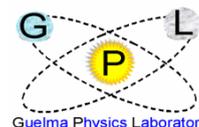




République Algérienne Démocratique Populaire

**Agence Thématique de Recherche en Sciences et
Technologie (ATRST)**



Rapport final du projet intitulé :

Investigation dans les complexes d'inclusion via la méthode ONIOM

Laboratoire de chimie computationnelle et nanostructures (Agréé le 12 Avril
2012)

PNR domicilié au Laboratoire de physique de Guelma

Chef de Pojet: **Khatmi Djameleddine**

Membres de l'équipe: Nouar Leila, Madi Fatiha, Djémil Rayenne et Feu
Benghodbane Soraya

Guelma Décembre 2013

Dans ce projet de chimie computationnelle, nous nous sommes intéressés à l'étude des complexes d'inclusions par le biais de méthodes quantiques hybrides. Cette technique permet d'appliquer différents niveaux de calculs sur les systèmes moléculaires. Les niveaux de calculs (deux ou trois) sont répartis sur le système moléculaire en fonction de l'importance chimique de la zone. Une méthode précise pour une zone importante, et des méthodes moins précises pour des zones moins importantes. De ce fait, cette technique sera moins coûteuse en temps de calcul que l'application d'une méthode quantique pure. Egalement, la précision est suffisamment correcte. Ces méthodes, utilisées en premier par H. Morokuma, et connue sous le nom "ONIOM". Elles peuvent être de type "ONIOM2" ou "ONIOM3", 2 et 3 indiquent que le système moléculaire est divisé en 2 ou 3 zones. Le système moléculaire choisi dans notre étude, est le complexe d'inclusion. Il est composé généralement d'une molécule possédant une cavité dans laquelle elle peut recevoir une molécule invitée. Ce système est considéré comme idéal pour les études avec la méthode ONIOM car les deux zones ne sont pas liées et de ce fait, il y'aura absence de zones frontières, qui est le point faible des calculs ONIOM. Toutes les méthodes quantiques peuvent être utilisées, des méthodes semi empirique aux post HF. Pour notre projet, et vu la taille de notre système moléculaire, nous avons utilisé les méthodes SE, HF et la DFT. Nous avons également testé beaucoup de combinaison de fonctionnelles et

différentes bases dans le but de trouver la combinaison standard, celle qui est valable pour tous les complexes d'inclusion, donnant la meilleure précision dans un temps le plus court possible.

Ce projet de recherche vise à améliorer la méthode en recherchant les meilleures combinaisons permettant de donner le meilleur coût computationnel-précision pour ces systèmes moléculaire.

A cet effet, une série de complexes d'inclusion a été sélectionnée:

- 1) CENS- β CD, dopamine : β CD,
- 2) propionate de vitamine A : β CD,
- 3) ethyl paraban : β CD,
- 4) 3-amino-nitrobenzothiazole : β CD,
- 5) acide para nitrobenzoïque : β CD,
- 6) phenylurea herbicide metobromuron : β CD,
- 7) doxycycline : crysmeb (β CD modifiée),
- 8) Diphenylamine : β CD,
- 9) Orthoanisidine : β CD,
- 10) piroxicam : β CD,
- 11) dopamine : β CD,
- 13) Epinephrine : β CD,
- 14) Venlafaxine : β CD,
- 15) Sulconazol : β CD,

16) Acide para amino benzoïque : β CD,

17) Chloroamphenicol : β CD,

Ces systèmes moléculaires sont constitués de 9 molécules invitées, de dimension différentes et ayant des fonctions organiques diverses. Ce choix est justifié par le fait que ces molécules sont susceptibles de s'adapter parfaitement dans la cavité et également donner de multiples interactions intermoléculaires. En revanche, nous avons utilisé seulement la β CD comme molécule hôte, sauf avec la Doxycycline où une β CD modifiée a été utilisée, en l'occurrence, le CRYSMEB.

La structure de la β CD est extraite du programme CHEMOFFICE et qui correspond à la β CD expérimentale. Quand à la structure du CRYSMEB est obtenue en remplaçant 7 atomes d'hydrogène des OH hydroxyliques primaires par des groupes méthyles.

La stratégie adoptée pour le choix des combinaisons ONIOM2 est de nature comparative. C'est-à-dire, comparer des combinaisons pures avec d'autres mixtes. Dans la combinaison pure, une seule fonctionnelle est utilisée pour les deux niveaux, en revanche dans les combinaisons mixtes, deux fonctionnelles différentes sont utilisées pour les deux niveaux. Il faut rappeler ici, que les bases utilisées sont, 3-21G* pour le niveau bas, et la base 6-31G(d) pour les niveaux élevés.

Les calculs computationnelles obtenus avec les méthodes ONIOM2 sont comparés, eux aussi, avec des calculs obtenus en utilisant une méthode choisie comme méthode standard, la "full" DFT à un niveau de 6-31G(d).

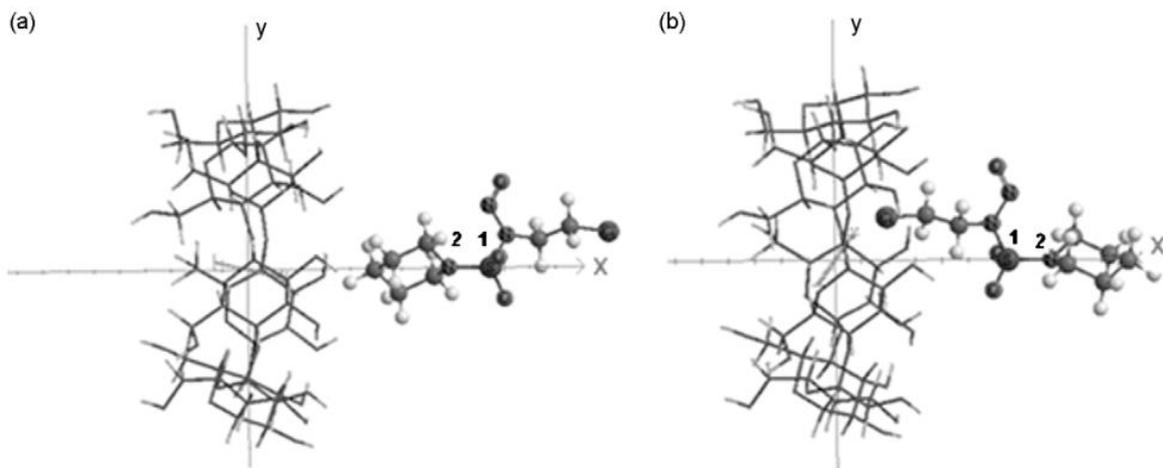
Notons aussi, que ces systèmes moléculaires de complexes d'inclusions, possèdent un nombre d'atomes dépassant les 150 atomes et les calculs DFT avec une base telle que la 6-31G(d) dépassent les 30 jours avec des biprocesseurs. Cela montre également l'intérêt des méthodes ONIOM2 pour l'étude de ces systèmes moléculaires. Ainsi, pour nos 09 complexes d'inclusions le coût computationnelle n'a pas dépassé les 07 jours, et avec une précision très correcte.

Concernant la formation des complexes d'inclusion sur ordinateur. Elle a été réalisée par le biais d'une recherche systématique. Cette stratégie met en exergue, la chimie du processus de formation du complexe d'inclusion, du point de vue énergétique. Ainsi, la molécule invitée est placée à une distance de la molécule hôte. Puis déplacée, selon un axe qui passe par le centre de la β CD, par de petit pas, généralement 1 Å. Pour explorer l'espace conformationnelle à travers cet axe, la molécule invitée est tournée avec des angles de 20°. Après chaque mouvement, la molécule est optimisée avec le champ de force, MM2. La méthode hybride MMPM3, mélange de mécanique moléculaire et de mécanique quantique est aussi un très bon choix,

car la méthode semi empirique, PM3, compense un peu la déficience de la méthode MM au niveau électronique. Idem, pour la méthode MM compense, elle aussi, la déficience des méthodes quantiques qui ignorent les interactions de van der Waals.

A la fin du processus de la complexation, une surface d'énergie est générée. Cette surface, ou plutôt ces minimums, est affiné avec une méthode plus sophistiquée. On a utilisé, PM3, PM6, PM7 et HF/3-21G*. Tous les minimums de la surface d'énergie sont optimisés avec l'une de ces méthodes. Des courbes d'énergie des minimums des processus de complexation sont obtenues. Le minimum des minimums de chaque processus de complexation est optimisé avec différentes combinaisons ONIOM2.

Dans cette recherche systématique du minimum, deux processus de complexation sont, généralement, envisagées, car la molécule invitée peut s'introduire dans la cavité de la β CD des deux cotés, la phase primaire (référence aux OH primaires) et la phase secondaire (référence aux OH secondaires).



Est représenté sur la figure ci-dessus, les modes de complexation utilisés dans le processus de complexation du CENS et la β CD.

Nous allons dans ce rapport, exposé les principaux résultats obtenus dans ce projet, cas par cas.

