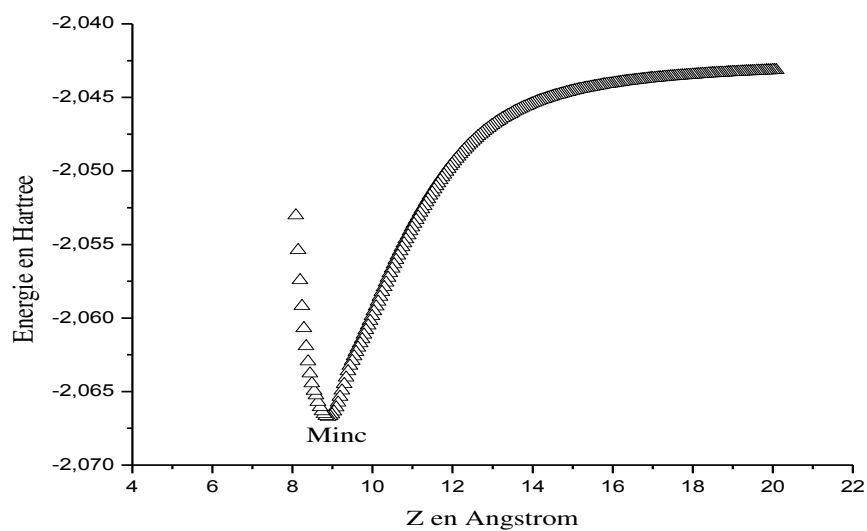


Figure III.20 : le profil énergétique du processus d'inclusion pour l'orientation C.

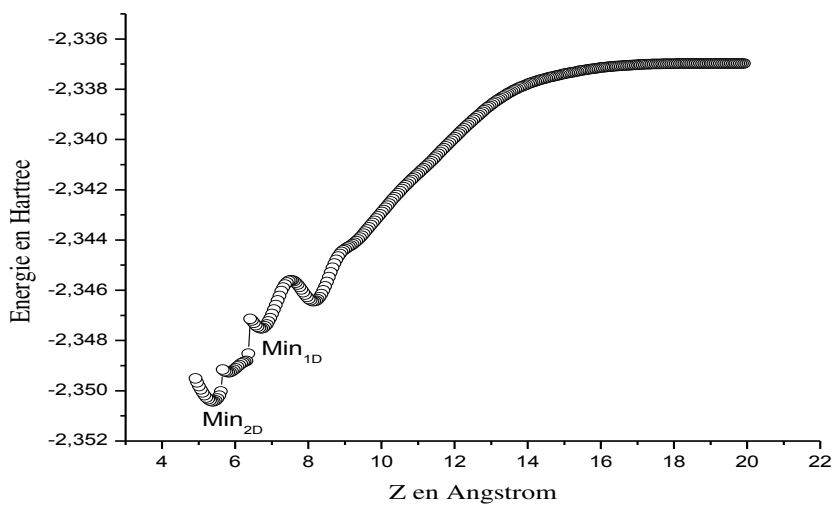
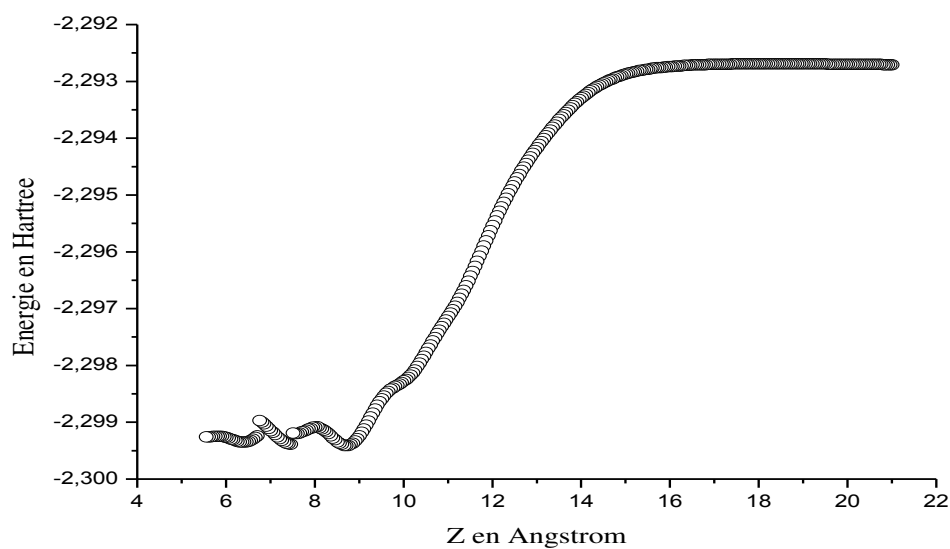
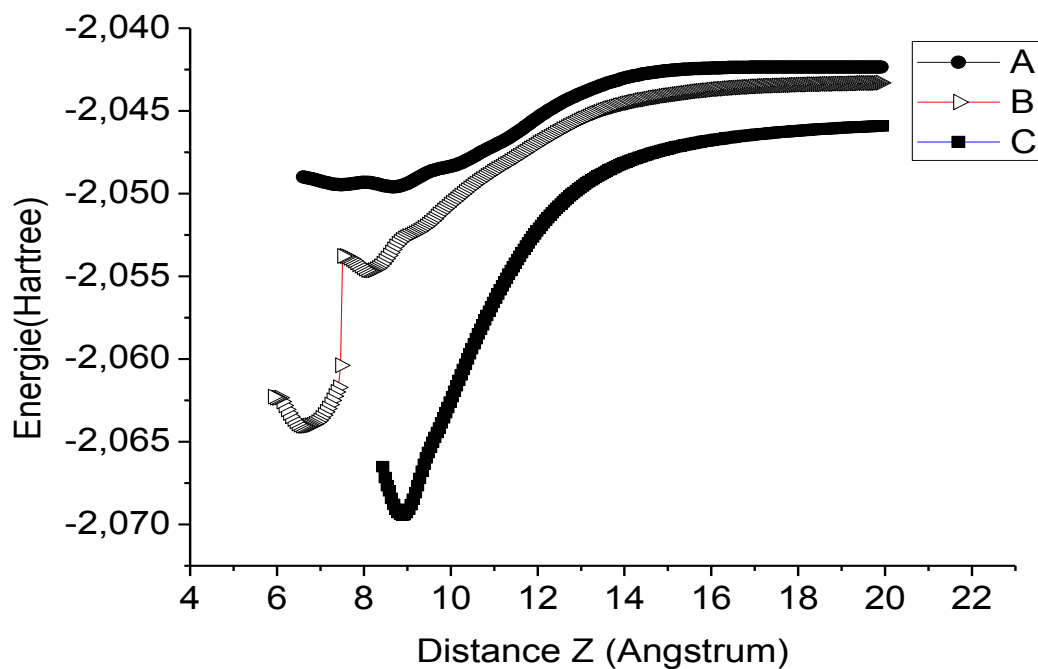


Figure III.21 : le profil énergétique du processus d'inclusion pour l'orientation D.



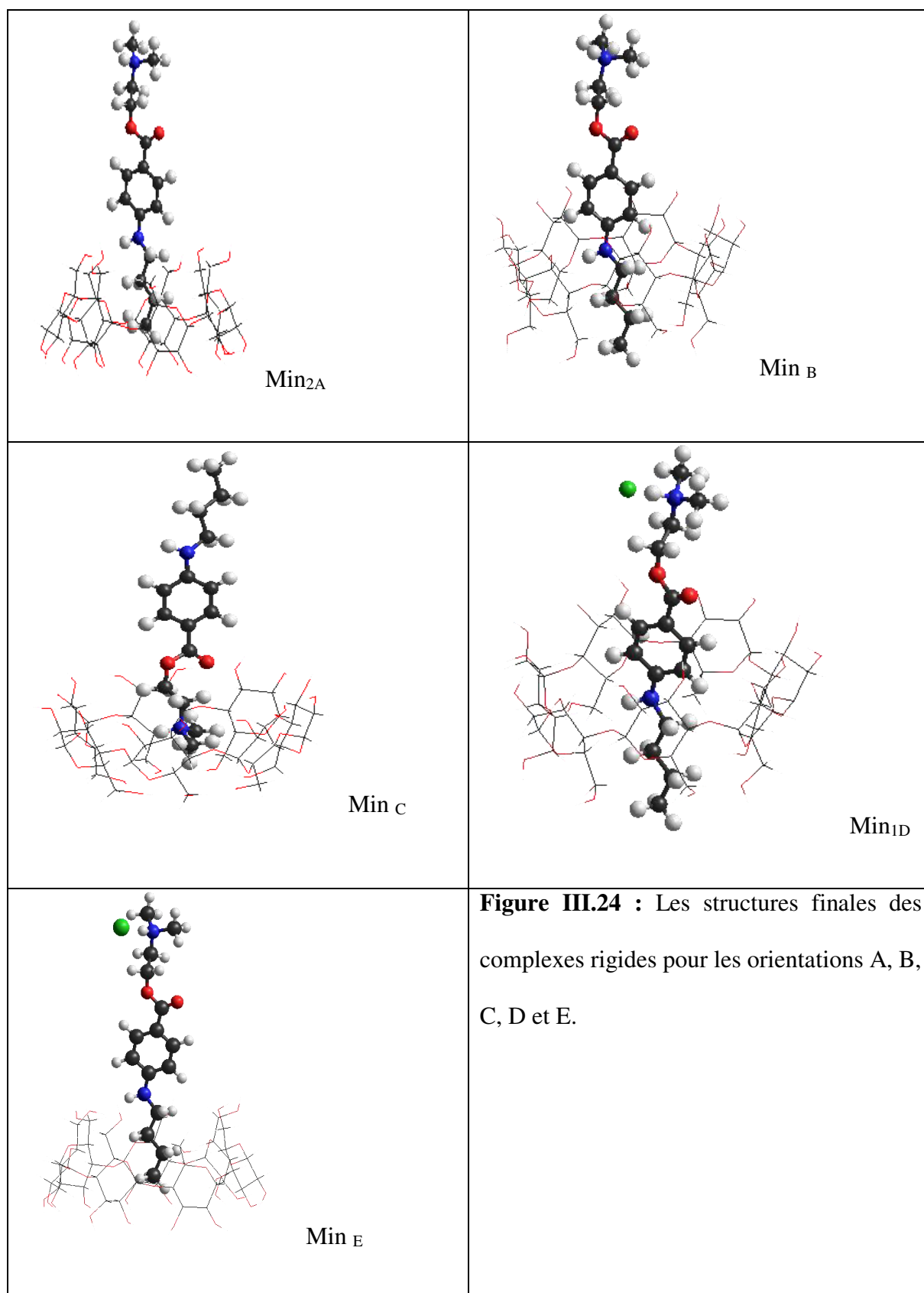
**Figure III.22 :** le profil énergétique du processus d'inclusion pour l'orientation E.



**Figure III.23 :** Les profils énergétiques comparatifs du processus d'inclusion pour les différentes orientations A, B, C.

### **III.3.3 Comparaisons des profils énergétiques du processus d'insertion pour les orientations A, B et C :**

Les profils énergétiques des deux processus d'insertion nommés A et B montrent deux minimums pour chaque voie, comme indiqués sur les figures précédentes. Nous notons que l'inclusion du groupement NH (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) peut facilement pénétrer la β-CD à partir de la face secondaire ce qui suggère que le complexe formé est plus stable que celui obtenu selon l'orientation A. Le mécanisme d'insertion de la TCH<sup>+</sup> peut également se produire avec le groupement cationique amine tertiaire NH<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> orienté vers la face secondaire de la β-CD.

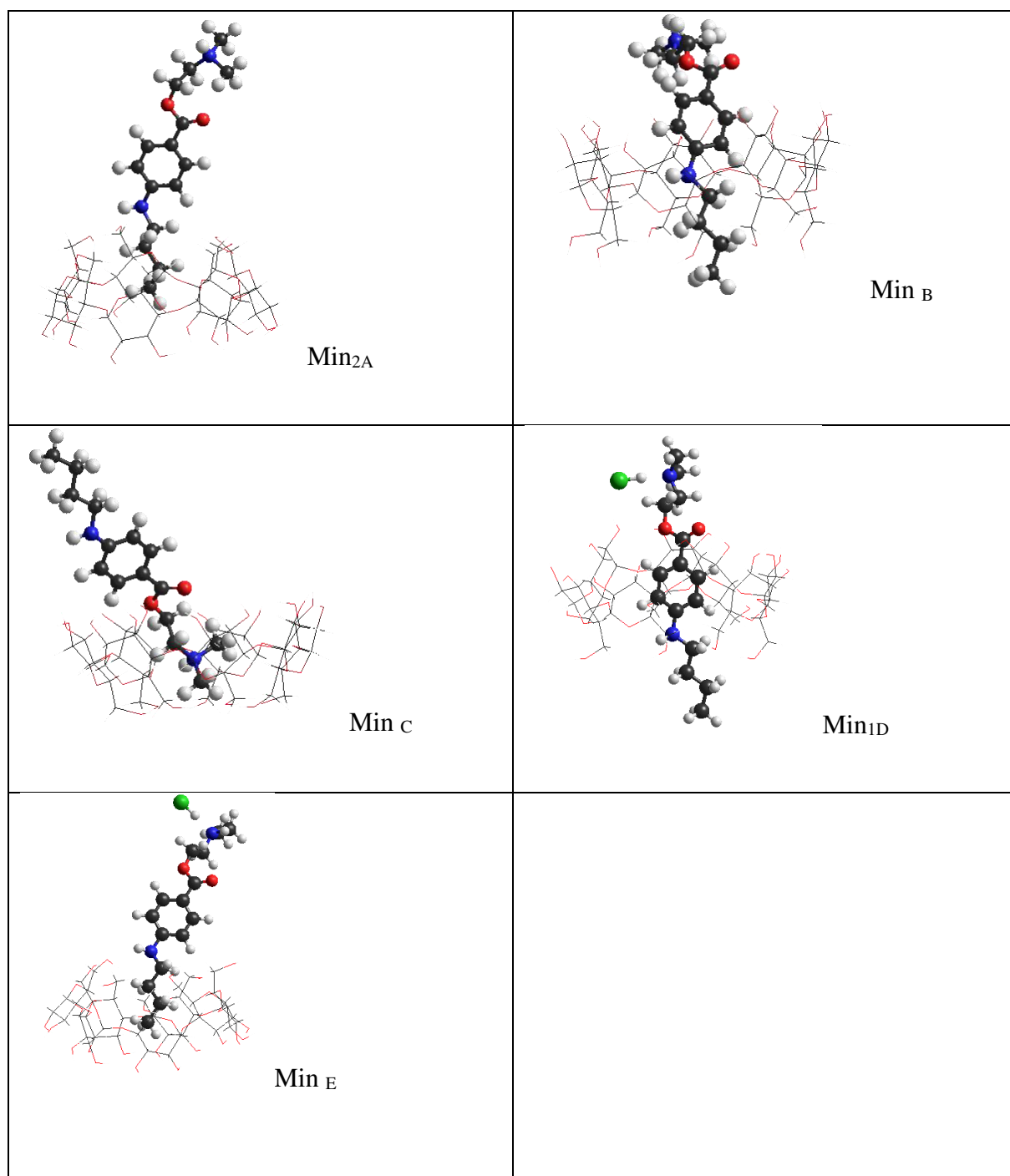






De la figure III.24 qui montre les différents complexes formés aux points de plus basse énergie potentielle correspondants, il est intéressant de noter que pour les orientations A et E, l'interaction est sensible à l'approche de l'atome d'azote du groupement N-butyle à proximité des hydroxyles de la face primaire. Une liaison hydrogène s'est créée entre le proton de l'azote et le doublet non liant de l'oxygène du groupement hydroxyle primaire de la  $\beta$ -CD (voir la figure III.25). Pour les orientations B et D, l'interaction est stabilisée lorsque le benzène est totalement ou à demi inséré dans la cavité de la  $\beta$ -CD donc a dépassé le niveau de la face secondaire. Pour l'orientation C, l'insertion semble être liée à l'encombrement du groupement amine tertiaire puisqu'aucune liaison hydrogène n'est observée.

