

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Badji Mokhtar Annaba University
Université Badji Mokhtar – Annaba
Faculté des Sciences



جامعة باجي مختار - غابسة

كلية العلوم

قسم الكيمياء

Département de Chimie

Thèse

Présentée pour obtenir le diplôme de

Doctorat Troisième Cycle

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Pharmaceutique

Par :

KADRI Amira

Thème :

Etude du processus associatif du complexe d'inclusion Lidocaïne/beta-cyclodextrine par les méthodes quanto- chimiques : DFT ; QTAIM

Thèse soutenue le 14/05/2026 devant le jury composé de :

N°	Nom et prénom	Grade	Etablissement	Qualité
01	FERCHICHI Loubna	Prof.	Université Badji Mokhtar - Annaba	Présidente
02	ATTOUI YAHIA Ouassila	Prof.	Université Badji Mokhtar - Annaba	Directrice de thèse
03	BOUKACHABIA Mourad	Prof.	Université Badji Mokhtar - Annaba	Examinateur
04	KHORIEF Nacereddine Abdelmalek	Prof.	ENSET - Skikda	Examinateur
05	BEZZINA Belgacem	MRA	URMM/CRTI - Annaba	Membre invité

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma sincère gratitude envers madame ***Ouassila ATTOUI YAHYA*** directrice de thèse et professeur à l'université Badji Mokhtar d'Annaba, pour son encadrement exceptionnel tout au long de cette thèse. Sa connaissance approfondie a été une source d'inspiration constante, et ses précieuses recommandations m'ont aidé à surmonter les obstacles et à mener ce projet à son terme. Je suis particulièrement très reconnaissante pour sa patience et sa façon bienveillante de me diriger. Son soutien a été déterminant pour ma progression en tant que chercheuse, et je lui suis infiniment reconnaissante pour sa confiance et son encouragement.

Je présente mes sincères remerciements au Professeur ***Djamel-Eddine KHATMI*** de l'université d'Aix Marseille pour l'étude de la dynamique moléculaire.

Mes remerciements s'adressent également au Professeur ***Belgacem BEZZINA***, de l'université 8 Mai 1945 de Guelma, membre du Laboratoire de Chimie Computationnelle et Nanostructures (LCCN), pour son expertise et ses conseils dans le domaine de la chimie computationnelle, qui ont enrichi la qualité de ce travail.

Je tiens aussi à remercier monsieur ***Yusuf ATALAY***, professeur et chef d'ensemble des laboratoires de recherche du département de physique de l'Université de Sakarya, qui m'a reçu pour un stage au où j'ai énormément appris.

Je remercie également ***Merve ŞİMŞEK***, Docteur en physique atomique et moléculaire à l'Université de Sakarya, pour son assistance scientifique et son accompagnement tout au long de mon séjour au sein du département de physique.

Je présente mes sincères remerciements à madame ***Loubna FERCHICHI***, professeur à l'université d'Annaba, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de présider ce jury.

Mes remerciements vont également au monsieur ***Mourad BOUKACHABIA*** professeur à l'université d'Annaba et au monsieur ***Abdelmalek Nacereddine KHORIEF*** professeur à l'ENSET de skikda d'avoir accepté de juger ce travail et d'être les examinateurs scientifiques de cette thèse.

Dédicaces

Ce parcours n'aurait pas été possible sans l'amour, le soutien et l'inspiration de nombreuses personnes, à toutes celles et ceux qui, de près ou de loin, ont cru en moi, m'ont encouragée, guidée ou simplement écoutée, je dédie humblement cette thèse:

Allah: Source infinie de sagesse et d'inspiration, qui guide mes pas et éclaire mon chemin. À Toi, je rends grâce pour la force et la persévérance que Tu m'as accordées.

Ma Mère: Source inépuisable d'amour, de tendresse et de réconfort. Ton soutien inconditionnel a été mon pilier dans les moments d'incertitude, et ta présence silencieuse mais rassurante m'a donné la force d'avancer. Merci, du fond du cœur, pour tout ce que tu es et tout ce que tu m'as offert.

Mon Père: Véritable pilier de ma vie, dont la sagesse, la droiture et l'exemple m'ont profondément façonnée. Tes encouragements constants, ta confiance et ta force tranquille m'ont donné le courage d'affronter les épreuves et d'aller au bout de mes ambitions. Merci pour ta présence, ta guidance précieuse et ton amour discret mais immense.

Mon Frère: Complice de toujours et ami fidèle, dont la présence bienveillante a été un véritable réconfort tout au long de ce chemin. Merci d'avoir toujours été là, avec simplicité et loyauté.

Ma tante « Joujou »: Pour son amour inconditionnel, son accompagnement constant et son soutien indéfectible depuis mon enfance.

Ma Famille: Source de chaleur et de réconfort, dont l'amour inconditionnel m'a toujours entouré. Merci pour votre soutien et vos encouragements constants.

Mes Meilleurs Amies (Belkis, Yousra, Ilhem, Lily): Véritables compagnes de route, dont l'amitié sincère et indéfectible a illuminé chaque étape de ce parcours. Merci pour vos éclats de rire, votre écoute, votre présence et votre soutien précieux qui ont rendu cette aventure plus douce et plus riche.

Mes chers amies (Ouafa, Rayenne, Dounia): Avec qui j'ai partagé les plus beaux moments de mon doctorat. Merci pour votre aide et votre bonne humeur.

Résumé

Dans cette étude, nous visons à élucider les préférences conformationnelles et les modes de liaison de la Lidocaïne (LDC) en nous appuyant sur des calculs de mécanique quantique. Les résultats obtenus avec la méthode PM3, combinée à la fonctionnelle B97D3 (qui inclut une correction de dispersion), indiquent une tendance de la LDC à insérer son groupe diéthylamino dans la cavité de la CD, laissant le reste de la molécule exposée à l'extérieur. Cette orientation aboutit à la formation d'un complexe d'inclusion plus stable avec l'HP- β -CD qu'avec la β -CD native, avec une différence d'énergie d'environ 12 kcal/mol.

Pour confirmer cette tendance à l'insertion partielle, des simulations de dynamique moléculaire (DM) ont été réalisées sur une durée de 500 ns. L'analyse de la trajectoire de ces simulations a révélé que le groupe diéthylamino se trouve à l'intérieur de la cavité de l'HP- β -CD pendant une fraction importante du temps (82% du temps de simulation), tandis que cette proportion est légèrement inférieure (78%) pour le complexe LDC/ β -CD.

De plus, une analyse approfondie de la fonction d'onde, basée sur la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM), l'étude du gradient réduit de la densité (RDG) et l'analyse des empreintes digitales 2D, a permis de caractériser les interactions non-covalentes (NCI) impliquées dans la stabilisation des complexes. Ces analyses ont confirmé la contribution significative des forces de van der Waals et d'interactions de liaisons hydrogène, bien que plus faibles, à la stabilité globale des complexes étudiés. Ces résultats apportent un éclairage nouveau sur les interactions entre la LDC et les CDs, ce qui pourrait guider le développement de formulations pharmaceutiques plus efficaces.

Mots clés: Lidocaïne/ β -cyclodextrine, DFT, liaisons hydrogènes, MD, QTAIM.

Abstract

In this study, we aim to elucidate the conformational preferences and binding modes of LDC using quantum mechanic calculations. The results obtained with the PM3 method, combined with the B97D3 functional (which includes a dispersion correction), indicate a tendency of LDC to insert its diethylamino group into the CD cavity, leaving the rest of the molecule exposed on the outside. This orientation results in the formation of a more stable inclusion complex with HP- β -CD than with native β -CD, with an energy difference of approximately 12 kcal/mol.

To confirm this tendency towards partial insertion, molecular dynamics (MD) simulations were conducted over a duration of 500 ns. The analysis of the trajectory of these simulations revealed that the diethylamino group is located inside the cavity of HP- β -CD for a significant portion of the time (82% of the simulation time), while this proportion is slightly lower (78%) for the LDC/ β -CD complex.

Moreover, an in-depth analysis of the wave function, based on the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM), the study of the reduced density gradient (RDG), and the analysis of 2D fingerprints, allowed for the characterization of the non-covalent interactions (NCI) involved in the stabilization of the complexes. These analyses confirmed the significant contribution of van der Waals forces and hydrogen bond interactions, albeit weaker, to the overall stability of the studied complexes. These results provide new insights into the interactions between LDC and CDs, which could guide the development of more effective pharmaceutical formulations.

Keywords: Lidocaine/ β -cyclodextrin, DFT, hydrogen bonds, MD, QTAIM.

الملخص

في هذه الدراسة، نهدف إلى توضيح التفضيلات التوافقية وأنماط الربط لـ LDC بالاعتماد على حسابات الميكانيكا الكمومية. تشير النتائج التي تم الحصول عليها باستخدام طريقة PM3، المدمجة مع الوظيفة B97D3 (التي تتضمن تصحيح التشتت)، إلى ميل LDC لإدخال مجموعة ثنائي إيثيل أمين في تجويف CD، مما يترك بقية الجزيء مكتشفة في الخارج. تؤدي هذه التوجه إلى تكوين معقد إدماج أكثر استقرارًا مع HP- β -CD مقارنةً مع β -CD الأصلية، بفارق طاقة يبلغ حوالي 12 كيلو كالوري/مول.

لتأكيد هذا الاتجاه نحو الإدخال الجزئي، تم إجراء محاكاة الديناميكا الجزيئية (DM) لمدة 500 نانوثانية. تحليل مسار هذه المحاكاة كشف أن مجموعة ثنائي إيثيل أمينو توجد داخل تجويف HP- β -CD لفترة كبيرة من الوقت (82% من وقت المحاكاة)، بينما هذه النسبة أقل قليلاً (78%) بالنسبة لمركب LDC/ β -CD.

علاوة على ذلك، سمح تحليل شامل لدالة الموجة، استنادًا إلى نظرية الكم للذرات في الجزيئات (QTAIM)، ودراسة تدرج الكثافة المنخفضة (RDG) وتحليل بصمات ثنائية الأبعاد، بتوصيف التأثيرات غير التساهمية (NCI) المشاركة في استقرار هذه المعقدات. أكدت هذه التحليلات المساهمة الكبيرة لقوى VDW وتأثيرات الروابط الهيدروجينية، على الرغم من كونها أضعف، في الاستقرار العام للمعقدات المدروسة. تقدم هذه النتائج رؤية جديدة حول التأثيرات بين الليدوكائين والسايكلودكسترين، مما قد يوجه تطوير تركيبات صيدلانية أكثر فعالية.

الكلمات المفتاحية: ليدوكائين/بيتا-سيكلوديكسترين، DFT، الروابط الهيدروجينية، MD، QTAIM.

Sommaire

Remerciement.....	I
Dédicace	III
Résumé	IV
Abstract.....	V
ملخص.....	VI
Sommaire	VII
Liste des abréviations.....	X
Liste des figures.....	XII
Liste des tableaux.....	XIV
Introduction générale	1
Références bibliographiques	6
Première partie.....	8
Chapitre 1 : Molécules Hôte, invitée et complexes d'inclusion.....	9
Introduction.....	10
1. Les cyclodextrines	10
1.1. Structure des cyclodextrines	10
1.2. Caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines.....	12
1.3. Domaines d'application des cyclodextrines.....	13
2. Les cyclodextrines modifiées.....	14
3. La molécule invitée: 2-(diéthylamino)-N-(2,6-diméthylphényl)acétamide (Lidocaïne LDC).....	15
4. Les complexes d'inclusions	16
4.1. Principe de formation du complexe d'inclusion	17
4.2. Stœchiométrie du complexe d'inclusion.....	17
4.3. Conséquence de la complexation	18
4.4. Facteurs influençant la formation des complexes d'inclusion.....	18
Conclusion	20

Références bibliographiques	21
Chapitre 2 : Chimie Quantique : Concepts et Méthodes	14
Introduction.....	25
1. La chimie supramoléculaire.....	25
1.1. Définition	25
1.2. Historique de la chimie supramoléculaire.....	25
1.3. Les interactions de base dans la chimie supramoléculaire.....	26
2. La modélisation moléculaire.....	27
3. Méthodes de mécanique quantiques.....	28
3.1. L'équation de Schrödinger.....	28
3.2. L'approximation Born-Oppenheimer	29
3.3. L'approximation spin-orbitale	29
4. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	30
4.1. Principales fonctionnelles utilisées en DFT.....	31
4.1.1. L'approximation de la densité locale	31
4.1.2. L'approximation du gradient généralisé GGA	31
4.1.3. Les fonctionnelles hybrides	31
5. Dynamique moléculaire	31
6. Orbitale naturelle de liaison NBO (Natural Bond Orbital).....	32
6.1. Les avantages de la théorie NBO	33
7. Orbitales moléculaires frontières HOMO-LUMO.....	33
8. Analyse de la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM).....	34
8.1. La densité électronique	34
8.2. Les bassins atomiques.....	35
8.3. Points critiques.....	35
8.4. Le Laplacien de la densité.....	36
8.5. Chemins de liaisons (Bond path)	37
9. Analyse des interactions non covalentes (NCI-RDG)	37
Conclusion	38

Références bibliographiques	39
Deuxième partie	44
Chapitre 1 : Méthodologie d'insertion et recherche conformationnelle	45
Introduction.....	46
1. Préparation des molécules du départ.....	46
2. Méthodologie d'insertion: Construction du complexe d'inclusion	47
3. Méthode de calcul de l'énergie	48
4. Résultats et discussion	49
4.1. Recherche conformationnelle basée sur la méthode semi empirique PM3	49
4.2. Étude DFT-D3 des complexes d'inclusion.....	53
Références bibliographiques	58
Chapitre 2 : Modélisation computationnelle des interactions intermoléculaire ..	59
Introduction.....	60
1. Étude théorique des interactions intermoléculaires	60
1.1. L'analyse des orbitales moléculaires frontières FMOs.....	60
1.2. L'analyse QTAIM	62
1.3. Analyse des orbitales de liaison naturelles (NBO)	69
1.4. Analyse du gradient de densité réduite (RDG)	72
1.5. Contribution des interactions mutuelles à l'analyse des empreintes 2D	74
2. Analyse des simulations de dynamique moléculaire	75
2.1. Modélisation dynamique de l'inclusion de la lidocaïne au sein du β -CD	76
2.2. Modélisation dynamique de l'inclusion de la lidocaïne au sein du HP- β -CD	78
2.3. Mécanique moléculaire incluant l'analyse de solvation de Born généralisée et de surface (MM-GBSA)	80
Références bibliographiques	82
Conclusion générale et perspectives	84

Liste des abréviations

AIM : Atoms in Molecules

AO : Atomic Orbital

β -CD : Béta-cyclodextrine

B97D3 : Becke 97 functional with Grimme's D3 dispersion correction

B3LYP : Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr

D3(BJ) : Becke–Johnson damping

BCP : Bond Critical Point

CDs : Cyclodextrines

CGTase : Cyclodextrine glucosyltransférase

DFT : Density Functional Theory

DM : Dynamique moléculaire

FMOs : Frontier Molecular Orbitals

GGA: Generalised Gradient Approximation

HB : Hydrogen Bond

HP- β -CD : Hydroxypropyl béta-cyclodextrine

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital

IR : Infra-Rouge

LDC : Lidocaine

LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital

LDA : Local Density Approximation

MM : Mécanique moléculaire

MQ : Mécanique quantique

MO : Molecular Orbital

MM/GBSA : Molecular Mechanics/Generalized Born Surface Area

NBO: Natural Bond Orbital

NAO : Natural Atomic Orbitals

NHO : Natural Hybride Orbitals

NLMO : Natural Localized Molecular Orbitals

NCI : Non Covalent Interactions

PM3 : Parametric Method 3

PC : Points critiques

PES : Potential Energy Surface

QTAIM : Quantum Theory of Atoms in Molecules

RDG : Reduced Density Gradient

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

UV : Ultra-Violet

Liste des figures

Liste des figures de la première partie

Chapitre I

Figure I.1. Présentation globale de la dégradation enzymatique de l'amidon	10
Figure I.2. Numérotation et conformation des unités glucopyranosiques en configuration α -1,4.....	11
Figure I.3. Présentation schématique des α , β et γ -Cyclodextrines	11
Figure I.4. Structure tridimensionnelle illustrant la forme conique de la cyclodextrine.....	12
Figure I.5. Structure de l'Hydroxypropyl β -cyclodextrine	15
Figure I.6. Structure de la Lidocaïne	16
Figure I.7. Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion.....	17
Figure I.8. Représentation schématique de quelques types de stœchiométries.....	18

Chapitre II

Figure II.1. Exemple de deux bassins séparés par une séparatrice	35
---	----

Liste des figures de la deuxième partie

Chapitre I

Figure I.1. Les structures optimisées de (a) la bêta-cyclodextrine (β -CD), (b) l'hydroxypropyl bêta-cyclodextrine (HP- β -CD), et (c) la Lidocaïne (LDC)	47
Figure I.2. Processus d'inclusion des deux orientations distinctes entre la lidocaïne et β -CD (HP- β -CD).....	48
Figure I.3. Représentation des surfaces d'énergie potentielle en 3D et 2D du LDC/ β -CD selon les deux orientations (A, B) obtenues avec la méthode semi-empirique PM3.....	50
Figure I.4. Représentation des surfaces d'énergie potentielle en 3D et 2D du LDC/HP- β -CD selon les deux orientations (A, B) obtenues avec la méthode semi-empirique PM3.....	51

Figure I.5. Les structures optimisées des complexes les plus stables obtenues à l'aide des calculs B97D3/6-31G (d, p) en phase gazeuse	56
---	----

Chapitre II

Figure II.1. Énergies et isosurfaces électroniques des orbitales moléculaires de frontière de la lidocaïne libre, ainsi que des complexes B1 et A2, obtenus au niveau B97D3/6-31 G (d, p)	61
--	----

Figure II.2. Topographie moléculaire générée du calcul QTAIM pour les complexes (B1) et (A2), selon la théorie B97D3/6-31G (d, p)	66
--	----

Figure II.3. Diagrammes de dispersion 2D et tracés de densité isosurface pour RDG illustrant les interactions intra- et intermoléculaires pour les complexes B1 et A2 (obtenus avec une valeur d'isosurface de 0.5 ua)	73
---	----

Figure II.4. Diagrammes en empreinte 2D des complexes d'inclusion (B1 : LDC/ β -CD) et (A2 : LDC/HP- β CD) présentant les pourcentages de l'effet cumulatif des interactions significatives.....	75
---	----

Figure II.5. (a) Les images de la simulation MD démontrant la disposition spatiale du LDC avec β -CD, (b) Diagramme de la trajectoire de Rg durant la simulation MD des complexes LDC/ β -CD	78
---	----

Figure II.6. (a) Les représentations de la simulation MD, démontrant la disposition spatiale du LDC en association avec le HP- β -CD, (b) Diagramme de la trajectoire du Rg au cours de la simulation MD des complexes LDC/HP- β -CD	79
---	----

Liste des tableaux

Liste des tableaux de la première partie

Chapitre I

Tableau I.1. Propriétés structurales et physico-chimiques des cyclodextrines naturelles (α -CD, β -CD et γ -CD).....	12
--	----

Liste des tableaux de la deuxième partie

Chapitre I

Tableau I.1. Paramètres structuraux (R ; θ), énergies de liaison $\Delta E_{\text{binding}}$, énergies de complexation $\Delta E_{\text{complexation}}$ en kcal/mol pour les complexes (LDC/ β -CD, LDC/HP- β -CD) issus du calcul PM3.....	52
--	----

Tableau I.2. La formation de chaleur HF en (ua), les énergies de liaison $\Delta E_{\text{binding}}$, les énergies de complexation $\Delta E_{\text{complexation}}$ des deux complexes ainsi que les énergies de déformation ($DEF_{\text{invité}}/DEF_{\text{hôte}}$) en kcal/mol ont été calculées au niveau B97D3/6-31G (d, p) en phases gazeuse et phase aqueuse	54
--	----

Chapitre II

Tableau II.1. Énergies des orbitales moléculaires frontières, descripteurs de réactivité chimique et moments dipolaires (μ) calculés au niveau DFT/B97D3 pour les composants libres (Lidocaïne, β -CD, HP- β -CD) et les complexes formés	62
--	----

Tableau II.2. La densité électronique $\rho(r)$, le Laplacien de la densité électronique $\nabla^2\rho(r)$, la densité d'énergie lagrangienne $G(r)$ et la densité d'énergie potentielle $V(r)$ exprimées en unités atomiques (ua), ainsi que la densité d'énergie totale $H(r)$ et l'énergie de liaison hydrogène (E_{HB}) mesurées en kcal/mol, se rapportent aux points critiques de liaison des deux ICs (B1, A2) issus des calculs B97D3.....	68
--	----

Tableau II.3. Interactions donneur-accepteur et leurs énergies de stabilisation de perturbation du second ordre $E^{(2)}$ (kcal/mol) des complexes (Lid/ β -CD, Lid/HP- β -CD) et distances interatomiques (Å) obtenues avec les calculs B97D3/6-31G (d, p)	70
--	----

Tableau II.4. Énergies de liaison ($\Delta G_{\text{binding}}$) des complexes d'inclusion LDC/ β -CD et LDC/HP- β -CD exprimés en kcal/mol obtenues par calcul MM/GBSA.....	81
--	----

Introduction générale

Au cours des dernières décennies, l'analyse des systèmes moléculaires complexes a connu un essor pluridisciplinaire, faisant appel à des méthodes de synthèse organique, de biochimie et de chimie supramoléculaire. La chimie supramoléculaire se démarque de ces disciplines comme un fondement de la science moderne, utilisant des interactions non covalentes: forces électrostatiques, liaisons hydrogènes et interactions de Van der Waals, pour élaborer des structures moléculaires fonctionnelles [1,3].

Les complexes d'inclusion, notamment ceux qui font appel aux cyclodextrines, attirent une attention considérable du fait de leur polyvalence structurale et de leurs applications en catalyse, vectorisation de médicaments ou séparation moléculaire [4,8].