1) CENS : β CD

Les aspects structurels de la complexation de la N -nitroso- N'- (2 - chloro-éthyl)-N'- sulfamide pipéridine (CENS) avec la β - cyclodextrine (β CD) ont été étudiés (DFT) en utilisant des calculs standard avec les fonctionnelles B3LYP MPW1PW91 issues de la théorie fonctionnelle de densité . Deux orientations de mode d'introduction du CENS à l'intérieur de la β - CD, à savoir les orientations tête-avant et queue-avant ont été examinées pour déterminer le complexe de plus basse énergie.

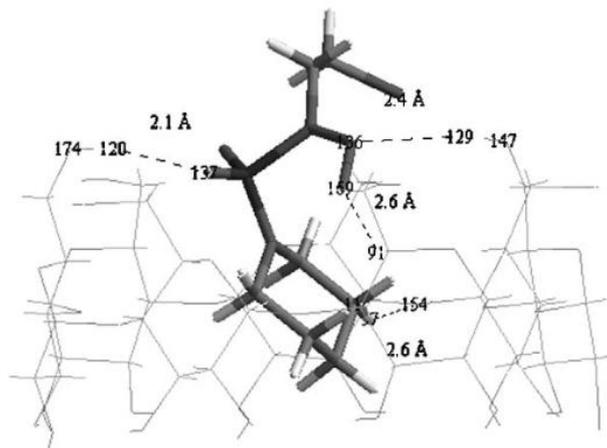
Les calculs confirment que l'orientation queue-avant est plus favorable que tête-avant de 5,9 kcal / mol (B3LYP) et 6.1 kcal / mol (MPW1PW91), le facteur déterminant étant l'énergie de déformation subie par la β -CD. Cette préférence est également dû au fait que la complexation de l'orientation queue-avant du CENS se produit avec une disposition anti- parallèle favorable des moments dipolaires des β - CD et CENS. La structure calculée pour le CENS - complexe β - CD est en bon accord avec les observations de spectroscopie de masse de la RMN ^{15}N .

En outre, ce mode de complexation conduit à la formation de quatre liaisons H intermoléculaires entre le CENS et la β CD, à savoir deux liaisons H conventionnels, l'une entre l'atome d'azote (N136) de la liaison NO du CENS et l'atome H-6-O (H129) de la β - CD et l'autre entre un atome d'oxygène (O137) du groupe SO du CENS et l'hydrogène H-6 -O (H120) et deux faibles (C-H. .. O) liaisons. Ces interactions ont été étudiées à l'aide de l'approche "natural Bond Orbital" (NBO).

Le modèle géométrique obtenu dans le calcul ONIOM2 correspond presque exactement au celui obtenu avec la B3LYP/6-31G(d) avec un temps très court, 30 jours pour la full DFT et 05 jours pour ONIOM2. La validation du modèle a été effectuée par rapport à des observations spectroscopiques. Ainsi, la spectroscopie de masse du

CENS : β CD expérimentale, montre l'absence totale de groupement NO du CENS (pas de pic à 28), et il a été suggéré que ce groupement NO devrait se trouver certainement à l'intérieure de la cavité.

Les calculs ONIOM2, confirme ainsi cette hypothèse. La structure calculée montre la présence du groupement NO à l'intérieure de la cavité. Celui-ci est bien figé dans la cavité où ces deux atomes, l'oxygène et l'azote, sont impliqués dans deux liaisons d'hydrogène avec deux atomes d'hydrogène de la β CD.



Structure de complexé CENS : β CD.

Egalement et inattendu aussi, nous avons trouvé que la combinaison HF : DFT donnait les meilleurs résultats, malgré la non prise en compte des phénomènes de corrélation par la méthode HF.

Enfin, le troisième résultat obtenu de cet exemple est celui de l'anti parallélisme des moments dipolaires des molécules host et guest.

C'est-à-dire qu'une disposition antiparallèle des moments dipolaires du CENS et de la β CD favorise le processus de la complexation.

Le processus d'inclusion du CENS dans la β -CD a été étudié à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de densité. Les résultats DFT montrent clairement que l'orientation queue-avant du complexe CENS β -CD est plus favorable que tête-avant, et elle est en accord avec l'observation de spectroscopie de masse et la RMN ^{15}N .

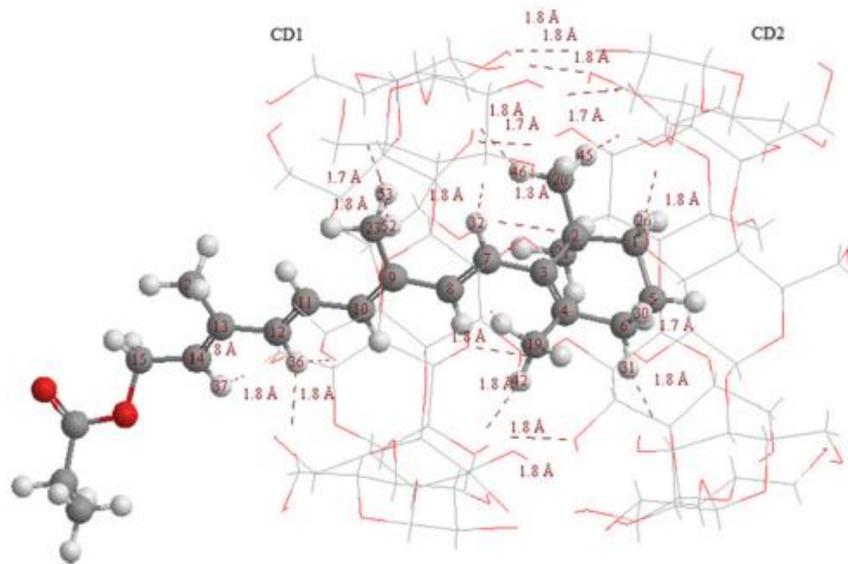
L'introduction de l'orientation tête-avant du CENS devrait conduire à plus d'énergie de déformation de la β CD que dans l'orientation de la queue-avant, cet effet est l'un des principales forces motrices conduisant au complexe d'inclusion réelle. Les moments dipolaires des molécules hôte et invitée sont antiparallèles conduisant à un complexe d'inclusion moins polaire.

Dans le complexe d'inclusion la liaison NO de CENS est dirigée vers l'intérieur de la cavité menant le CENS à former quatre liaisons H avec la β -CD, trois comme accepteur de protons et une en tant que donneur. Ceci assure une meilleure protection de la liaison NO et une plus grande stabilité du complexe.

2) Propionate de vitamine A : β CD

Vu la dimension de la vitamine A, le complexe envisagé est de type 1:2, c'est-à-dire une molécule de propionate de vitamine A pour deux molécules de β CD. De ce fait, le processus de complexation est modifié. Ainsi, on forme le complexe 1:1 avec le protocole standard, puis on déplace une deuxième molécule de β CD vers le complexe 1:1 le long d'un axe passant par les centres des deux cavités de la β CD. Une fois le minimum trouvé pour le complexe 1:2, la surface d'énergie est affinée en déplaçant et en tournant le propionate de vitamine A le long d'un axe entre les deux cavités. Les combinaisons utilisées dans cet exemple sont de type, DFT: PM3 et DFT: PM3MM. Le niveau le plus bas a été traité avec une méthode semi empirique car l'utilisation de la méthode HF ou une fonctionnelle de DFT conduiront à des temps de calcul considérable.

Les résultats les plus importants obtenus dans cette étude est la détermination des forces motrices du processus de complexation. Elles sont de deux types, la première, gouverne la première étape du processus de complexation, le rapprochement des molécules de β CD se fait sous l'influence de l'établissement de liaisons d'hydrogène entre les deux molécules de β CD. Puis, l'ajustement du propionate de la vitamine A, est gouverné par les interactions de van der Waals entre le propionate de vitamine A et les deux molécules de la β CD. Enfin, l'importance du solvant lors de processus de complexation a été montrée.

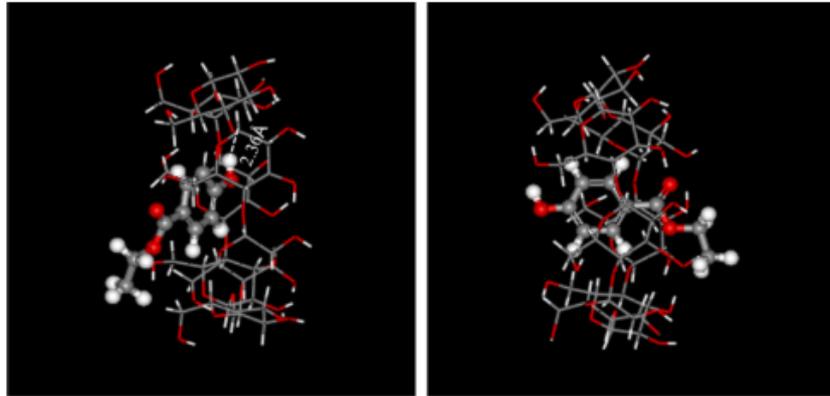


La structure la plus stable du propionate de vitamine A : β CD

3) Ethyl paraban : β CD

Deux orientations ont été envisagées lors du processus de complexation. L'orientation B a été trouvée la plus favorable. Cette stabilité a été expliquée par la présence de liaison d'hydrogène dans le complexe d'inclusion. Or cette étude servait en réalité comme test, un éclaircissement, pour les méthodes ONIOM2. Ainsi, pour l'optimisation nous nous sommes servis seulement de la méthode semi empirique PM3 et des calculs de singles points sur les structures de

minimum énergie. Le résultat le plus important dans cette étude est la démonstration des effets de solvant, tel que l'eau ou le DMSO.