Ces profils d'insertion sont obtenus dans des conditions rigides pour la molécule CD puisque la molécule hôte est maintenue figée pendant le processus d'insertion. Donc, ces complexes ne reflètent pas les minimums réels qu'on obtiendrait dans des conditions libres. Il est donc impératif de relaxer ces structures complexes pour obtenir des structures plus stables énergiquement. Pour y parvenir, tous les complexes obtenus ont été optimisés avec tous les paramètres structuraux libérés. Les structures finales optimisées sont visibles sur la figure III.26 ci-après et les paramètres de calcul correspondants sont présentés en annexe sur le tableau III.13, ainsi que ceux obtenus pour les complexes rigides (tableau III.12).



**Figure III.26 :** Les structures finales des complexes relaxés pour les orientations A, B, C, D et E.

Les énergies de complexation pour les processus d'inclusion ont été évaluées en utilisant l'équation. (III-1)

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{Hôte}} + E_{\text{Invitée}}) \quad (\text{III-1})$$

Où  $E_{\text{complexe}}$ ,  $E_{\text{Hôte}}$  et  $E_{\text{Invitée}}$  sont respectivement: l'énergie totale du complexe, de la ( $\beta$ -CD) optimisée et de l'invitée ( $\text{TCH}^+/\text{TCH}^+, \text{Cl}^-$ ) optimisée. A partir des tableaux III.12 et III.13, on peut noter que, pour les deux types d'insertion (rigide et relaxée) les complexes ont une stabilité supérieure à celle des molécules isolées.

L'énergie de déformation pour les molécules invitées et hôte sont calculées par les équations : (III-2) et (III-3):

$$E_{\text{déformation (Invitée)}} = E[\text{I}]_{\text{sp}}^{\text{opt}} - E[\text{I}]_{\text{opt}} \quad (\text{III-2})$$

$$E_{\text{déformation (Hôte)}} = E[\text{H}]_{\text{sp}}^{\text{opt}} - E[\text{H}]_{\text{opt}} \quad (\text{III-3})$$

Où  $E_{\text{déformation (Invitée)}}$  représente l'énergie de déformation de l'invitée,  $E[\text{I}]_{\text{sp}}^{\text{opt}}$  est l'énergie de l'invitée sous sa conformation dans le complexe optimisé, et  $E[\text{I}]_{\text{opt}}$  est son énergie après optimisation à l'état isolé.  $E_{\text{déformation (Hôte)}}$  représente l'énergie de déformation de la hôte,  $E[\text{H}]_{\text{sp}}^{\text{opt}}$  est l'énergie de la hôte sous sa conformation dans le complexe optimisé, et  $E[\text{H}]_{\text{opt}}$  est son énergie après optimisation à l'état isolé.

L'analyse de la variation des énergies de déformation montre que les deux structures moléculaires (invitée et hôte) se sont modifiées au cours des processus d'insertion et que la ceinture à hydrogène observée pour la molécule cyclodextrine est détruite lorsque l'extrémité de la molécule invitée pénètre la face de la  $\beta$ -CD correspondante. A partir du tableau III.12 pour l'insertion sous contrainte " CD figée", le meilleur complexe est obtenu pour l'orientation C lorsque le fragment  $\text{NH}^+(\text{CH}_3)_2$  pénètre la moitié de la cavité. Cela souligne que le processus

est sensible à la taille du groupe pénétrant la cavité et donc plus la taille de l'invité s'ajuste bien avec la taille de la cavité plus le complexe formé est stable.

Pour les structures relaxées (libres), à partir du tableau III.13, il est facile de constater que l'orientation B produit le meilleur complexe ce qui confirme la tendance générale rapportée pour les phénomènes d'inclusion dans la cavité de la cyclodextrine qui souligne que les groupes hydrophobes sont insérés de préférence dans la cavité. Il est également intéressant de souligner que l'orientation C et l'orientation A produisent presque des complexes énergétiquement équivalents. Pour les orientations D et E dans le cadre relaxé, les résultats montrent que l'ion chlorure attire le proton d'ammonium de manière significative rendant la molécule Tetracaine presque neutre. Ces résultats sont également compatibles avec les travaux menés par Bernardi et al<sup>6</sup> qui a effectué des calculs par la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) pour étudier la structure de la tetracaine neutre et chargée entre autres molécules anesthésiques dans le milieu aqueux. La fonction de distribution radiale a été utilisée pour étudier les effets de solvant dans les différentes régions de la molécule et d'estimer le degré d'hydrophobicité de différentes régions de la molécule en particulier l'azote protoné. Il a constaté que l'ion chlorure forme une liaison hydrogène avec le proton lié à l'azote, ce qui donne une molécule neutre, ce qui pourrait, en principe, augmenter l'hydrophobicité de ce fragment et expliquer la stabilité du complexe. Ainsi, la combinaison d'une telle interaction avec l'effet de taille peut expliquer la stabilité des deux orientations des complexes C et B.

Pour mieux expliquer la stabilité des deux complexes C et B et de connaître la profondeur d'insertion de la tetracaine cationique ( $\text{TCH}^+$ ) à l'intérieur de la cavité de la  $\beta$ -CD. Une mesure des distances voisines inter-protons entre les protons de la  $\beta$ -CD et les protons des groupements :  $\text{NH}^+(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_4\text{H}_9)$  de chaque complexe s'impose.

### III.3.4 Mesures des distances voisines interprotons :

Les distances inter-protons (Hydrogènes de la  $\beta$ -CD et Tétracaine cationique ( $\text{TCH}^+$ )) obtenues sont données dans le tableau III.6 suivant :

**Tableau III.6 :** Les distances inter-protons pour les niveaux de pénétration les plus stables des orientations B et C.

Orientations	FS	Milieu	FP
Orientation B	3.77	<b>2.38</b>	3.76
Orientation C	3.05	<b>1.78</b>	3.78

Selon l'analyse des distances entre l'hydrogène le plus proche des groupements  $\text{NH}^+(\text{CH}_3)_2$  ou  $\text{NH}(\text{C}_4\text{H}_9)$  avec les différents atomes d'hydrogène de la  $\beta$ -CD pour les deux orientations B et C reportés sur le tableau III.6, nous pouvons dire que tous les atomes d'hydrogène de la molécule de la tetracaine sont proches des atomes d'hydrogène (H5) de la cyclodextrine. Ceci confirme que la stabilisation du complexe se produit quand les extrémités de pénétration se rapprochent de l'atome d'hydrogène H5. De cette analyse des distances inter-protons il est clair de prétendre que le meilleur complexe est obtenu quand le groupement amine tertiaire pénètre la moitié de la cavité.

### III.3.5 Etude des propriétés moléculaires des différents complexes stables :

Les charges partielles des hétéroatomes et les moments dipolaires de la molécule invitée ( $\text{TCH}^+$ ) inclus dans les différents complexes (rigides ou libres) et celles de la tetracaine chargée ( $\text{TCH}^+$ ) et non chargée (TC) à l'état isolé obtenus à l'état gaz sont rassemblés dans le tableau III.7 ci-dessous :

**Tableau III.7 :** Charges partielles des hétéroatomes, moments dipolaires de la  $\text{TCH}^+$  des différents complexes (rigides ou libres) et celles de la tetracaine chargée ( $\text{TCH}^+$ ) et non chargée (TC) à l'état isolé.

Invité	Etat gaz				
	Charges (q) des hétéroatomes				Moments dipolaires
	$q_{(\text{O})\text{C}=\text{O}}$	$q_{(\text{O})\text{C}-\text{O}}$	$q_{\text{Ntertiaire}}$	$q_{\text{Nprim}}$	$\mu$ (D)
$(\text{TCH}^+)_{\text{complexe A}}$	-0.442	-0.255	0.684	0.070	21.74
$(\text{TCH}^+)_{\text{complexe B}}$	-0.478	-0.263	0.567	0.081	17.02
$(\text{TCH}^+)_{\text{complexe C}}$	-0.406	-0.248	0.689	0.058	23.50
$\text{TCH}^+$ isolé	-0.441	-0.225	+0.685	+0.070	21.85
TC isolé	-0.387	-0.269	-0.071	+0.042	3.359

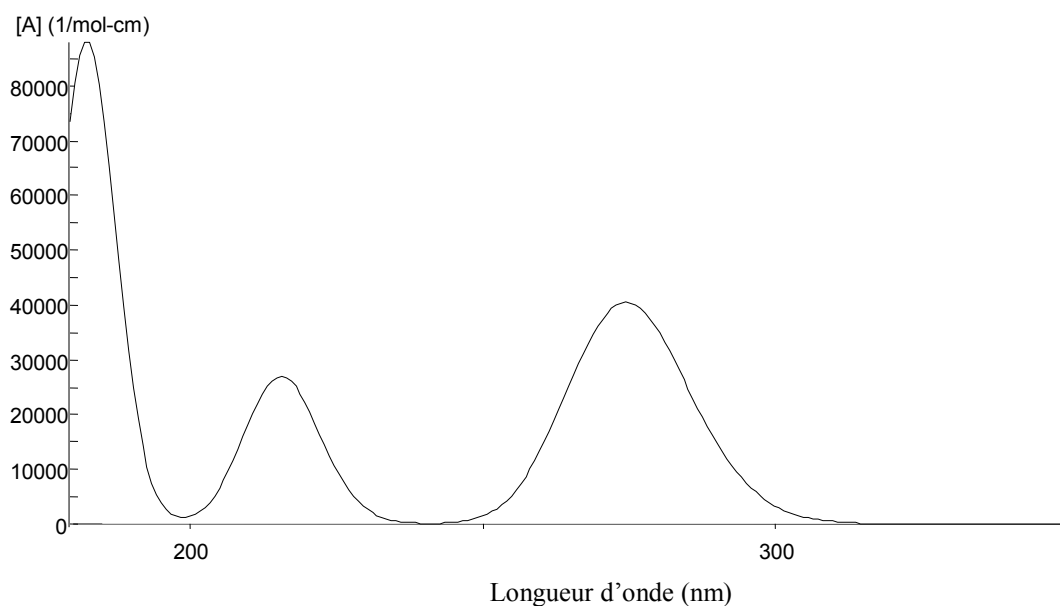
Le tableau III.7 montre que le moment dipolaire de la molécule  $\text{TCH}^+$  à l'état isolé est plus élevée que celui de la  $\text{TCH}^+$  dans le complexe B et reste presque inchangé dans le complexe A et est inférieur à celui relevé lors de la formation du complexe C. Le moment dipolaire de la tetracaine non chargée (3.359D) augmente après la protonation produisant la tetracaine protonée

(21.85D) dotée d'un moment dipolaire conséquent supérieur à celui de la  $\beta$ -CD isolé  $\sim 12,29$  D. Pour les complexes formés, le moment dipolaire de la  $TCH^+$  ne change pas remarquablement quand le bout du N-butyle s'introduit à travers la face primaire de la CD pour former le complexe A. Ceci voudrait dire que cette partie de la  $TCH^+$  n'est pas influencée par la polarité de la CD. Quand ce même bout s'introduit du côté de la face secondaire, cas du complexe B, le moment dipolaire de la  $TCH^+$  varie notablement passant de 21.85D à 17.02D Ceci est révélateur de l'existence d'une interaction dipolaire entre la molécule invitée et son hôte. Au cours des insertions A et B le N-butyle est inséré mais selon les figures (III.24 et III.26) on remarque que pour l'orientation B le complexe est stabilisé lorsque le groupement benzénique pénètre la face secondaire tandis que pour l'orientation A le cycle benzénique ne pénètre pas. Si nous attribuons l'essentiel de la polarisation au groupement benzénique alors cette différence dans le moment dipolaire peut être expliquée. Pour le complexe C, le moment dipolaire change aussi en augmentant légèrement passant de 21.85D à 23.50D. Là aussi nous observons que le groupement benzénique n'est pas introduit dans la cavité et que seule la partie chargée y pénètre créant une perturbation légère du moment dipolaire de la  $TCH^+$ . Les variations subites par la  $TCH^+$  dans les complexes B et C démontrent l'existence d'une interaction dipôle-dipôle appréciable. Pour le complexe A cet effet est faible et l'interaction hydrophobe est sans doute l'une des forces gouvernant la complexation de  $TCH^+$  dans la  $\beta$ -CD sous une orientation A.