Les techniques classiques comme la mécanique moléculaire (MM) [9,14] et la dynamique moléculaire (MD) [15,16] ont prédominé dans l'analyse de ces systèmes, fournissant des modèles de prédiction fondés sur des champs de force empirique. Toutefois, même si ces méthodes sont efficaces pour illustrer les dynamiques de conformation, elles négligent les effets électroniques délicats qui gouvernent les interactions entre l'hôte et l'invité. Afin de surmonter ces contraintes, les approches quantiques (théorie de la fonctionnelle de la densité DFT ; calculs *ab initio*) se présentent comme des instruments essentiels, aptes à dévoiler les subtilités de la structure électronique et les processus d'association au niveau atomique [17]. Cependant, leur mise en œuvre sur des systèmes de grande taille représente toujours un défi calculatoire, requérant un équilibre entre exactitude théorique et viabilité pratique.

Une étude approfondie de la littérature concernant le processus d'inclusion entre LDC et β -CD ou HP- β -CD montre indéniablement que la compréhension finale des géométries possibles demeure incertaine. Il est donc indispensable de mener des recherches fondamentales pour comprendre en profondeur les interactions entre les molécules hôtes et invitées. Cela permettra d'évaluer la stabilité des complexes et ainsi, d'appréhender l'orientation spécifique de l'invité.

Les recherches récentes concernant l'encapsulation du LDC par les cyclodextrines (β -CD ou HP- β -CD) mettent en évidence une ambiguïté persistante sur les géométries d'inclusion préférées, particulièrement en termes de disposition spatiale de la molécule invitée, sa profondeur d'infiltration dans la cavité hôte et les interactions stabilisatrices au niveau

moléculaire (liaisons hydrogène, effets hydrophobes, interactions de Van der Waals). Cette incertitude, manifestée par des modèles théoriques et expérimentaux qui divergent, restreint la capacité de prédire avec précision la stabilité thermodynamique des complexes, ainsi que leur réaction dans un environnement biologique. Afin de comprendre ces processus, des recherches fondamentales qui incluent des méthodes complémentaires sont indispensables. Ces techniques pourraient aider à décoder les dynamiques conformationnelles, à déterminer les paramètres structuraux (dimension de la cavité, substituants chimiques de la β -CD) et environnementaux (pH, solvant) qui ont un impact sur l'affinité hôte-invité, et à établir une corrélation entre ces informations et les performances pharmaceutiques (libération contrôlée, résistance aux dégradations).

Les approches de modélisation moléculaire, notamment les calculs DFT (Density Functional Theory) et les simulations de dynamique moléculaire (MD), se positionnent aujourd'hui comme des méthodologies clés pour étudier les mécanismes d'inclusion entre molécules hôtes et invitées, car elles permettent non seulement de prédire l'orientation préférentielle et les changements conformationnels des complexes, mais aussi d'évaluer leur stabilité thermodynamique et leurs propriétés dynamiques à l'échelle atomique [18].

Dans cette recherche, nous appliquons ces idées à la Lidocaïne, un anesthésique local couramment employé, en examinant son interaction avec la β -cyclodextrine (β -CD) et son dérivé hydroxypropyle (HP- β -CD). Nous avons deux objectifs : (1) Renforcer les connaissances actuelles concernant les géométries d'inclusion de la Lidocaïne, en incluant des études énergétiques (énergie de liaison, enthalpie libre) et des représentations 3D des sites d'interaction. (2) déterminer les facteurs déterminants (hydrophobicité, liaisons hydrogène, effets stériques) qui contrôlent la formation et la sélectivité des complexes. En outre, pour confirmer le processus d'intégration et identifier les forces motrices principales derrière la création des complexes d'inclusion suggérés, nous avons effectué une analyse théorique approfondie sur l'attrait du β -CD et de son dérivé modifié HP- β -CD en tant que nanoencapsulation pour le principe actif médicamenteux la Lidocaïne.

Cette étude explore théoriquement la formation des complexes d'inclusion de la Lidocaïne (LDC) avec la β -cyclodextrine native et son dérivé modifié (HP- β -CD), en combinant

une recherche conformationnelle systématique et des approches multidisciplinaires. Les calculs de mécanique quantique (méthode PM3/DFT avec le fonctionnel B97D3) éclairent les mécanismes de reconnaissance moléculaire et les énergies de liaison, tandis que la théorie QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules) et l'analyse RDG (Reduced Density Gradient) sont utilisées pour étudier les facteurs qui influencent les interactions intermoléculaires stabilisantes (forces, distances, nature des liaisons) au sein des complexes [19]. Simultanément, des simulations de dynamique moléculaire (MD) en solution aqueuse explicite (via GROMACS, durée 500 ns) retracent le comportement dynamique de la Lidocaïne dans les cavités des cyclodextrines [20,21]. Ces simulations révèlent les changements conformationnels de l'invité, son orientation préférentielle, et la flexibilité des hôtes, validant ainsi les prédictions issues des calculs DFT. L'analyse des trajectoires à différentes échelles temporelles met en lumière les étapes clés de l'encapsulation (insertion, stabilisation, ajustements) et compare la dynamique des complexes LDC/ β -CD et LDC/HP- β -CD.

Le manuscrit se structure en deux parties principales, suivis d'une conclusion générale et perspectives :

- **La première partie** est une revue de la littérature qui constitue une mise au point bibliographique sur le domaine de recherche, elle est composée de deux chapitres.
 - **Chapitre 1 :** Présentation des molécules étudiées (Lidocaïne, β -CD, HP- β -CD), des principes des complexes d'inclusion (mécanismes structuraux, applications pharmaceutiques), et de l'intérêt de leur étude.
 - **Chapitre 2 :** Description des outils théoriques utilisés : modélisation DFT (B97D3), analyses QTAIM/RDG pour les interactions, et protocoles de dynamique moléculaire (GROMACS, 500 ns).
- **La deuxième partie** est consacrée à l'étude théorique et computationnelle des complexes d'inclusion formés, afin de comprendre en détail les mécanismes gouvernant leur stabilité et leur organisation structurale, elle est composée de deux chapitres.

- **Chapitre 1 :** l'étude des modes d'insertion de la molécule invitée dans la cavité de l'hôte à travers une recherche conformationnelle systématique, permettant d'identifier les conformères les plus stables et les orientations préférentielles en vue des analyses computationnelles ultérieures.
- **Chapitre 2 :** Analyse comparative des résultats obtenus (orientation/stabilité des complexes, rôle des substituants HP, corrélation DFT/MD), mettant en lumière les avantages de la dérivée HP- β -CD comme un bon modèle de vectorisation de l'entité médicamenteuse Lidocaïne.

Références Bibliographiques:

- [1]. Aiassa V, Garnero C, Zoppi A, Longhi MR. (2023). Cyclodextrins and Their Derivatives as Drug Stability Modifiers. *Pharmaceuticals*, 16(8), 1074.
- [2]. Komiyama M. (2023). Cyclodextrins as eminent constituents in nanoarchitectonics for drug delivery systems. *Beilstein Journal Of Nanotechnology*, 14, 218-232.
- [3]. Kali G, Haddadzadegan S, Bernkop-Schnürch A. (2023). Cyclodextrins and derivatives in drug delivery : New developments, relevant clinical trials, and advanced products. *Carbohydrate Polymers*, 324, 121500.
- [4]. Sarabia-Vallejo Á, Del Mar Caja M, Olives AI, Martín MA, Menéndez JC. (2023). Cyclodextrin Inclusion Complexes for Improved Drug Bioavailability and Activity : Synthetic and Analytical Aspects. *Pharmaceutics*, 15(9), 2345.
- [5]. Loftsson T, Sigurdsson HH, Jansook P. (2023). Anomalous Properties of Cyclodextrins and Their Complexes in Aqueous Solutions. *Materials*, 16(6), 2223.
- [6]. Kim DH, Lee SE, Pyo YC, Tran P, Park JS. (2020). Solubility enhancement and application of cyclodextrins in local drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 50, 17–27.
- [7]. Zhao Y, Zheng Z, Yu C, Wei H. (2023). Engineered cyclodextrin-based supramolecular hydrogels for biomedical applications. *Journal Of Materials Chemistry B*, 12(1), 39-63.
- [8]. Hu W, Ye B, Yu G, Huang F, Mao Z, Ding Y, Wang W. (2023). Recent Development of Supramolecular Cancer Theranostics Based on Cyclodextrins : A Review. *Molecules*, 28(8), 3441.
- [9]. Tabushi I, Kiyosuke Y, Sugimoto T, Yamamura K. (1978). Approach to the aspects of driving force of inclusion by .alpha.-cyclodextrin. *Journal Of The American Chemical Society*, 100(3), 916-919.
- [10]. Armstrong DW, Ward TJ, Armstrong RD, Beesley TE. (1986). Separation of Drug Stereoisomers by the Formation of β -Cyclodextrin Inclusion Complexes. *Science*, 232(4754), 1132-1135.
- [11]. Thiem HJ, Brandl M, Breslow R. (1988). Molecular modeling calculations on the acylation of .beta.-cyclodextrin by ferrocenylacrylate esters. *Journal Of The American Chemical Society*, 110(26), 8612-8616.
- [12]. De Namor AFD, Traboulssi R, Lewis DFV. (1990). Complexation of cyclodextrins with anion constituents of antigenic determinants in water (axial complexes) and in N,N-dimethylformamide

(equatorial complexes). A thermodynamic study. *Journal Of The Chemical Society Chemical Communications*, 10, 751.

[13]. Ohashi M, Kasatani K, Shinohara H, Sato H. (1990). Molecular mechanics studies on inclusion compounds of cyanine dye monomers and dimers in cyclodextrin cavities. *Journal Of The American Chemical Society*, 112(15), 5824-5830.

[14]. Al-Sou'od KA, Zughul MB, Badwan AA. (2006). Experimental and Molecular Mechanical Studies of Complexation of Some 2H- and 3H- Indole Derivatives with Aqueous β -Cyclodextrin. *Journal Of Solution Chemistry*, 35(10), 1377-1388.

[15]. Prabhakaran M, Harvey SC. (1987). Asymmetric oscillations in cyclodextrin—a molecular dynamics study. *Biopolymers*, 26(7), 1087-1096.

[16]. Koehler J, Saenger W, Van Gunsteren W. (1988). Conformational differences between α -cyclodextrin in aqueous solution and in crystalline form. *Journal Of Molecular Biology*, 203(1), 241-250.

[17]. Grimme S. (2021). Exploration of Chemical Compound, Conformer, and Reaction Space with Meta-Dynamics Simulations Based on Tight-Binding Quantum Chemical Calculations. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 17(9), 5097–5113

[18]. Danel T, Łęski J, Podlowska S, Podolak IT. (2022). Docking-based generative approaches in the search for new drug candidates. *Drug Discovery Today*, 28(2), 103439.

[19]. Johnson ER, Keinan S, Mori-Sánchez P, Contreras-García J, Cohen AJ, Yang W. (2010). Revealing noncovalent interactions. *Journal Of The American Chemical Society*, 132(18), 6498-6506.

[20]. Abraham MJ, Murtola T, Schulz R, Páll S, Smith JC, Hess B, Lindahl E. (2015). GROMACS : High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*, 1-2, 19-25.

[21]. Gelpi J, Hospital A, Goñi R, Orozco M. (2015). Molecular dynamics simulations : advances and applications. *Advances And Applications In Bioinformatics And Chemistry*, 8, 37.

Première partie

Chapitre 1 :

Molécules Hôte, invitée et complexes d'inclusion

Introduction

Malgré l'existence d'une grande diversité de molécules présentant des caractéristiques de « pièges moléculaires », comme les molécules minérales (zéolithes, kaolinites,...) et organiques (éthers-couronnes, cryptophanes,...), les cyclodextrines semblent être essentielles pour diverses raisons.

Les propriétés d'inclusion et de biocompatibilité des CDs, les applications scientifiques et industrielles ont connu une augmentation significative.

On a exploité les propriétés d'auto-association des cyclodextrines afin de faciliter la solubilisation, la stabilité et l'augmentation de la biodisponibilité de différentes molécules à usage thérapeutique [1].

1. Les cyclodextrines

1.1. Structure des cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des substances naturelles appartenant à la famille des oligosaccharides cycliques, fabriqués par la bactérie *Bacillus macerans* grâce à une enzyme connue sous le nom de cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase) [2] (fig. 1). La bactérie *Bacillus macerans* produit cette enzyme, qui a été découverte pour la première fois en 1891 par VILLIERS [3].

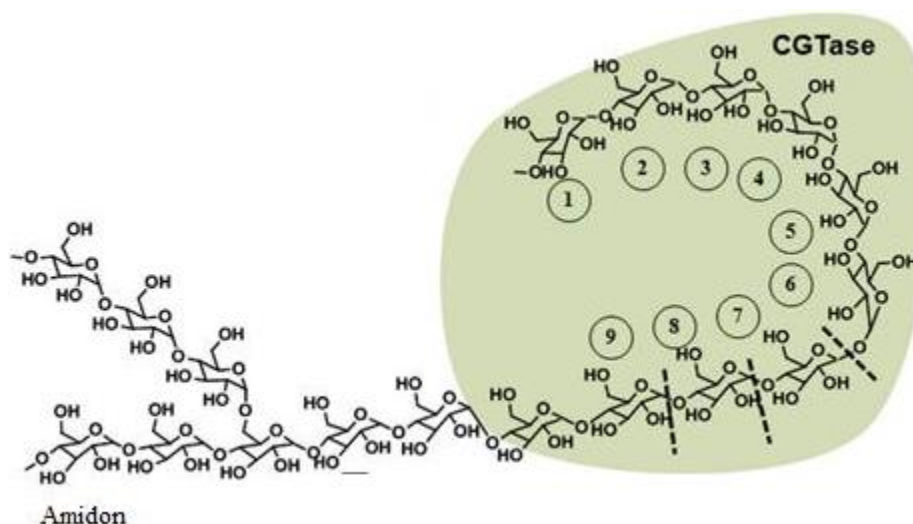


Figure 1: Présentation globale de la dégradation enzymatique de l'amidon.

La composition torique des cyclodextrines est composée de sous-unités α -D-glucopyranose en forme de chaise, reliées les uns aux autres par des liaisons osidiques α -(1-4) [4] (fig. 2).

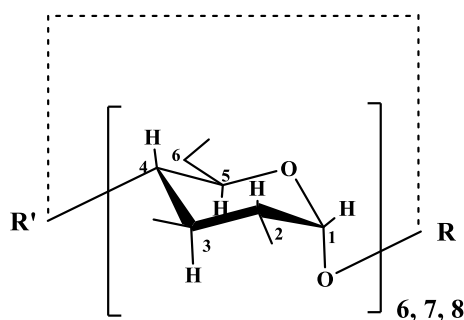


Figure 2: Numérotation et conformation des unités glucopyranosiques en configuration α -1,4.

Les α -cyclodextrines (hexamères), β -cyclodextrines (héptamères) et γ -cyclodextrines (octamères) sont les formes les plus courantes, avec respectivement 6, 7 ou 8 unités de D-glucopyranose (fig. 3).

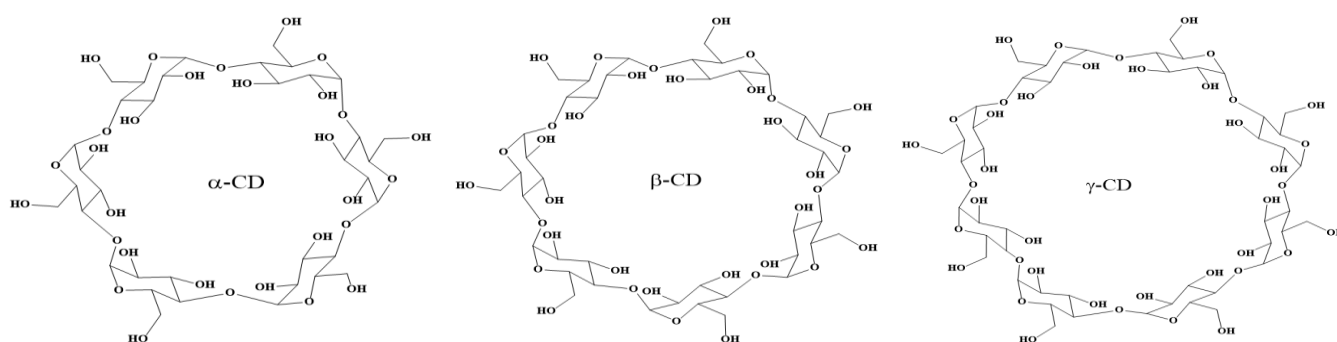


Figure 3: Présentation schématisique des α , β et γ -Cyclodextrines.

Les cyclodextrines possèdent une structure en forme de tronc de cône [5], avec une cavité centrale. Cette structure est constituée à l'extérieur de groupes hydroxyles primaires (OH-6) présents sur la face primaire (côté le plus étroit), tandis que la face secondaire (côté le plus large) est recouverte de deux groupes hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3). Par conséquent, la surface extérieure est très hydrophile (surface en contact avec le solvant) en raison de la présence de ces groupements hydroxyles. La cavité contient des hydrogènes H3 et H5 qui sont entraînés à l'intérieur, ce qui crée un environnement hydrophobe (fig. 4). La molécule de destination ne peut entrer en contact qu'avec ces hydrogènes.

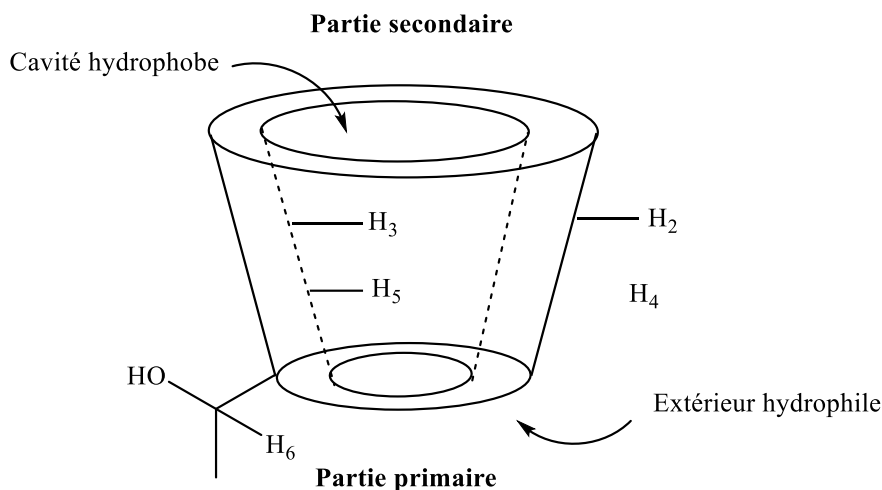


Figure 4: Structure tridimensionnelle illustrant la forme conique de la cyclodextrine.

Par ailleurs, les électrons non liants des oxygènes glycosidiques sont dirigés vers l'intérieur de la cavité, ce qui crée une densité électronique élevée et donne à la cavité un caractère de base de Lewis.

Les liaisons hydrogènes intramoléculaires entre deux hydroxyles proches de deux unités α -D-glycopyranose adjacentes stabilisent la structure de la CD.

Ainsi, les CDs sont amphiphiles, ce qui facilite la solubilisation des cyclodextrines dans l'eau, tout en étant hydrophobes à l'intérieur, ce qui leur permet d'intégrer des molécules peu hydrosolubles [6].

1.2. Caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines

Tableau 1. Propriétés structurales et physico-chimiques des cyclodextrines naturelles (α -CD, β -CD et γ -CD) [2].

CD	Nombre d'unités glucoses	Formule brute	Masse molaire (g/mol)	Solubilité dans l'eau à 25°C (g/l)	Dimensions (nm)			Volume de la cavité (Å ³)	Constante de stabilité $K_{1:1}^a$ (M ⁻¹)
					Hauteur (Å)	Diamètre extérieur (Å)	Diamètre intérieur (Å)		
α -CD	6	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	972	145	7.9 ± 0.1	13.7	5.7	174	130 ± 8
β -CD	7	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	1135	18.5	7.9 ± 0.1	15.3	7.8	262	490 ± 8
γ -CD	8	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀	1297	232	7.9 ± 0.1	16.9	9.5	472	350 ± 8

a : constante de stabilité moyenne des complexes invitée/CD 1:1 en solution aqueuse à 25°C.

La solubilité de la β -CD est inférieure à celle de l' α et de la γ -CD. Cette faible solubilité est causée par les liaisons hydrogènes établies entre les groupes hydroxyles des entités glucoses adjacentes, ce qui signifie que ces groupes interagissent moins avec l'eau [2].

Pour l' α -CD, les liaisons hydrogènes forment une ceinture partielle, car l'une des unités est dans une position distordue, ce qui signifie qu'il n'y a que 4 liaisons hydrogènes formées au lieu de 6.

La γ -CD n'est pas coplanaire et présente une solubilité dans l'eau supérieure à celle de l' α -CD et de la β -CD. Elle possède une structure plus flexible et se distingue par un faible degré d'interaction entre ses groupes hydroxyles [7].

La propriété la plus intéressante des cyclodextrines réside dans leur caractère amphiphile associé à leur structure tridimensionnelle, qui leur permet de former des complexes supramoléculaires en solution aqueuse avec une molécule ou plusieurs molécules appelées invitées [8].

La β -CD est la cyclodextrine la plus couramment employée pour la formation de complexes d'inclusion en raison de sa facilité d'obtention en forme pure, ce qui la rend moins coûteuse par rapport aux autres cyclodextrines. De plus, il est important de souligner que la taille de sa cavité est idéale pour la formation de complexes. L'inclusion des principes actifs dans la cavité de l' α -cyclodextrine est très limitée en raison de sa petite taille. En revanche, la cavité du γ -cyclodextrine est trop grande, ce qui entraîne des interactions plus faibles [9].

1.3. Domaines d'application des cyclodextrines

Grâce à leur capacité de complexation et leurs caractéristiques polyvalentes, les cyclodextrines sont utilisées dans différents domaines tels que la chimie, la pharmacie, l'agroalimentaire, la médecine ou le phytosanitaire... [10].