Orientation A

Orientation B

On observe dans la figure ci-dessus que dans l'orientation B, la plus favorable, l'inclusion est parfaite, en revanche dans l'orientation A, l'inclusion est partielle. Ce qui montre que l'hydrophobicité, représenté avec la noyau aromatique, joue également un rôle important dans le processus de complexation.

4) 3-amino 5-nitrobenzisothiazole : β CD

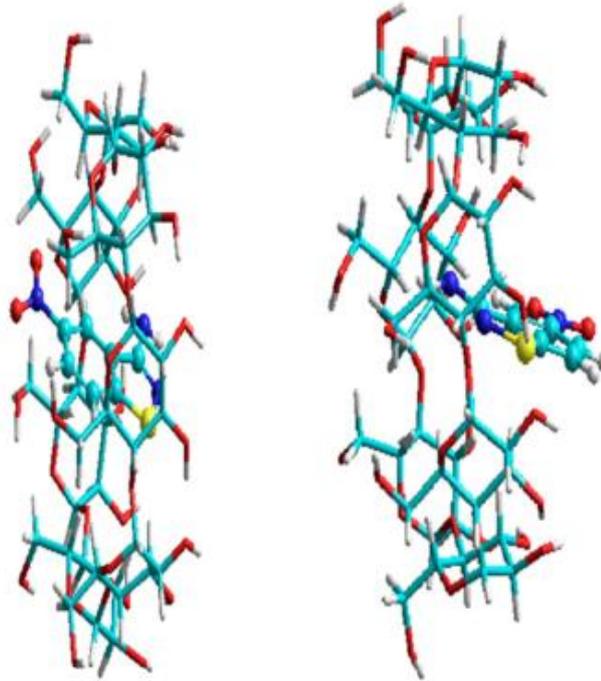
La structure du 3-amino 5-nitrobenzisothiazole possède la particularité d'avoir les fonctions organiques NO₂ et NH₂ sur les extrémités de la molécule. La présence d'un noyau aromatique, suggérerait qu'en cas d'encapsulation, il occuperait naturellement la cavité hydrophobique de la β CD, et les deux fonctions organiques resterait sur la frontière de la β CD au contact des OH primaires et

secondaires. Nous avons envisagé, d'étudier computationnellement la formation du complexe d'inclusion, 3-amino 5-nitrobenzothiazole : β CD dan, dans le but de voir le comportement des fonctions organiques NO_2 et NH_2 dans les zones frontières.

Ainsi, un processus computationnelle de la complexation du 3-amino 5-nitrobenzothiazole avec la β CD a été réalisé. Comme méthodes, nous avons utilisé des calculs d'optimisation avec MM+, PM3, AM1, et des calculs single point avec HF/6-31G(d) et B3LYP/6-31G(d).

Nous avons effectivement trouvé, avec AM1 et PM3, presque les mêmes dispositions géométriques prédites dans l'introduction, en revanche, les fonctions organiques NO_2 et NH_2 n'établissent aucune interactions d'hydrogènes avec les OH glycosidiques primaire ou secondaire. Nous pouvant préliminairement que conclure que les méthodes utilisées, AM1 et PM3 ne sont pas suffisante pour détecter ces interactions et un niveau de calcul plus puissant est nécessaire.

A Orientation (a') B Orientation (b')



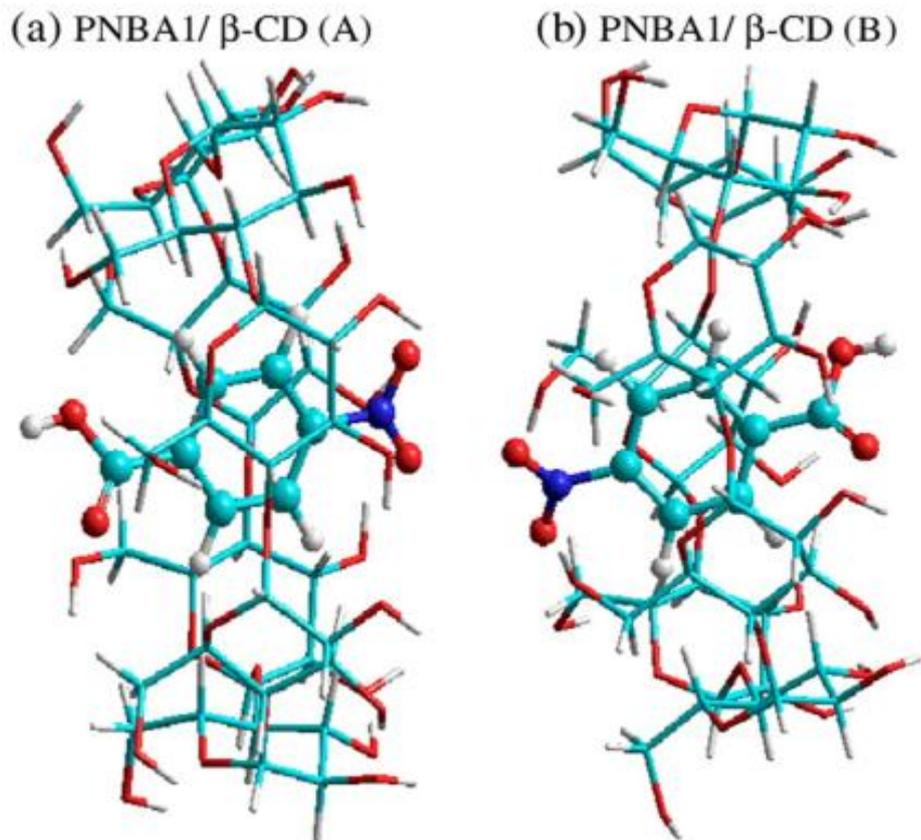
Legende :

5) acide para nitrobenzoïque : β CD :

Ce complexe d'inclusion a été étudié avec les méthodes MM+, PM3 (optimisation) et B3LYP/6-31G(d) (single point). Nous avons constaté que le noyau aromatique occupe sa place naturelle, profondément inclus à l'intérieure de la cavité de β CD. Le groupe NO_2 et CO_2 sont localisés à la périphérie de la β CD. Cependant, uniquement le CO_2 établit une liaison d'hydrogène avec un hydroxyle primaire.

Egalement, le processus de complexation a été trouvé dominé par des forces enthalpiques favorables.

En conclusion, les forces motrices du processus de complexation de l'acide par nitro benzoïque avec la β CD est dominé par les forces hydrophobiques, les liaisons d'hydrogène et les forces enthalpiques.



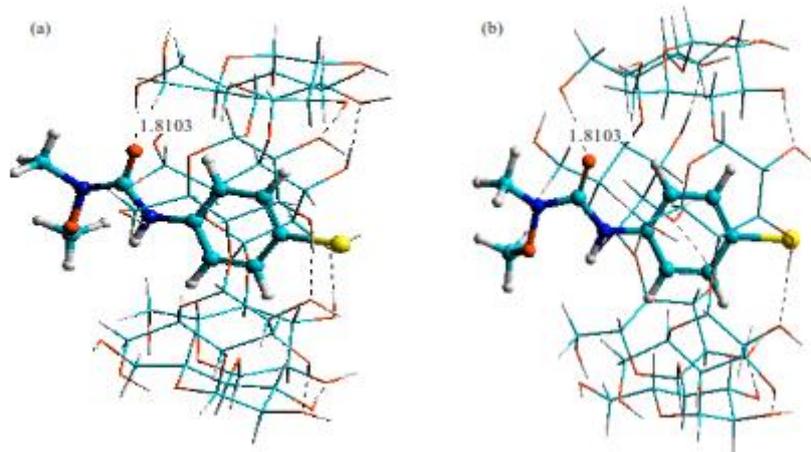
Les structures d'énergie minimums obtenues avec PM3

6) phenylurea herbicide metobromuron : β CD

Le processus d'inclusion du phenylurea metobromuron dans la β CD.

Ont été appliquées les méthodes suivantes : MM+, PM3, AM1, HF/6-31G(d) et B3LYP/6-31G(d). La figure ci-dessous montre les structures des énergies minimums. Elles sont presque similaires, ce qui montre que le niveau PM3 est largement suffisant pour la

recherche du modèle géométrique. La méthode ONIOM2 confirme cette conclusion. Aussi, il a été trouvé la présence d'une seule liaison d'hydrogène.