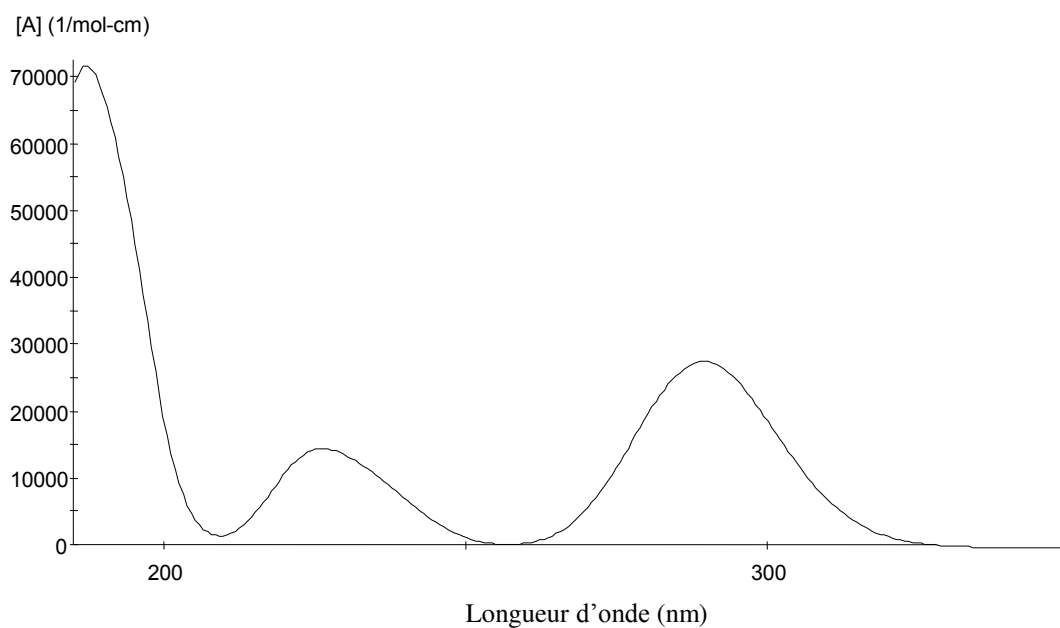


### III.3.6 Spectres théoriques UV-visible des différents complexes stables :

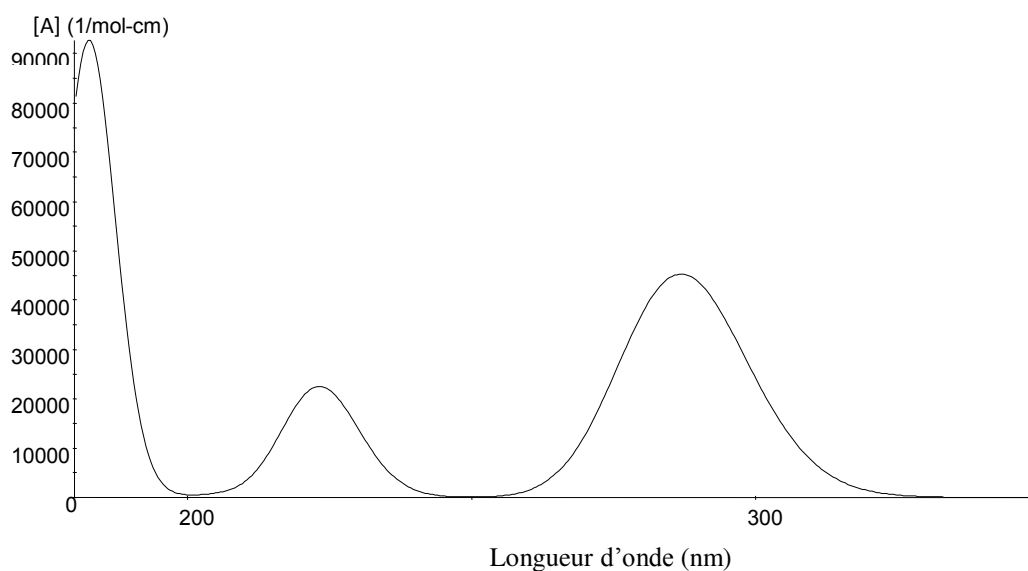
Les spectres UV-visibles des différents complexes (rigides où libres) sont visibles sur les figures III.27, III.28 et III.29. L'allure des spectres montre trois pics centrés à des longueurs d'ondes reportées sur le tableau ci-après (tableau III.8). Ces pics correspondent aux transitions électroniques  $\pi-\pi^*$  et  $n-\pi^*$  de la tetracaine chargée dans le complexe.



**Figure III.27 :** Spectre théorique UV-visible de la TCH<sup>+</sup> dans le complexe C.



**Figure III.28 :** Spectre théorique UV-visible de la TCH<sup>+</sup> dans le complexe B.



**Figure III.29 :** Spectre théorique UV-visible de la TCH<sup>+</sup> dans le complexe A.

**Tableau III.8** : Les longueurs d'ondes théoriques des pics d'absorption UV-Visible des différents complexes formés B, C et A.

Longueurs d'ondes des pics (nm)	1 <sup>ier</sup> pic	2 <sup>ème</sup> pic	3 <sup>ème</sup> pic
Complexe B	185.37	225.17	291.36
Complexe C	184.05	216.21	273.13
Complexe A	182.70	223.78	284.88

### III.3.7 Les paramètres énergétiques des orbitales frontières HOMO et LUMO des différents complexes stables:

L'écart ( $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ ) est un paramètre essentiel pour estimer la réactivité des produits chimiques car une large valeur de l'écart indique une très grande stabilité chimique<sup>7</sup>. Donc, il est toujours intéressant de calculer cet écart au cours des réactions de complexation parce qu'il informe sur le sens des transferts de charge s'il en existe. A partir des optimisations entreprises avec la méthode PM3 sur les molécules de TCH<sup>+</sup> et CD isolées ainsi que celles des complexes A, B et C, il est possible d'étudier l'écart ( $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ ). Le tableau III.9 et la figure III.32 (voir annexe), montrent les valeurs des énergies des orbitales HOMO et LUMO ainsi que la forme des orbitales en question dans l'espace.

**Tableau III.9 :** Les paramètres énergétiques des orbitales HOMO et LUMO des différents complexes formés.

Energie (eV)	Invité TCH <sup>+</sup>	Hôte β-CD	Complexe A	Complexe B	Complexe C
$E_{\text{HOMO}}$	-10.484	-10.360	-11.048	-11.291	-11.453
$E_{\text{LUMO}}$	-2.993	+2.312	-2.355	-2.364	-2.471
$E_{(\text{HOMO-LUMO})}$	<b>-7.491</b>	<b>-12.672</b>	<b>-8.693</b>	<b>-8.93</b>	<b>-8.982</b>
A l'état isolé $\text{HOMO}_{\text{TCH}^+}-\text{LUMO}_{\beta\text{-CD}}$	<b>-12.796</b>				
$\text{HOMO}_{\beta\text{-CD}}-\text{LUMO}_{\text{TCH}^+}$	<b>-7.367</b>				

Les écarts relevés montrent que à l'état isolé la molécule invitée TCH<sup>+</sup> (-7.491 eV) est plus réactive que la molécule hôte CD (-12.672 eV) et partant de la définition que la LUMO représente la capacité de capter des électrons et que la HOMO correspond à l'aptitude à donner des électrons, il est évident de constater que la TCH<sup>+</sup> est plus électrophile que la CD. Quand nous comparons l'écart entre les différents complexes A, B et C, nous concluons qu'ils ont presque les mêmes écarts et donc ont presque des stabilités proches même si le complexe C apparait relativement le plus stable. Les valeurs proches en termes d'écarts indiquent aussi que les spectres électroniques des complexes vont être semblables et en comparant par ailleurs ces valeurs avec les écarts ( $E_{\text{HOMO}}(\text{invité}) - E_{\text{LUMO}}(\text{hôte})$ ) ou ( $E_{\text{HOMO}}(\text{hôte}) - E_{\text{LUMO}}(\text{invité})$ ) des composés isolés, nous pouvons dire que le processus de complexation s'accompagne d'un faible accroissement de l'écart ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ). Cette analyse souligne que les orientations C et B sont semblables réactivement.

### **III.3.8 Les paramètres thermodynamiques des différents complexes stables:**

L'étude thermodynamique menée par Mme Fergoug en utilisant l'analyse de Van't Hoff<sup>8-12</sup> indique que l'encapsulation de l'invitée TCH<sup>+</sup> se déroule avec une contribution enthalpique favorable ( $\Delta H < 0$ ) et un terme entropique défavorable ( $\Delta S < 0$ ). Ce comportement thermodynamique pour les mécanismes exothermiques lors de l'inclusion, est dû aux forces de Van der Waals. Pour cette étude, les variations d'énergie de Gibbs ( $\Delta G$ ), les variations d'enthalpie ( $\Delta H$ ) et les variations d'entropie ( $\Delta S$ ) des différents complexes stables ont été calculés et sont résumés dans le tableau suivant (Tableau III.10) :

**Tableau III.10** : Les paramètres thermodynamiques des différents complexes stables.

Energie	Invité TCH <sup>+</sup>	Hôte β-CD	Complexe A	Complexe B	Complexe C
G (Kcal/mol)	279.75	-779.92	-506.66	-505.894	-519.70
ΔG (Kcal/mol)	-	-	-20.94	-44.62	-52.46
H (Kcal/mol)	327.27	-664.45	-350.97	-362.43	-373.25
ΔH (Kcal/mol)	-	-	-13.79	-25.25	-36.07
S (Kcal/mol.k <sup>-1</sup> )	0.159	0.387	0.522	0.481	0.491
ΔS (Kcal/mol.k <sup>-1</sup> )	-	-	0.024	0.065	0.055

Les enthalpies (H) et les entropies (S) de la tetracaine cationique (TCH<sup>+</sup>) sont positives. L'énergie libre (G) de la tetracaine cationique isolée est positive alors que des valeurs négatives sont observées dans les complexes d'inclusion TCH<sup>+</sup>/β-CD. Les valeurs négatives de (ΔG) des complexes d'inclusion nommés A, B et C suggèrent que l'inclusion s'est déroulée spontanément à 298 K en phase gazeuse. La valeur expérimentale de ΔG du complexe TCH<sup>+</sup>/β-CD dans l'eau est environ -30kcal/mol, valeur différentes du résultat théorique indiqué dans le tableau III.10.

La valeur négative élevée de ΔG environ de -52.46 kcal/mol pour le complexe C indique que ce processus d'inclusion est plus spontané que les autres complexes (A et B). Comme les énergies libres, les enthalpies de l'invité isolé est positive alors que les enthalpies des complexes d'inclusion sont négatives. Les valeurs de ΔH négatives indiquent que la formation des complexes d'inclusion (Hôte-Invité) est exothermique. Les petites valeurs

positives de  $\Delta S$  sont supposées être dues à l'amélioration du désordre dans le système. En phase gazeuse  $\Delta S$  est faible.

De plus, les interactions hydrophobes, qui sont des interactions à longue distance, peuvent être importantes dans la formation du complexe  $TCH^+/\beta$ -CD. De la figure III.28, la structure du complexe B relaxé suggère également que le noyau benzène était partiellement inséré à l'intérieur de la cavité de la  $\beta$ -CD et interagissait avec elle par des interactions hydrophobes. En outre, les faibles valeurs de  $\Delta H$  peuvent s'expliquer par la présence d'une interaction hydrophobe. Les valeurs de  $\Delta G$  et  $\Delta H$  pour le complexe d'inclusion  $TCH^+/\beta$ -CD confirment que les trois complexes (A, B et C) sont stables.

**Bibliographie :**

- [1] M. Chaplin, " $\beta$ -cyclodextrin structure (pdb)". <http://www1.lsbu.ac.uk/water/cycloh.html>. (Dernier accès : 20 /02/2018).
- [2] H. Nowell, J.P Attfield, J.C. Cole, P.J. Cox, K. Shankland, S.J. Maginn and W.D. Sam Motherwell, *Structure solution and refinement of tetracaine hydrochloride from X-ray powder diffraction data.*, New J Chem. 26 (2002) 469-472.
- [3] Joaquim Delphino Da Motta Neto, Ricardo Bicca De Alencastro, *Theoretical Studies on Local Anesthetics: Procaine, Lidocaine, Tetracaine, Bupivacaine, and Dibucaine-neutral and monoprotonated.*, Int J Quantum Chem. 61 (1997) 959-980
- [4] M. Alcolea Palafox, F. Meléndez, *Inter-relationships between the geometrical parameters of the amino group in several para-substituted anilines.*, J Mol Struc- Theochem. 493 (1999) 171–177.
- [5] M. Alcolea Palafox, F. J. Meléndez, *A comparative study of the scaled vibrational frequencies in the local anesthetics procaine, tetracaine and propoxycaine by means of semi-empirical methods: AM1, PM3 and SAM1.*, J Mol Struc- Theochem. 459 (1999) 239–271
- [6] R.C. Bernardi, D.E.B. Gomes, P.G. Pascutti, A.S.Ito, A.T.Ota, *Theoretical Studies on Water–Tetracaine Interaction.*, Int J Quantum Chem.106 (2006) 1277–1282.
- [7] M. Karelson, V.S. Lobanov, A.R. Katrizky, *Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies.*, Chem Rev. 96 (1996) 1027-1044.
- [8] T. Fergoug, J. Junquera, E. Aicart, *Effect of Temperature on the Encapsulation of the Drug Tetracaine Hydrochloride by  $\beta$ -Cyclodextrin and Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin in Aqueous Medium.*, J Inclusion Phenom Macrocycl Chem. 47 (2003) 65-70.
- [9] J. Junquera, E. Aicart, *A fluorimetric, potentiometric and conductimetric study of the aqueous solutions of naproxen and its association with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin.*, Int J Pharm. 176 (1999) 169-178.
- [10] T. Fergoug, *Thèse de doctorat, Caractérisation physico-chimique et thermodynamique de complexes d'inclusion cyclodextrine/tetracaine.*, Univ. Oran, Algérie, 2010.
- [11] S.J. Gill, S.F. Dec, G. Olofsson, L. Wadso, *Anomalous Heat Capacity of Hydrophobic Solvation.*, J Phys Chem. 89 (1985) 3758-3758.
- [12] D.A. Stauffer, R.E. Barrans, D.A. Dougherty, *Concerning the Thermodynamics of Molecular Recognition in Aqueous and Organic Media. Evidence for Significant Heat Capacity Effects.*, J Org Chem. 55 (1990) 2762-2767.



## ***CONCLUSION GENERALE***

La méthode PM3 est appliquée pour explorer les chemins possibles du processus d'insertion. Les résultats suggèrent que l'introduction du groupement N-méthyle dans la face secondaire de la  $\beta$ -CD produit le complexe le plus stable dans l'inclusion rigide. Cependant, lorsque l'optimisation relaxée est réalisée l'insertion du groupement N-butyle devient l'orientation la plus stable.

L'analyse de l'énergie de complexation pour le processus d'inclusion montre que l'association hôte-invité est thermodynamiquement favorable et que l'effet d'ajustement de taille est le paramètre dominant au cours de la complexation rigide, mais peut être dépassé par l'effet hydrophobe lorsque l'optimisation relaxée est adoptée.

L'analyse des distances voisines inter-protons entre la  $\beta$ -CD et les protons des groupements pénétrants de la molécule drogue montre que tous les atomes d'hydrogène de cette molécule sont proches des atomes d'hydrogène (H5) de la cyclodextrine. De là, il est clair de prétendre que le meilleur complexe est obtenu quand le groupement N-méthyle pénètre la moitié de la cavité.

L'analyse des paramètres énergétiques HOMO – LUMO des différents complexes obtenus confirme la stabilité du complexe où le groupement N-Méthyle de la molécule invitée pénètre la cyclodextrine.

L'analyse des paramètres thermodynamiques ( $\Delta S$ ,  $\Delta H$  et  $\Delta G$ ) du processus d'inclusion montre que l'association hôte-invité est thermodynamiquement favorable.

## ***ANNEXE***

**Tableau III.11** : Paramètres géométriques : longueurs de liaisons, angles de valences et angles dièdres des molécules invitées.