- ◆ La toxicité nulle [11] des cyclodextrines leur permettent une utilisation très large dans divers domaines.
- ◆ En pharmacologie, la création d'un complexe d'inclusion contenant un principe actif spécifique permet de mieux gérer la propagation de ces substances [12].

- ◆ Elles sont également employées dans le secteur agroalimentaire en tant qu'exhausteur de goût [13], ce qui permet une durée gustative plus longue de certains aliments (par exemple, les chewing-gums).
- ◆ En chimie analytique, les cyclodextrines ont démontré leur utilité dans le domaine du cosmétique ou du textile, ainsi que dans la catalyse [14].

2. Les cyclodextrines modifiées

Comme mentionné précédemment, chaque unité de glucose qui forme le cycle des cyclodextrines (CDs) possède trois fonctions hydroxyles. Cette caractéristique permet de modifier les CDs en substituant l'atome d'hydrogène ou le groupe hydroxyle complet par différents groupes, tels que les groupes alkyles, hydroxyalkyles, sulfobutyles, glucosyles, acetyles, et bien d'autres encore [15].

Les cyclodextrines modifiées couramment employées dans le domaine pharmaceutique sont les hydroxypropyl-cyclodextrines (HP-), les sulfobutylether-cyclodextrines (SBE-) et les méthyl-cyclodextrines [16]. On obtient ces molécules en remplaçant certains hydroxyles par des groupements hydroxypropyl (-C₃ H₇ O), sulfobutylether (-C₄ H₈-OSO₃ Na) et méthyl (-CH₃).

Les transformations réalisées sur les cyclodextrines visent différents buts, parmi lesquels on peut mentionner [17]:

En premier lieu, en améliorant la solubilité, notamment pour la β -cyclodextrine, afin de la rendre plus soluble dans certains solvants, cela permet d'explorer des utilisations plus diversifiées et pratiques (élargissant ainsi leurs possibilités d'utilisation).

L'un des buts majeurs est d'améliorer la capacité de complexation des cyclodextrines. Ces modifications ont pour but de renforcer leur capacité à former des complexes avec des molécules invitées, ce qui permet d'améliorer l'efficacité de la cyclodextrine en tant qu'agent d'inclusion, avec des applications potentielles dans différents secteurs.

De plus, l'attachement sélectif d'un groupe particulier à la cyclodextrine présente une perspective prometteuse, en particulier dans le domaine de la modélisation enzymatique. Grâce à cette méthode, il est possible de générer des structures moléculaires spécifiques, ce qui permet d'approfondir les études sur les interactions enzymatiques et de faciliter la

compréhension des interactions moléculaires.

Enfin, l'objectif de la synthèse de polymères de cyclodextrines est de développer des structures moléculaires plus complexes, offrant ainsi des propriétés uniques et étendant encore plus les domaines d'application des cyclodextrines. De cette manière, ces différentes modifications chimiques permettent d'explorer une variété d'applications novatrices des cyclodextrines.

L'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD), un dérivé hydroxyalkylé (fig. 5), est une alternative aux cyclodextrines naturelles, avec des caractéristiques de solubilité améliorées dans l'eau. En outre, des recherches toxicologiques montrent que l'HP- β -CD est bien tolérée chez les animaux et les humains, que ce soit par voie orale ou intraveineuse [18].

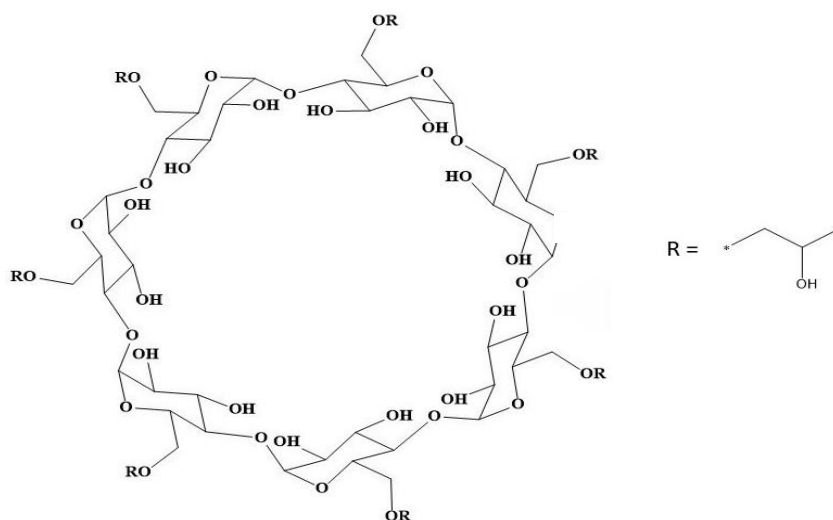


Figure 5: Structure de l'Hydroxypropyl β -cyclodextrine

3. La molécule invitée: 2-(diéthylamino)-N-(2,6-diméthylphényl)acétamide (Lidocaïne LDC)

La lidocaïne (LDC) commercialisé sous les noms de Xylocaïne, Versatis 5 %, Xylonor, est un anesthésique local et un anti-arythmique de la classe des amino-amides [19], de formule brute $C_{14}H_{22}N_2O$ (fig. 6).

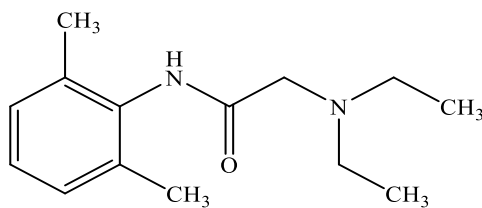


Figure 6 : Structure de la Lidocaïne.

La lidocaïne est le composé anesthésique local le plus populaire, largement utilisé dans de nombreuses applications cliniques [20]. Ce médicament est considéré comme le chef de file des anesthésiques locaux, a une action rapide avec une durée d'action intermédiaire en raison de sa liaison protéique relativement faible. L'action de la lidocaïne consiste à se fixer sur des récepteurs particuliers, localisés dans la membrane excitable de la cellule nerveuse (la neurone périphérique), et à bloquer les canaux sodiques, ce qui empêche la transmission de l'influx nerveux et donc de la douleur (anesthésie) [21].

Les effets de la LCD peuvent être améliorés par l'utilisation de systèmes d'administration de médicaments permettant une libération prolongée, ce qui entraîne une durée d'action plus longue et réduit son absorption.

4. Les complexes d'inclusions

En solution aqueuse, il est possible que les cyclodextrines forment des complexes d'inclusions avec des molécules dont la taille et l'hydrophobicité sont semblables à celles de leur cavité [22], ce qui a donné naissance au concept de « complexe d'inclusion » en 1950 [23].

Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules, dont l'une est l'hôte (le récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat) (fig. 7). Cette inclusion est établie sans la formation de liaison covalente, ce qui facilite la dissociation facile et douce du complexe formé, la molécule « invitée » étant alors encapsulée entièrement ou partiellement dans le récepteur.

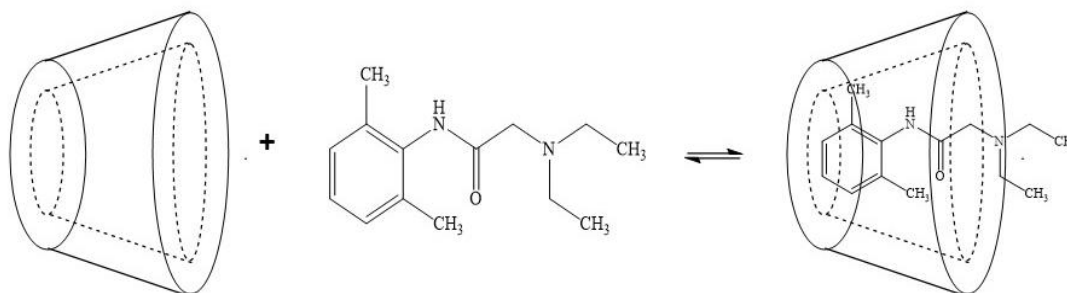


Figure 7: Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion.

4.1. Principe de formation du complexe d'inclusion

Les CD ont la capacité de se comporter comme des molécules "cages" qui peuvent intégrer des molécules dans leur cavité interne de manière réversible, créant ainsi des complexes d'inclusion.

Les cyclodextrines ont une cavité apolaire qui renferme des molécules d'eau qui sont énergétiquement défavorables (interactions polaire/apolaire). Un complexe d'inclusion peut donc être facilement créé en remplaçant les molécules d'eau par des molécules invitées [24], qui sont moins polaires que l'eau.

4.2. Stœchiométrie du complexe d'inclusion

Plusieurs types de complexes peuvent être formés entre la cyclodextrine et la molécule invitée [25], et avec différentes configurations structurales. Fréquemment, les complexes d'inclusion présentent une stœchiométrie hôte/invitée de 1:1, cependant, en fonction de la taille du substrat, il est parfois nécessaire d'utiliser deux cyclodextrines pour l'encapsuler entièrement (fig. 8).

Toutefois, il existe des complexes d'inclusion (1-6) (hôte/invitée) [26] et des complexes d'association (7) [27], où l'invité interagit avec l'hôte en dehors de la cavité.

La Figure 8 résume les nombreux exemples de complexes CD-invité, avec divers arrangements structuraux.

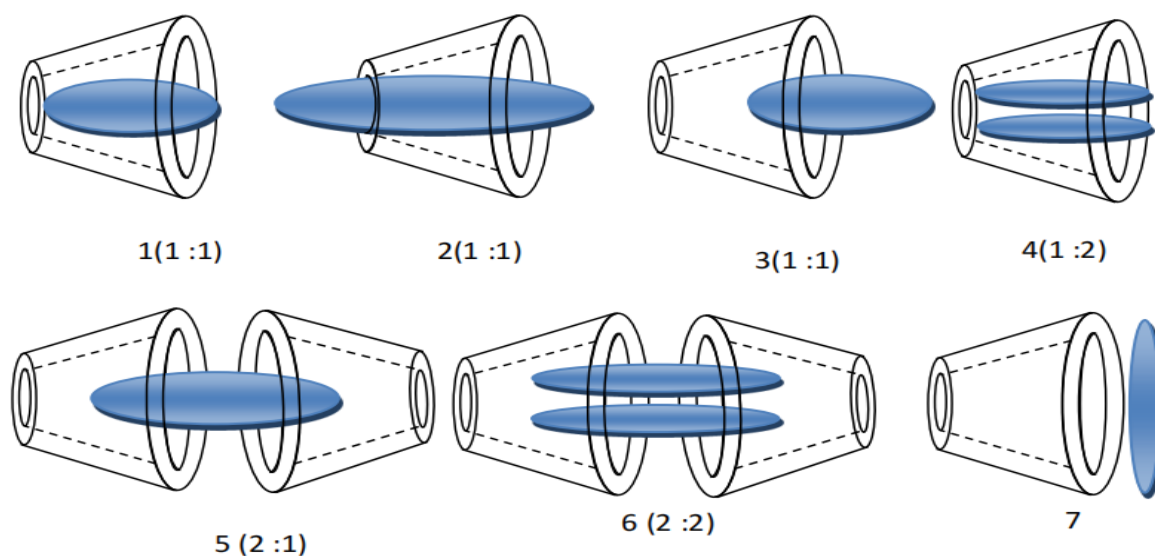


Figure 8 : Représentation schématique de quelques types de stœchiométries.

4.3. Conséquence de la complexation

Les molécules invitées sont encapsulées par les cyclodextrines, ce qui donne aux complexes formés des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la CD et de la molécule invitée prises individuellement, c'est-à-dire des propriétés physico-chimiques différentes: [28,29]

- Modification des propriétés biologiques.
- Augmentation de la solubilité des substances insolubles dans l'eau.
- Diminution de la diffusion et de la volatilité des substances volatiles.
- Modification de la réactivité chimique de la molécule invitée (devient plus stable).
- Modification des propriétés spectrales, et chirales.
- Protection de la molécule invitée contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse ou la sublimation.

4.4. Facteurs influençant la formation des complexes d'inclusion

Différents éléments ont un impact sur la création des complexes d'inclusion. Parmi ces éléments, on peut identifier les éléments liés à la nature de la molécule invitée, ceux liés aux caractéristiques des cyclodextrines et, enfin, les paramètres liés au contexte chimique et au traitement.

◆ Taille et forme

La taille des molécules par rapport à la cavité de la cyclodextrine constitue un paramètre essentiel de la complexation [30]. La taille et la géométrie de la cavité ainsi que celles du substrat déterminent généralement la stœchiométrie du complexe formé. Une bonne complémentarité entre la taille de la molécule invitée et celle de la cavité favorise la stabilité du complexe grâce à l'augmentation des contacts avec la cavité de la cyclodextrine et des interactions de van der Waals [31].

Les complexes décrits sont la plupart du temps équimoléculaires, c'est-à-dire qu'ils sont une molécule de CD avec une molécule active. Mais il y a des cas où le rapport est différent, tels que 1:2, 1:3, 2:1 ou 3:2. La dimension de la molécule invitée est influencée par sa taille par rapport à la cavité CD. Les molécules insolubles plus petites ont une capacité accrue à former des complexes que les molécules plus grandes, ce qui entraîne des interactions différentes de l'inclusion.

Les caractéristiques du produit obtenu sont influencées par des facteurs tels que la surface moléculaire et l'orientation de la molécule invitée dans la cavité CD, ce qui influence la complexité. Au fur et à mesure que le substrat est polaire, sa tendance à se diriger vers la cavité de la CD diminue [32].

◆ Hydrophobicité et hydrosolubilité

Les liaisons glycosidiques présentes dans les cavités CD sont polarisées comme l'éthanol [33], ce qui leur permet d'accueillir des molécules hydrophobes qui ont une affinité plus forte pour la cavité CD que pour la phase aqueuse [34]. La stabilité du complexe formé est assurée par cet environnement apolaire.

◆ État d'ionisation

La variation du pH influence la présence d'acides faibles ou de bases faibles dans différentes formes ioniques présentes dans la solution, qui présentent des caractéristiques physiques différentes (solubilité, hydrophobicité) [35]. Ainsi, l'affinité du CD envers chaque forme ne peut pas être déterminée de manière autonome, car la complexation avec les molécules ionisantes doit prendre en considération le pH [36,37].

Conclusion

La constitution de complexes d'inclusion peut dépendre des caractéristiques physico-chimiques de l'invitée et de l'affinité relative des différents CDs concernés. Les effets de l'encapsulation peuvent également varier en fonction des caractéristiques physico-chimiques et des activités biologiques des molécules bioactives. Ainsi, nous constaterons que l'encapsulation en CDs favorise une solubilisation accrue des molécules bioactives dans l'eau. La capacité de complexation et les caractéristiques polyvalentes des cyclodextrines permettent à celles-ci de continuer à être utilisées dans divers domaines de l'administration du médicament et de l'industrie pharmaceutique.

S'il continue de trouver de nouvelles applications pour les CDs dans le domaine médicament, l'emploi de ces polymères dans l'industrie pharmaceutique peut aider à résoudre de nombreux problèmes liés à la formulation galénique (solubilité, dissolution, stabilité...).

Références Bibliographiques:

- [1]. Bekers O, Uijtendaal EV, Beijnen JH, Bult A, Underberg, WJM. (1991). Cyclodextrins in the Pharmaceutical Field. *Drug Development And Industrial Pharmacy*, 17(11), 1503-1549.
- [2]. Szejtli J. (1998). Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. *Chemical Reviews*, 98(5), 1743-1754.
- [3]. Villiers ACR. (1891). *Acad. Sci*, 112, 536.
- [4]. Saenger W. (1980). Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry. *Angewandte Chemie*, 19(5), 344-362.
- [5]. Szejtli J. (1988). Cyclodextrin Technology. Dans *Topics in inclusion science*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- [6]. Szejtli J. (1986). Cyclodextrins in Biotechnology, *Die Stärke*, 38(11), 388-390.
- [7]. Lipkowitz KB. (1998b). Applications of Computational Chemistry to the Study of Cyclodextrins. *Chemical Reviews*, 98(5), 1829-1874.
- [8]. Sandrine W. (2002). Thèse de doctorat intitulée : « Complexes cyclodextrines / ester de vitamine A : stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée », Université Paris XI, Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry, p. 28 - 29.
- [9]. Del Valle E. (2004). Cyclodextrins and their uses : a review. *Process Biochemistry*, 39(9), 1033-1046.
- [10]. COUVERT D. (1997). La technologie appliquée au textile : avantages et inconvénients. *Rencontres Science-industrie Institut Textile de France/ Usine nouvelle*.
- [11]. FAO Nutrition Meetings, Series No 46, A WHO/Food ADD/70.36
- [12]. Hirayama F, Uekama K. (1999). Cyclodextrin-based controlled drug release system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1), 125-141.
- [13]. Szejtli J. (1988b). Cyclodextrins in Foods, Cosmetics and Toiletry. Dans *Topics in inclusion science* (p. 307-334).
- [14]. Singh M, Sharma R, Banerjee U. (2002). Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnology Advances*, 20(5-6), 341-359.
- [15]. Zidane S. (2019). Thèse de doctorat intitulée : « Encapsulation de substances actives assistée par les β -Cyclodextrines », Université FERHAT ABBAS - SETIF 1, Faculté de technologie, p. 18.

- [16]. Mosher G, Thompson DO. (2000). « Complexation and Cyclodextrins », Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 19, Swarbrick, J. and Boylan, J.C.E. (Eds.), Marcel Dekker, New York, 49 - 88.
- [17]. Tian S, Forgo P, D'Souza VT. (1996). Selective modification at the 3-position of β -cyclodextrin. Tetrahedron Letters, 37(46), 8309-8312.
- [18]. Hu L, Zhang H, Song W, Gu D, Hu Q. (2012). Investigation of inclusion complex of cilnidipine with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. Carbohydrate Polymers, 90(4), 1719-1724.
- [19]. lidocaine on : Wikipédia, l'encyclopédie libre [en ligne]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Lidoca%C3%AFne>.
- [20]. Busbee B. (2010). A novel lidocaine hydrochloride ophthalmic gel for topical ocular anesthesia. Local And Regional Anesthesia, 57.
- [21]. Journal des Femmes Santé. « Lidocaïne : indications, effets secondaires, danger, action, médicaments, anesthésie, spray, patch, crème ».
- [22]. Serge D. (1995). Chimie moléculaire et supramoléculaire des sucres. EDP Sciences Editions, 185.
- [23]. Cramer F. (1954). Eishlussverbindungen. Springer, Berlin.
- [24]. Chacko KK, Saenger W. (1981). Topography of cyclodextrin inclusion complexes. 15. Crystal and molecular structure of the cyclohexaamylose-7.57 water complex, form III. Four- and six-membered circular hydrogen bonds. Journal Of The American Chemical Society, 103(7), 1708-1715.
- [25]. Wenz G. (1994). Cyclodextrins as Building Blocks for Supramolecular Structures and Functional Units. Angewandte Chemie, 33(8), 803-822.
- [26]. Kondo H, Nakatani H, Hiromi K. (1976). Interaction of Cyclodextrins with Fluorescent Probes and Its Application to Kinetic Studies of Amylase. Journal Of Biochemistry, 79(2), 393-405.
- [27]. Jerry LA, Leonard JB, Colin LR, Ida BNS. (1998). C60 and C70 Compounds in the Pincerlike Jaws of Calix[6]arene. Angewandte Chemie International Edition, 37(7), 981-983.
- [28]. Brewster ME, Loftsson T. (2007). Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. Advanced Drug Delivery Reviews, 59(7), 645-666.
- [29]. Shimpi S, Chauhan B. Shimi P. (2005) Cyclodextrins: Application in Different Routes of Drug Administration. Acta Pharmaceutica, 55, 139-156.

- [30]. Wang X, Brusseau ML. (1993). Solubilization of some low-polarity organic compounds by hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Environmental Science & Technology*, 27(13), 2821-2825.
- [31]. Cao J, Zhao C, Huang L, Ding Y, Wang L, Han S. (2000). Solubilization of substituted indole compounds by β -cyclodextrin in water. *Chemosphere*, 40(12), 1411-1416.
- [32]. Loftsson T, Magnúsdóttir A, Másson M, Sigurjónsdóttir JF. (2002). Self-Association and Cyclodextrin Solubilization of Drugs. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 91(11), 2307-2316.
- [33]. Demian BA. (2000). Correlation of the solubility of several aromatics and terpenes in aqueous hydroxypropyl- β -cyclodextrin with steric and hydrophobicity parameters. *Carbohydrate Research*, 328(4), 635-639.
- [34]. Tanada S, Nakamura T, Kawasaki N, Torii Y, Kitayama S. (1999). Removal of Aromatic Hydrocarbon Compounds by Hydroxypropyl-cyclodextrin. *Journal Of Colloid And Interface Science*, 217(2), 417-419.
- [35]. Valsaraji KT. (1995). *Eléments of Environmental engineering, thermodynamics and kinetics*, Florida : CRC Lewis publishers, 97 - 100 .
- [36]. Liu L, Song K, Li X, Guo Q. (2001). Charge-transfer Interaction : A Driving Force for Cyclodextrin Inclusion Complexation. *Journal Of Inclusion Phenomena And Molecular Recognition In Chemistry*, 40(1/2), 35-39.
- [37]. Liu L, Guo Q. (2002b). The Driving Forces in the Inclusion Complexation of Cyclodextrins. *Journal Of Inclusion Phenomena And Molecular Recognition In Chemistry*, 42(1/2), 1-14.

Chapitre 2 :

Chimie Quantique: Concepts et Méthodes

Introduction

La modélisation et la simulation numérique sont désormais des outils incontournables dans divers domaines scientifiques et techniques, notamment en chimie. La modélisation moléculaire se définit comme l'utilisation de méthodes théoriques et computationnelles pour étudier et résoudre des problématiques liées à la structure et à la réactivité des molécules [1].

Actuellement, les recherches théoriques se tournent vers une conception rationnelle. « Conception rationnelle » signifie que la connaissance des relations entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire des molécules existantes donne aux chercheurs la possibilité de créer de nouvelles molécules en prévoyant avec précision [2].