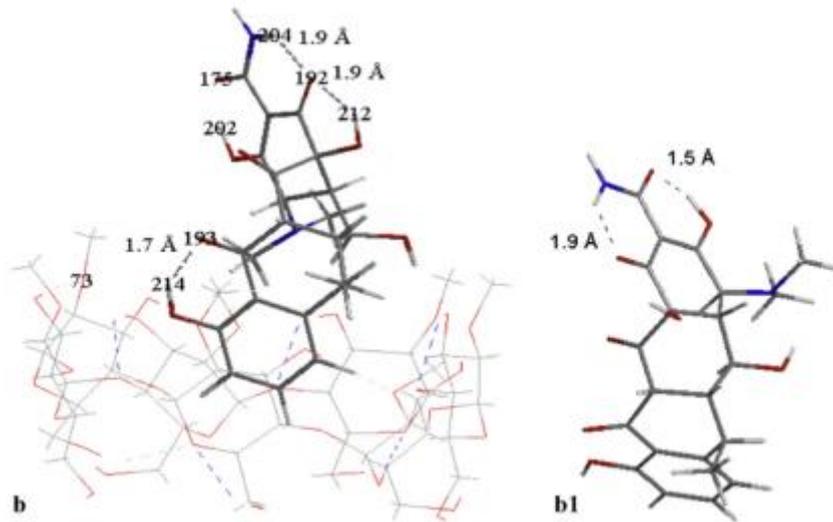
La structure de l'énergie minimum dans les deux orientations

Concernant les forces motrices du processus d'inclusion sont : l'hydrophobicité, la liaison H et les forces enthalpiques.

7) Doxycycline :Crysmeb :

Dans cet exemple, le CRYSMEB (une cyclodextrine modifiée) a été utilisée au lieu de la b CD et cela pour la disponibilité de données expérimentales pour le complexe Doxycycline : Crysmeb. Les méthodes utilisées sont PM6 et plusieurs combinaisons ONIOM2. La recherche du minimum de la complexation est accompagnée par une étude sur la tautomérisation de la doxycycline à l'intérieure de la cavité. Une structure favorable a été trouvé et la combinaison

HF :DFT aavait donné le meilleure résultat en comparaison avec celui obtenu avec la méthode standard, la full DFT.



La structure ci-dessus, celle de l'énergie minium, amène les commentaires suivant :

- La présence de 03 liaisons d'hydrogène intermoléculaires standard
- La présence de 03 liaisons d'hydrogène de faible énergie
- Le noyau aromatique profondément inclus à l'intérieure de la cavité du CRYSMEB, hydrophobicité.
- Beaucoup de "close contact" en raison de la dimension importante de la molécule invitée, interaction de van der Waals
- Deux liaisons d'hydrogène intramoléculaires, qui gouvernent le phénomène de tautomérie.

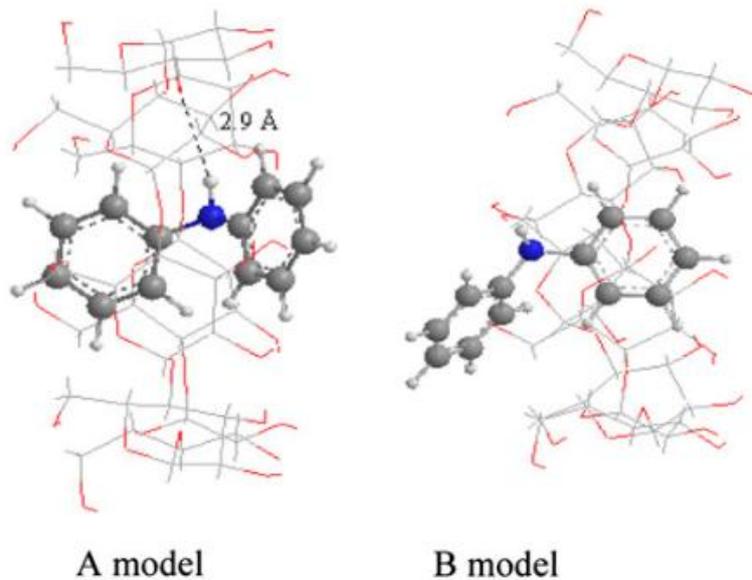
Ce problème traité est très complexe, en raison de la complexité des molécules hôte et invitée et ce qui a conduit à détecter toutes les forces motrices du processus de complexation, vdW, liaisons H, hydrophobicité, électrostatique, stérique.....etc.

Mais le résultat le plus surprenant dans cette étude, est celui de la combinaison la plus efficace, [DFT : HF], car la méthode HF ignore la corrélation...est-elle négligeable dans ce processus ???

8) Diphenylamine : β CD :

Cette étude est basée surtout à l'étude de l'effet de solvant sur la formation du complexe diphenylamine : β CD. Le modèle de solvation choisi est le CPCM.

A cet effet, différentes combinaisons ONIOM2 [DFT : PM3MM] ont été utilisées. Une structure favorable a été trouvée. Les conclusions de l'étude sous vide sont semblables à ceux trouvées dans le solvant. Pas d'effet de la solvation, du moins avec le modèle CPCM.

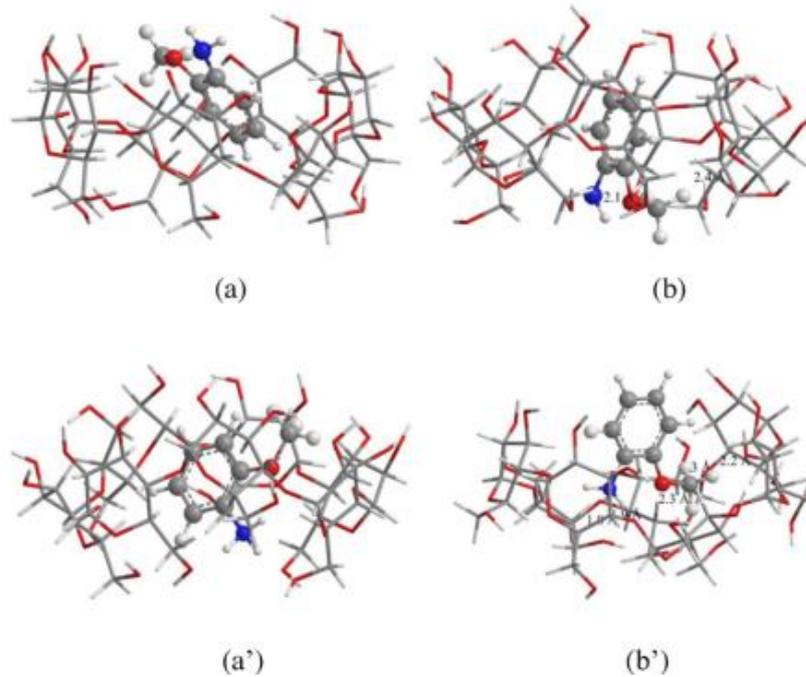


Les forces motrices de la complexation sont : liaisons H et l'hydrophobicité

9) Ortho-anisidine : β CD :

Dans cet exemple, la molécule a été étudiée dans sa forme neutre et cationique en adoptant comme mode de complexation, deux orientations, A et B.

Plusieurs combinaisons ONIOM2 ont été choisis, sous la forme générale [HF ou DFT : PM6]. Dans cette exemple, il n'est pas claire, que le minimum a été localisé précisément, car la différence énergétique entre les deux orientations ne dépasse pas les 0.8 kcal/mol, cela signifie que les deux structures sont probables.



Les structures optimisées

Nous pouvons conclure que les combinaisons à base de PM6, ne sont pas, semble t-il, pratique pour les complexes d'inclusion, en pratique pour la reconnaissance géométrique.

10) Piroxicam : β CD :

La molécule Piroxicam est une molécule très intéressante pour l'étude des complexes d'inclusion car il renferme un noyau aromatique et un noyau pyridinique, noyaux hydrophobes, qui peuvent occuper la cavité de la cyclodextrine. Deux orientations ont été utilisées lors de la complexation. La première avec le noyau aromatique au devant, et la deuxième c'est la pyridine qui est devant.

Le processus avec pyridine devant est favorable de -3 à -1 Å, et le processus benzène devant est favorable de 1 à -1 Å. En revanche le minimum énergétique est trouvé dans le cas de l'orientation, pyridine devant (voir le graphe).

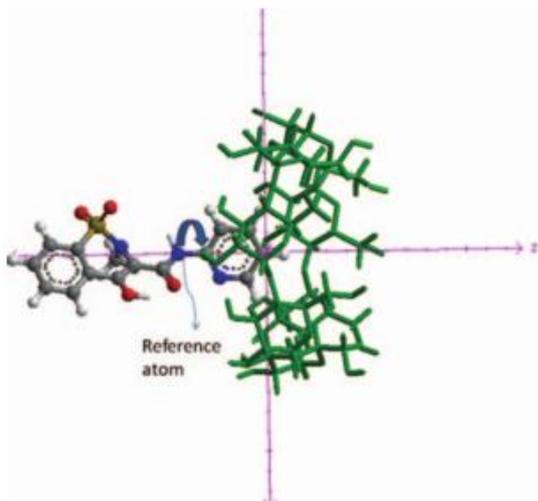


Fig. 1. The relative position between piroxicam and β CD.

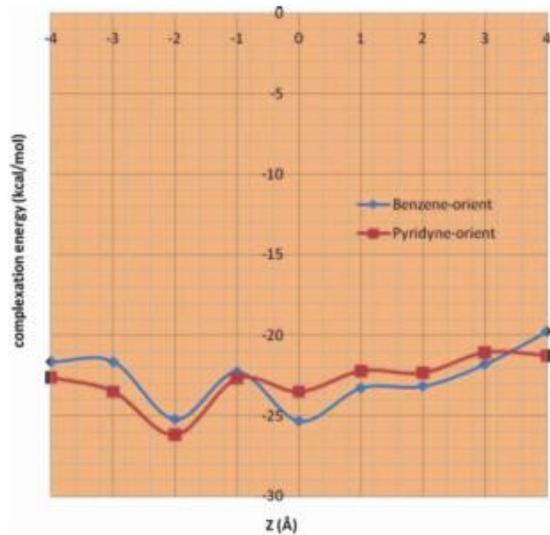


Fig. 2. Complexation energies of the β CD:PX complex at different positions (Z) and for both orientations.