Molécule	TCH <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	TCH <sup>+</sup>		TC	TC	
Longueurs de liaisons (Å)	RX <sup>1</sup>	PM3	Déviation	PM3 <sup>2,3,4</sup>	PM3	Déviation
C1-C2	1.51	1.51	0	1.51	1.51	0
C2-C3	1.50	1.51	+0.01	1.52	1.52	0
C3-C4	1.52	1.52	0	1.52	1.52	0
C6-C7	1.39	1.40	+0.01	1.40	1.40	0
C7-C8	1.39	1.38	-0.01	1.38	1.38	0
C8-C9	1.39	1.39	0	1.39	1.39	0
C9-C10	1.39	1.40	0	1.39	1.39	0
C10-C11	1.39	1.38	-0.01	1.38	1.38	0
C6-C11	1.39	1.42	+0.03	1.40	1.40	0
N5-C4	1.45	1.48	+0.03	1.48	1.48	0
N5-H21	0.88	0.99	+0.11	0.99	0.99	0
C26=O27	1.21	1.21	0	1.21	1.21	0
C26-O28	1.34	1.38	+0.04	1.36	1.36	0

O28-C29	1.45	1.40	-0.05	1.42	1.42	0
C29-C32	1.49	1.54	+0.05	1.53	1.53	0
C32-N35	1.49	1.52	+0.03	1.49	1.49	0
N35-C36	1.49	1.50	+0.01	1.47	1.47	0
C11-H25	1.08	1.09	+0.01	1.10	1.10	0
C10-H24	1.08	1.09	+0.01	1.09	1.09	0
C8-H23	1.08	1.09	+0.01	1.09	1.09	0
C7-H22	1.08	1.10	+0.02	1.09	1.09	0
C29-H30	1.10	1.11	+0.01	1.11	1.11	0
C29-H31	1.10	1.10	+0.01	1.10	1.10	0
C32-H33	1.10	1.11	+0.01	1.10	1.10	0
C32-H34	1.10	1.11	+0.01	1.11	1.10	0
C40-H41	1.10	1.10	0	1.09	1.09	0
C40-H42	1.10	1.10	-0.01	1.10	1.10	0
C40-H43	1.10	1.11	0	1.10	1.10	0
C36-H37	1.10	1.10	0	1.10	1.09	0

C36-H38	1.10	1.10	0	1.09	1.09	0
C36-H39	1.10	1.10	0	1.10	1.10	0
C4-H19	1.10	1.11	+0.01	1.11	1.11	0
C4-H20	1.10	1.11	+0.01	1.11	1.11	0
C3-H17	1.10	1.10	0	1.10	1.10	0
C3-H18	1.10	1.10	0	1.10	1.10	0
C2-H15	1.10	1.10	0	1.10	1.10	0
C2-H16	1.10	1.10	0	1.10	1.10	0
C1-H12	1.10	1.09	-0.01	1.09	1.09	0
C1-H13	1.10	1.09	-0.01	1.09	1.09	0
C1-H14	1.10	1.09	-0.01	1.09	1.09	0
N35-H44	0.94	0.96	+0.02	-	-	

<b>Angles de valences (<math>\theta^\circ</math>)</b>					
C9-C10-C11	-	120.40	120.21	120.12	-0.09
C10-C11-C6	-	120.45	120.27	120.23	-0.04
C9-C26=O27	-	129.26	127.20	127.85	+0.65
O27=C26-O28	-	115.38	119.04	119.15	+0.11
C26-O28-C29	-	119.16	118.23	118.99	+0.76
O28-C29-C32	-	111.85	105.72	107.16	+1.44
C6-N5-H21	-	113.09	112.07	112.17	+0.1
C6-N5-C4	-	119.40	117.27	117.26	-0.01
C29-C32-N35	-	112.30	109.56	117.66	+8.1
C36-N35-H44	-	108.29	-	-	
C32-N35-H44	-	107.75	-	-	
C36-N35-C40	-	110.70	112.33	-	

<b>Angles dièdres (<math>\theta^\circ</math>)</b>					
C9-C10-C11-C6	-	0.02	0.02	0.02	0
C10-C11-C6-C7	-	0.05	0.05	0.03	-0.02
C11-C10-C9-C8	-	0.27	0.27	0.23	-0.04
C10-C11-C6-N5	-	-174.63	-174.63	-174.93	+0.30
C11-C6-N5-H21	-	-162.68	-162.68	-162.71	+0.03
C11-C6-N5-C4	-	-31.71	-31.71	-31.83	+0.12
C6-N5-C4-H20	-	44.32	44.32	43.48	+0.16
C11-C10-C9-C26	-	179.39	179.39	179.04	-0.35
C10-C9-C26=O27	-	-150.07	-150.07	-147.29	-2.78
C36-N35-H44...Cl45	-	-	-	-	-
C32-N35-H44...Cl45	-	-	-	-	-



**Tableau III.12** : Les énergies correspondantes aux complexes rigides. 1HF=627,51 Kcal/mol.

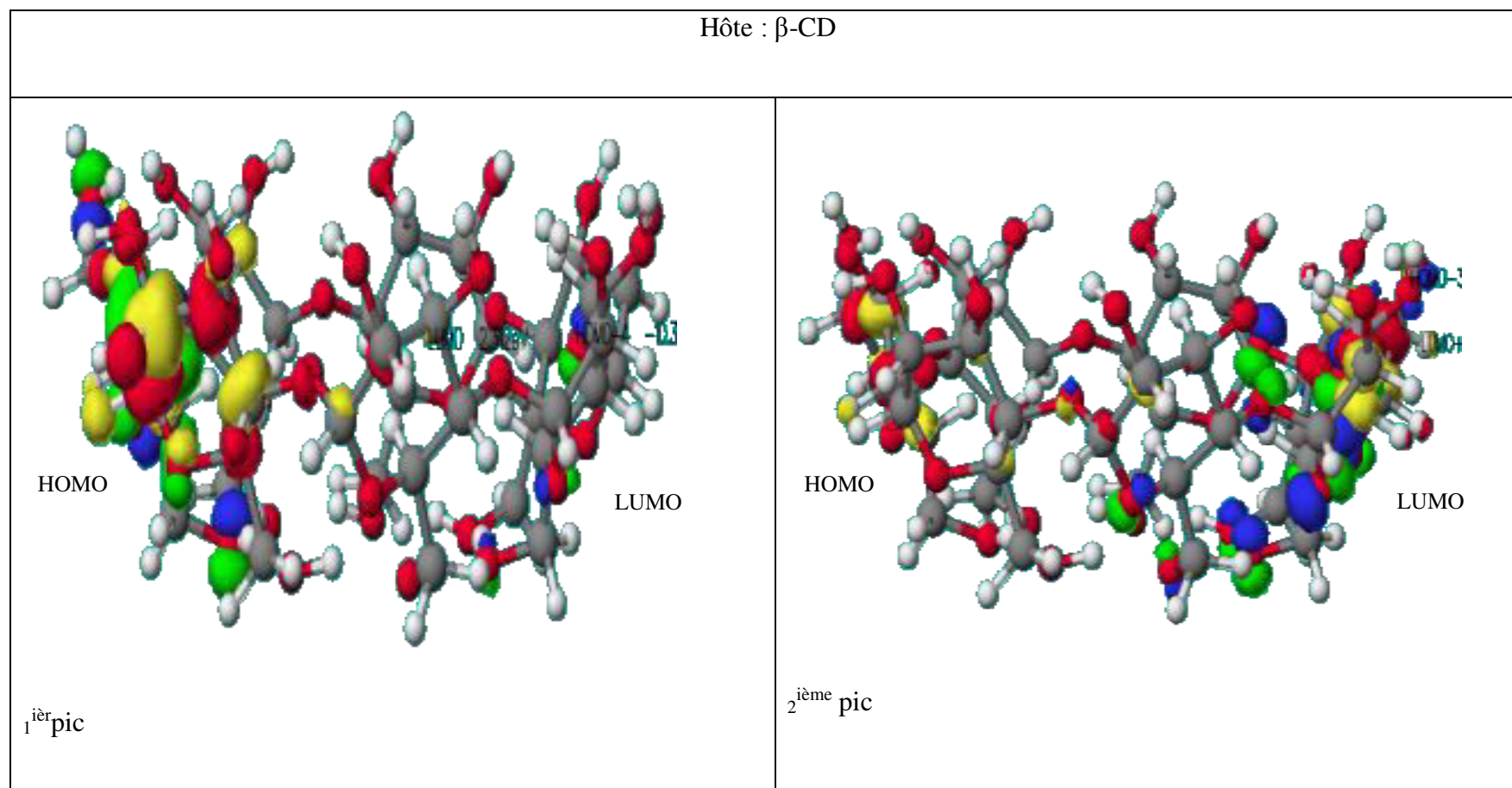
Energie	Orientation A NH(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )/FP	Orientation B NH(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )/FS	Orientation C NH <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> /FS	Orientation D NH(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )/FS	Orientation E NH(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )/FP
Point de départ (Pt <sub>0</sub> )					
E <sub>β-CD</sub> (Hartree)	-2.31408	-2.31408	-2.31408	-2.31408	-2.31408
E <sub>TCH<sup>+</sup>/TCH<sup>+</sup>,Cl<sup>-</sup></sub> (Hartree)	0.11964	0.11964	0.11964	-0.14062	-0.14062
E <sub>complexe</sub> (Hartree)	-2.04244	-2.04342	-2.04465	-2.33719	-2.33645
<b>1<sup>er</sup> minima (Min<sub>1A</sub>)</b>					
E <sub>complexe</sub> (Hartree)	-2.04958				
E <sub>β-CD</sub> (Hartree)	-2.31408				
E <sub>TCH<sup>+</sup></sub> (Hartree)	0.12478				
ΔE <sub>complexation</sub> (kcal/mol)	90.90				
ΔE <sub>def</sub> (TCH <sup>+</sup> ) (kcal/mol)	3.22				
<b>2<sup>ème</sup> minima (Min<sub>2A</sub>)</b>					
E <sub>complexe</sub> (Hartree)	-2.04945				
E <sub>β-CD</sub> (Hartree)	-2.31408				
E <sub>TCH<sup>+</sup></sub> (Hartree)	0.12507				
ΔE <sub>complexation</sub> (kcal/mol)	90.98				
ΔE <sub>def</sub> (TCH <sup>+</sup> ) (kcal/mol)	3.40				
<b>1<sup>er</sup> minima (Min<sub>1B</sub>)</b>					
E <sub>complexe</sub> (Hartree)		-2.05465			
E <sub>β-CD</sub> (Hartree)		-2.31408			
E <sub>TCH<sup>+</sup></sub> (Hartree)		0.12509			
ΔE <sub>complexation</sub> (kcal/mol)		87.71			
ΔE <sub>def</sub> (TCH <sup>+</sup> ) (kcal/mol)		3.41			
<b>2<sup>ème</sup> minima (Min<sub>2B</sub>)</b>					
E <sub>complex</sub> (Hartree)		-2.06416			
E <sub>β-CD</sub> (Hartree)		-2.31408			
E <sub>TCH<sup>+</sup></sub> (Hartree)		0.13218			
ΔE <sub>complexation</sub> (kcal/mol)		81.75			
ΔE <sub>def</sub> (TCH <sup>+</sup> ) (kcal/mol)		7.86			

<b>C minima (Min<sub>C</sub>)</b> $E_{\text{complexe}}$ (Hartree) $E_{\beta\text{-CD}}$ (Hartree) $E_{\text{TCH}^+}$ (Hartree) $\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol) $\Delta E_{\text{def(TCH}^+)}$ (kcal/mol)			-2.06944 -2.31408 0.12220 78.43 1.60		
<b>1<sup>er</sup> minima (Min<sub>1D</sub>)</b> $E_{\text{complex}}$ (Hartree) $E_{\beta\text{-CD}}$ (Hartree) $E_{\text{TCH}^+, \text{Cl}^-}$ (Hartree) $\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol) $\Delta E_{\text{def(TCH}^+, \text{Cl}^-)}$ (kcal/mol)				-2.43269 -2.31408 -0.12744 -13.81 8.27	
<b>2<sup>ème</sup> minima (Min<sub>2D</sub>)</b> $E_{\text{complexe}}$ (Hartree) $E_{\beta\text{-CD}}$ (Hartree) $E_{\text{TCH}^+, \text{Cl}^-}$ (Hartree) $\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol) $\Delta E_{\text{def(TCH}^+, \text{Cl}^-)}$ (kcal/mol)				-2.47622 -2.31408 -0.12689 -13.50 8.61	
<b>E minima (Min<sub>E</sub>)</b> $E_{\text{complexe}}$ (Hartree) $E_{\beta\text{-CD}}$ (Hartree) $E_{\text{TCH}^+, \text{Cl}^-}$ (Hartree) $\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol) $\Delta E_{\text{def(TCH}^+, \text{Cl}^-)}$ (kcal/mol)					-2.47523 -2.31408 -0.12892 -12.88 7.34

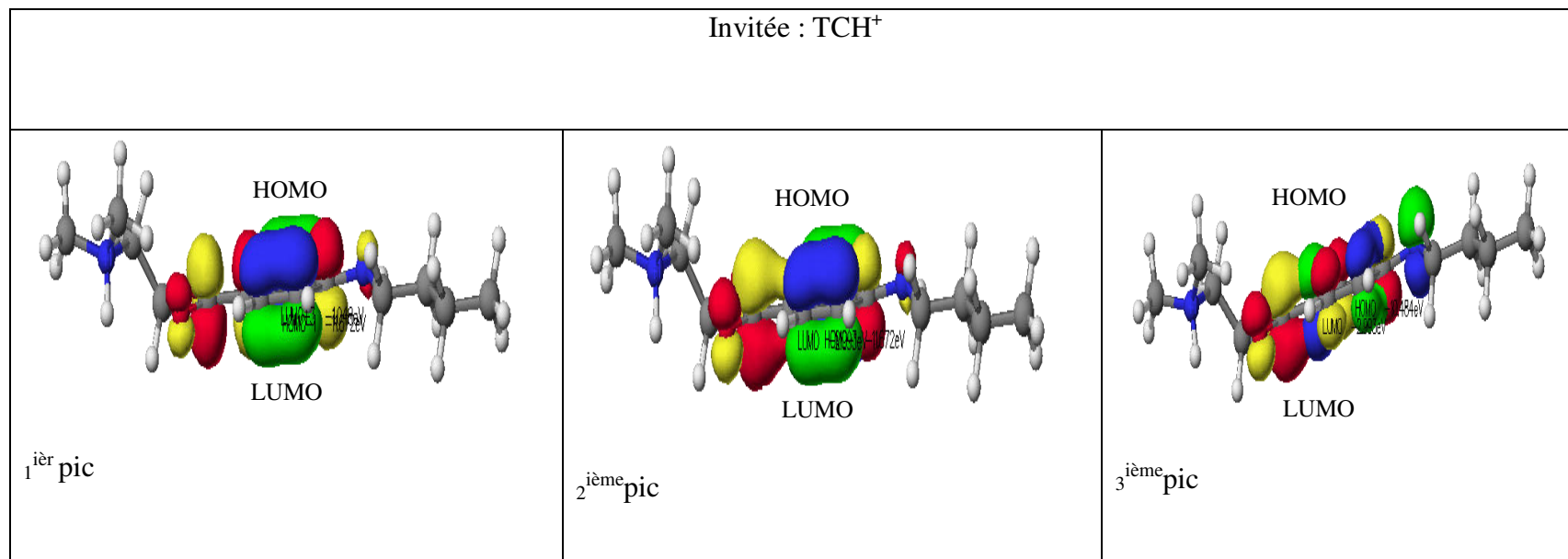
**Tableau III.13** : Les énergies correspondantes aux complexes relaxés. 1HF = 627,51 Kcal / mol.