1. La chimie supramoléculaire

1.1. Définition

La chimie supramoléculaire est une branche scientifique multidisciplinaire qui étudie les propriétés chimiques, physiques et biologiques de structure plus complexes que les molécules elles-mêmes. Elle a pour but principal de saisir et de réguler les interactions entre les molécules non-covalentes [3]. Dans la science moderne, la chimie supramoléculaire est reconnue comme l'une des disciplines les plus essentielles et prometteuses. Elle utilise principalement des interactions comme les forces électrostatiques, les liaisons hydrogènes et les interactions de van der Waals pour créer et stabiliser des structures supramoléculaires [4]. Le domaine de la chimie supramoléculaire se focalise sur la conception d'architectures supramoléculaires en assemblant de manière planifiée des composants moléculaires, en s'appuyant sur les propriétés physico-chimiques des forces intermoléculaires non covalentes entre diverses entités.

Une définition précise de cette discipline a été fournie par Jean-Marie Lehn [5], l'un des pionniers de ce domaine : la chimie supramoléculaire désigne « la chimie des assemblages moléculaires et des liaisons entre molécules » ou « la chimie au-delà de la molécule unitaire ».

1.2. Historique de la chimie supramoléculaire

La chimie supramoléculaire est apparue à la fin du XIXe siècle avec le modèle clé-serrure développé par H.E. Fischer pour expliquer les interactions entre enzyme et molécule. Ce

modèle met en évidence la reconnaissance moléculaire et introduit les concepts d'affinité et de sélectivité [6].

En 1978, le professeur Jean-Marie Lehn, l'un des pionniers de ce champ d'étude, a proposé une définition précise de la chimie supramoléculaire dans son ouvrage « La chimie supramoléculaire : concepts et perspectives ». Il la décrit comme la science des structures et des interactions entre les molécules.

En 1987, Charles J. Pedersen [7], Donald J. Cram [8] et Jean-Marie Lehn [9] ont été co-lauréats du prix Nobel de chimie pour la chimie supramoléculaire, un domaine qui a pris une dimension internationale. Ce champ n'a cessé de se développer depuis ces travaux pionniers, avec des études toujours aussi actives pour la création de nouveaux bâtiments supramoléculaires.

1.3. Les interactions de base dans la chimie supramoléculaire

La chimie supramoléculaire vise principalement à étudier les liaisons intermoléculaires non covalentes. La stabilité des structures supramoléculaires composés de diverses entités est basée sur des interactions non covalentes comme les liaisons de coordination entre le métal et le ligand, les liaisons hydrogène, les interactions π - π , les interactions hydrophobes et les forces de van der Waals. Ces échanges entre molécules sont à l'origine de processus extrêmement précis et jouent un rôle essentiel dans différents domaines. Dans cette section, nous allons présenter les diverses interactions non-covalentes couramment observées en chimie supramoléculaire :

➤ **Les forces de van der Waals:** Les forces de van der Waals sont des forces électriques d'intensité faible qui se produisent à de courtes distances entre des atomes et/ou des molécules neutres [10], avec une énergie de l'ordre de 0.05 KJ/mol. Trois catégories d'interactions peuvent être identifiées : les forces de dispersion de London, les interactions de Debye et les effets de Keesom [11].

- ◆ **Les forces de dispersion de London:** Ce type d'interactions survient lorsque le nuage électronique se déforme brusquement et génère un dipôle temporaire en raison du déplacement aléatoire des électrons. Par la suite, ce dipôle génère un

dipôle dans une molécule proche, ce qui entraîne une interaction stabilisante entre les deux molécules polarisées.

- ◆ **Les interactions de Debye:** Elles sont très similaires aux forces de dispersion de London, mais l'induction est due à un dipôle permanent plutôt qu'à un dipôle instantané.
- ◆ **Les effets de Keesom:** Ce type d'interaction se produit lorsque deux dipôles permanents de molécules polaires interagissent par le biais de forces électrostatiques.
- **La liaison hydrogène:** Les interactions électrostatiques de type dipôle permanent/dipôle induit sont en réalité des liaisons hydrogène [12]. Elle est le produit d'une interaction électrostatique entre un atome électronégatif, doté d'une paire non liante donnée de façon réversible, et un atome d'hydrogène attaché à un hétéroatome, avec une énergie pouvant monter jusqu'à 40 kJ/mol.
- **L'effet hydrophobe:** Le phénomène hydrophobe est causé par l'accroissement du nombre de molécules d'eau près du soluté non polaire, ce qui conduit fréquemment à une grande diminution de l'entropie lors de l'hydratation.

L'un des principaux éléments de la chimie supramoléculaire est l'emploi de complexes hôte ou invité. Les cyclodextrines sont parmi les molécules creuses de type « cage » les plus fréquemment utilisées, et nous les examinerons plus en détail dans notre travail.

2. La modélisation moléculaire

L'apparition de techniques de calcul théoriques de plus en plus avancées et l'accès facile aux ressources informatiques font de la chimie computationnelle un outil de plus en plus précieux pour l'industrie et pour le milieu académique [13].

La modélisation moléculaire est une méthode scientifique innovante qui offre la possibilité d'effectuer des travaux *in silico* dans divers domaines, réels ou appliqués, en employant des méthodes de représentation moléculaire et de chimie informatique afin de visualiser, simuler, analyser, calculer et sauvegarder les propriétés des molécules [14]. Son but principal est de prédire la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes moléculaires. De nos jours, les recherches en modélisation moléculaire sont souvent liées à la découverte et à la

fabrication de nouveaux produits chimiques et biochimiques.

Les avancées récentes en informatique et l'expansion du calcul parallèle à haute intensité ont transformé la modélisation moléculaire en un défi considérable.

La modélisation moléculaire implique la création de modèles en trois dimensions à partir des données, Cela est dû d'une part aux contraintes expérimentales des techniques de détermination de la structure des protéines et d'autre part à l'incapacité actuelle de prévoir la structure tridimensionnelle en se basant uniquement sur la séquence d'information.

En utilisant des approches théoriques et de calcul, la modélisation moléculaire permet de résoudre des problèmes concernant la structure et la réactivité chimique des molécules [15].

Ces méthodes varient en complexité, certaines sont rapides et simples, d'autres nécessitent des ressources informatiques considérables, parfois sur des superordinateurs, pendant des centaines d'heures. De plus, elles font souvent appel à des techniques infographiques sophistiquées pour représenter de façon intuitive des données numériques complexes.

On peut distinguer trois catégories de méthodes de modélisation moléculaire :

- Les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.

3. Méthodes de mécanique quantiques

3.1. L'équation de Schrödinger

La mécanique quantique repose sur une équation fondamentale formulée par Erwin Schrödinger en 1925 [16]. La solution de cette équation conduit à déterminer l'énergie totale E ainsi que la fonction d'onde Ψ du système moléculaire [17].

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \dots \dots (1)$$

Où

- $\hat{H}$ représente l'opérateur hamiltonien non relativiste du système.
- Ψ est la fonction d'onde du système.
- E est l'énergie totale du système.

Le principe de la formule (1) est fondamental pour la chimie quantique. Il est malheureusement impossible de résoudre cette équation de manière rigoureuse pour des

systèmes atomiques ou moléculaires qui ne contiennent qu'un seul électron. Quant aux autres systèmes, il est nécessaire de faire plusieurs approximations pour pouvoir approcher des solutions adéquates.

3.2. L'approximation Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer (1927) est la première et la plus fondamentale des approximations utilisées dans toutes les techniques de mécanique quantique (MQ). Par conséquent, on considérera que l'énergie cinétique des noyaux est minimale comparée à celle des électrons (un noyau est en effet 1836 fois plus massif qu'un électron) ce qui permet de considérer l'énergie potentielle répulsive entre les noyaux comme constante pour une géométrie donnée (les noyaux étant supposés immobiles) [18].

Cette estimation suppose que la fonction d'onde globale d'une molécule est le produit des fonctions d'onde électroniques Ψ (pour les électrons) et nucléaires Ψ (pour les noyaux) :

$$\Psi_{\text{Tot}} = \Psi_{(\text{électrons})} + \Psi_{(\text{noyaux})} \dots \dots \dots (2)$$

$$E_{\text{Tot}} = E_{(\text{électrons})} + E_{(\text{noyaux})} \dots \dots \dots (3)$$

Cela implique d'analyser les déplacements des électrons dans un champ de noyaux fixes, ainsi l'équation (1) se transforme en :

$$H_{\text{el}} \Psi_{\text{el}}(r, R) = E_{\text{eff}}(R) \Psi_{\text{el}}(r, R) \dots \dots \dots (4)$$

La fonction $\Psi_{\text{el}}(r, R)$ est une fonction d'onde électronique qui est influencée par les coordonnées des électrons r ainsi que par les informations relatives aux noyaux R .

$E_{\text{eff}}(R)$ est l'énergie réelle qui varie en fonction des coordonnées des noyaux R .

H_{el} représente l'hamiltonien électronique d'une molécule constituée de n électrons de masse m_e et de N noyaux, avec les indices de sommation i et α attribués respectivement aux électrons et aux noyaux.

3.3. L'approximation spin-orbitale

L'hamiltonien électronique n'est applicable qu'aux systèmes contenant un seul électron, Pour traiter les systèmes comportant n électrons, ils ont modifié l'équation électronique de Schrödinger en une série d'équations monoélectroniques, en optant pour un modèle basé sur des particules indépendantes. En 1928, Hartree a introduit l'approximation orbitale [19,20] qui vise à représenter la fonction d'onde d'un système comportant plusieurs électrons (multiélectronique) comme un produit de spin-orbitales à un seul électron.

$$\Psi_{el} = \Phi_1(r_1) \cdot \Phi_2(r_2) \dots \dots \Phi_n(r_n) \dots \dots (5)$$

Cependant, pour une description complète des électrons, il est nécessaire d'inclure une composante de spin. Cette quantité peut adopter deux valeurs : spin (+1/2) ou spin (-1/2), qui sont associées respectivement aux fonctions de spin $\alpha(s)$ et $\beta(s)$.

Dans l'approche de l'approximation orbitale, un électron est décrit par une fonction d'onde spin-orbitale $\Phi(r)$, qui est le résultat du produit entre une fonction d'onde spatiale $\chi(r)$ et une fonction d'onde spin $\sigma(r)$.

$$\Phi(r, s) = \chi(r)\sigma(s) \dots \dots (6)$$

Où $\sigma(s) = \alpha(s)$ ou $\beta(s)$ et r représente les coordonnées d'espace.

4. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Actuellement, la théorie de la fonctionnelle de la densité, également connue sous le nom de DFT (Density Functional Theory), est l'une des méthodes les plus fréquemment utilisées dans les calculs quantiques de la structure électronique de la matière [21,27]. La théorie de la densité fonctionnelle (DFT) gagne en popularité en chimie computationnelle et théorique pour représenter des phénomènes chimiques. En effet, sa densité électronique détermine clairement son énergie dans un système électronique [28].

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) trouve son origine dans les travaux de Thomas [29] et Fermi [30] (1927), qui ont proposé que les propriétés électroniques d'un système puissent être décrites exclusivement à partir de la densité électronique, sans recourir explicitement à la fonction d'onde, comme illustré dans la relation ci-dessous :

$$\rho(r) = |\Psi(r)|^2 \dots \dots (7)$$

Hohenberg et Kohn ont suggéré en 1964 une représentation précise de ce modèle [31] sous la forme de deux théorèmes.

- Premier théorème : le potentiel extérieur $V_{\text{ext}}(r)$, qui correspond à l'interaction entre les électrons et les noyaux, est déterminé par la densité électronique du système d'électrons à son état initial $\rho_0(r)$. L'hamiltonien électronique est déterminé par le potentiel externe et la quantité d'électrons N .
- Deuxième théorème : le système d'électrons possède une densité électronique précise qui réduit au minimum son énergie électronique. Ce théorème entraîne la possibilité

d'appliquer un principe de variation pour déterminer précisément l'énergie d'un système à son état initial.

4.1. Principales fonctionnelles utilisées en DFT

4.1.1. L'approximation de la densité locale LDA

L'approximation locale de la densité, dite LDA (Local Density Approximation), est le modèle le plus élémentaire de toutes les fonctionnelles d'échange-corrélation modernes. Elle repose sur l'idée que, localement, la densité électronique peut être considérée comme un gaz d'électrons homogène.

4.1.2. L'approximation du gradient généralisé GGA

Il est crucial d'obtenir des estimations plus exactes pour la fonction d'échange-corrélation afin d'améliorer la précision des calculs DFT et de rectifier les lacunes des méthodes LDA. L'approximation du gradient généralisé GGA (Generalised Gradient Approximation) [32], prend en compte l'uniformité de la densité électronique en introduisant des fonctions d'échange-corrélation qui dépendent non seulement de la densité à chaque point, mais aussi de son gradient.

4.1.3. Les fonctionnelles hybrides

Pour améliorer davantage les performances de la DFT, une troisième génération de fonctionnelles a été élaborée, dans laquelle tout ou une partie de l'échange Hartree-Fock est utilisé. La fonctionnelle hybride la plus répandue, appelée B3LYP, exploite l'échange suggéré par Becke en tant qu'expression de trois paramètres appelée B3 [33] et se sert de l'approximation de Lee, Yang et Parr (LYP). Cette fonctionnalité génère des résultats extrêmement précis pour une multitude de systèmes, notamment dans l'étude des complexes.

5. Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire (DM), dont les débuts dans la simulation de systèmes plus complexes datent de la fin des années 1950 [34] et du début des années 1960 pour des configurations plus compliquées [35], est actuellement la technique la plus fréquemment employée pour la simulation du déplacement des atomes et des molécules en calculant leurs déplacements. Elle implique l'incorporation des équations du mouvement de la mécanique

classique pour établir le parcours des atomes du système et suivre par conséquent son évolution.

Selon la loi de Newton, pour chaque particule i , de vecteur position F_i et de masse m_i subira une accélération a_i .

$$F_i = m_i \cdot a_i = m_i \cdot \frac{d^2 r_i}{dt^2} \dots \dots \dots (8)$$

L'importance des simulations de la DM est cruciale pour déterminer le comportement structural des biomolécules au fil du temps. La DM offre la possibilité d'étudier la flexibilité ou la rigidité des biomolécules, de mesurer les interactions entre les protéines et les ligands ou d'autres biomolécules, de définir l'énergie libre ou d'observer l'influence du solvant sur la structure des biomolécules.

6. Orbitale naturelle de liaison NBO (Natural Bond Orbital)

Le concept des orbitales naturelles de liaison (NBO) a été introduit pour la première fois par Löwdin [36]. L'objectif principal de la méthode NBO consiste à décomposer la densité électronique d'un système moléculaire pour illustrer la configuration électronique de la molécule selon un modèle fondé sur le formalisme de Lewis [37].

Les orbitales NBO font partie d'une série d'ensembles d'orbitales naturelles localisées, qui inclut l'orbitale atomique naturelle NAO (Natural Atomic Orbitals), l'orbitale hybride naturelle NHO (Natural Hybrid Orbitals) et l'orbitale moléculaire semi-localisée NLMO (Natural Localized Molecular Orbitals).

AOs $\rightarrow$ NAOs $\rightarrow$ NHOs $\rightarrow$ NBOs $\rightarrow$ NLMOs $\rightarrow$ MOs

Selon le concept NBO élaboré par Weinhold [38], une liaison Ω_{AB} est décrite comme une combinaison linéaire de deux orbitales hybrides naturelles (NHOs), h_A et h_B localisées respectivement sur les atomes A et B.

$$\Omega_{AB} = a_A h_A + b_B h_B \dots \dots \dots (9)$$

Avec a_A et b_B correspondent aux coefficients de polarisation qui vérifient la règle :

$$a_A + b_B = 1 \dots \dots \dots (10)$$

Cette liaison évolue progressivement de la forme covalente ($a_A = b_B$) vers la forme ionique ($a_A \gg b_B$).

Afin de compléter l'espace de valence, chaque orbitale liante Ω_{AB} doit être associée à une orbitale anti-liante orthogonale Ω^*_{AB} de la forme :

$$\Omega^*_{AB} = b_B \psi_A - a_A \psi_B \dots \dots \dots (11)$$

Ainsi, l'orbitale NBOs de type donneur de Lewis (liante) est complétée par une NBOs de type accepteur non-Lewis (anti-liante) qui est formellement vide selon la structure idéale de Lewis.

6.1. Les avantages de la théorie NBO

Dans la chimie théorique contemporaine, cette méthode de localisation est largement employée. Elle est utilisée pour valider les structures de Lewis pour des systèmes liés et peut également être pratique dans l'analyse des systèmes avec des liaisons délocalisées. L'analyse offre plusieurs avantages, notamment sa compatibilité avec tous les niveaux de calcul, son efficacité computationnelle, sa capacité à construire la meilleure structure de Lewis et son applicabilité à une grande variété de types de liaisons.

7. Orbitales moléculaires frontières HOMO-LUMO

Dans le cas de la combinaison de deux atomes, deux orbitales atomiques engendrent deux orbitales moléculaires : une orbitale de faible énergie (orbitale liante) et une autre orbitale de haute énergie (orbitale anti-liante).

En 1952, K. Fukui [39] a élaboré la théorie des orbitales frontières afin de démontrer une relation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique des hydrocarbures aromatiques. Selon Fukui, lors d'une réaction chimique les premières orbitales concernées sont la dernière orbitale occupée (HOMO, Highest Occupied Molecular Orbitals) et la première orbitale non occupée LUMO (LUMO, Lowest Unoccupied Molecular Orbitals) [40].

Plus les orbitales se trouvent à proximité, plus leur interaction est intense. On ne tiendra compte que des interactions associées aux deux couples d'OM occupés et vacants les plus proches, et tout le reste sera négligé.

Ces deux orbitales, désignées comme des « frontières », ont la même fonction que les orbitales de valence chimique :

- ◆ **HOMO** : désigne la nature nucléophile de la molécule en tant qu'électro-donneur. Plus cette OM possède d'énergie, plus la molécule sera en mesure de céder des électrons.
- ◆ **LUMO** : décrit le comportement de la molécule en tant qu'agent électro-accepteur (électrophile). Plus cette orbital moléculaire a une basse énergie, plus la molécule sera capable d'accepter des électrons.

Un réactif nucléophile (composé riche en électrons) réagit par sa HOMO tandis qu'un réactif électrophile (composé pauvre en électrons) réagit par sa LUMO. Plus l'écart énergétique HOMO-LUMO est petit, les interactions frontières deviennent stabilisantes et la réactivité chimique augmente [41].

8. Analyse de la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM)

Le professeur Richard Bader a développé l'approche Atoms in Molecules (AIM) ou la théorie QTAIM (Quantum Theory of Atoms In Molecules) au début des années 1960 [42,43]. Cette approche de la chimie quantique établit la liaison chimique d'un système en se basant sur une vision topologique de la densité électronique. On peut obtenir cette densité grâce à un calcul de mécanique quantique, aussi par les méthodes expérimentales [44,45].

8.1. La densité électronique

L'analyse topologique de la densité électronique dans la théorie AIM, introduite par Richard Bader est utilisée comme base pour décrire et analyser les propriétés d'un système atomique et moléculaire.

Le concept principal de cette technique repose sur la densité électronique contient toute l'information nécessaire pour définir les interactions chimiques, les atomes et les propriétés structurales au sein des molécules.

Dans la méthode AIM la densité électronique est considérée comme une fonction topologique dans l'espace tridimensionnel, cette fonction est analysée pour identifier des caractéristiques géométriques spécifiques (points critiques, trajectoires de gradient, etc.), qui permettent de décrire les atomes, les liaisons chimiques, et les interactions non covalentes.

On identifie quatre caractéristiques topologiques qui se rapportent à un point critique :

- ◆ Point critique de noyau : NCP (nuclei critical point).
- ◆ Point critique de liaison : BCP (bond critical point).

- ◆ Point critique de cycle : RCP (ring critical point).
- ◆ Point critique de cage : CCP (cage critical point).

8.2. Les bassins atomiques

Dans AIM, un bassin atomique est défini comme la zone de l'espace entourant un noyau où l'ensemble des trajectoires de gradient de la densité électronique convergent vers ce noyau.

Ces surfaces sont des zones où la densité électronique est minimale perpendiculairement à une ligne de liaison. Elles délimitent les atomes dans une molécule, permettant de diviser la densité électronique totale en contributions atomiques distinctes.

Les bassins atomiques sont délimités par des surfaces de séparation (ou surfaces de Bader), qui sont des régions où le flux de $\nabla \rho(\mathbf{r})$ est nul. Ces surfaces définissent les frontières entre les atomes voisins.

$$\nabla \rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) = 0 \dots \dots (12)$$

Où $\mathbf{n}(\mathbf{r})$ est le vecteur normal à la surface.

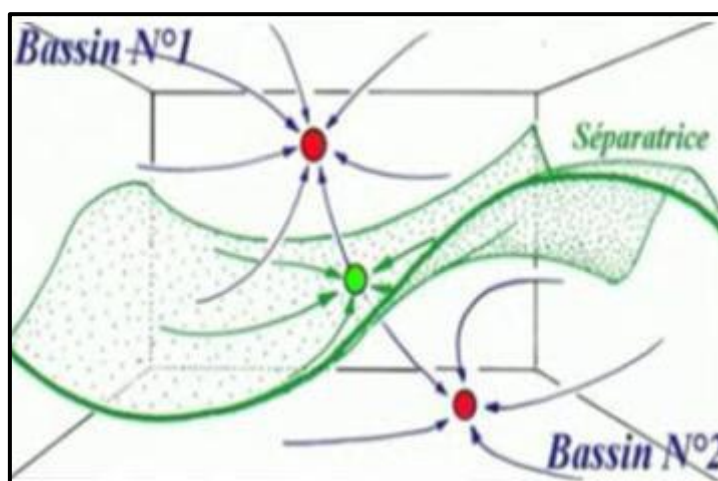


Figure 1: Exemple de deux bassins séparés par une séparatrice.