La figure ci-dessous, montre les deux minimums. L'orientation, pyridine devant est plus favorable de 23 kcal/mol. C'est-à-dire, c'est l'unique produit. La raison est visible dans la figure, la pénétration de la pyridine est tellement profonde qu'elle amène avec elle les atomes d'oxygène vers la périphérie de la β C'D pour qu'ils établissent des liaisons H avec les atomes d'hydrogène des hydroxyles primaires.

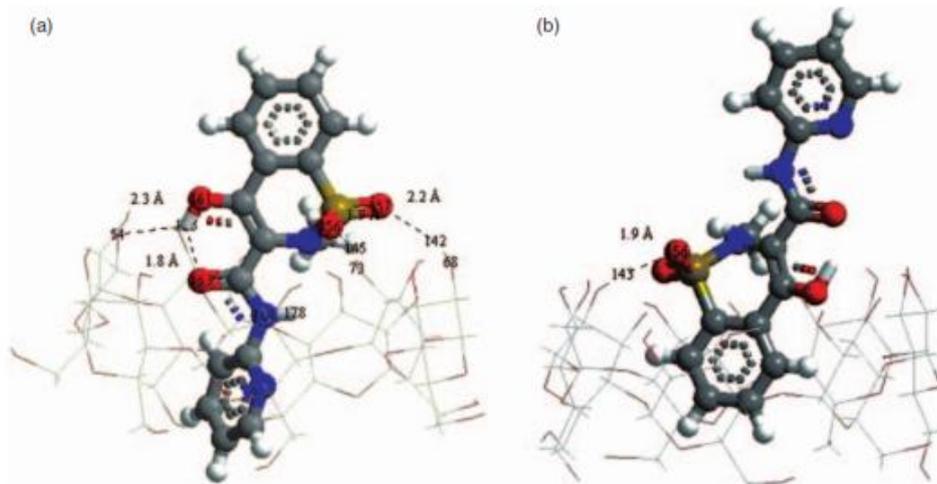
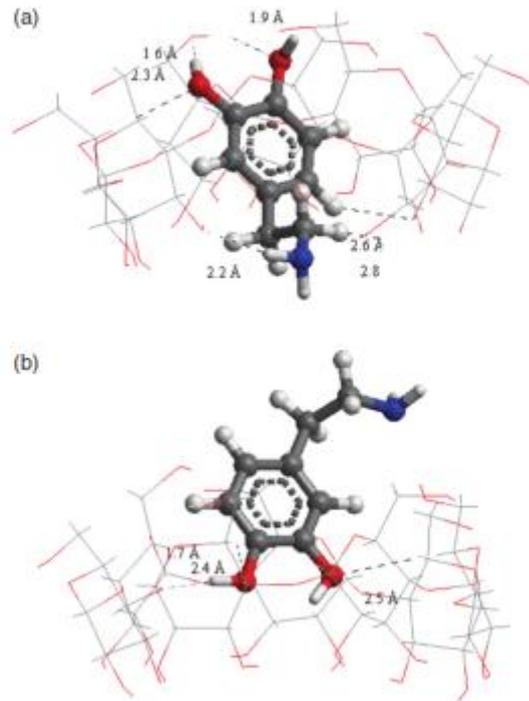


Fig. 3. Structures of the ONIOM [HF/3-21G*:B3LYP/6-31G(d)] energy minima for PX- β CD. (a) *P*-orientation (b) *B*-orientation.

A noter aussi, que la meilleure combinaison ONIOM2 est [DFT/6-31G(d) : HF/3-21G*].

11) Dopamine : β CD :

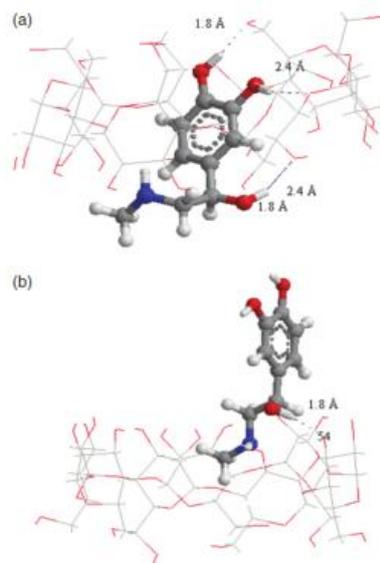
Vu le succès obtenus dans nos précédents travaux par la combinaison [DFT/6-31G(d) : HF/3-21G*] dans les études des complexes d'inclusion, elle a été utilisé pour l'étude de complexe Dopamine : β CD. Deux orientations ont été envisagées. Cycle avant ou chaîne avant. Evidemment, cycle avant a été trouvé plus favorable. La stabilité est due principalement à l'hydrophobicité, liée à la présence du noyau aromatique à l'intérieure de la cavité de la CD. Elle est assistée par l'interaction des liaisons d'hydrogène.



Legende:

12) Epinephrine : β CD :

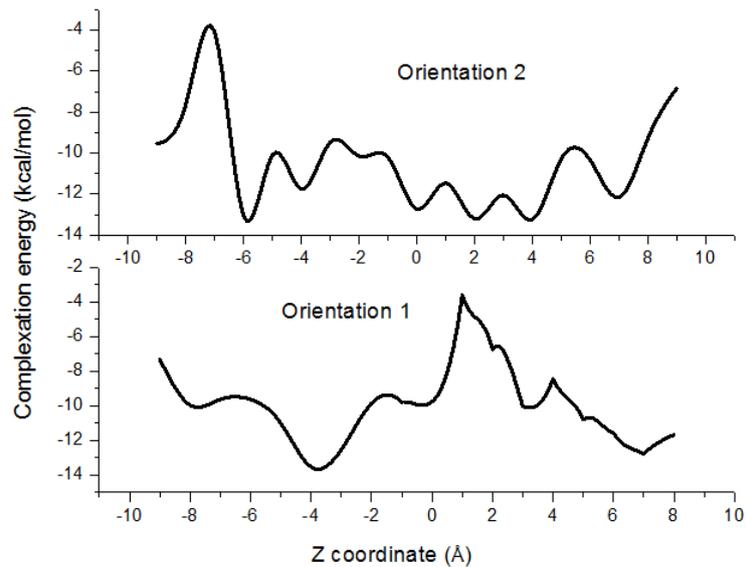
Dans cet exemple, bizarrement, dans l'orientation b, l'inclusion est partielle, ou seulement la fonction organique NH₂ est incluse dans la cavité de la β CD. Malheureusement, nous n'avons pas, d'explication à cette observation. Pour la géométrie favorable, le noyau aromatique, bien évidemment, est bien encapsulé à l'intérieur de la cavité. Les deux OH du noyau aromatique, établissent deux liaisons d'hydrogène qui stabilisent le complexe d'inclusion.



13) Pyridoxine : β CD :

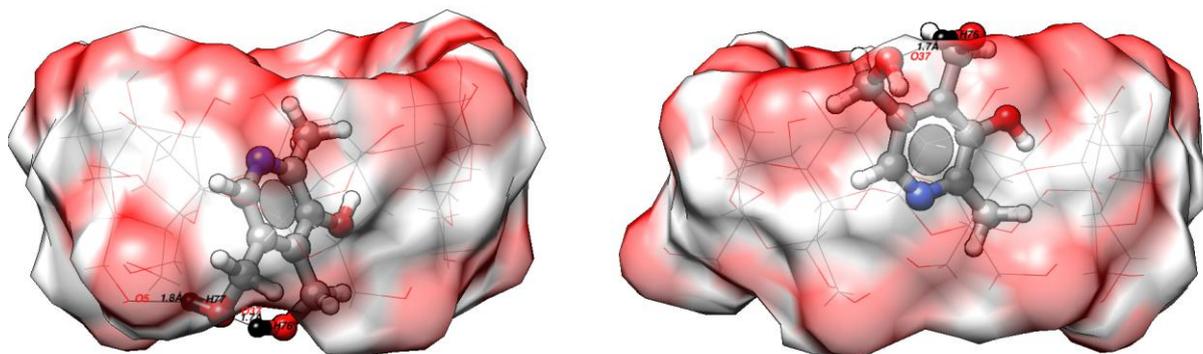
Dans cette étude, nous avons utilisé en plus de l'analyse NBO, la méthode "AIM" (atoms in molecules) pour détecter les interactions inter et intramoléculaires. Elle repose sur l'analyse topologique de quelques paramètres en utilisant la théorie de Bader. Des points critiques sont observés dans le cas de l'existence d'une interaction. Ainsi dans cet exemple, les mêmes liaisons d'hydrogène observées dans le cas de l'analyse NBO ont été détectées avec l'analyse AIM.

En premier, la complexation a été étudiée pour deux orientations, mais cette fois nous n'avons pas pris le minimum expérimental, mais plutôt, un minimum théorique, par l'ajustement de la courbe de complexation avec les méthodes des moindres carrés.