Energies	Orientation A NH(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )/FP	Orientation B NH(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )/FS	Orientation C NH <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> /FS	Orientation D NH(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )/FS	Orientation E NH(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )/FP
Point de départ (Pt <sub>0</sub> )					
E β-CD (Hartree)	-2.31408	-2.31408	-2.31408	-2.31408	-2.31408
E TCH <sup>+</sup> /TCH <sup>+</sup> .Cl <sup>-</sup> (Hartree)	0.11964	0.11964	0.11964	-0.14062	-0.14062
E <sub>complexe</sub> (Hartree)	-2.04244	-2.04342	-2.04465	-2.33719	-2.33645
1 <sup>er</sup> minima (Min <sub>1A</sub> )					
E <sub>complexe</sub> (Hartree)	-2.23400				
E β-CD (Hartree)	-2.32850				
E TCH <sup>+</sup> (Hartree)	0.11995				
ΔE <sub>complexation</sub> (kcal/mol)	-24.82				
ΔE <sub>def</sub> (TCH <sup>+</sup> ) (kcal/mol)	0.19				
ΔE <sub>def</sub> (β-CD) (kcal/mol)	-9.04				
2 <sup>ème</sup> minima (Min <sub>2A</sub> )					
E <sub>complexe</sub> (Hartree)	-2.23144				
E β-CD (Hartree)	-2.33158				
E TCH <sup>+</sup> (Hartree)	0.11995				
ΔE <sub>complexation</sub> (kcal/mol)	-23.21				
ΔE <sub>def</sub> (TCH <sup>+</sup> ) (kcal/mol)	0.19				
ΔE <sub>def</sub> (β-CD) (kcal/mol)	-10.98				
1 <sup>er</sup> minima (Min <sub>1B</sub> )					
E <sub>complexe</sub> (Hartree)		-2.24229			
E β-CD (Hartree)		-2.32847			
E TCH <sup>+</sup> (Hartree)		0.11574			
ΔE <sub>complexation</sub> (kcal/mol)		-30.02			
ΔE <sub>def</sub> (TCH <sup>+</sup> ) (kcal/mol)		-2.44			
ΔE <sub>def</sub> (β-CD) (kcal/mol)		-9.02			
2 <sup>ème</sup> Bminima (Min <sub>2B</sub> )					
E <sub>complexe</sub> (Hartree)		-2.25972			
E β-CD (Hartree)		-2.32927			

$E_{TCH^+}$ (Hartree) $\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol) $\Delta E_{\text{def}}(TCH^+)$ (kcal/mol) $\Delta E_{\text{def}}(\beta\text{-CD})$ (kcal/mol)		0.13408 -40.96 9.06 -9.53			
<b>C minima (Min<sub>C</sub>)</b> $E_{\text{complexe}}$ (Hartree) $E_{\beta\text{-CD}}$ (Hartree) $E_{TCH^+}$ (Hartree) $\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol) $\Delta E_{\text{def}}(TCH^+)$ (kcal/mol) $\Delta E_{\text{def}}(\beta\text{-CD})$ (kcal/mol)			-2.23365 -2.31236 0.12358 -24.60 2.47 1.07		
<b>1<sup>er</sup> D minima (Min<sub>1D</sub>)</b> $E_{\text{complexe}}$ (Hartree) $E_{\beta\text{-CD}}$ (Hartree) $E_{TCH^+,Cl^-}$ (Hartree) $\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol) $\Delta E_{\text{def}}(TCH^+,Cl^-)$ (kcal/mol) $\Delta E_{\text{def}}(\beta\text{-CD})$ (kcal/mol)				-2.51052 -2.32378 -0.12496 -35.02 9.82 -6.08	
<b>2<sup>ème</sup> D minima (Min<sub>2D</sub>)</b> $E_{\text{complexe}}$ (Hartree) $E_{\beta\text{-CD}}$ (Hartree) $E_{TCH^+,Cl^-}$ (Hartree) $\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol) $\Delta E_{\text{def}}(TCH^+,Cl^-)$ (kcal/mol) $\Delta E_{\text{def}}(\beta\text{-CD})$ (kcal/mol)				-2.51962 -2.32892 -0.12690 -40.73 8.60 -9.31	
<b>E minima (Min<sub>E</sub>)</b> $E_{\text{complexe}}$ (Hartree) $E_{\beta\text{-CD}}$ (Hartree) $E_{TCH^+,Cl^-}$ (Hartree) $\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol) $\Delta E_{\text{def}}(TCH^+,Cl^-)$ (kcal/mol) $\Delta E_{\text{def}}(\beta\text{-CD})$ (kcal/mol)					-2.51720 -2.32667 -0.12893 -39.21 7.33 -7.90



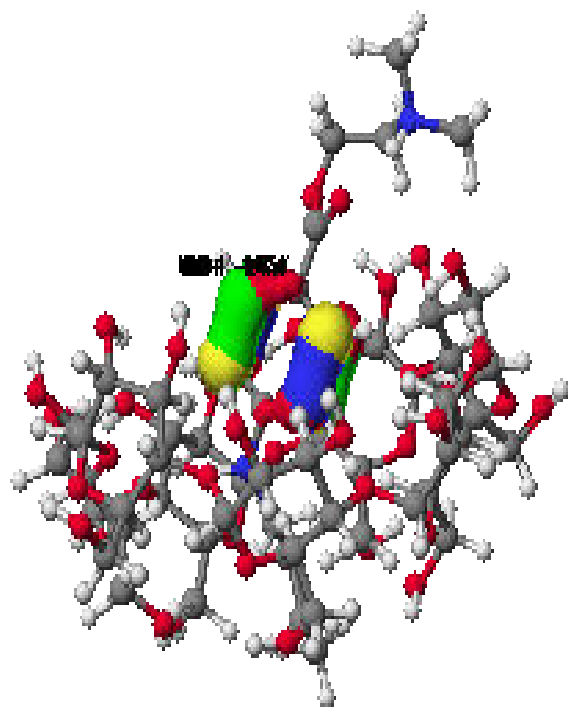
**Figure III.30** : Représentation des orbitales HOMO et LUMO de la molécule hôte.



**Figure III.31** : Représentation des orbitales HOMO et LUMO de la molécule invitée.

Complexe B

1<sup>ier</sup> pic

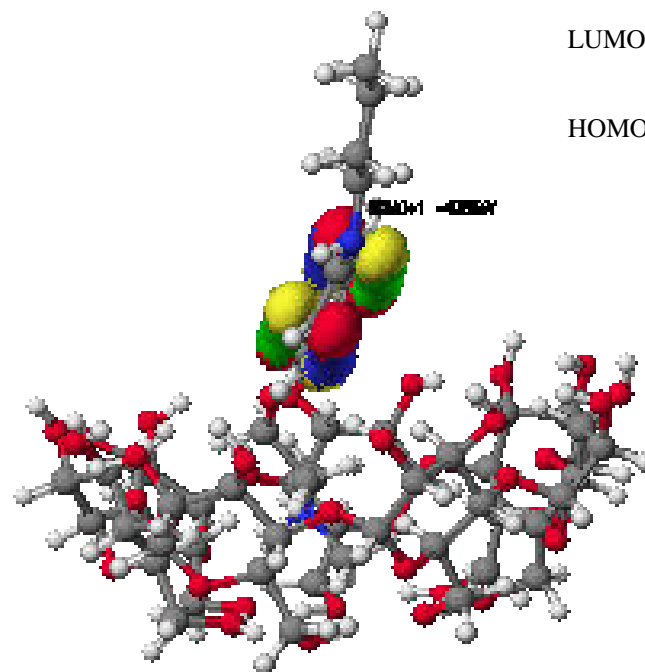


LUMO

HOMO

Complexe C

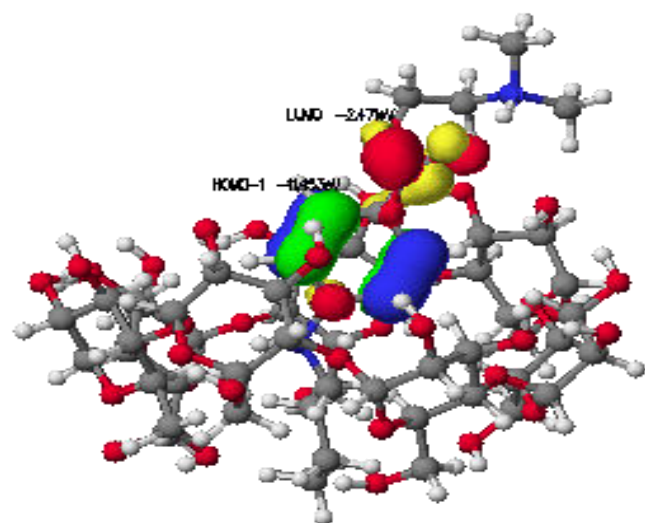
1<sup>ier</sup> pic



LUMO

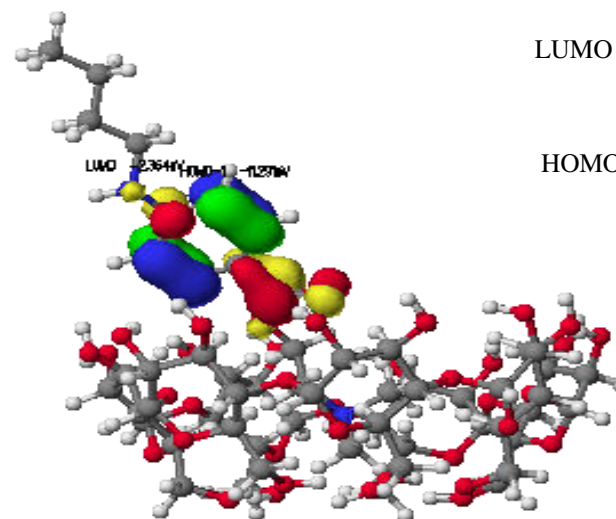
HOMO

2<sup>ème</sup> pic



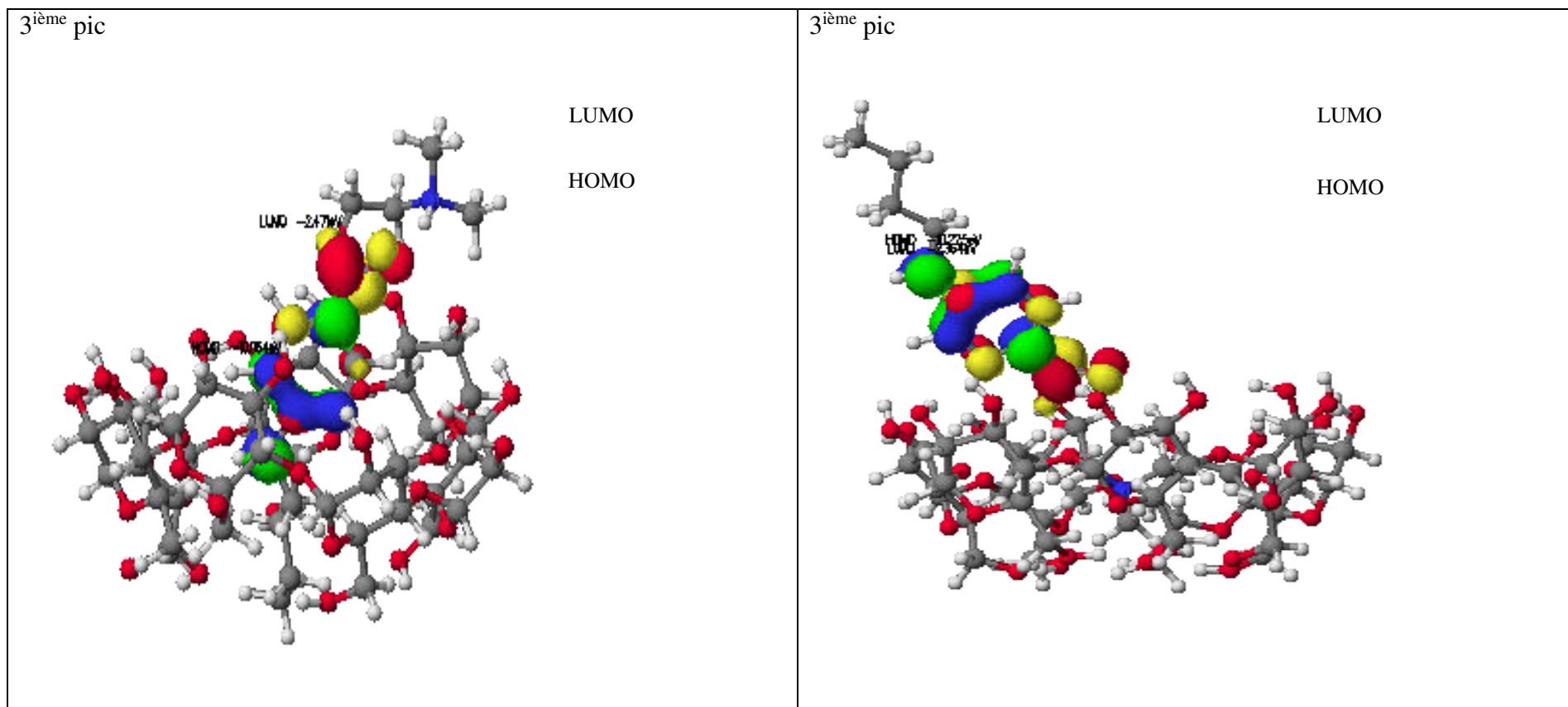
LUMO  
HOMO

2<sup>ème</sup> pic



LUMO  
HOMO





**Figure III.32** : Représentation des orbitales HOMO et LUMO structures électroniques des complexes B et C.



*ARTICLE*



## Experimental and Theoretical Study of Tetracaine-Hydrochloride $\beta$ -Cyclodextrin Complexation

M.A. Nouairi, T. Fergoug, M. Azayez, H. Boujoures, C. Zelmat, Y. Bouhadda\*

*Laboratoire de Chimie Physique des Macromolécule et Interfaces Biologiques*

*Faculté des Sciences, Département de Biologie, Université de Mascara,  
Mascara 29000, Algérie*

Received 29 Aug 2016,  
Revised 01 Oct 2016,  
Accepted 04 Oct 2016

### Keywords

- ✓ Complexation,
- ✓ Tetracaine hydrochloride,
- ✓  $^1\text{H-NMR}$ ,
- ✓  $\beta$ -Cyclodextrin,
- ✓ UV-Visible Spectrophotometry,
- ✓ quantum calculations,

[bouhaddayoucef@univ-  
mascara.dz](mailto:bouhaddayoucef@univ-mascara.dz) (Y. Bouhadda);  
Phone: +21393146876

### Abstract

The complexation of the drug Tetracaine-hydrochloride (TC,HCl) with  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) was studied by means of UV-Visible Spectrophotometry and positive electrospray ionization mass spectrometry ESI+/MS and 1D  $^1\text{H-NMR}$ . The experimental results confirm that an inclusion complex was formed between the drug and  $\beta$ -CD and that the cationic end of the guest molecule is inserted into  $\beta$ -CD cavity. Quantum semi-empirical calculations were performed to determine the best inclusion pathway between the cationic Tetracaine and the  $\beta$ -CD. Potential energy scan showed that the most stable inclusion complex is obtained when the guest molecule is inserted with its ammonium group into the cavity of  $\beta$ -CD from its wider rim in accordance to experimental results.