8.3. Points critiques

Les points critiques (PC) sont des caractéristiques topologiques importantes de la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ dans la méthode AIM (Atoms in Molecules). Ils sont des localisations précises dans l'espace où le gradient de la densité électronique est nul, c'est-à-dire : $\nabla \rho(\mathbf{r}) = 0$. Ces points clés offrent des renseignements fondamentaux sur la structure électronique et les interactions au sein d'une molécule ou d'un système cristallin. Il est donc essentiel de définir

un critère de différenciation entre les quatre catégories de points critiques. Ce critère est dérivé du laplacien de la densité électronique.

Les points critiques sont classifiés en fonction de la nature de leurs courbures, qui sont décrites par les valeurs propres ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) de la matrice Hessienne de $\rho(r)$, chaque point critique sont identifiés par une paire de valeurs (r, s) où r = 3 démontre le rang de la matrice Hessienne (pour les structures moléculaires stables, nombre de valeurs propres non nulles) et s la signature (somme algébrique des signes des valeurs propres).

En fonction de ces critères, les points critiques sont classifiés comme suit :

- (3, +1) : deux valeurs propres positives et une négative, indiquant un minimum selon deux coordonnées et un maximum selon une autre. Ce type de point critique correspond à un point critique de cycle (RCP : Ring Critical Point).
- (3, -3) : trois valeurs propres négatives, indiquant un maximum local de $\rho(r)$, illustrant l'emplacement du point critique nucléaire (NCP : Nuclear Critical Point).
- (3, +3) : trois valeurs propres sont positives, donc un minimum local de $\rho(r)$ constitue un point selle, se rapportant à un point critique de cage (CCP : Cage Critical Point).
- (3, -1) : deux valeurs propres négatives et une positive, indiquant un minimum selon une coordonnée et un maximum selon les deux autres, formant ainsi un point selle. Ce point critique correspond à un point critique de liaison (BCP : Bond Critical Point).

8.4. Le Laplacien de la densité

Le Laplacien représente un instrument essentiel [46] pour décrire les régions de liaison. On calcule le Laplacien ($\nabla^2\rho$) afin de définir la nature du point critique.

- Quand le $\nabla^2\rho$ est négatif dans les trois axes de l'espace, cela nous donne un NCP qui correspond aux noyaux.
- Un BCP présente une composante positive de $\nabla^2\rho$ dans une direction de l'espace, et deux composantes négatives dans les autres directions.
- Un RCP présente une composante négative de $\nabla^2\rho$ dans une direction et des composantes positives dans deux autres directions.
- CCP a un $\nabla^2\rho$ positif dans les trois axes de l'espace.

Bader a aussi suggéré des critères pour définir les diverses formes de liaison en fonction du signe du laplacien de ρ au point critique de la liaison [47].

- $\nabla^2\rho > 0$ avec une faible densité de charge indique une interaction que Bader désigne comme « Closed-Shell » (ionique, liaison Hydrogène ou interaction de Van der Waals).
- $\nabla^2\rho < 0$ avec une densité de charge élevée caractérise une liaison à partage d'électron, également appelée « Shared-Electrons », qui est une forme de liaison covalente.

8.5. Chemins de liaisons (Bond path)

Un chemin de liaison est une ligne dans l'espace qui relie deux noyaux atomiques et suit les lignes de gradient de la densité électronique $\rho(r)$. Ce chemin est défini comme la trajectoire où la densité électronique augmente ou diminue de manière continue, reliant deux atomes en interaction.

L'existence d'un « chemin de liaison » ou BCP entre deux atomes est une condition à la fois nécessaire et suffisante pour établir une liaison chimique entre les deux atomes concernés [48].

9. Analyse des interactions non covalentes (NCI-RDG)

On peut attribuer la stabilité de la structure moléculaire à ses interactions moléculaires. Les interactions intramoléculaires ou intermoléculaires faibles peuvent être identifiées par l'analyse des calculs du gradient de densité réduit (RDG), basée sur l'examen des interactions non covalentes (NCI) présentes dans nos systèmes [49].

La technique d'analyse du gradient de densité réduit des interactions non covalentes (NCI-RDG) est une méthode topologique innovante, offre une représentation visuelle des zones où les interactions non covalentes ont lieu dans l'espace réel, et a prouvé son efficacité à différencier les liaisons hydrogène, les forces de van der Waals et les interactions stériques répulsives grâce à de simples marques colorées [50,52].

L'isosurface RDG permet de dévoiler le caractère et l'intensité des interactions non covalentes en exploitant le signe des deuxièmes valeurs propres de la matrice Hessienne de la densité électronique λ_2 , multiplié par la densité électronique ρ ($\text{Sign}(\lambda_2)\rho$).

- $\text{Sign}(\lambda_2)\rho < 0 \rightarrow$ Pour les interactions attractives.
- $\text{Sign}(\lambda_2)\rho > 0 \rightarrow$ Pour les interactions répulsives.

L'interaction NCI est représentée en 3D à l'aide de $\text{Sign}(\lambda_2)\rho$ pour illustrer l'isosurface RDG dans l'espace réel, avec une codification des couleurs comme suit : bleu-vert-rouge, symbolisant respectivement les liaisons hydrogène ou halogène, les interactions de van der Waals et les répulsion due à l'encombrement stérique.

Conclusion

Ce chapitre expose les bases théoriques et les techniques de la chimie quantique employées pour l'examen des complexes d'inclusion.

Nous avons utilisé diverses méthodes, basées sur des calculs de structure électronique via la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) et des simulations de dynamique moléculaire (DM), ce qui nous permet d'examiner en profondeur et de caractériser les interactions moléculaires.

En outre, les approches basées sur la théorie AIM, NBO, HOMO-LUMO et la densité réduite graduée (NCI-RDG) ont été présentées comme des instruments indispensables pour analyser et quantifier ces interactions à l'échelle électronique dans les complexes étudiés.

L'utilisation de ces méthodes sur les systèmes analysés nous fournira des données quantitatives et qualitatives indispensables pour comprendre les mécanismes d'inclusion et leur influence sur les caractéristiques des complexes formés.

Références Bibliographiques:

- [1]. Lazreg A. (2018). Thèse de doctorat intitulée : « Calculs théoriques de quelques acides aminés et étude de l'interaction entre un cation et ces biomolécules », Université DJILLALI LIABBS, Faculté des sciences exactes.
- [2]. Acar J, Courvalin P. (1998). La fin de l'âge d'or des antibiotiques : Il est grand temps d'agir : certaines bactéries échappent à tous les traitements : Antibiotiques la résistance des bactéries.
- [3]. Jean-Marie, L. (1997). La chimie supramoléculaire: Concepts et perspectives, 1-3.
- [4]. Attoui YO. (2010). Thèse de doctorat intitulée : «Étude théorique du complexe d'inclusion Venlafaxine / β -cyclodextrine au moyen de la méthode hybride QM/QM», Université BADJI MOKHTAR-ANNABA, Faculté des sciences .
- [5]. Lehn JM. (1978). Cryptates : inclusion complexes of macropolycyclic receptor molecules. Pure And Applied Chemistry, 50(9-10), 871-892.
- [6]. Fischer E. (1894c). Influence of Configuration on the Action of Enzymes. Journal Of The American Chemical Society, 27(3), 2985-2993.
- [7]. Pedersen CJ. (1988). The Discovery of Crown Ethers (Noble Lecture). Angewandte Chemie, 27(8), 1021-1027.
- [8]. Cram DJ. (1986). Preorganization—From Solvents to Spherands. Angewandte Chemie, 25(12), 1039-1057.
- [9]. Lehn JM, Sauvage JP, Dietrich B. (1970). Cryptates. Cation exchange rates. Journal Of The American Chemical Society, 92(9), 2916-2918.
- [10]. Beutier J. (2014). Les forces de van der Waals et le Gecko. CultureSciences-Chimie.
- [11]. Craine L, Hart D, Hadad C. (2008). Chimie organique 1, 12ème édition, Dunod, Paris.
- [12]. Steiner T. (2002). The Hydrogen Bond in the Solid State. Angewandte Chemie International Edition, 50, 114.
- [13]. Chen J, Houk KN. (1998b). Molecular Modeling : Principles and Applications By Andrew R. Leach. Journal Of Chemical Information And Computer Sciences, 38(5), 939.
- [14]. Kollman PA. (1996). Advances and Continuing Challenges in Achieving Realistic and Predictive Simulations of the Properties of Organic and Biological Molecules. Accounts Of Chemical Research, 29(10), 461-469.

- [15]. Josée B. (1996). *Advances in Molecular Modeling*, Vol. 3 Edited by Dennis Liotta (Emory University). JAI Press: Greenwich, CT. 1995. ix + 230 pp. \$97.50. ISBN 1-55938-326-7. *Journal of the American Chemical Society*, 118(45), 11340.
- [16]. Schrödinger E. (1926). Quantisierung als Eigenwertproblem. *Annalen Der Physik*, 384(4), 361-376.
- [17]. Schrödinger E. (1926b). Quantisierung als Eigenwertproblem. *Annalen Der Physik*, 384(6), 489-527.
- [18]. Born M, Oppenheimer R. (1927). Zur Quantentheorie der Molekeln. *Annalen Der Physik*, 389(20), 457-484.
- [19]. Hartree DR. (1928). The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods. *Mathematical Proceedings Of The Cambridge Philosophical Society*, 24(1), 89-110.
- [20]. Hartree DR. (1928b). The Wave Mechanics of an Atom with a non-Coulomb Central Field. Part III. Term Values and Intensities in Series in Optical Spectra. *Mathematical Proceedings Of The Cambridge Philosophical Society*, 24(3), 426-437.
- [21]. Woodcock HL, Hodošček M, Brooks BR. (2007). Exploring SCC-DFTB Paths for Mapping QM/MM Reaction Mechanisms. *The Journal Of Physical Chemistry A*, 111(26), 5720-5728.
- [22]. Dumont É, Laurent AD, Loos P, Assfeld X. (2009). Analyzing the Selectivity and Successiveness of a Two-Electron Capture on a Multiply Disulfide-Linked Protein. *Journal Of Chemical Theory And Computation*, 5(6), 1700-1708.
- [23]. Hu H, Yang W. (2008). Free Energies of Chemical Reactions in Solution and in Enzymes with Ab Initio Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Methods. *Annual Review Of Physical Chemistry*, 59(1), 573-601.
- [24]. Zhang Y, Lee T, Yang W. (1999). A pseudobond approach to combining quantum mechanical and molecular mechanical methods. *The Journal Of Chemical Physics*, 110(1), 46-54.
- [25]. Cisneros GA, Perera L, García-Díaz M, Bebenek K, Kunkel TA, Pedersen LG. (2008). Catalytic mechanism of human DNA polymerase λ with Mg^{2+} and Mn^{2+} from ab initio quantum mechanical/molecular mechanical studies. *DNA Repair*, 7(11), 1824-1834.

- [26]. Cisneros GA, Liu H, Zhang Y, Yang W. (2003). Ab Initio QM/MM Study Shows There Is No General Acid in the Reaction Catalyzed by 4-Oxalocrotonate Tautomerase. *Journal Of The American Chemical Society*, 125(34), 10384-10393.
- [27]. Loos P, Assfeld X, Rivail J. (2007). Intramolecular interactions and cis peptidic bonds. *Theoretical Chemistry Accounts*, 118(1), 165-171.
- [28]. Tayeb-Benmachiche A. (2012). Thèse de doctorat intitulée : « Étude des propriétés électroniques et photochimiques des complexes de métaux de transition », Université Mentouri Constantine 1.
- [29]. Thomas LH. (1927). The effect of the orbital velocity of the electrons in heavy atoms on their stopping of α -particles. *Mathematical Proceedings Of The Cambridge Philosophical Society*, 23(6), 713-716.
- [30]. Fermi E. (1928). Eine statistische Methode zur Bestimmung einiger Eigenschaften des Atoms und ihre Anwendung auf die Theorie des periodischen Systems der Elemente (A statistical method for the determination of some atomic properties and the application of this method to the theory of the periodic system of elements). *The European Physical Journal A*, 48(1-2), 73-79.
- [31]. Hohenberg P, Kohn W. (1964). Inhomogeneous electron gas. *Physical Review*, 136(3B), B864-B871.
- [32]. Becke AD. (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review. A, General Physics*, 38(6), 3098-3100.
- [33]. Perdew JP. (1986). Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Physical Review. B, Condensed Matter*, 33(12), 8822-8824.
- [34]. Alder BJ, Wainwright TE. (1957). Phase Transition for a Hard Sphere System. *The Journal Of Chemical Physics*, 27(5), 1208-1209.
- [35]. Rahman A. (1964). Correlations in the Motion of Atoms in Liquid Argon. *Physical Review*, 136(2A), A405-A411.
- [36]. Löwdin P. (1955). Quantum Theory of Many-Particle Systems. I. Physical Interpretations by Means of Density Matrices, Natural Spin-Orbitals, and Convergence Problems in the Method of Configurational Interaction. *Physical Review*, 97(6), 1474-1489.
- [37]. Lewis GN. (1916). THE ATOM AND THE MOLECULE. *Journal Of The American Chemical Society*, 38(4), 762-785.

- [38]. Foster JP, Weinhold F. (1980). Natural hybrid orbitals. *Journal Of The American Chemical Society*, 102(24), 7211-7218.
- [39]. Fukui K, Yonezawa T, Shingu H. (1952). A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *The Journal Of Chemical Physics*, 20(4), 722-725.
- [40]. DeShong P, Legius JM, Lander SW. (1986). A stereoselective approach to the synthesis of allylic and homoallylic amines. *The Journal Of Organic Chemistry*, 51(4), 574-576.
- [41]. Zhou W, Tang H, Li D, Zhang D, Zhang H, Yang A, Liang C. (2020). Quasi three-dimensional lead iodide perovskite using pyridine-2,5-diamine and 4,4'-bipyridine with tunable electronic structure, carrier transport, optical absorption properties. *Journal Of Alloys And Compounds*, 856, 157391.
- [42]. Bader RFW. (1991). A quantum theory of molecular structure and its applications. *Chemical Reviews*, 91(5), 893-928.
- [43]. Bader RFW. (1990). *Atoms in Molecules : A quantum theory*. Oxford University Press.
- [44]. Abraham RH, Shaw CD. (1992). *Dynamics : The Geometry of Behavior*. Addison Wesley ed.
- [45]. Bader RFW. (1998). A Bond Path : A Universal Indicator of Bonded Interactions. *The Journal Of Physical Chemistry A*, 102(37), 7314-7323.
- [46]. Gillespie RJ, Popelier PLA. (2001). *Chemical Bonding and Molecular Geometry From Lewis to Electron Densities*. Oxford University Press.
- [47]. Ewald Prize awarded to Professor Philip Coppens. (2005). *Acta Cryst.*, A61. 300.
- [48]. Bader RFW. (2009). Bond paths are not chemical bonds. *The Journal Of Physical Chemistry A*, 113(38), 10391-10396.
- [49]. Zhang Y, Huang J, Qiao L, Zhang X, Cao W, Ding Z, Hang X, Qin B, Song J. (2018). *Journal of Molecular Structure*, 1180, 455-461.
- [50]. Venkataramanan NS, Suvitha A, Vijayaraghavan A, Thamotharan S. (2017). Investigation of inclusion complexation of acetaminophen with pillar [5]arene : UV-Vis, NMR and quantum chemical study. *Journal Of Molecular Liquids*, 241, 782-791.
- [51]. Pan S, Saha R, Mandal S, Mondal S, Gupta A, Fernández-Herrera MA, Merino G, Chattaraj PK. (2016). Selectivity in Gas Adsorption by Molecular Cucurbit[6]uril. *The Journal Of Physical Chemistry C*, 120(26), 13911-13921.

[52]. Bhadane SA, Lande DN, Gejji SP. (2016). Understanding Binding of Cyano-Adamantyl Derivatives to Pillar[6]arene Macrocyclic from Density Functional Theory. The Journal Of Physical Chemistry A, 120(43), 8738-8749.

Deuxième partie

Chapitre 1 :

Méthodologie d'insertion et recherche conformationnelle

Introduction

Les complexes d'inclusion constituent un domaine d'intérêt majeur en chimie supramoléculaire, en raison de leur capacité à modifier les propriétés physico-chimiques des molécules invitées.

Des recherches expérimentales ont suggéré l'encapsulation de la lidocaïne à l'intérieur de la cavité hydrophobe de l'hôte, notamment la β -cyclodextrine (β -CD) et son dérivé hydroxypropylé (HP- β CD), selon une stœchiométrie 1:1 [1,2]. Ces travaux, basés sur des techniques spectroscopiques (spectroscopie UV-Visible, l'infrarouge (IR) et la résonance magnétique nucléaire (RMN)), ont mis en évidence la formation du complexe et les modifications spectroscopiques associées.

Ces résultats expérimentaux, bien qu'ils confirment la formation du complexe d'inclusion entre la lidocaïne et les cyclodextrines, ne permettent pas d'expliquer en détail l'origine de cet arrangement ni les interactions spécifiques qui stabilisent cette inclusion, aussi ne permettent pas d'accéder directement à la nature des forces en jeu ni à la distribution électronique au sein du système.

Ainsi, pour pallier ces limitations, une étude théorique des complexes LDC/ β -CD et LDC/HP- β CD a été envisagée, en utilisant un ensemble de méthodes de calculs de chimie quantique.

1. Préparation des molécules du départ

Les structures tridimensionnelles de la molécule invitée 2-(diéthylamino)-N-(2,6-diméthylphényl)acétamide (Lidocaïne LDC) et du β -cyclodextrine, utilisées dans le processus d'inclusion, ont été extraites de la base de données PubChem.

Quant à la structure de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD), elle a été modélisée en modifiant la structure du β -CD, en remplaçant l'atome d'hydrogène en position O₆ de chaque unité de glucose par un groupe hydroxypropyle, à l'aide de l'interface graphique de ChemOffice 3D Ultra (version 6.0, Cambridge Software) [3].

Par la suite, les géométries de hôtes et de l'invité ont été optimisées individuellement afin d'obtenir des conformations les plus stables. Cette optimisation a été effectuée en utilisant la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) avec la correction de dispersion D3(BJ) proposé

par Grimme, appliqué à la fonctionnelle B97D3. Cette méthode facilite une description plus précise des interactions non covalentes, notamment les forces de dispersion de van der Waals, indispensables pour modéliser avec exactitude les complexes d'inclusion. Nous avons utilisé l'ensemble de bases 6-31G(d,p) de Pople, qui comprend des fonctions de polarisation afin d'affiner la représentation des effets électroniques et des interactions entre molécules.

Parallèlement, des calculs de fréquences vibratoires ont été effectués au même niveau théorique afin de vérifier que les structures optimisées correspondent à un minimum d'énergie.

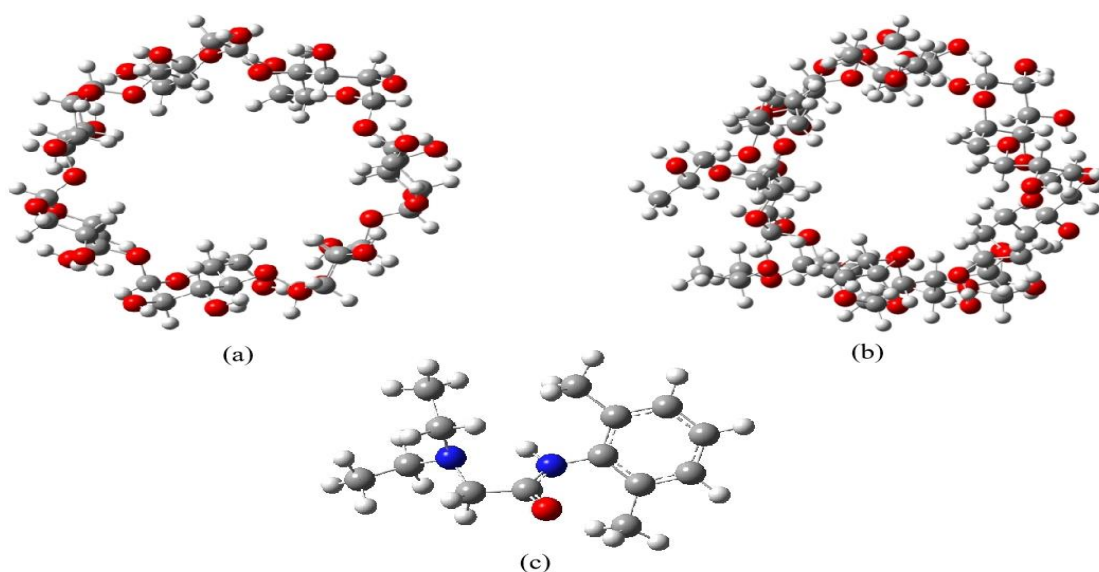


Figure 1: Les structures optimisées de (a) la bêta-cyclodextrine (β -CD), (b) l'hydroxypropyl bêta-cyclodextrine (HP- β -CD), et (c) la Lidocaïne (LDC).

2. Méthodologie d'insertion: Construction du complexe d'inclusion

Dans cette étude, nous avons effectué un scan rigide automatique en coordonné Z-Matrix en utilisant deux logiciels le Gaussian 09W et le Gauss View 5.0, afin de déceler les points bas sur la surface d'énergie potentielle (SEP) des complexes analysés.

L'inclusion a été réalisé en adoptant une méthode basée sur l'utilisation des atomes fictifs pour mieux contrôler et analyser la trajectoire de l'invité au sein des cavités des hôtes. Un premier atome fictif a été positionné au centre de masse de chaque molécule hôte β -CD et HP- β -CD, servant ainsi comme référence pour définir l'origine de système de coordination XYZ. Les autres atomes fictifs ont été disposés horizontalement sur l'axe Z, à proximité de

l'invité. Ces repères nous permettent de suivre avec précision les variations géométriques et énergétiques du complexe pendant le processus d'inclusion.

Au cours de ce scan, deux modes d'inclusion ont été envisagés pour introduire la LDC dans la cavité de l'hôte:

- Le cycle aromatique du LDC est dirigé vers le côté le plus large de la molécule hôte, cette orientation est nommée "Orientation A".
- Lorsqu'il est orienté vers le côté le plus étroit, l'inclusion est désignée "Orientation B".