Ainsi, la courbe de l'énergie de complexation nous fournit le minimum énergétique, nous tirons l'angle et la distance de la structure. Cette nouvelle structure est optimisée, avec différentes méthodes. La figure ci-dessous, montre les structures des deux minimums énergétiques, enveloppées par une surface indiquant la hydrophobicité.

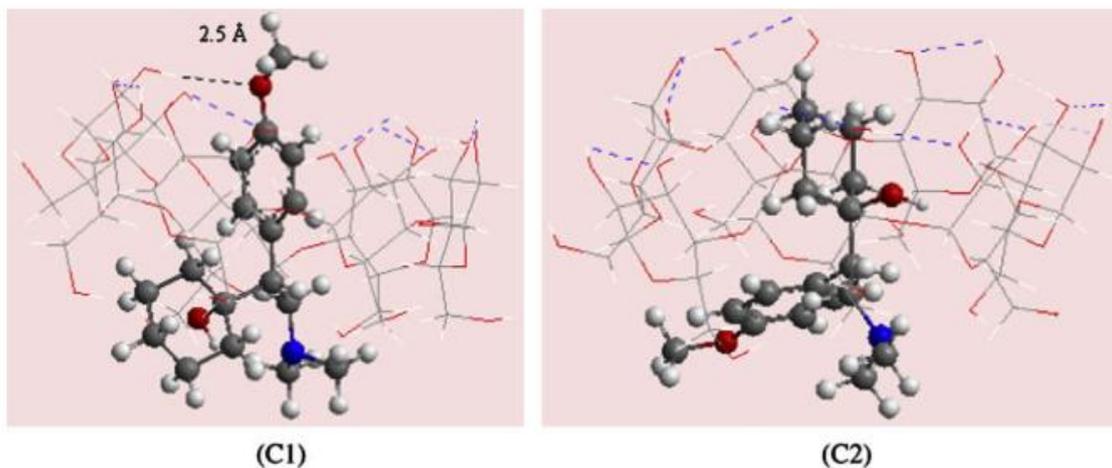
On voit bien dans cette figure que l'inclusion est parfaite et l'ajustement est impeccable. On observe, légèrement deux atomes à la périphérie de la b CD, sinon tout le reste est bien inclus à l'intérieure de la cavité. Le système moléculaire est stabilisé encore plus avec la présence de deux liaisons d'hydrogène, l'une intermoléculaire et la deuxième intramoléculaire.



A la fin de cette étude nous avons conclu à la présence de deux types de forces motrices de la complexation, les liaisons H et les forces hydrophobiques.

14) Venlafaxine : β CD :

L'optimisation de la géométrie du complexe venlafaxine / β -cyclodextrine ont été réalisées à l'aide MM2, PM3, des méthodes ONIOM2 et ONIOM3. Les énergies d'interaction et de complexation pour les deux orientations, prises en compte dans cette étude, sont présentées. La géométrie du complexe le plus stable montre que le cycle aromatique est profondément inclus à l'intérieur de la cavité hydrophobe de la β -CD aussi une liaison hydrogène intermoléculaire est établie entre les molécules hôtes et invitées. Cela suggère que l'effet hydrophobe et une interaction de liaison d'hydrogène jouent un rôle important dans le processus de complexation. Des informations supplémentaires sur la liaison dans les complexes (C1) et (D1) ont été obtenues par analyse NBO, l'énergie $E^{(2)}$ de stabilisation sont calculés avec la méthode ONIOM3 est plus importante.

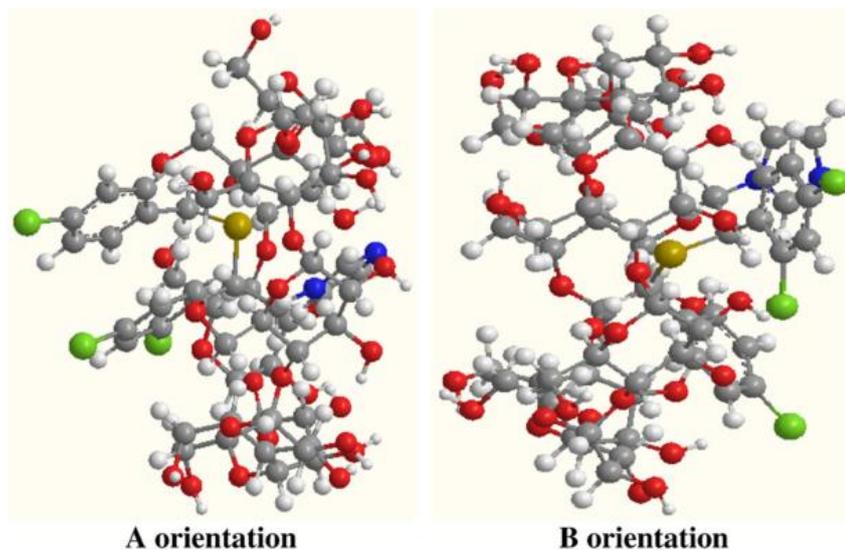


En général, l'étude théorique présente une meilleure image et donne plus d'idées sur les interactions intermoléculaires sur le complexe d'inclusion venlafaxine / b-CD. Les résultats obtenus montrent que les forces d'entraînement principalement dans le processus de complexation sont les forces hydrophobes et la l'hydrogène de la liaison. Bien que la méthode MM2 permet de parvenir à un minimum acceptable, il s'est avéré être très limite pour l'estimation des liaisons hydrogène. Parmi les méthodes utilisées, ONIOM3 a été montré très efficace pour évaluer ce type d'interaction. En outre, les calculs NBO prouvent également qu'ils sont un moyen très utile pour quantifier les énergies d'interaction des liaisons hydrogène.

15) Sulconazol : β CD :

La formation du complexe d'inclusion de sulconazole avec β -CD a été étudié théoriquement en utilisant le champ de focre MM + champ de force et les méthodes AM1, PM3, et les théories HF/3-21G et

B3LYP/3-21G. Dans cette étude, nous avons pris en compte seulement la stoechiométrie 1:1. La pénétration de sulconazol dans la cavité de la β -cyclodextrine peut se faire selon deux orientations, A et B. En orientation, l'imidazole a été introduit tout d'abord mais quand il a été introduit dans la dernière orientation est nommé, B. Les résultats indiquent que la complexation de sulconazole / β -CD avec une orientation est nettement plus favorable que celui de B orientation. L'énergie de complexation négative suggère que les complexes d'inclusion sont stables.



Les processus complexes de sulconazole comme molécule invité et la β -CD comme hôte a été étudiée avec les méthodes MM +, AM1 et PM3. Les structures des complexes d'inclusion optimisés par PM3 ont été calculé en single point HF/3-21G et B3LYP/3-21G. Le résultat

suggère que l'orientation de sulconazole A / β -CD est nettement plus favorable que B orientation.

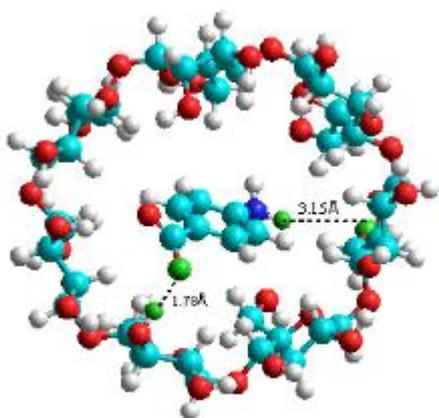
16) Acide para amino benzoique : β CD :

Dans cet exemple, nous avons traité le complexe d'inclusion Acide para amino benzoique : β CD sous la forme neutre, cationique et anionique. Les méthodes utilisées sont MM+, AM1 et PM3, avec ou sans solvant. Un calcul single point a été utilisé au niveau B3LYP/3-31G(d) pour évaluer des propriétés à ce niveau. Egalement, le gap HOMO-LUMO a été déterminé.

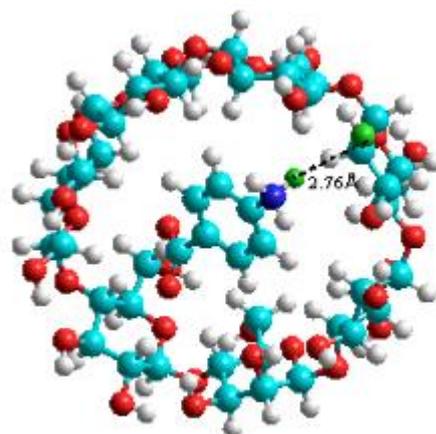
Les résultats obtenus, confirme les résultats expérimentaux. L'orientation dans laquelle le noyau aromatique est totalement inclus est trouvé plus favorable. Des liaisons d'hydrogènes ont été observées entre le COO et les OH de la β CD.

Puis, une étude comparative entre les méthodes, donne la méthode PM3 plus performante pour l'étude de cet exemple.