## 1. Introduction

In the two last decades, intensive researches were focused into biological and pharmaceutical compounds thanks to the fast advanced of physico-chemical techniques and the large-scale use of quantum computational calculations and drug design methods [1]. These permit the investigation of more disease-target molecules and the exploration of mechanism which govern the interaction between therapeutic molecules and their target site. Among all pharmaceutical compounds, the local anesthetic family is one of the most used for its therapeutic effects as analgesic, amnesic and hypnosis [2]. In fact, these compounds are known to be very efficient agents once applied for preventing pain surgery of elderly patient and eyes disease [3]. Unfortunately, as the majority of drug compounds most of the anesthetic molecules are poor water-soluble compounds and needs to be modified as chloride salts or transported as complexes to become more soluble in aqueous solutions and enable to reach their bioactive locations [4]. Their transport can be performed with the aid of macrocyclic carrier molecules as cyclodextrin, sulfonatocalixarene, and cucurbituril types [5]. They are employed as discrete supra-molecular drug delivery systems complementing existing supra-molecular drug

formulation strategies based on polymers, hydrogels, liposomes, and related micro-heterogeneous systems used as carriers [6]. They must be better water soluble molecules than drugs able to carry the whole drug molecule as a complex.

For this purpose, one of the intensively used therapeutic molecules carrier is  $\beta$ -Cyclodextrin ( $\beta$ -CD) which is a hollow torus-shaped cyclic oligosaccharide formed from the  $\alpha$ -1,4 linkages of seven glucopyranose units. This special architecture permits to other fitting molecules to be caged in the interior of its cavity. This process is known as Guest-Host inclusion phenomena and is governed partly by interactions as electrostatic interaction, Van der Waals interaction, hydrogen bonding and charge-transfer interaction and in the other part by hydrophobic forces [7-9]. Indeed, because of its chemical composition and its structural configuration,  $\beta$ -Cyclodextrin has a hydrophilic exterior rims constituted of hydroxyl moieties and hence is relatively a good water soluble compound as well as the majority of oligosaccharides compound but oppositely its interior is of hydrophobic nature. This peculiarity makes such molecule behaving like an attractive pole for other poor water soluble molecules as drugs which through inclusion process look for decreasing their surface contact with water molecules, to minimize their free enthalpy and thus enhance their aqueous solubility.

In practice, it is interesting to specify which ends of the guest molecule enters the  $\beta$ -Cyclodextrin cavity and whether the formed complex still stable with respect of changes in physico-chemical and thermodynamic parameters of the surrounding media and further in vivo conditions. To achieve this, one has to use the suitable method compatible with the physical and chemical specificities of the studied system. In fact, characterization methods for the host-guest phenomena can be folded into two categories; the first ones are exclusively used to evidence the formation of the complex and are handled as detectors of any modification of a chosen complexation dependent parameter; Colligative and mass spectrometry methods are the best candidates [10]. The second ones are more sensitive and bring out information about the manner the inclusion phenomena take place and can explore the formed complex behavior and its stability. They enable to depict the inclusion complex in space; one and two dimension nuclear magnetic resonance 1D and 2D-NMR spectroscopy constitute the best choices [11].

But as mentioned above computational methods are the other alternative to get information about the conformation of the formed complex and furthermore its energy. Many computational methods are used to investigate the complexation and their calculation level choice is dictated by the study objective. The advanced Ab initio methods, such as Hartree-Fock (HF) and density functional theory (DFT), are the best ones to explore the electronic aspect of the inclusion phenomena and permit comparison with experimental results obtained from NMR or other spectroscopic techniques. However, they are time consuming for  $\beta$ -CD complexes once compared to other quantum semi-empirical methods, such as AM1 (Austin Model 1) and PM3 (Parameterized Model 3) which are preferred and are widely used in such theoretical investigation [12-13]. Among these latter methods PM3 seems to be the most appropriate in the conformational study of supra-molecular systems, such as  $\beta$ -CD inclusion compounds and provides better performance compared to the other cited semi-empirical method for molecular geometry optimization, due to its improved description of hydrogen bonds [12-13].

In this study, electrospray ionization mass spectrometry (ESI- MS), UV-Visible Spectrophotometry and proton NMR were used to verify the formation of  $\beta$ -Cyclodextrin/tetracaine-hydrochloride complex in aqueous solution. The guest molecule, Tetracaine hydrochloride (TC,HCl) is a potent local anesthetic, primarily used for topical anesthesia and spinal block with unfortunately much adverse effects as slight edema [14]. A lot of experimental works show that the association of such drug with Cyclodextrin leads to better therapeutically effects with the decrease of many adverse effects [15, 16]. Several theoretical

works using both Ab-initio and semi-empirical quantum-mechanical calculations were used to characterize free neutral Tetracaine (TC) or its cationic charged form (TCH<sup>+</sup>) in gas and water phases but relatively few works are published for  $\beta$ -CD/TCH<sup>+</sup> inclusion complex [17-20]. So in this work, theoretical investigation was further performed to examine the insertion pathways and to determine the configuration of the most stable inclusion complex of  $\beta$ -CD/TCH<sup>+</sup>. This information can be useful since the charged form of the tetracaine is identified as the bioactive form.

## 2. Experimental

### 2.1 Chemicals and reagents

Both Tetracaine hydrochloride (PubChem CID: 8695) and  $\beta$ -CD (PubChem CID: 444041) were purchased from Sigma-Aldrich (Germany) and used without further treatment. Double distilled water was used throughout the experiments. The aqueous solutions were prepared at ambient temperature and were subject to sonication for 4 hours before use. Figure 1 shows the chemical structures of both Tetracaine hydrochloride and  $\beta$ -CD.

### 2.2 Mass spectrometry measurements

A complex of Tetracaine hydrochloride with  $\beta$ -CD was prepared by the addition of an equimolar portion of the Tetracaine hydrochloride to an aliquot of  $\beta$ -CD in aqueous solution. Then the whole solution was shaken to mix it effectively before being introduced to the mass spectrometer. All ESI-MS experiments were performed on a Waters-Micromass (LCQ-DUO Finnigan). The following settings were used: electrospray ionization (ESI) in positive mode. The dry gas (nitrogen) flow rate was set at 0.6 liter/min and the dry heater operated at 150°C. The capillary voltage was set at 5000 V and the collision energy was varied from 30 to 35 eV. MS data were recorded in full scan mode in the range 200 to 2,000 m/z. The assignments of the constituents of the ions are based on the exact masses and isotopic profiles.

### 2.3 UV-Visible spectrophotometry measurements

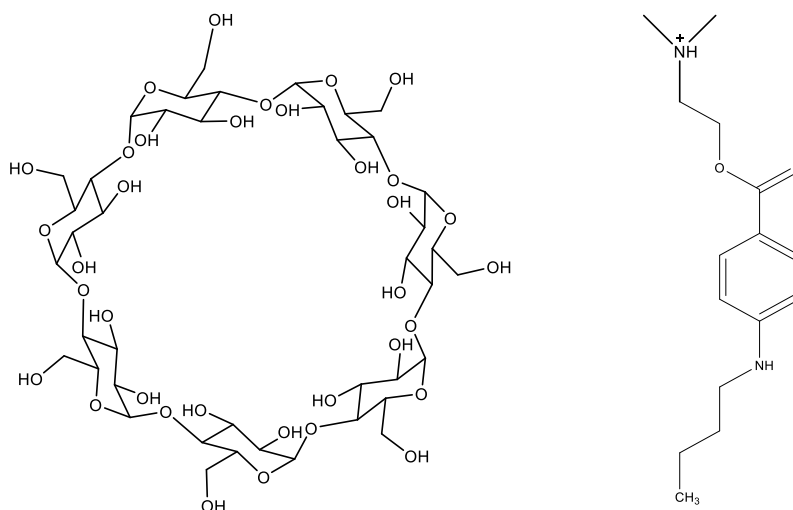
The UV-Vis spectra experiments were recorded with a double beam UV-Vis spectrophotometer (Specord 200 plus) at 25 °C. Data acquisition of UV-Vis spectra was performed with software (Winspec) supported by the manufacturer and converted to ASCII format for their analysis for the wavelength range 190 to 380 nm.

### 2.4 <sup>1</sup>H NMR Experiments

Quantitative proton <sup>1</sup>H NMR spectroscopy analyses were performed using a **BRUKER** spectrometer operating at 200.13 MHz for proton. Deuterium water (D<sub>2</sub>O) was used to dissolve equi-molar quantities of protonated tetracaine (TCH<sup>+</sup>) and  $\beta$ -CD. The proton data were acquired using a 1.3664 s for acquisition time, a 2997.60 Hz sweep width and no recycle delay. The proton spectra were referenced to tetramethylsilane (TMS).

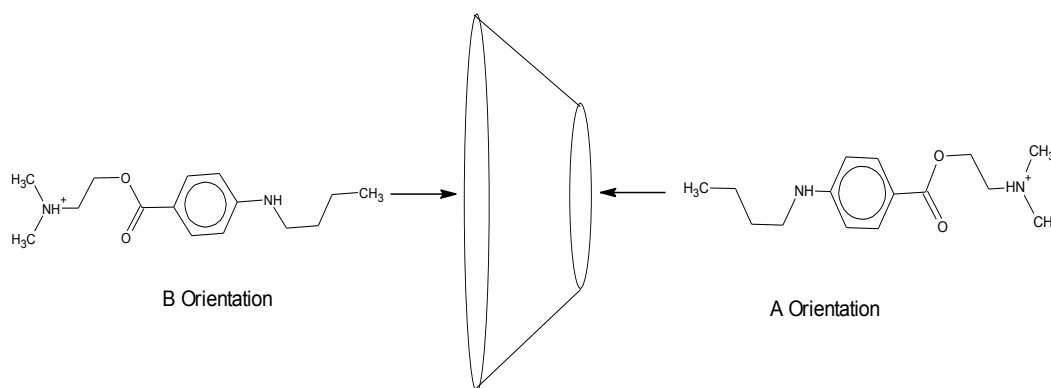
### 2.5 Computational Details

All calculations were performed with the Gaussian 03 software package [21]. The two structures, protonated tetracaine (TCH<sup>+</sup>) and  $\beta$ -CD, were firstly optimized separately by PM3 method in gas phase to get the starting optimized geometries needed for the oriented docking experiments. For all the starting structures frequency calculations were carried out to confirm the completeness of optimization and no negative eigenvalues were found for the optimized structures.



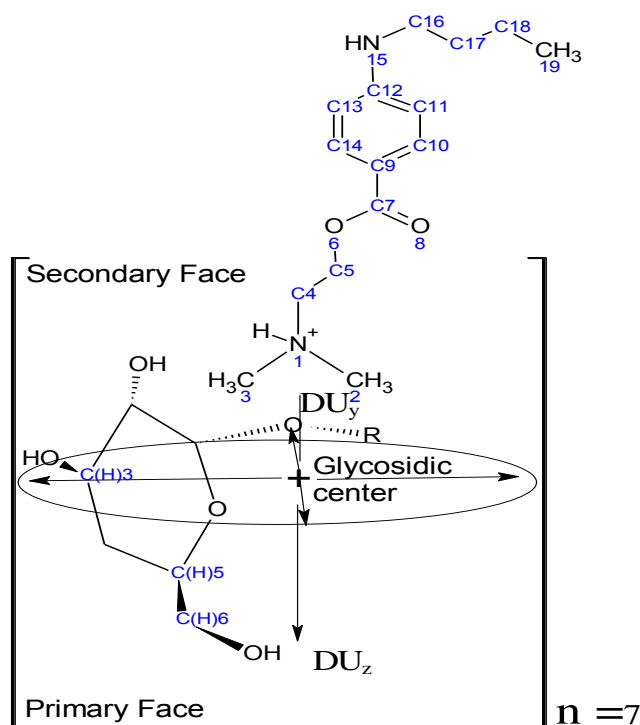
**Figure 1:** Chemical structures of  $\beta$ -CD and Tetracaine Hydrochloride TCH<sup>+</sup>,Cl<sup>-</sup>.

For the docking process into the  $\beta$ -CD cavity, several possible orientations of the guest molecule were investigated in order to examine the possible inclusion pathways and to detect the possible global minimum. In the first one, the N-butyl group (-HN-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) of the drug tetracaine points toward the primary face of  $\beta$ -CD and was called the “A Orientation” and in the second one, it points toward the  $\beta$ -CD secondary face and was called the “B Orientation” as shown on figure 2.



**Figure 2:** A and B Orientations for the proposed structures of TCH<sup>+</sup> and  $\beta$ -CD (torus-shaped)

A third orientation was considered with the ammonium group -(N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) pointing toward the secondary face of  $\beta$ -CD and was called the “C Orientation” as seen on figure 3. The orientation of the ammonium end toward the primary face of  $\beta$ -CD was discarded because the bulky ammonium group hinders the inclusion process from this narrower rim.