Pour chaque orientation, la molécule LDC se déplace progressivement vers la molécule hôte en suivant l'axe Z (le long de l'axe Z) de $-20 \text{ \AA}$, $+20 \text{ \AA}$, par des pas fixes de $0.25 \text{ \AA}$. En parallèle, une rotation systématique autour de l'axe Z a été effectuée, allant de 0° à 360° par incréments de 2° , ce qui permet d'examiner diverses configurations d'insertion potentielles.

En modifiant ces deux paramètres structuraux (translation, rotation), la méthodologie de recherche conformationnelle ainsi réalisée fournit une matrice de (161×181) combinaisons.

Chaque structure générée des deux orientations lors du processus d'inclusion, a été optimisée en utilisant la méthode semi empirique PM3.

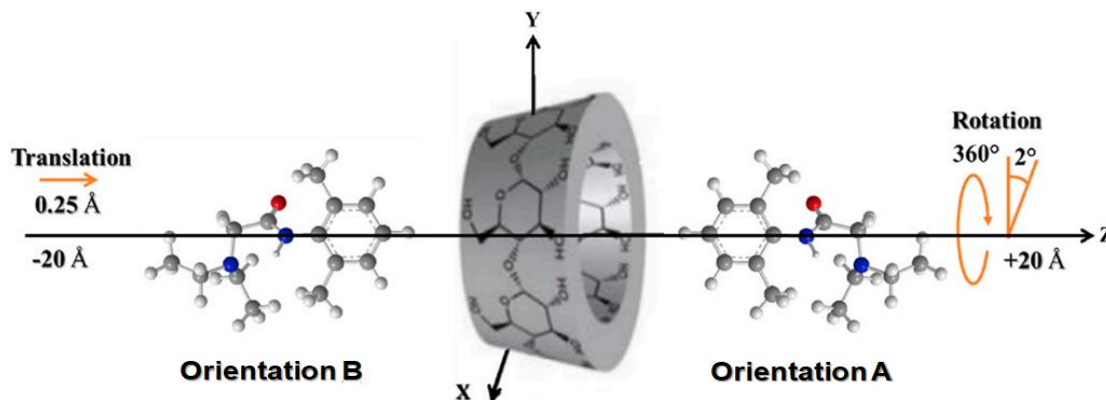


Figure 2: Processus d'inclusion des deux orientations distinctes entre la lidocaïne et β -CD (HP- β -CD).

3. Méthode de calcul de l'énergie

Au cours de cette thèse, diverses formules ont été employées pour la caractérisation des complexes d'inclusion formés. Ces équations ont permis d'évaluer plusieurs paramètres essentiels, notamment l'énergie interaction (E_{binding}), l'énergie de complexation (E_{compl}) selon les formules suivantes [4]:

$$\Delta E_{\text{binding}} = E_{\text{complexe}}^{\text{opt}} - (E_{\text{invité libre}}^{\text{opt}} + E_{\text{hôte libre}}^{\text{opt}}) \dots \dots \dots (1)$$

Où

$E_{\text{complexe}}^{\text{opt}}$: représente l'énergie du complexe optimisé.

$E_{\text{invité libre}}^{\text{opt}}$ et $E_{\text{hôte libre}}^{\text{opt}}$: représentent respectivement les énergies de l'invité et l'hôte optimisées en forme libre.

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}}^{\text{opt}} - (E_{\text{invité}}^{\text{SP}} + E_{\text{hôte}}^{\text{SP}}) \dots \dots \dots (2)$$

Où

$E_{\text{complexe}}^{\text{opt}}$: représente l'énergie du complexe optimisé.

$E_{\text{invité}}^{\text{SP}}$ et $E_{\text{hôte}}^{\text{SP}}$: représentent respectivement les énergies single point de l'invité et l'hôte pris à partir du complexe optimisé.

Lors de la constitution du complexe, l'énergie de déformation de chaque élément, qu'il soit hôte ou invité, est en réalité définie comme la variation entre l'énergie de l'élément entièrement optimisé et son énergie à l'intérieur du complexe. Cette méthode permet de quantifier les interactions intermoléculaires ainsi que la réactivité au sein du complexe d'inclusion.

$$DEF_{\text{composant}} = E_{\text{composant}}^{\text{SP}} - E_{\text{composant libre}}^{\text{SP}} \dots \dots \dots (3)$$

4. Résultats et discussion

4.1. Recherche conformationnelle basée sur la méthode semi empirique PM3

La recherche du minimum global des deux complexes a été réalisée en utilisant la méthode semi empirique PM3, qui constitue une approche efficace pour l'optimisation des systèmes de grande taille. Son utilisation nous permet d'affiner les structures géométriques tout en réduisant le temps de calcul [5,6].

Les résultats obtenus ont été représentés sous forme de carte iso-énergétique générées à l'aide du programme Origin Lab [7]. Ces cartes permettent la visualisation des énergies en fonction des paramètres étudiés (angle, distance) tout en identifiant avec précision les minimums globaux des complexes d'inclusion. Les figures 3 et 4 illustrent respectivement la

carte de surface d'énergie potentielle (SEP) pour les complexes LDC/ β -CD et LDC/HP- β -CD.

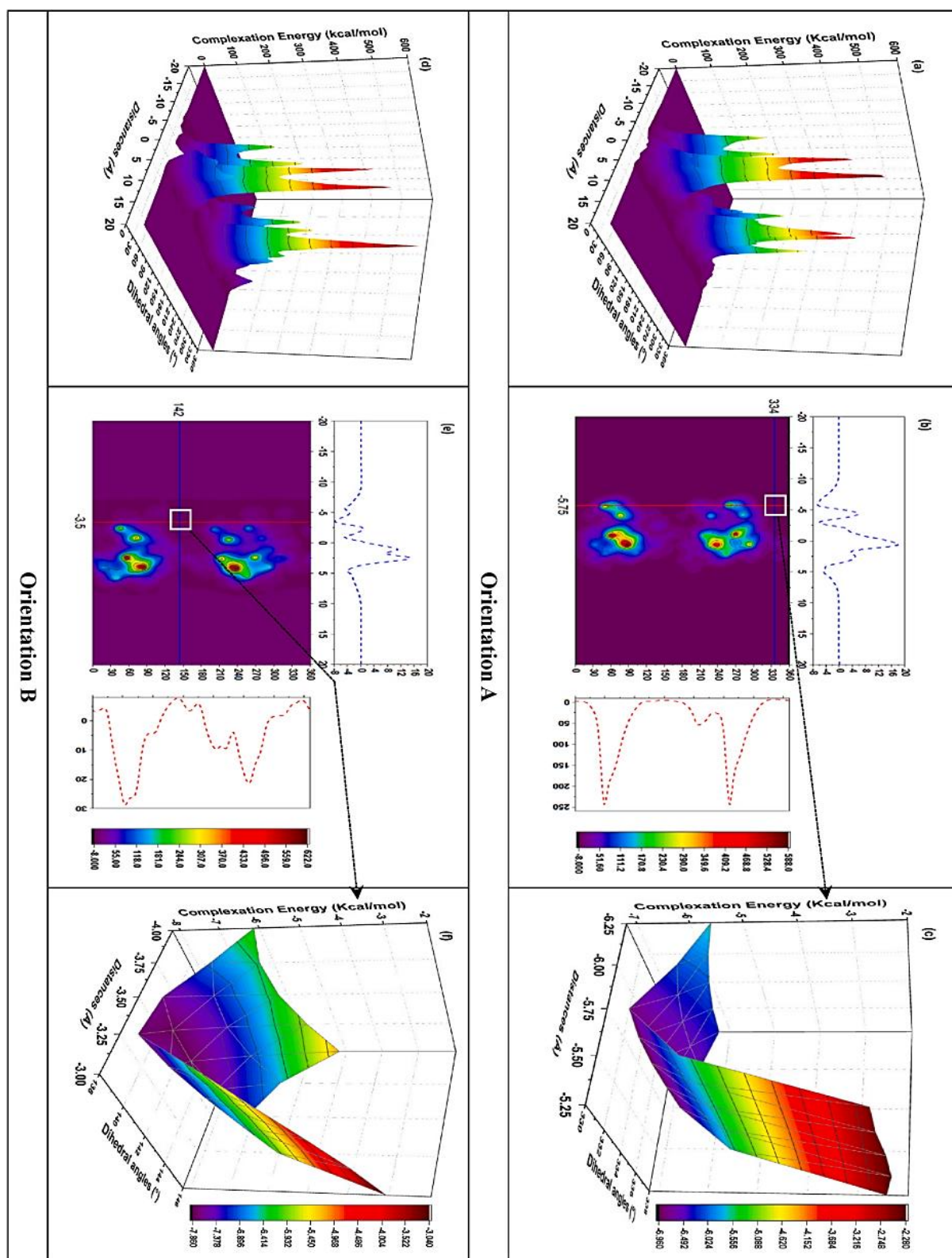


Figure 3: Représentation des surfaces d'énergie potentielle en 3D et 2D du LDC/ β -CD selon les deux orientations (A, B) obtenues avec la méthode semi-empirique PM3.

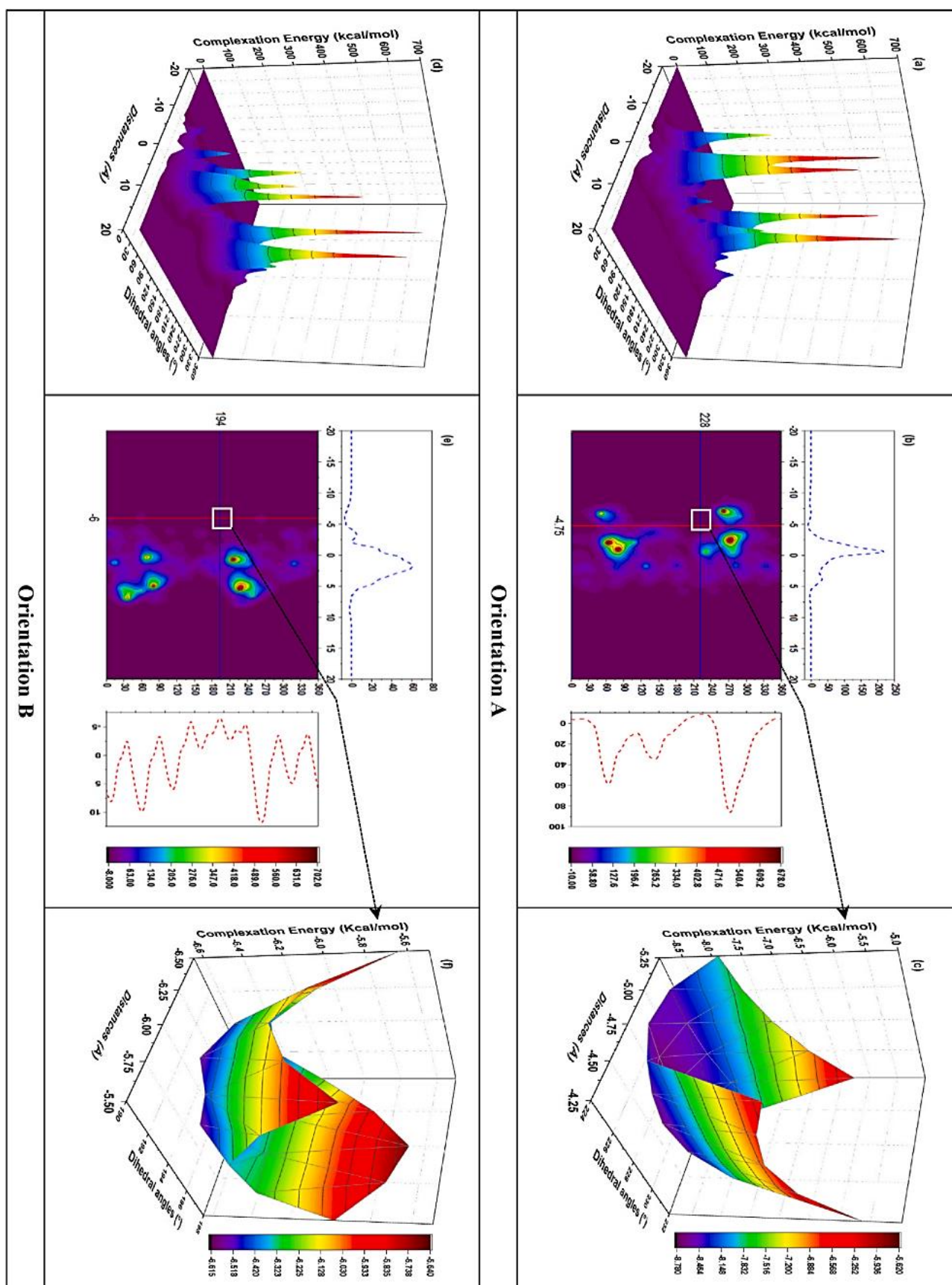


Figure 4: Représentation des surfaces d'énergie potentielle en 3D et 2D du LDC/HP-β-CD selon les deux orientations (A, B) obtenues avec la méthode semi-empirique PM3.

L'analyse de la carte iso-énergétique pour le complexe LDC/ β -CD (figure 3) nous a permis d'identifier les conformations les plus stables. Ainsi, l'orientation A montre un minimum local positionné aux coordonnées $(R; \theta) = (-5.75 \text{ \AA}; 334^\circ)$ avec une énergie relative de -16.80 kcal/mol, tandis que celui issu de l'orientation B est localisé à $(-3.5 \text{ \AA}; 142^\circ)$ avec une énergie relative de -18.29 kcal/mol. Ces valeurs énergétiques montrent une légère préférence pour l'orientation B.

Pour le complexe LDC/HP- β -CD, les conformères les plus stables ont été identifiés à $(R; \theta) = (-4.75 \text{ \AA}; 228^\circ)$ et $(-6 \text{ \AA}; 194^\circ)$ avec des valeurs énergétiques correspondantes égales à -24.00 kcal/mol et -16.15 kcal/mol pour l'orientation A et B respectivement.

Les résultats des énergies obtenus sont récapitulés dans le tableau 1, indiquent des valeurs énergétiques négatives démontrant ainsi que la formation des complexes d'inclusion est thermodynamiquement favorable.

En outre, l'analyse comparative des valeurs énergétiques de différentes orientations aide à mieux comprendre les préférences d'inclusion et à déterminer l'affinité de l'invité pour chaque conformère étudié.

Tableau 1: Paramètres structuraux $(R; \theta)$, énergies de liaison $\Delta E_{\text{binding}}$, énergies de complexation $\Delta E_{\text{complexation}}$ en kcal/mol pour les complexes (LDC/ β -CD, LDC/HP- β -CD) issus du calcul PM3.

Complexe	Orientation A				Orientation B			
	R($\text{\AA}$)	$\theta(^{\circ})$	$\Delta E_{\text{binding}}$	$\Delta E_{\text{complexation}}$	R($\text{\AA}$)	$\theta(^{\circ})$	$\Delta E_{\text{binding}}$	$\Delta E_{\text{complexation}}$
LDC/ β -CD	-5.75	334	-80.74	-16.80	-6	194	-81.80	-18.29
LDC/HP- β -CD	-4.75	228	-97.96	-24.00	-3.5	142	-93.68	-16.15

Selon le tableau 1, en comparant les énergies de complexation on remarque que l'énergie du complexe LDC/HP- β -CD est inférieure à celle du complexe LDC/ β -CD dans l'orientation A, cet écart (7.20 kcal/mol) indique une interaction plus favorable et une stabilité renforcée dans cette configuration. Par contre, l'écart d'énergie entre les deux complexes est d'environ 2.14 kcal/mol en faveur du complexe LDC/ β -CD pour l'orientation B, ce qui montre une meilleure interaction entre la lidocaïne et la β -CD par rapport à son dérivé.

Il est important de noter que la lidocaïne forme un complexe plus stable lorsqu'elle est associée au dérivé HP- β -CD plutôt qu'à son native β -CD. En effet, la différence énergétique entre les deux complexes est 5.71 kcal/mol ($\Delta E = -18.29$ kcal/mol pour LDC/ β -CD et $\Delta E = -24.00$ kcal/mol pour LDC/HP- β -CD), ce qui confirme la grande stabilité de l'inclusion avec HP- β -CD.

Ainsi, ces résultats suggèrent que la HP- β -CD est un hôte plus adapté que la β -CD native pour l'encapsulation de la lidocaïne, cette conclusion peut être attribuée à la présence des groupements hydroxypropyles sur HP- β -CD, qui influencent les propriétés stériques et électroniques de sa cavité, renforçant ainsi les interactions non covalentes avec la lidocaïne et favorisant la formation d'un complexe plus stable.

4.2. Étude DFT-D3 des complexes d'inclusion

Dans cette partie, pour examiner profondément le phénomène d'inclusion des deux complexes, nous avons réalisé une analyse théorique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en introduisant la correction de dispersion (D3-BJ) qui constitue un outil important pour l'évaluation des interactions non-covalentes comme les forces de Van Der Waals, elle permet également de caractériser les interactions qui stabilisent ces complexes d'inclusion.

Les deux configurations les plus stables obtenus lors de la recherche conformationnel PM3 ont été choisies comme point de départ pour les calculs de la DFT-D3, en utilisant la fonctionnelle B97D3, qui facilite la prédiction des énergies stabilisantes et offre une description précise des interactions non-covalentes au sein des complexes étudiés.

En comparant les valeurs des énergies de complexation récapitulées dans le Tableau 2 pour les deux phases (aqueuse/gazeuse), nous avons conclu que les résultats fournis du calcul théorique B97D3 prédisent la même tendance d'énergie précédemment obtenus avec les calculs semi-empiriques PM3. En fait, basé sur cette énergie, nous pouvons conclure que les complexes d'inclusion les plus probables correspondent au conformère B1 pour l'association LDC/ β -CD et à la conformation A2 pour l'association LDC/HP- β -CD. Cette analyse de la cohérence des deux méthodes théoriques montre également que le choix entre les deux conformations est également fiable, car les deux approches ont permis d'aboutir au même conclusion admettant que les conformations les moins énergétiques sont les plus stables.

Tableau 2: La formation de chaleur HF en (ua), les énergies de liaison $\Delta E_{\text{binding}}$, les énergies de complexation $\Delta E_{\text{complexation}}$ des deux complexes ainsi que les énergies de déformation ($\text{DEF}_{\text{invité}}/\text{DEF}_{\text{hôte}}$) en kcal/mol ont été calculées au niveau B97D3/6-31G (d, p) en phase gazeuse et phase aqueuse.

	Phase gazeuse			
	LDC/ β -CD		LDC/HP- β -CD	
	A1	B1	A2	B2
HF	-5004.0240	-5004.0219	-6355.3164	-6355.3080
$\Delta E_{\text{binding}}$	-37.36	-36.06	-44.95	-39.68
$\Delta E_{\text{complexation}}$	-40.45	-40.70	-52.80	-41.10
$\text{DEF}_{\text{invité}}$	1.57	0.53	1.88	1.43
$\text{DEF}_{\text{hôte}}$	1.51	4.12	5.97	-0.03
$\Delta E_{\text{def}} = \text{DEF}_{\text{invité}} + \text{DEF}_{\text{hôte}}$	3.09	4.65	7.85	1.41

	Phase aqueuse			
	LDC/ β -CD		LDC/HP- β -CD	
	A1	B1	A2	B2
HF	-5004.0707	-5004.0683	-6355.3720	-6355.3658
$\Delta E_{\text{binding}}$	-33.17	-31.72	-37.89	-33.99
$\Delta E_{\text{complexation}}$	-36.09	-36.90	-44.22	-37.07
$\text{DEF}_{\text{invité}}$	1.39	0.56	1.88	1.11
$\text{DEF}_{\text{hôte}}$	1.53	4.62	4.45	1.97
$\Delta E_{\text{def}} = \text{DEF}_{\text{invité}} + \text{DEF}_{\text{hôte}}$	2.92	5.18	6.33	3.09

Dans le cas des complexes LDC/HP- β -CD, l'écart énergétique entre les conformères a dépassé 11.7 kcal/mol en phase gazeuse, puis a diminué d'environ 4 kcal/mol en phase aqueuse, avec une préférence persistante pour le complexe A2. Cette diminution de la différence énergétique en présence de solvant souligne l'impact stabilisateur de l'eau sur les conformations et met en lumière l'importance des interactions du solvant dans le processus d'inclusion.

Pour ce qui est de l'association LDC/ β -CD, les deux complexes d'inclusion (A1 et B1) ont montré une tendance similaire en matière de variation énergétique. En effet, la différence d'énergie de complexation est d'environ 4 kcal/mol lorsqu'on passe de la phase gazeuse à la phase aqueuse, ce qui indique que l'effet du solvant réduit les écarts énergétiques entre les deux conformations et stabilise globalement la structure du complexe. Cette analyse souligne l'importance de prendre en compte l'effet de solvant pour mieux comprendre la stabilité et le comportement des complexes d'inclusion en solution.

Il est également important de noter que les calculs DFT ont révélé que le complexe entre la lidocaïne et la HP- β -CD (A2) est énergétiquement plus stable que celui formé avec la β -CD native (B1). En phase gazeuse, le complexe A2 présente une énergie de complexation de -52.80 kcal/mol, affichant une différence significative d'environ 12.10 kcal/mol par rapport au complexe B1.

Cependant, lorsque l'effet du solvant est pris en compte, cette différence énergétique diminue considérablement, atteignant environ 7.32 kcal/mol. Cette réduction met en avant l'influence du milieu aqueux sur la stabilisation relative des complexes d'inclusion, suggérant que les interactions hydrophobes et les liaisons avec l'eau modifient l'équilibre énergétique observé en phase gazeuse. Ainsi, bien que la HP- β -CD contribue à une stabilisation accrue du complexe grâce à ses caractéristiques structurales modifiées, le milieu solvant joue un rôle essentiel dans l'ajustement des énergies de complexation et dans la stabilité relative des conformations.