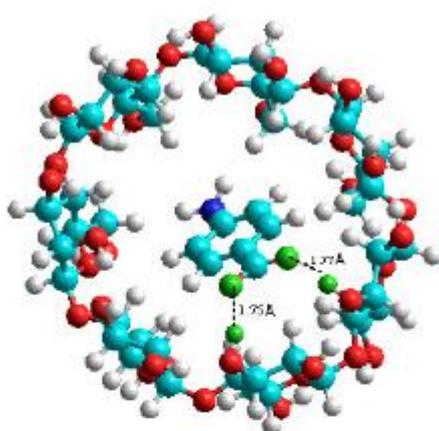
Les structures les plus favorables sont schématisées ci-dessous :



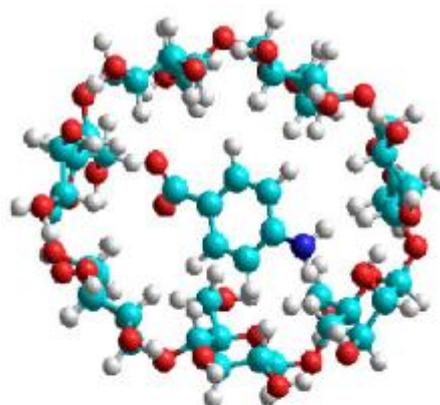
PABA1/ β-CD (A)



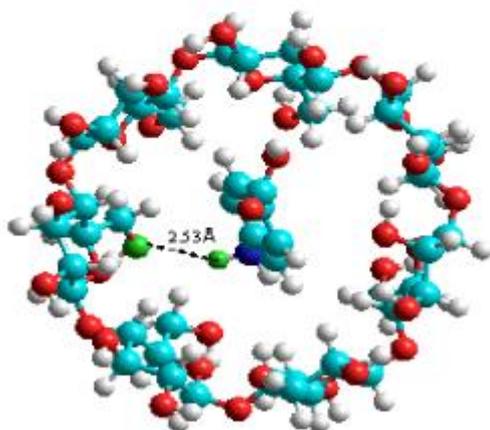
PABA1/ β-CD (B)



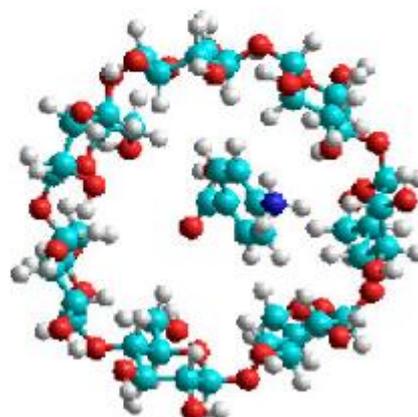
PABA2/ β-CD (A)



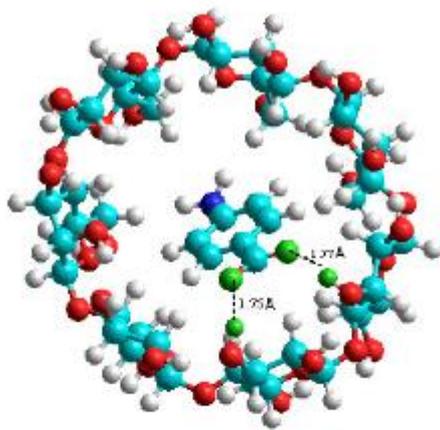
PABA2/ β-CD (B)



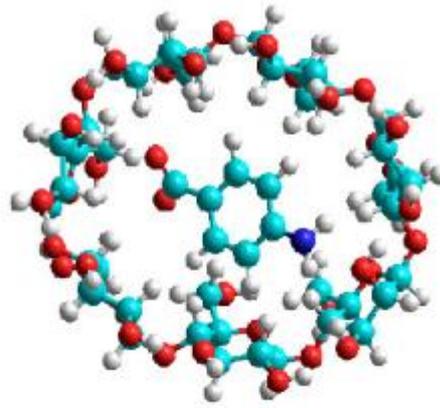
PABA3/ β-CD (A)



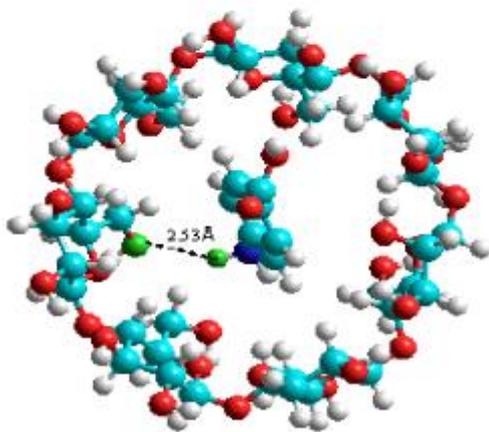
PABA3/ β-CD (B)



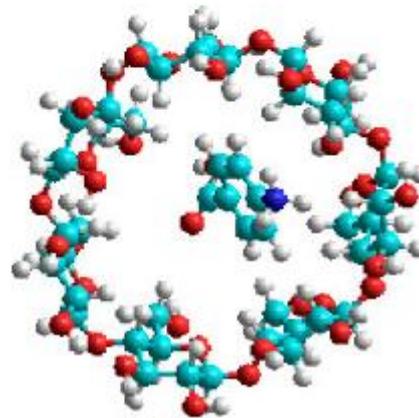
PABA2/ β -CD (A)



PABA2/ β -CD (B)



PABA3/ β -CD (A)



PABA3/ β -CD (B)

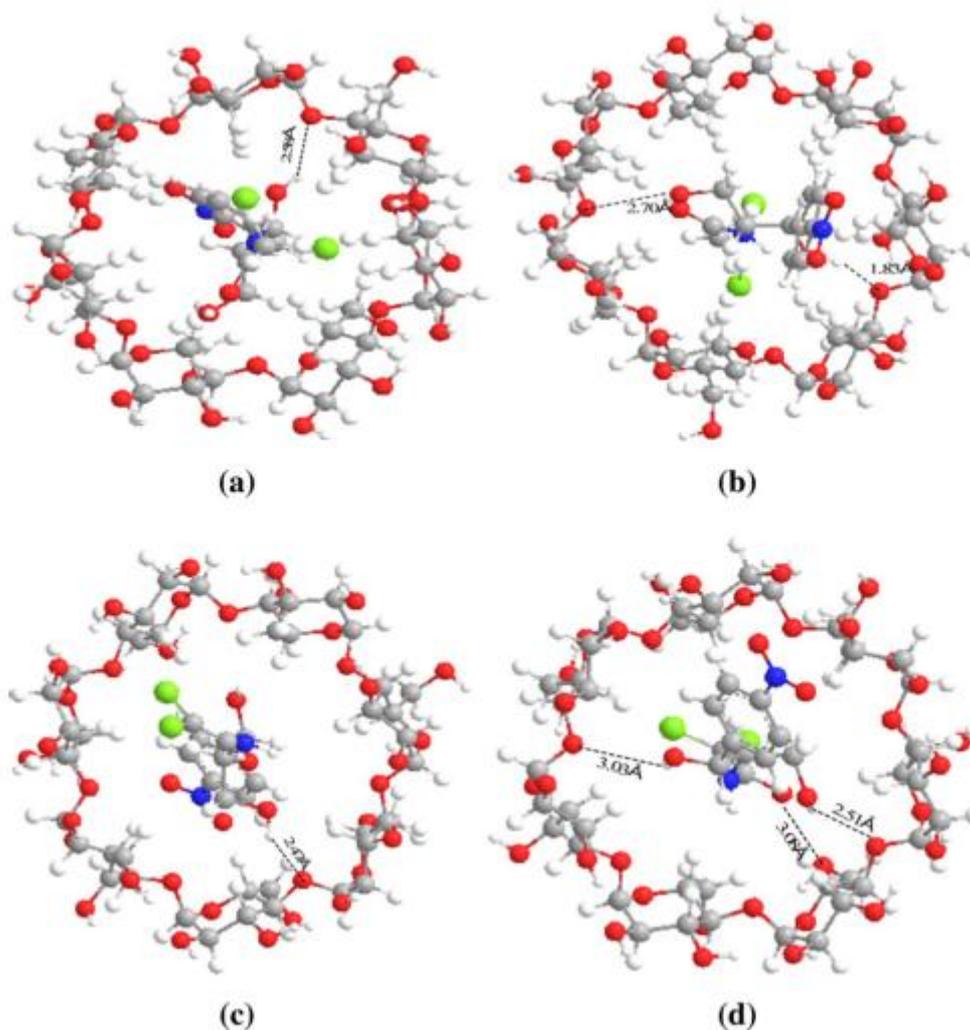
Les principales forces motrices sont, l'interaction hydrophobique et l'interaction de liaison d'hydrogène. Aussi, il a été démontré l'existence de l'effet de solvant.

17) Chloroamphenicol : β CD

PM3 et ONIOM2 ont été effectuées afin d'examiner les structures et propriétés des complexes d'inclusion de tautomères de chloramphénicol dans β -cyclodextrine (à stoechiométrie 1:1). Deux orientations possibles dans la cavité de l'hôte ont été considérées à la

fois énol et cétone chloramphénicol. Les résultats PM3 donne que B orientation est plus pratique pour énol et forme céto, la préférence est de 0,63 et 1,67 kcal / mol respectivement. Cette préférence est supérieure dans le cas de calculs ONIOM2. Enfin, les déplacements chimiques (ppm) de chloramphénicol libre et complexée ont été calculées à B3LYP/6-31G (d) par (méthode GIAO) et comparées avec les données expérimentales données dans la littérature.