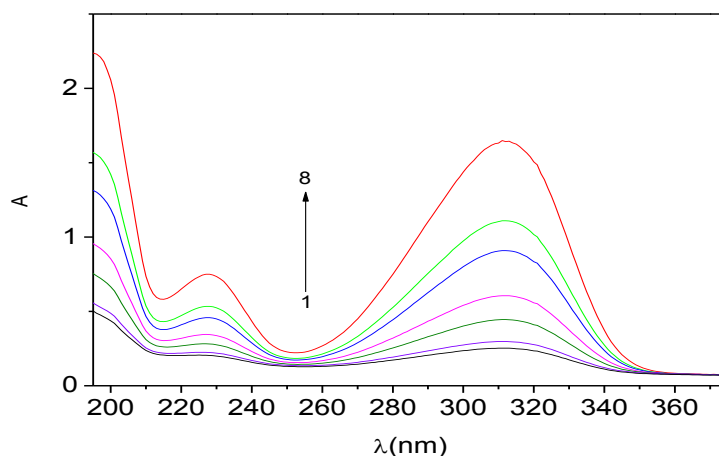
**Figure 3:** Starting orientation of the inclusion process C, ( $DU_y$ - $DU_z$ ) is the approaching distance between the two dummy atoms

The controlled insertion coordinate ( $Z$ ) of the inclusion process is the distance between two dummy atoms, one located at the center of mass of the tertiary amine group (ammonium) or at the last carbon atoms of the N-butyl group in the protonated tetracaine and the second one is located right below the center of the glycosidic oxygen atoms of the  $\beta$ -CD as illustrated in figure 3. Dummy atoms  $DU_z$  and  $\beta$ -CD atoms are kept frozen at their initial position throughout the calculation.

### 3. Results and discussion

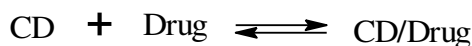
The UV-Visible spectra of the drug in aqueous solution were collected at different concentrations at 25°C as reported on Figure 4. It can be observed that the spectra show three peaks centered at wavelength 195, 227 and 310 nm, with absorbance values ( $A$ ) increasing with drug concentration, obeying to a typical Lambert-Beer behavior (no shown herein). The assignment of these peaks was detailed by Alcolea and al [17] by means of different semi empirical methods and they correspond to  $\pi$ - $\pi^*$  and  $n$ - $\pi^*$  electronic transitions of the para-aminobenzoate fragment of the drug.



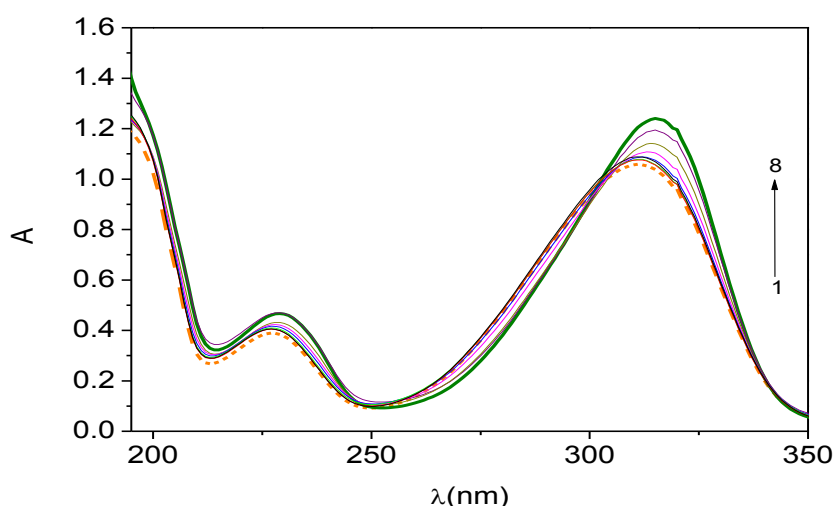


**Figure 4:** UV-Visible spectra of aqueous solution of tetracaine hydrochloride for different concentrations at 25°C (1:  $9.2 \cdot 10^{-6}$  M, 2:  $5.52 \cdot 10^{-6}$  M, 3:  $3.43 \cdot 10^{-6}$  M, 4:  $1.48 \cdot 10^{-5}$  M, 5:  $2.48 \cdot 10^{-5}$  M, 6:  $3.1 \cdot 10^{-5}$  M, 7:  $5 \cdot 10^{-5}$  M)

When a cyclodextrin solution is added to the tetracaine aqueous solution, the CD and the drug interact to form an inclusion complex CD/Drug as shown on the following equilibrium



As a result of inclusion, a complex is formed and the included portion of the guest molecule is surrounded by the hydrophobic microenvironment of the cavity. This induces noticeable variation on some physicochemical parameters depending on the extent of the difference between CD cavity and the outer medium in terms of polarity. Thus, since CD don't absorb in the near UV-Visible domain, the detection of such process can be proved by comparing the UV-Visible spectra of the drug before and after the addition of cyclodextrin.



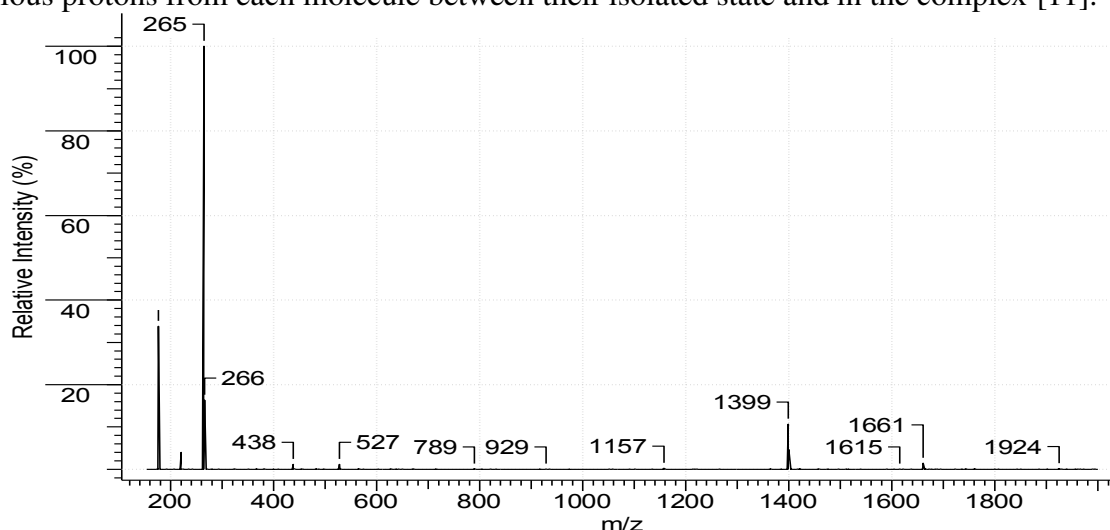
**Figure 5:** UV spectra of aqueous solutions of tetracaine hydrochloride at a constant concentration of  $3 \cdot 10^{-5}$  M in the absence (---) and in the presence of different  $\beta$ -CD concentrations, at 25 °C. [ $\beta$ -CD]= (1):  $7.5 \cdot 10^{-6}$  M, (2) :  $2.25 \cdot 10^{-5}$  M, (3) :  $4.5 \cdot 10^{-5}$  M, (4) :  $3.16 \cdot 10^{-4}$  M, (5) :  $7.9 \cdot 10^{-4}$  M, (6):  $1.99 \cdot 10^{-3}$  M, (7):  $4.99 \cdot 10^{-3}$  M, (8):  $10^{-2}$  M

The features of the spectra obtained after the addition of cyclodextrin are slightly different in terms of wavelength shift and the occurrence of isosbestic points on UV-Visible spectra of the mixture. On the figure 5, we remark the clear shifts of the three peaks already detected in the spectrum of the pure drug and the existence of several isosbestic points indicating the presence of a CD/drug complex are present. These differences prove the existence of a balance between the free molecules of both CD and drug with their corresponding complex CD/drug.

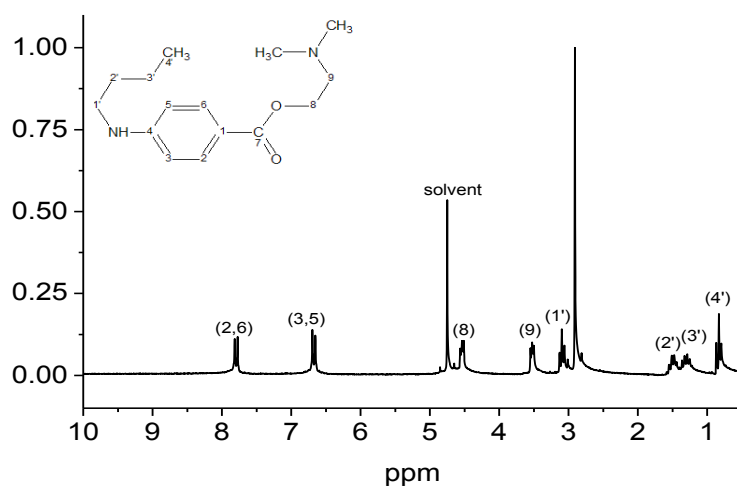
The inclusion process can also be directly detected by ESI spectrometry which shows real potential for the detection of molecular mass of any compounds especially the polar easy-ionisable ones. In this last decade the use of such technique becomes a routine process to the identification of natural molecules in biology field. Indeed, this technique is generally non-destructive and through nebulisation procedure one is able to inject all molecular species to generate positive or negative molecular-ions and hence deduce the molecular mass of the compound. Also, the molecular peaks obtained on the spectra express the stability of the detected formed-ions, so it's appropriate to reveal if other type of inclusions are encountered in the MS experiment conditions for the case of Cyclodextrin.

The positive ESI mass spectrum of  $\beta$ -CD and TCH<sup>+</sup> mixture in water is shown on figure 6 where the most abundant peak at 265 m/z corresponds to free TCH<sup>+</sup>ion, while the peak at 1399 m/z can be attributed to the 1:1 complex CD/TCH<sup>+</sup>. The  $\beta$ -CD/sodium adduct peak is observed at 1157 m/z and the one noted at 1661 m/z corresponds probably to  $[\beta\text{-CD}-(\text{TCH}^+)_2]$  complex which directly suggest the existence of 1:2 complex between  $\beta$ -CD and two TCH<sup>+</sup> molecules.

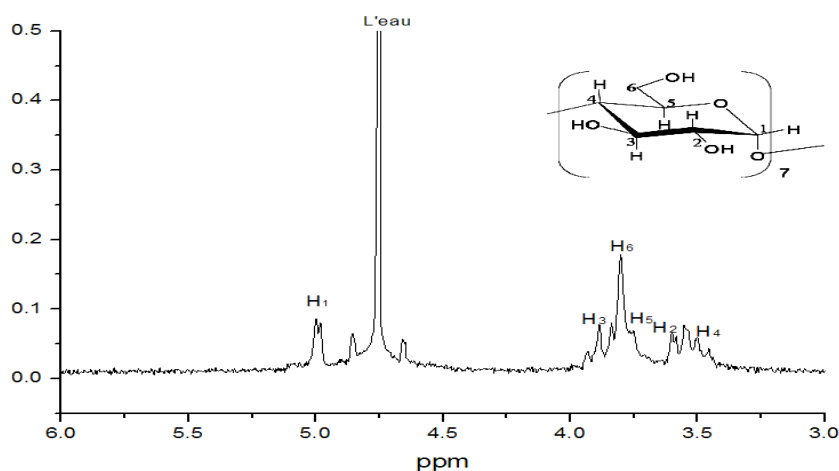
To confirm the complexation and explore the structure of the formed complex quantitative proton NMR experiments are performed and the corresponding <sup>1</sup>HNMR spectra studied in this section. To facilitate the assignment of the signals on the HNMR spectra, all the carbon atoms of the molecule of TC, HCl were numbered as shown on the figure 7 as well as the internal protons of the  $\beta$ CD (figure 8). The description of the inclusion of the TC, HCl in the  $\beta$ CD is simply established on the observation of the variations of the chemical shift  $\delta$  of the various protons from each molecule between their isolated state and in the complex [11].



ESI+MS spectrum of  $\beta$ -CD-TCH<sup>+</sup> inclusion complex in water



**Figure 7:** Spectrum  $^1\text{H}$ NMR of the TTAC, HCl in  $\text{D}_2\text{O}$  (1mM)

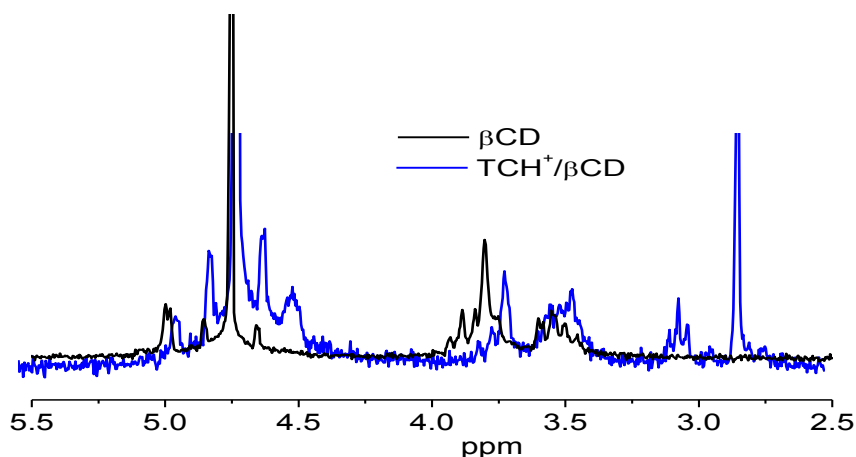


**Figure 8:**  $^1\text{H}$  NMR Spectrum of the  $\beta\text{CD}$  in  $\text{D}_2\text{O}$  (1mM)

$^1\text{H}$  NMR Spectra of the  $\beta\text{CD}$ , in deuterated water and in the presence of the TC, HCl, are visible on figure 9. The analysis of these spectra shows that  $\delta$  varies of about 0.06 ppm for H-3 and H-5 protons, both located inside the cavity of the  $\beta\text{CD}$  (see third column of table 1). In the same manner, the comparative analysis of  $^1\text{H}$  NMR spectrum of TC, HCl in the presence of  $\beta\text{CD}$  (figure. 10) shows that a variation of  $\delta$  of 0.03 ppm is observed for N-methyl groups, and for (2,6), (3,5) and (8,9) protons. These values are comparable with those found in the literature for such system by Liu et al. [8] and Van Santvliet et al. [11]. This weak variation of  $\delta$  could indicate that the inclusion complex has a weak constant of association.

**Table 1:** Chemical shifts  $\delta$  of spectrum  $^1\text{H}$  NMR of TC, HCl and variations of the chemical shifts  $\Delta\delta$  due to the complexation with the  $\beta\text{CD}$ .