L'analyse des phases gazeuse et aqueuse révèle que la HP- β -CD, agissant comme un hôte, montre une énergie de déformation supérieure à celle du β -CD. Cela indique que les groupes hydroxypropyles ajoutés augmentent la flexibilité au centre de la macromolécule. La flexibilité accrue et la taille plus importante de la cavité de la HP- β -CD jouent un rôle crucial dans l'optimisation du complexe d'inclusion avec la lidocaïne. Sa cavité plus large permet d'accueillir la molécule de lidocaïne dans une conformation plus appropriée, favorisant ainsi les interactions non covalentes et stabilise davantage le complexe. Ce phénomène souligne l'impact des changements chimiques de l'hôte (la cyclodextrine) sur les propriétés du complexe formé. En effet, les modifications structurales de la cyclodextrine, comme

l'introduction de groupements hydroxypropyles, améliore sa capacité à encapsuler efficacement la lidocaïne et à former un complexe plus stable.

La Figure 5 présente les structures des complexes d'inclusion les plus stables, correspondant aux configurations énergétiquement les plus favorables.

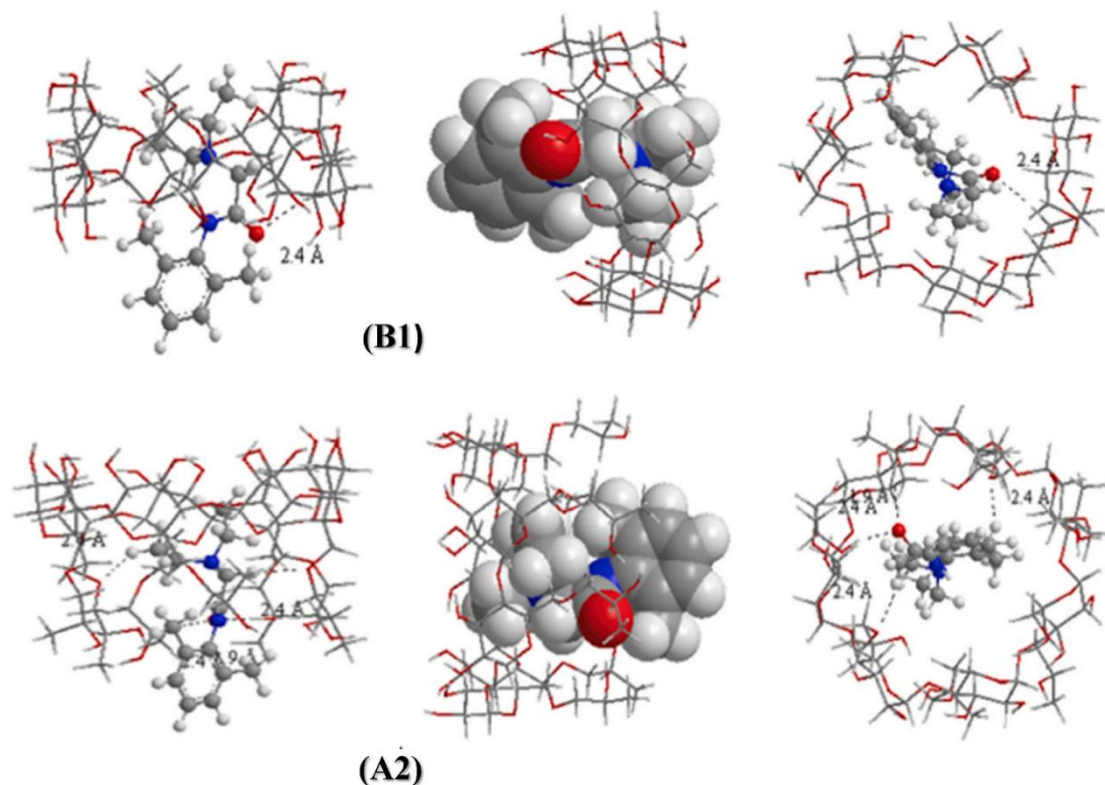


Figure 5: Les structures optimisées des complexes les plus stables obtenues à l'aide des calculs B97D3/6-31G (d, p) en phase gazeuse.

D'après la figure 5, on remarque la formation de plusieurs liaisons hydrogène (HBs) entre l'hôte et l'invité. Parmi ces liaisons, la plus forte est établie avec l'atome d'hydrogène H150, présentant une distance interatomique mesurée de 1.9 Å. Cette proximité indique une interaction particulièrement robuste, qui joue un rôle clé dans la stabilisation de la structure de la lidocaïne, tandis que la seconde, plus faible, est observée avec l'hydrogène H155, à une distance de 2.4 Å. De plus, la lidocaïne établit deux interactions hydrogène supplémentaires avec les atomes d'oxygène glycosidiques de la HP-β-CD. Ces interactions se forment avec les hydrogènes H234 et H239 de la partie amino de la lidocaïne, également à une distance de 2.4 Å.

En général, plus la distance interatomique est courte, plus l'interaction est généralement forte. Cela souligne l'importance des liaisons hydrogène dans la stabilité de la structure et de la fonctionnalité des molécules au sein des complexes d'inclusions. Ces interactions non seulement stabilisent la structure du complexe, mais elles peuvent également influencer la solubilité, la biodisponibilité et l'activité pharmacologique de la lidocaïne, ce qui est crucial dans le domaine de la pharmacologie et de la formulation des médicaments.

Selon les analyses énergétiques présentées dans le Tableau 2, il est important de noter que la formation des liaisons hydrogène a joué un rôle crucial dans la stabilisation du complexe A2. Ces interactions intermoléculaires ont permis de réduire l'énergie globale du complexe, ce qui le rend thermodynamiquement plus favorable par rapport au complexe B1.

Références Bibliographiques:

- [1]. Dollo G, Corre PL, Chevanne F, Verge RL. (1996). Inclusion complexation of amide-typed local anaesthetics with β -cyclodextrin and its derivatives. I. Physicochemical characterization. *International Journal Of Pharmaceutics*, 131(2), 219-228.
- [2]. Adhikari S, Daftardar S, Fratev F, Rivera M, Sirimulla S, Alexander K, Boddu SH. (2018). Elucidation of the orientation of selected drugs with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin using 2D-NMR spectroscopy and molecular modeling. *International Journal Of Pharmaceutics*, 545(1-2), 357-365.
- [3]. Evans DA. (2014). History of the Harvard ChemDraw Project. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(42), 11140-11145.
- [4]. Yahia OA, Khatmi D. (2009). Theoretical study of the inclusion processes of Venlafaxine with β -cyclodextrin. *Journal Of Molecular Structure THEOCHEM*, 912(1-3), 38-43.
- [5]. Rajendiran N, Prabhu AAM, Mohandoss T, Thulasidhasan J, Baskaran R. (2021). Spectral and Theoretical Investigation of Inclusion Complex between Cinnamic Acid and Hydroxycinnamic Acids with Native Cyclodextrins. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42(6), 3563-3585.
- [6]. Siva S, Meenatchi V, Li C, Abdel-Samie MA, Cui H, Lin L. (2020). Encompassment of phthalyl sulfacetamide in α - and β -cyclodextrin using ultrasonication : Physicochemical and computational modeling investigations. *Journal Of Molecular Liquids*, 319, 114184.
- [7]. OriginPro, Version 2016. OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA.

Chapitre 2 : Modélisation computationnelle des interactions intermoléculaire

Introduction

L'exploration de la nature des interactions potentielles au sein de ces systèmes intermoléculaires pourrait s'avérer à la fois pertinente et prometteuse, en ayant recours à d'autres approches théoriques adaptées, tels que l'analyse des orbitales moléculaires frontières (FMOs), l'analyse de la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM), l'analyse de la théorie des orbitales de liaison naturelle (NBO) et l'analyse des interactions non covalentes (NCI).

Dans ce chapitre, les complexes B1 et A2 identifiés comme les structures les plus stables par les calculs DFT-D3(BJ), seront l'objet de notre analyse. Le but principal consiste à analyser les facteurs déterminants qui contrôlent la complexation par inclusion, en se concentrant sur les interactions intermoléculaires (forces de van der Waals, liaisons hydrogène, interactions électrostatiques, effets hydrophobes).

1. Étude théorique des interactions intermoléculaires

1.1. L'analyse des orbitales moléculaires frontières FMOs

L'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) et l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée (LUMO) sont des concepts clés pour prédire les propriétés physico-chimiques des molécules, en se basant sur divers paramètres globaux [1]. Des descripteurs chimio-quantiques tels que l'affinité électronique (EA) et le potentiel d'ionisation (IP) peuvent être estimés à l'aide du théorème de Koopmans [2]. Selon ce théorème, l'affinité électronique (EA) correspond à l'opposé de l'énergie de l'orbitale LUMO, tandis que le potentiel d'ionisation (IP) est égal à l'opposé de l'énergie de l'orbitale HOMO.

Les équations (1) et (2) représentaient respectivement l'affinité électronique (EA) et le potentiel d'ionisation (IP).

$$EA = -E_{LUMO} \dots \dots \dots (1) \quad IP = -E_{HOMO} \dots \dots \dots (2)$$

De plus, l'écart énergétique (E_{gap}), calculé comme la différence entre l'énergie de l'orbitale HOMO et celle de l'orbitale LUMO ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$), est un indicateur important de la stabilité et de la réactivité chimique d'une espèce. Un E_{gap} élevé est associé à une plus grande stabilité et une réactivité plus faible [3]. La distribution spatiale des charges (orbitales) HOMO et LUMO est visualisée dans la figure 1, et un résumé des descripteurs chimiques

globaux calculés pour la lidocaïne libre, les β -CD/HP- β -CD libres et les complexes dans les deux orientations considérées (A et B) est présenté dans le Tableau 1.

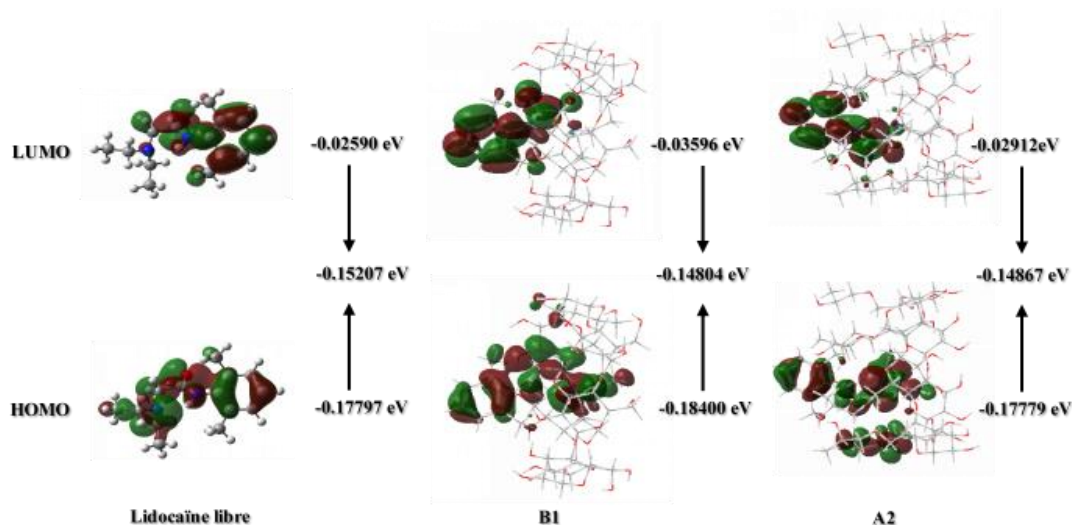


Figure 1: Énergies et isosurfaces électroniques des orbitales moléculaires frontières de la lidocaïne libre, ainsi que des complexes B1 et A2, obtenus au niveau B97D3/6-31 G (d, p).

L'analyse des distributions de charge HOMO et LUMO illustrées dans la figure 1 révèle que, pour le complexe B1, ces distributions sont principalement localisées sur la surface de la molécule de lidocaïne. En revanche, pour le complexe A2, une portion de la distribution de charge HOMO s'étend sur une unité glucopyranosidique de la molécule hôte. Cela suggère que la formation du complexe d'inclusion n'influe pas le transfert de charge électronique dans le complexe B1 avec la même intensité que dans le complexe A2.

Par ailleurs, l'analyse du Tableau 1 montre une augmentation de l'affinité électronique (EA) de la lidocaïne après son inclusion dans les β -CD/HP- β -CD, ce qui se traduit par une diminution de l'énergie des orbitales LUMO correspondantes. De plus, la comparaison des énergies des orbitales HOMO de la lidocaïne libre et complexée montre une diminution de l'énergie lors de l'inclusion, cela implique une diminution de la capacité à donner des électrons et une augmentation du potentiel d'ionisation (IP). Cette dernière valeur est légèrement moins affectée dans le cas des complexes lidocaïne/HP- β -CD.

Tableau 1: Énergies des orbitales moléculaires frontières, descripteurs de réactivité chimique et moments dipolaires (μ) calculés au niveau DFT/B97D3 pour les composants libres (Lidocaïne, β -CD, HP- β -CD) et les complexes formés.

Paramètres				LDC/ β -CD		LDC/HP- β -CD	
	Lidocaïne	β -CD	HP- β -CD	A1	B1	A2	B2
E_{HOMO} (eV)	-0.17797	-0.21235	-0.19243	-0.18634	-0.18400	-0.17779	-0.17451
E_{LUMO} (eV)	-0.02590	0.01227	0.01716	-0.03078	-0.03596	-0.02912	-0.02672
Affinité électronique (EA)	0.02590	-0.01227	-0.01716	0.03078	0.03596	0.02912	0.02672
Potentiel d'ionisation (IP)	0.17797	0.21235	0.19243	0.18634	0.18400	0.17779	0.17451
E_{gap} (eV)= $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$	-0.15207	-0.2246	-0.2095	-0.15556	-0.14804	-0.14867	-0.14779
Moment dipolaire (Debye)	4.0440	6.6658	4.3418	8.0006	6.0319	3.7593	4.5755

De plus, la complexation avec les CDs induit une augmentation de l'écart énergétique HOMO-LUMO (E_{gap}) de la lidocaïne. Les valeurs de E_{gap} sont de -0.15556 eV, -0.14867 eV et -0.14804 eV pour les complexes A1, A2 et B1, respectivement. Conformément au principe selon lequel un E_{gap} plus faible est associé à une plus grande stabilité moléculaire, ces résultats suggèrent une stabilisation de la lidocaïne lors de la complexation. L'augmentation la plus importante du E_{gap} est observée pour le complexe LDC/HP- β -CD dans l'orientation A (A2), ce qui est cohérent avec les énergies de complexation calculées par l'approche DFT (B97D3).

Le Tableau 1 présente également les moments dipolaires globaux (μ) des molécules et des complexes. Les valeurs élevées des moments dipolaires sont cohérentes avec les valeurs faibles de l'écart énergétique observées pour les complexes les plus stables. De plus, les tendances observées pour les moments dipolaires suivent celles des énergies de complexation, avec les valeurs les plus basses de μ correspondant aux complexes B1 et A2.

1.2. L'analyse QTAIM

Le cadre théorique de la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM), élaboré par Richard Bader, est primordial en chimie quantique pour expliquer la structure et les interactions au sein des molécules. Cette méthode repose sur l'étude topologique de la densité électronique $\rho(r)$, un paramètre quantique clé, ainsi que sur ses propriétés mathématiques, y compris son Laplacien $\nabla^2\rho(r)$, en repérant les points critiques (PCs). La QTAIM offre la

capacité d'analyser avec précision les liaisons chimiques et les interactions non covalentes. Ces points critiques, identifiés en fonction de leur indice topologique (tels que les points de liaison, de cycle ou de cage), révèlent des données essentielles concernant la nature des interactions : Une interaction covalente est indiquée par une forte densité électronique et un Laplacien négatif à un point de liaison (BCP), alors qu'un Laplacien positif indique des interactions de type électrostatiques ou van der Waals. Cette approche a particulièrement permis de mieux comprendre les liaisons hydrogène, les interactions π - π et les forces hydrophobes, en mesurant leur énergie et leur orientation grâce à des indicateurs comme l'ellipticité ou la densité de charge à ces points de contrôle. De ce fait, la QTAIM fournit une représentation rigoureuse des frontières atomiques et des trajectoires de liaison, agissant comme un lien entre les modèles théoriques et les caractéristiques macroscopiques des systèmes chimiques et biologiques.

Les caractéristiques de la densité électronique $\rho(r)$ ainsi que de son Laplacien $\nabla^2\rho(r)$ aux points critiques de liaison (BCPs, Bond Critical Points) indiquent les régions où il y a une accumulation et une diminution de charge locale. Du point de vue physique, un Laplacien négatif est associé à une densité de charge localement concentrée entraînant des interactions partagées, alors que le signe positif suggère une densité de charge réduite correspondant à des interactions en coquille fermée (par exemple, liaisons ioniques, interactions de van der Waals, ou liaisons hydrogène faibles) [4,5].

Dans le domaine de la chimie supramoléculaire, l'étude topologique des points critiques de liaison (BCPs, (3, -1)) représente une méthode fondamentale pour analyser les interactions non covalentes entre entités moléculaires, comme les couples hôte-invité ou les complexes auto-assemblés. Ces BCPs, définis par une signature topologique (3, -1) (trois valeurs propres positives et une négative dans la matrice hessienne de $\rho(r)$), indiquent les zones où se forment des voies de liaison intermoléculaires, témoignant de contacts stabilisateurs. Ils fournissent des informations hautement utiles sur le plan chimique, suscitent un grand intérêt. Dans ce cadre, nous avons estimé la densité électronique $\rho(r)$, le Laplacien $\nabla^2\rho(r)$, la densité d'énergie potentielle $V(r)$, la densité d'énergie lagrangienne $G(r)$ et la densité d'énergie globale $H(r)$ aux points de liaison critiques. D'après la méthode QTAIM, les valeurs de densité électronique

pour les liaisons hydrogène intermoléculaires varient entre 0.002 et 0.04 ua. Le Laplacien associé devrait être positif et se situe dans l'intervalle [0.024 ua – 0.139 ua].

Les graphiques moléculaires (Fig. 2) générés au niveau de théorie B97D3/6-31G (d, p) (incluant des corrections de dispersion pour les interactions non covalentes) des complexes, présentent les chemins d'interaction et divers points critiques. Ces diagrammes révèlent des BCPs significatifs correspondant à des interactions non covalentes telles que O-H...O, C-H...O, C-H...N et H...H. Les paramètres topologiques associés (densité $\rho(r)$, Laplacien $\nabla^2\rho(r)$, énergies $G(r)/V(r)$) sont quantifiés dans le Tableau 2, offrant une analyse comparative des forces relatives.

Au sein du complexe LDC/HP- β -CD (A2), l'interaction hydrogène la plus significative implique l'oxygène carbonyle O250 de la lidocaïne et l'hydrogène hydroxyle H150 du groupe propyle du HP- β -CD, avec une densité électronique $\rho(r)$ élevée de 2.7574×10^{-2} ua. Cette valeur, nettement supérieure aux seuils typiques des liaisons H classiques (0.02-0.04 ua), souligne une interaction polarisée forte, probablement renforcée par l'environnement électronique riche en groupes hydroxyle du HP- β -CD, favorisant une cohésion structurale accrue. Six interactions C-H...O supplémentaires contribuent à la stabilisation du complexe A2, leurs densités $\rho(r)$, variant de 0.8471×10^{-2} ua à 2.7574×10^{-2} ua.

Pour le complexe LDC/ β -CD (B1), l'analyse QTAIM met en évidence six points critiques de liaison (BCPs) associés à des interactions C-H...O, avec des densités $\rho(r)$ comprises entre 0.6254×10^{-2} ua et 1.1138×10^{-2} ua. Ces valeurs, bien que inférieures à celles du complexe A2, respectent les critères de Popelier pour les interactions non covalentes ($\rho(r) > 0.002$ au, $\nabla^2\rho(r) > 0$), confirmant leur rôle dans la stabilité globale.

La différence énergétique entre A2 et B1 pourrait s'expliquer par :

1. La présence de substituants propyles dans le HP- β -CD (A2), modulant la polarisabilité et la densité électronique locale.
2. Une orientation spatiale optimisée dans A2, favorisant des recouvrements électroniques plus efficaces.

Toutefois, il convient de souligner l'aspect le plus marquant de la valeur déterminée de l'énergie de liaison hydrogène (E_{HB}) associée aux interactions C-H...O et C-H...N

précédemment citées. La puissance de ces interactions peut être référée à la relation Emamian-Lu [6] qui lie l'énergie d'interaction des liaisons hydrogène (E_{HB}) à la densité électronique $\rho(r)$, comme le démontrent l'équation suivante :

$$E_{HB}(kcal/mol) \approx -223.08\rho(r) + 0.7423... \dots (3)$$

Au sein des interactions identifiées, la liaison hydrogène O250...H150 du complexe LDC/HP- β -CD (A2) se distingue par une énergie de liaison inhabituellement faible (-5.41 kcal/mol), malgré sa densité électronique élevée ($\rho(r) = 2.7574 \times 10^{-2}$ ua) et sa distance interatomique courte (1.9 Å). Cette apparente contradiction s'explique par la nature électrostatique dominante de l'interaction, où un Laplacien $\nabla^2\rho(r)$ positif (typique des interactions de type coquille fermée) et une énergie totale $H(r)$ proche de zéro traduisent un équilibre entre attraction électrostatique ($V(r) < 0$) et délocalisation électronique ($G(r) > 0$).

Selon les critères établis par Rosa et al. [7], la nature d'une liaison hydrogène peut-être classée en trois catégories basées sur les paramètres topologiques QTAIM :

- Les liaisons hydrogène fortes sont déterminées par $\nabla^2\rho(r) < 0$ et $H(r) < 0$.
- Les liaisons hydrogène de force moyenne se caractérisent par $\nabla^2\rho(r)$ supérieure à 0 et $H(r)$ inférieure à 0.
- Les liaisons hydrogène de faible intensité sont caractérisées par $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) > 0$.

Où $H(r)$ représente la densité électronique totale ($H(r) = V(r) + G(r)$).