Basé sur ONIOM2 géométries optimisées, la jauge- Y compris atomique Orbital méthode (GIAO) a mis en place dans gaussian 03 a été employé pour 1 H RMN et calculs en utilisant la théorie B3LYP de la fonctionnelle de densité à 6-31G (d) base définie à l'utilisation correspondant blindage de TMS calculée au même niveau théorique comme référence. Les effets de solvant ont été étudiés selon la méthode de PCM pour l'eau en tant que solvant ($\epsilon = 78,39$) [33]. 1 H RMN calculs des tautomères de chloramphénicol isolés et tous les complexes étudiés ont été présentés dans le tableau 2. Comme on peut le voir d'après le tableau 2, les signaux des protons



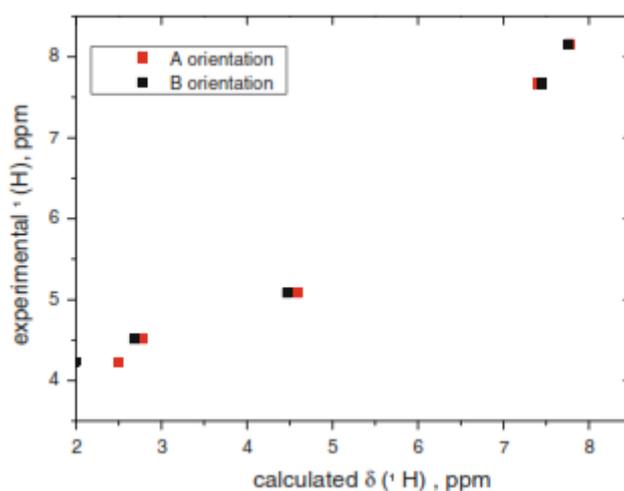
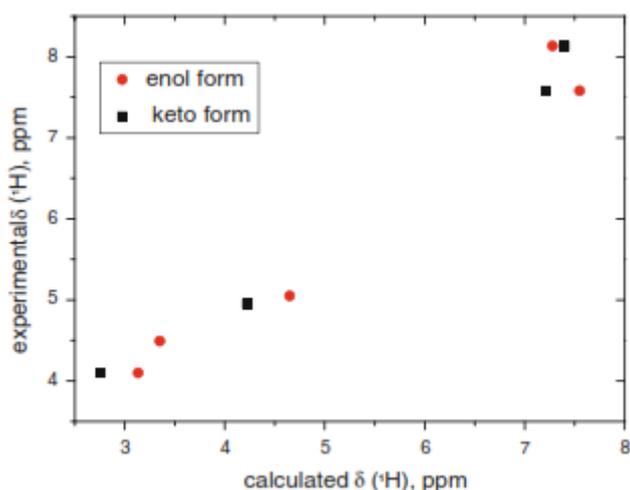
Se basant sur les géométries optimisées avec la méthode ONIOM2, et la méthode Orbitale (GIAO) a implémenté dans gaussian 03 a été employé pour pour le calcul RMN H1 en utilisant la théorie de la fonctionnelle de densité avec le niveau B3LYP/6-31G(d) définie à l'utilisation correspondant blindage de TMS calculée au même niveau théorique comme référence. Les effets de solvant ont été étudiés selon la méthode de PCM pour l'eau en tant que solvant ($\epsilon = 78,39$) [33]. 1 H RMN calculs des tautomères de chloramphénicol isolés et tous les complexes étudiés ont été présentés dans le tableau 2.

Comme on peut le voir d'après le tableau 2, les signaux des protons H 5,8 et H après complexation déplacé vers un champ faible. Alors que les signaux des autres protons ont plus grands changements de déplacements chimiques. 6,7 La comparaison du blindage calculée obtenue pour les structures optimisées avec les déplacements chimiques expérimentaux [3] sont illustrés sur les figures. 6, 7 et 8. Une corrélation linéaire entre les changements théoriques et expérimentales carbone et du proton chimiques est clairement visible.

La complexation PM3 l'énergie est plus négative dans le cas de B orientation pour les deux tautomères. Ceci est confirmé par ONIOM2 et B3LYP/6-31G (d). Les calculs thermodynamiques statistiques indiquent que la formation du complexe d'inclusion est un processus conduit enthalpie. Enfin, une bonne corrélation linéaire entre les changements théoriques et expérimentales proton chimiques a été trouvé.

Table 2 ¹H NMR chemical shifts (ppm) of chloramphenicol tautomers before and after complexation calculated by GIAO method at B3LYP/6-31G(d)

	Enol	Keto	Enol/ β - CD (A)	Enol/ β - CD (B)	Keto/ β - CD (A)	Keto/ β - CD (B)
H ₂	3.134	2.759	2.495	1.99	3.04	3.65
H ₃	3.35	2.37	2.78	2.68	2.96	2.96
H ₄	4.65	4.22	4.59	4.47	3.88	3.99
H ₅ , 8	7.55	7.21	7.41	7.45	7.44	7.45
H ₆ , 7	7.28	7.40	7.78	7.76	7.84	7.84



Le PM3, ONIOM2 et B3LYP/6-31G (d) ont été satisfaisants appliquée pour étudier la complexation de éinol et cétone chloramphénicol avec b-cyclodextrine.

La complexation PM3 l'énergie est plus négative dans le cas de B orientation pour les deux tautomères. Ceci est confirmé par ONIOM2 et B3LYP/6-31G (d). Les calculs thermodynamiques statistiques indiquent que la formation du complexe d'inclusion est un

processus conduit enthalpie. Enfin, une bonne corrélation linéaire entre les changements théoriques et expérimentales proton chimiques a été trouvé.

Le plan de travail, proposé au départ a été respecté minutieusement. La volarisation scientifique de nos travaux liés au projet:

SOUTENANCE DE DOCTORAT

- 1- Soutenance de Doctorat de Mme Malam Nassima, le mois de septembre 2012 à l'université d'Annaba
- 2- Soutenance de Doctorat de Mme Djémil Rayenne, le mois de septembre 2012 à l'université de Guelma.
3. Soutenance de Doctorat de Mme Hiahem sakina Janvier 2013 à l'université de Guelma.
4. Avis favorable du CSD pour la soutenance de Benghodbane en Novembre 2012, malheureusement elle est décédée une semaine après.

5. Hadjar samah, soutenance prévue en Janvier 2014.
6. Bouhdiba aziz, soutenance prévue en Février 2014.
7. Djilani Imène, soutenance prévue en Mars 2014.
8. Lafifi Ismahène, soutenance prévue en mai 2014.
9. Soutenance de Laragte Leila prévue en juin 2014.
10. Soutenance de Laachi Nadia, soutenance prévue en Septembre 2014.

LES PUBLICATIONS :

1. A theoretical study on the inclusion complexation of doxycycline with β -cyclodextrin. *Compte Rendus Chimie*. 15 **(2012)** 371-377.
2. Computational studies of 1:2 complex between retinol propionate and β -Cyclodextrin. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. **(2012)** 73 305-312.
3. Molecular docking study on β -cyclodextrin interaction of meobormuron and [3-(p bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea]. *J Incl Phenom Macrocycl*. 74 **(2012)** 191-200.
4. Computational study on the encapsulation of ethyl paraban into β -cyclodextrin. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. XXX.XXX.XXX 2012 DOI: 10.1007/s10847-012-0209-6.
5. Theoretical study of inclusion complexes of dopamine with β -cyclodextrin based on PM6, ONIOM, and natural bonding orbital analysis. *Can J Chem*. 89 1519-1524 (2011).

6. A theoretical study of inclusion complexation of 3-amino - nitrobenzthiazole with β cyclodextrin. *J Mol Liquids*. 1 8-13 (2011).
7. Molecular modeling investigation of paranitrobenzoic acid interaction in β cyclodextrin. *J Mol Liquids*. 1 1-7 (2011).
8. Theoretical study of the inclusion process of the phenylurea herbicide metobromuron in β cyclodextrin. *J Biological Sci*. 11 (1) 1-9 (2011).
9. Determination of the intramolecular interactions in β cyclodextrin: Histidine complex: molecular mechanics study. *Physical Chemistry*. 2011
10. Semi empirical calculations in the prediction of regioselectivity of cyclopentenone [2 2] photocycloaddition. *Organic Chemistry*. 2011.
11. Electronic structure and H-bond interaction in β cyclodextrin/piroxicam complex. *Journal of computational and theoretical nanosciences*. Accepted for publication.

12. Theoretical Study of the inclusion processes of Ethyl p-hydroxybenzoate with β cyclodextrin: PM3MM and ONIOM2 calculations. Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. Accepted for publication

Publications 2014

1. "Investigation in Pyridoxine/ β -cyclodextrin complex via QTAIM and NBO approaches". Soumise.
2. "The performance of different functionals GGA, meta-GGA and DFT-D to study Noncovalent interactions in inclusion complexes DA: β -cyclodextrin". Soumise
3. "Theoretical investigation of the intramolecular H-bonding tautomerism". Advanced in quantum chemistry. XX.XXX.2014.
4. "*Modélisation du système orthoanisidine : β CD*". Advanced in quantum chemistry". XX.XXX.2014.
5. Structural aspects of inclusion complexes. Advanced in quantum chemistry". XX.XXX.2014.