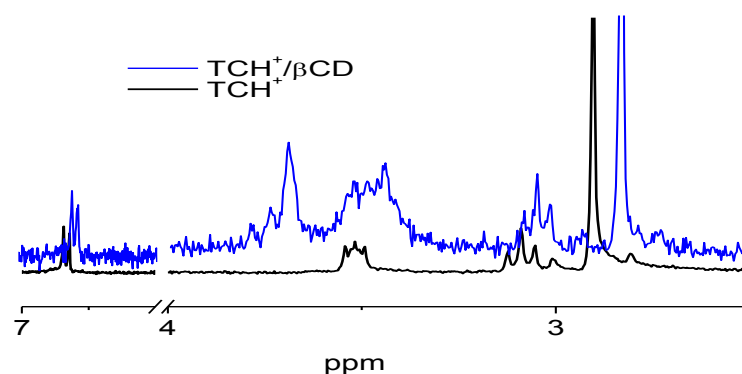
Protons	$\delta(\text{ppm})$	$\Delta\delta(\text{ppm})$
2.6	7.81 -7.76	0.03
3.5	6.69-6.64	0.03
8	3.09	0.03
9	4.53	0.03
N-methyl	3.54	0.03
1'	3.09	0.01
2'	1.51	0.01
3'	1.28	0.01
4'	0.83	0.01



**Figure 9:**  $^1\text{H}$  NMR Spectra of the isolated  $\beta\text{CD}$  and in the mixture with  $\text{TCH}^+$  in  $\text{D}_2\text{O}$ .

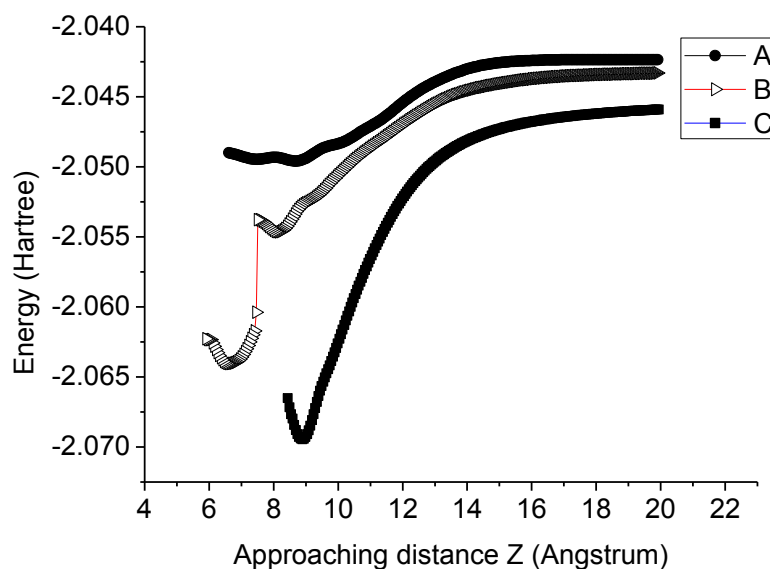
These results state clearly that the complexation takes place and that the ammonium group is the molecular end which is sensitive to the inclusion process because all its protons chemical shifts are disturbed. This conclusion is unexpected and interesting owing to the fact that the presence of the positive charge on the nitrogen atom of the dimethylaminoethyl is expected to render this group more water solvable, less hydrophobic and must be consequently the non-encapsulating end of tetracaine. This implies that inclusion within the  $\beta\text{CD}$  is not exclusively governed by the hydrophobic nature of the invited molecule but that other parameters have contributed.

To gain more insight in these results theoretical calculations are performed because quantum calculation may bring out information about charges, hydrophobicity of the guest molecule and the eventual interaction between the different protons. With the optimized protonated tetracaine in hand one can initiate the theoretical inclusion experiments. To achieve this, the amino-butyl end of the drug was inserted separately into the primary face of the cyclodextrin or into its secondary one. The potential energy profiles of the insertion processes named A, B show a minimum for each pathway as shown on figure 11. We note from the total energy values that the formed complex obtained when the inclusion of the  $\text{NH}(\text{C}_4\text{H}_9)$  group penetrates the  $\beta\text{-CD}$  from the secondary face (B orientation) is more stable than one obtained through the A orientation. For the B orientation which occurs through the wider rim, the interaction is stabilized when the benzene begins its insertion into the second rim and that the first carbon atom of the butyl nitrogen group begins surpassing the primary rim level from the opposite side.



**Figure 10:**  $^1\text{H}$  NMR Spectra of isolated  $\text{TCH}^+$  and in the mixture with  $\beta\text{CD}$  in  $\text{D}_2\text{O}$ . [4, 6 ppm] domain was voluntarily omitted to show the variation of the  $\delta$  as well as possible.

For the C orientation, a better insertion profile is observed since only one minimum is observed and a more stable complex is obtained. The insertion process seems to be related to the bulkiness of the tertiary ammonium nitrogen group. The stability of the complex obtained with the C orientation agrees with the NMR results which suggest that the ammonium group is preferentially inserted into the CD cavity.



**Figure 11:** The potential energy profile of the inclusion for the different orientations A, B and C

These insertion profiles are obtained under rigid conditions for CD molecule since the host molecule is kept frozen during the insertion process. So the C minimum complex doesn't reflect the real minimum obtained under free conditions. So it is imperative to relax this complex structure to obtain more energetically stable one. To achieve this, the C minimum complex is allowed to relax with all structural parameters of the host and guest molecules set free. The final corresponding calculation parameters are reported on table 2. From table 2, it can be noted that the complex has higher stability than the isolated molecules indicating that the  $\beta\text{-CD}/\text{TCH}^+$  association is thermodynamically favorable.

The complexation energy for the inclusion process is evaluated by using the equation (1)

$$\Delta E_{Complexation} = E_{complex} - (E_{\beta-CD} - E_{Drug}) \quad (1)$$

Where  $E_{complex}$ ,  $E_{\beta-CD}$  and  $E_{Drug}$  are respectively: the total energy of the complex, the free optimized  $\beta$ -CD and the free optimized drug. The deformation energy of the guest or the host molecule can be obtained by the following expressions:

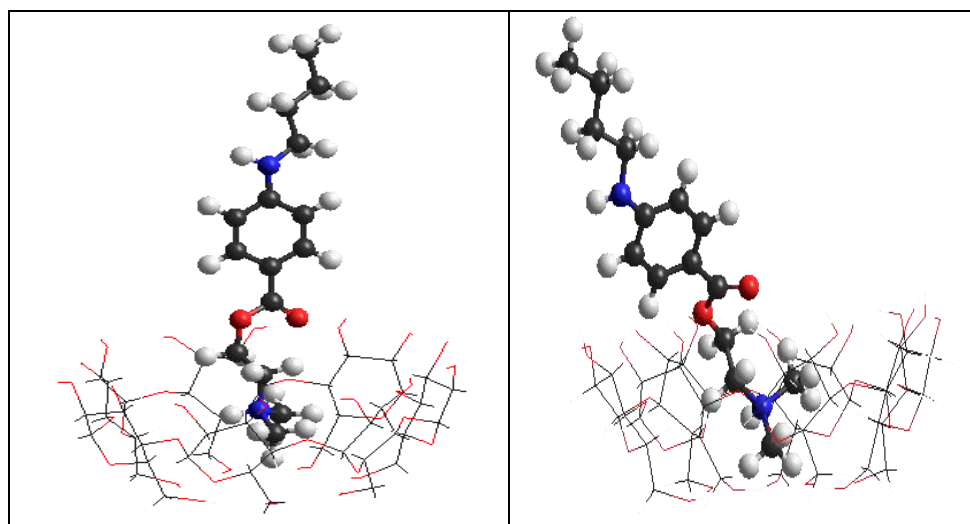
$$E_{deformation}(Guest) = E_{sp}[G]^{opt} - E[G]^{opt} \quad (2)$$

$$E_{deformation}(Host) = E_{sp}[H]^{opt} - E[H]^{opt} \quad (3)$$

Where  $E_{deformation}$  stands for the deformation energy,  $E_{sp}[ ]^{opt}$  is the single point energy in the optimized complex, and  $E[ ]^{opt}$  is the energy of the optimized geometry.

**Table 2:** Calculated energies at the minimum of insertion for the relaxed C complex using PM3. 1Hartree = 627.51 Kcal/mol.

Starting point		C minima					
$E_{\beta-CD}$ (Hartree)	$E_{TCH^+}$ (Hartree)	$E_{complex}$ (Hartree)	$E_{\beta-CD}$ (Hartree)	$E_{TCH^+}$ (Hartree)	$\Delta E_{complexation}$ (kcal/mol)	$\Delta E_{def}(TCH^+)$ (kcal/mol)	$\Delta E_{def}(\beta-CD)$ (kcal/mol)
-2.31408	0.11964	-2.23365	-2.31236	0.12358	-24.60	-2.47	1.07



**Figure 12:** Rigid and Relaxed complexes obtained for C orientation

The analysis of the deformation energies variation shows that both the molecules (guest and host) are modified during the relaxation-optimisation process and that the known belt-like structure observed for the initial  $\beta$ -CD molecule is destroyed when the guest front end enters the secondary  $\beta$ -CD rim. On figure 12 the rigid and the relaxed structures of the obtained stable complexes are visible and it is obvious to note that under rigid conditions only the ammonium group insertion governs the stability of the rigid complex.

However, when the relaxed conditions are allowed a deeper insertion reaching the opposite rim is observed with a significant deformation of the guest molecule. This underlines that under these conditions the process is simultaneously sensitive to the size of the group penetrating the cavity and to the interaction of the benzo ester chemical functions of the tetracaine with the hydroxyl moities of the  $\beta$ -CD. These results are in good agreement with those found by Bernardi et al. [19] who performed, by using density functional calculations and molecular dynamics (MD), simulations to investigate the structure and pharmacological action of neutral and charged tetracaine among other anesthetic molecules in water medium. The radial distribution function was used to study solvent effects in different regions of the molecule and to estimate the degree of hydrophobicity for every region of the molecule especially the protonated nitrogen. It was found that chlorine ion forms hydrogen bonds with the proton attached to the ammonium nitrogen, yielding to a neutral-like molecule, which could, in principle, increase the hydrophobicity of this fragment. The MD simulation result contributes to the experimental results obtained herein because the guest molecule gathers in the same time an unsuspected hydrophobic character, a well size-fitted bulky end with the Cyclodextrin cavity and finally Vander Walls type interactions.

### **Conclusion**

Experimental and theoretical studies were carried out to investigate the complexation of  $\beta$ -CD with tetracaine hydrochloride in aqueous solution. In fact, the results obtained by UV-Visible Spectrophotometry and Electrospray mass spectrometry indicate clearly that a complex is formed between  $\beta$ -CD and the cationic form of tetracaine. Furthermore, NMR experiment suggests that the ammonium group of the guest molecule is inserted into the cavity. The PM3 method was applied to explore energetically the possible pathways of the insertion process. The results obtained from this analysis suggest that the insertion of the ammonium group into the secondary face of  $\beta$ -CD produces the most stable complex under rigid inclusion. The complexation energy scan for the inclusion process shows that the host–guest association is thermodynamically favorable and that size-fitting effect associated to hydrophobic and Vander waals interaction are the dominant parameters during the relaxed complexation.

## References

1. Douhal A., *Cyclodextrin Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology, first ed., Toledo, Spain* (2006), 1.
2. Jevtovic-Todorovic V., *Encyclopedia of the Neurological Sciences, second ed.* (2014) 174.
3. Lagan G., McLure H.A., *Curr. Anaesth. Crit. Care.* 15(2004) 247.
4. Davis M. E., Brewster M. E., *Nat. Rev. Drug Discov.* 3(2004) 1023.
5. Shipton E.A., *Curr. Anaesth. Crit. Care.* 2(2012)228.
6. Ghosh W.M., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64(2012)764.
7. Martin Del Valle E.M., *Process Biochem.* 39(2004)1033.
8. Liu L., Guo Q., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 42(2002) 1.
9. Sajid Ali M., AbdulRub M., Khan F., Al-Lohedan HA., abir-ud-Din A., *J. Pharm. Biomed. Anal.* 101(2014) 238.
11. Van Santvliet L., Caljon K., Pieters L., Ludwig A., *Int. J. Pharm.* 171(1998)147.
12. Elstner M., Jalkanen K.J., Knapp-Mohammady M., Frauenheim T., Suhai S., *Chem. Phys.* 263(2001)203.
13. Rafati A., Hashemianzadeh S., Nojini Z., Safarpour M., *J. Mol. Liq.* 135(2007) 153.
14. Teixeira R., Veiga F., Oliveira R., Jones S., Silva S., Carvalho R., Valente A., *Int. J. Pharm.* 466(2014)349.
15. O'Brien L., Taddio A., Lyszkiewicz D., Koren G., *Paediatr. Drugs* 7(2005)41.
16. Shaikh V., Terdale S., Hundiwale D., Patil K., *J. Chem. Thermodyn.*, 68(2014)161.
17. Alcolea Palafox M., Meléndez F., *J. Mol. Struct-Theochem* 459(1999) 239.
18. Bernardi R., Gomes D., Ito A., Ota A., Pascutti P., Taft C., *Mol. Simul.* 33(2007)1135.
19. Bernardi R., Gomes D., Ito A., Ota A., Pascutti P., Taft C., *Int. J. Quantum Chem.* 106(2006)1277.
20. Chekirou N., Benomrane I., Lebsir F., Krallafa, A., *J. Incl Phenom Macrocycl Chem.* 74(2012) 211.
21. Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Montgomery, J.A. Jr., Vreven, T., Kudin, K.N., Burant, J.C., Millam, J.M., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J.E., Hratchian, H.P., Cross, J.B., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Ayala, P.Y., Morokuma, K., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Zakrzewski, V.G., Dapprich, S., Daniels, A.D., Strain, M.C., Farkas, O., Malick, D.K., Rabuck, A.D., Raghavachari, K., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cui, Q., Baboul, A.G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B.B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R.L., Fox, D.J., Keith, T., Al-Laham, M.A., Peng, C.Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P.M.W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M.W., Gonzalez, C., Pople, J.A. *GAUSSIAN03, Revision C.02, Gaussian, Inc., Pittsburgh (PA), 2003.*
22. Fergoug T., Junquera J., Aicart E., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 47(2003) 65.
23. Lucia Bianconi M., *Biochem. Educ.* 26(1998) 11.

(2017); <http://www.jmaterenvironsci.com>



# RESUME

**Résumé :** Les cyclodextrines sont des macromolécules en forme de tore capables d'encapsuler en leur structure plusieurs espèces chimiques dans un processus nommé inclusion de type Host-Guest. L'inclusion d'une molécule thérapeutique la tétracaine hydrochloride dans la  $\beta$ -CD fait l'objet de cette étude. Les résultats obtenus en utilisant des méthodes de la chimie quantique ont levé l'ambiguïté sur le mécanisme d'encapsulation. La méthode de calcul PM3 a montré que le complexe formé TCH<sup>+</sup>/ $\beta$ -CD est thermodynamiquement plus stable quand le groupe amino de la tétracaine est inséré dans la cavité de la  $\beta$ -CD à travers la face secondaire. La formation du complexe est régie par l'effet d'ajustement de taille quand la cyclodextrine est maintenue rigide mais devient sous contrôle hydrophobe et d'interactions de type Wander Walls quand tout le système est libre.

**Mots clés :** Tétracaine, Cyclodextrine, Inclusion, Méthodes semi-empiriques, PM3...