Ainsi, à part l'interaction O250...H150 qui a révélé une densité d'énergie $H(r)$ négative de près de -0.37 kcal/mol, indiquant une interaction de force intermédiaire avec un aspect partiellement covalent, toutes les autres BCPs détectées étaient liées à des interactions non covalentes faibles.

De plus, grâce à l'analyse QTAIM, il a été établi que l'atome d'hydrogène H182 du groupe amide de la lidocaïne interagit de manière intramoléculaire avec l'atome d'azote adjacent N179 du groupe diéthylamino, donnant lieu à des liaisons hydrogène modérées et partiellement covalentes dans le complexe B1, comme le montre la valeur négative $H(r)$ (-0.21 kcal/mol). Aussi, la même interaction (N249...H252) a lieu dans A2, mais avec une magnitude plus faible dans leurs paramètres topologiques correspondants.

Il est également important de noter l'implication d'un grand nombre d'interactions C-H...H-C particulièrement faibles dans la stabilité des complexes d'inclusion.

Ces résultats soulignent que la stabilité du complexe A2 (HP- β -CD) découle non seulement de sa liaison O-H...O directionnelle, mais aussi de l'optimisation des interactions faibles (C-H...O, C-H...H-C) et intramoléculaires, gouvernées par les substituants hydroxypropyle. Ces groupes augmentent la polarisabilité du site d'inclusion, favorisant un équilibre entre interactions covalentes partielles, électrostatiques et dispersives, essentiel pour des applications en formulation pharmaceutique où la stabilité et la libération contrôlée sont critiques.

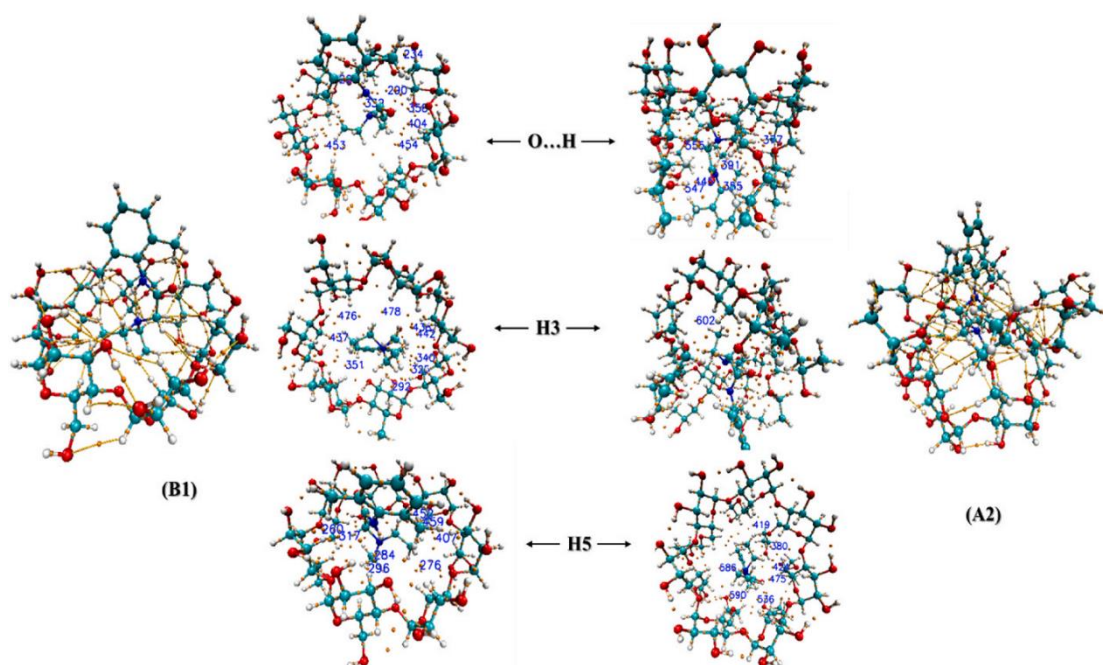


Figure 2: Topographie moléculaire générée du calcul QTAIM pour les complexes (B1) et (A2), selon la méthode B97D3/6-31G (d, p).

Il est reconnu que les molécules hôtes étudiées au cours de ce travail (β -CD ou HP- β -CD) possèdent deux atomes d'hydrogène spécifiques positionnés à l'intérieur de la cavité hydrophobe, ils sont appelés (H3/H5). Ces protons participent activement à la création d'interactions spécifiques indispensables pour la stabilisation des complexes d'inclusion [8,9]. Dans cette optique, l'inspection du diagramme moléculaire (Fig. 2) de LDC/ β -CD révèle un réseau complexe d'interactions C-H...H-C, impliquant des atomes d'hydrogène spécifiques

des cycles glucopyranose de la β -cyclodextrine. Les hydrogènes de type H3 (H82, H89, H96, H103 (HB bifurqué), H110 (HB bifurqué), H117, H124) participent activement à la formation de neuf BCPs. Tandis que les atomes d'hydrogène de type H5 (H80, H87, H94, H101, H122), également bifurqués pour certains (H80, H101, H122), contribuent à huit BCPs supplémentaires. Leurs interactions C-H...H-C affichent des densités électroniques faibles, allant de 0.2799×10^{-2} ua à 0.7243×10^{-2} ua. La disposition spatiale des H3 et H5 explique cette asymétrie : les hydrogènes H3, orientés vers l'intérieur de la cavité, établissent des contacts plus directs avec les groupes méthyle/éthyle de la lidocaïne (LDC), tandis que les hydrogènes H5, positionnés près des ponts glycosidiques, interagissent préférentiellement avec les régions moins polarisées de la molécule hôte.

L'analyse QTAIM a également mis en évidence le rôle de l'interaction intermoléculaire (C15-H94...H182-N181) ($\rho(r) = 0.4987 \times 10^{-2}$ ua, $\nabla^2\rho(r) = 2.0317 \times 10^{-2}$ ua) dans la stabilité du complexe B1. L'établissement d'une liaison hydrogène non aliphatique pourrait être liée à la localisation de l'atome d'hydrogène H182 vers 2.3 Å de la face secondaire du β -CD.

Concernant le complexe LDC/HP- β -CD (voir Fig. 2), nous avons constaté la formation d'un seul point critique BCP associé aux atomes H3 s'est créé sur la trajectoire de liaison reliant H247 (LDC) et H100, présentant une densité électronique faible (0.1828×10^{-2} ua). Cependant, les atomes H5 (H83, H90 (HB bifurqué), H95, H102, H109, H123) participent à la formation de sept BCPs présentant une densité électronique variant de 0.2407×10^{-2} à 1.0119×10^{-2} ua.

Globalement, les liaisons hydrogène établies dans les deux complexes sont intensifiées afin de produire des conformations plus stables. Les études topologiques ont renforcé l'idée que la formation de nombreux liaisons hydrogène aliphatiques intermoléculaires, identifiées comme des interactions non covalentes, est cruciale pour l'organisation structurale et l'intégration des molécules hôtes dans les vecteurs médicamenteux [10].

Notre étude computationnelle révèle une convergence remarquable avec les données expérimentales, confirmant que la lidocaïne (LDC) forme un complexe ionique stabilisé avec la HP- β -CD, caractérisé par des énergies de complexation significativement plus faibles que celles observées avec la β -CD native [11,12].

Tableau 2: La densité électronique $\rho(r)$, le Laplacien de la densité électronique $\nabla^2\rho(r)$, la densité d'énergie lagrangienne $G(r)$ et la densité d'énergie potentielle $V(r)$ exprimées en unités atomiques (ua), ainsi que la densité d'énergie totale $H(r)$ et l'énergie de liaison hydrogène (E_{HB}) mesurées en kcal/mol, se rapportent aux points critiques de liaison des deux complexes d'inclusion (B1, A2) issus des calculs B97D3.

	Interactions	BCP	$\rho(r).10^{+2}$	$\nabla^2\rho(r).10^{+2}$	$G(r).10^{+2}$	$V(r).10^{+2}$	$H(r)$	E_{HB}
O/N...H	<u>LDC/βCD (B1)</u>							
	O180...H108	404	1.1138	3.2183	0.7672	-0.7298	0.23	-1.74
	O45...H169	453	0.7424	2.6088	0.5642	-0.4762	0.55	-0.91
	O54...H160	263	0.7889	2.8417	0.6125	-0.5145	0.61	-1.02
	O59...H185	234	0.8275	2.9619	0.6374	-0.5342	0.65	-1.10
	O60...H174	290	0.6254	2.2274	0.4673	-0.3777	0.56	-0.65
	O65...H164	358	0.7658	2.7180	0.5885	-0.4976	0.57	-0.97
	O70...H163	454	0.4551	1.6977	0.3351	-0.2457	0.56	-0.27
	N179...H182 ^a	332	2.8986	8.2720	2.1011	-2.1342	-0.21	-5.72
Type H3	H82...H169	437	0.6440	2.3807	0.4493	-0.3034	0.92	
	H89...H170	351	0.6190	2.2395	0.4221	-0.2844	0.86	
	H96...H174	292	0.4669	1.6387	0.3054	-0.2011	0.65	
	H103...H164	340	0.4502	1.6229	0.2979	-0.1901	0.677	
	H103...H174	325	0.4551	1.6005	0.2956	-0.1910	0.66	
	H110...H163	438	0.5938	2.0859	0.3956	-0.2696	0.79	
	H110...H177	442	0.5687	1.9873	0.3773	-0.2578	0.75	
	H117...H167	478	0.6362	2.0293	0.3964	-0.2855	0.70	
	H124...H169	476	0.3623	1.2866	0.2332	-0.1448	0.56	
Type H5	H80...H169	407	0.2799	0.9657	0.1802	-0.1189	0.38	
	H87...H160	276	0.6302	2.2232	0.4256	-0.2955	0.82	
	H94...H174	296	0.5180	2.0128	0.3765	-0.2498	0.80	
	H101...H185	260	0.7243	2.8015	0.5444	-0.3885	0.98	
	H101...H164	317	0.3818	1.3874	0.2537	-0.1605	0.58	
	H122...H166	452	0.2434	1.5476	0.2874	-0.1880	0.62	
	H122...H169	459	0.4265	1.5572	0.2868	-0.1843	0.64	
	H94...H182 ^b	284	0.4987	2.0317	0.3769	-0.2459	0.82	
O/N...H	<u>LDC/HP-βCD (A2)</u>							
	O250...H150	445	2.7574	7.6723	1.9773	-2.0365	-0.37	-5.41
	O250...H155	355	1.0261	3.4083	0.7807	-0.7093	0.45	-1.55

	O250...H140	391	0.8471	2.6315	0.5942	-0.5304	0.40	-1.15
	O47...H239	377	1.2408	3.8971	0.9244	-0.8745	0.31	-2.03
	O63...H234	555	1.2093	3.5952	0.8764	-0.8539	0.14	-1.96
	O206...H255	547	0.8598	2.6870	0.6082	-0.5447	0.40	-1.18
	N249...H252 ^a	514	2.4246	7.4132	1.8101	-1.7668	0.27	-1.67
Type H3	H100...H247	602	0.1828	0.5494	0.9948	-0.0616	0.24	
Type H5	H83...H237	380	0.2474	0.7965	0.1486	-0.0982	0.32	
	H90...H237	424	0.5108	1.6714	0.3169	-0.2159	0.63	
	H90...H247	475	0.2407	0.7899	0.1456	-0.0937	0.33	
	H95...H247	536	0.8500	2.8786	0.5808	-0.4420	0.87	
	H102...H244	590	0.7974	2.7648	0.5531	-0.4150	0.87	
	H109...H243	586	0.8735	2.9566	0.5931	-0.4470	0.92	
	H123...H239	419	0.0119	3.6082	0.7328	-0.5636	1.06	

^a Interaction intramoléculaire.

^b C15-H94...H182-N181 pas de liaison hydrogène aliphatiques.

1.3. Analyse des orbitales de liaison naturelles (NBO)

Une analyse des orbitales de liaison naturelles (NBO) des deux complexes les plus stables (B1 et A2) a été effectuée à l'aide du programme NBO 3.1 au niveau de théorie B97D3/6-31G (d, p) [13]. Cette analyse permet d'étudier la délocalisation électronique et de quantifier le transfert de densité électronique entre les orbitales de type Lewis occupées (liaisons BD et paires libres LP) et les orbitales de type non-Lewis vides (orbitales acceptrices formellement non occupées) du système moléculaire [14]. L'approche NBO reste un outil puissant pour évaluer les interactions intra- et intermoléculaires en analysant les échanges entre les orbitales occupées et virtuelles [15], et en estimant les énergies de stabilisation $E^{(2)}$ à l'aide de la théorie des perturbations du second ordre, comme décrit par les formules suivantes :

$$E^{(2)} = q_i \frac{F_{ij}}{E_j - E_i} \dots \dots \dots (4)$$

Dans ce contexte, q_i représente l'occupation orbitale donneur, E_i et E_j correspondent aux énergies des NBO de Lewis et non-Lewis, tandis que F_{ij} désigne l'élément de matrice hors-diagonale de Fock NBO. Le tableau 3 présente les interactions entre l'orbitale donneur NBO

(i) et l'orbitale accepteur NBO (j) calculées, ainsi que les énergies de stabilisation significatives issues de la théorie de perturbation du second ordre de la matrice de Fock.

Tableau 3: Interactions donneur-accepteur et leurs énergies de stabilisation de perturbation du second ordre $E^{(2)}$ (kcal/mol) des complexes (LDC/ β -CD, LDC/HP- β -CD) et distances interatomiques (Å) obtenues avec les calculs B97D3/6-31G (d, p).

LDC/ β -CD			LDC/HP- β -CD		
Donneur NBO Accepteur NBO			Donneur NBO Accepteur NBO		
Interaction C-H ... H-C	$E^{(2)}$	d (Å)	Interaction C-H ... H-C	$E^{(2)}$	d (Å)
BD (1) C5 - H82 ... BD*(1) C168 - H169	0.54	2.27	BD (1) C245-H246...BD*(1) C21 - H100	0.06	3.00
BD (1) C11 - H89... BD*(1) C168 - H170	0.41	2.33	BD (1) C11 - H90 ... BD*(1) C235 - H237	0.35	2.48
BD (1) C17 - H96... BD*(1) C172 - H174	0.31	2.43	BD (1) C17 - H95... BD*(1) C245 - H247	1.27	2.14
BD (1) C23 - H103...BD*(1) C162 - H164	0.42	2.39	BD (1) C23 - H102...BD*(1) C242 - H244	1.04	2.40
BD (1) C23 - H103...BD*(1) C172 - H174	0.30	2.42	BD (1) C29 - H109...BD*(1) C242 - H243	1.19	2.27
BD (1) C29 - H110...BD*(1) C 162 - H 163	0.45	2.34	BD (1) C41 - H123...BD*(1) C238 - H239	1.17	2.15
BD (1) C29 - H110...BD*(1) C 175 - H 177	0.54	2.31			
BD (1) C35 - H117...BD*(1) C 165 - H 167	0.99	2.24			
BD (1) C41 - H124...BD*(1) C 168 - H 169	0.28	2.52			
BD (1) C9 - H87... BD*(1) C 157 - H 160	0.88	2.22			
BD (1) C15 - H94... BD*(1) C 172 - H 174	0.28	2.41			
BD (1) C21 - H101...BD*(1) C 162 - H 164	0.22	2.49			
BD (1) C21 - H101...BD*(1) C 183 - H 185	0.64	2.22			
BD (1) C39 - H122...BD*(1) C 165 - H 166	0.17	2.48			
BD (1) C39 - H122...BD*(1) C 168 - H 169	0.28	2.45			
BD (1) C15 - H 94...BD*(1) N 181 - H 182	0.39 ^b	2.32			
Interaction O ... H-C			Interaction O ... H-C		
LP (2) O43 ... BD*(1) C 157 - H 159	0.31	2.87	LP (1, 2) O47 ... BD*(1) C238 - H239	2.20	2.78
LP (1, 2) O45 ... BD*(1) C 168 - H 169	0.94	2.59	LP (1, 2) O63 ... BD*(1) C232 - H234	2.61	2.36
LP (1) O54 ... BD*(1) C 157 - H 160	0.94	2.60	LP (1, 2) O166 ... BD*(1) C235 - H236	1.18	2.51
LP (1) O55 ... BD*(1) C172 - H173	0.10	3.06	LP (1, 2) O206 ... BD*(1) C253 - H255	1.60	2.60
LP (1, 2) O59 ... BD*(1) C183 - H185	0.60	2.60	LP (1, 2) O250 ... BD*(1) O146 - H150	8.02	1.90
LP (1) O60 ... BD*(1) C172 - H174	0.68	2.68	LP (1, 2) O250 ... BD*(1) C152 - H155	1.53	2.43
LP (1, 2) O65 ... BD*(1) C162 - H164	0.87	2.58	LP (1, 2) O250 ... BD*(1) C12 - H140	0.89	2.78
LP (1, 2) O180 ...BD*(1) C27 - H108	2.21	2.43	LP (1) N249 ... BD*(1) N251 - H252	4.86 ^a	2.14
LP (1) O70 ... BD*(1) C162 - H163	0.34	2.84			
LP (1) N179 ... BD*(1) N181- H182	7.06 ^a	2.05			

^a: interaction intramoléculaire.

^b: C15-H94 ... H182-N181 pas de liaison hydrogène aliphatique.

L'analyse NBO a révélé un nombre important de contacts étroits H...H entre les orbitales de liaison donneuses (BD C-H) et les orbitales antiliantes acceptrices (BD* C-H), avec des énergies d'interaction de perturbation du second ordre allant de 0.17 à 1.27 kcal/mol pour les deux complexes intermédiaires (ICs) les plus stables (voir Tableau 3). De plus, plusieurs doublets non liants (LP) de l'atome d'oxygène, agissant comme donneurs d'électrons, participent à la stabilisation des complexes via des interactions avec deux types d'accepteurs : BD* C-H et BD* O-H/N-H.

Dans le complexe LDC/HP- β -CD, les principales interactions LP(O) $\rightarrow$ BD*(C-H), qui contribuent à de faibles liaisons hydrogène, impliquent les atomes O47, O63, O166 et O206 de la molécule hôte. Notamment, l'atome O250 de la fonction amide de la lidocaïne interagit avec deux fragments C-H différents (BD*C152-H155 et BD*C12-H140) de l'HP- β CD, résultant en des énergies de stabilisation plus faibles de 1.53 et 0.89 kcal/mol, respectivement. Il est intéressant de noter que la contribution la plus significative impliquant le doublet non liant LP(O250) est observée avec l'orbitale antiliante BD*O146-H150, l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ calculée pour cette forte interaction de liaison hydrogène étant de 8.02 kcal/mol.

Pour le complexe LDC/ β -CD, les calculs NBO prédisent des interactions de liaison hydrogène similaires. Le complexe est stabilisé par des interactions non conventionnelles telles que C-H...H-C et C-H...O/N. Hormis l'interaction entre le doublet non liant (LP) de l'orbitale donneuse de l'atome d'oxygène (O180) de la lidocaïne et l'orbitale acceptrice antiliante BD*(C27-H108) de la β -CD, aucune autre interaction significative n'est observée, la plupart des valeurs $E^{(2)}$ estimées ne dépassant pas 2 kcal/mol. Un autre aspect intéressant concerne l'interaction intramoléculaire N...H, précédemment analysée à l'aide de la méthode QTAIM, le complexe B1 présente une interaction plus forte (N179...H182-N181) par rapport au complexe A2, avec une énergie estimée à 7.06 kcal/mol.

Il est important de souligner que la distance entre les atomes impliqués dans toutes les interactions intermoléculaires de liaison hydrogène mentionnées ci-dessus est inférieure à 3 Å. En conclusion, les résultats de l'analyse NBO indiquent clairement que la délocalisation de

charge joue un rôle crucial dans l'assemblage et la stabilisation des complexes d'inclusion (ICs) en assurant une interaction étroite entre l'hôte et l'invité.

1.4. Analyse du gradient de densité réduit (RDG)

La méthode des iso-surfaces du gradient de densité réduite (RDG) est une approche visuelle et quantitative, constitue un outil théorique puissant pour cartographier et interpréter les interactions non covalentes dans les systèmes moléculaires. Contrairement aux approches purement topologiques (QTAIM), les iso-surfaces RDG offrent une représentation visuelle intuitive des régions de l'espace où se produisent des contacts attractifs (liaisons hydrogène, effets dispersifs) ou répulsifs (encombrement stérique, répulsions électrostatiques), via un code couleur universel [16].

Le diagramme NCI (Non Covalent Interaction) se construit en représentant le Gradient de Densité Réduite par rapport à la valeur du signe de λ_2 (deuxième valeur propre associée à la densité électronique de la matrice Hessienne). La valeur $(\text{sign } \lambda_2) \rho$ est utile pour prédire le type d'interaction. L'échelle négative, représentée en bleu, correspond aux interactions attractives comme les liaisons hydrogène ou halogènes. La zone autour de zéro, colorée en vert, illustre les interactions de van der Waals. L'effet positif, indiqué par la couleur rouge, désignent des forces de répulsion intenses.

Les représentations en diagrammes de dispersion 2D-RDG pour les complexes B1 et A2, obtenus du calcul B97D3, sont illustrées dans la Figure 3, elles mettant en évidence la nature des interactions stabilisant les complexes A2 et B1. Pour le complexe A2, la présence d'une tache bleue désigne une interaction de type liaison hydrogène de force modérée, confirmant une reconnaissance moléculaire directionnelle optimisée. En revanche, le complexe B1 présente une isosurface verte entre l'oxygène O180 et l'hydrogène H108, typique d'une interaction de van der Waals ou d'une liaison hydrogène faible, révélant une stabilisation par des forces non spécifiques. Ces résultats mettent en lumière la complémentarité structurelle des complexes étudiés, le complexe A2 bénéficie des interactions directionnelles favorables sur le plan de l'enthalpie, alors que le complexe B1 s'appuie sur un réseau de forces délocalisées, moins influencées par les contraintes géométriques.

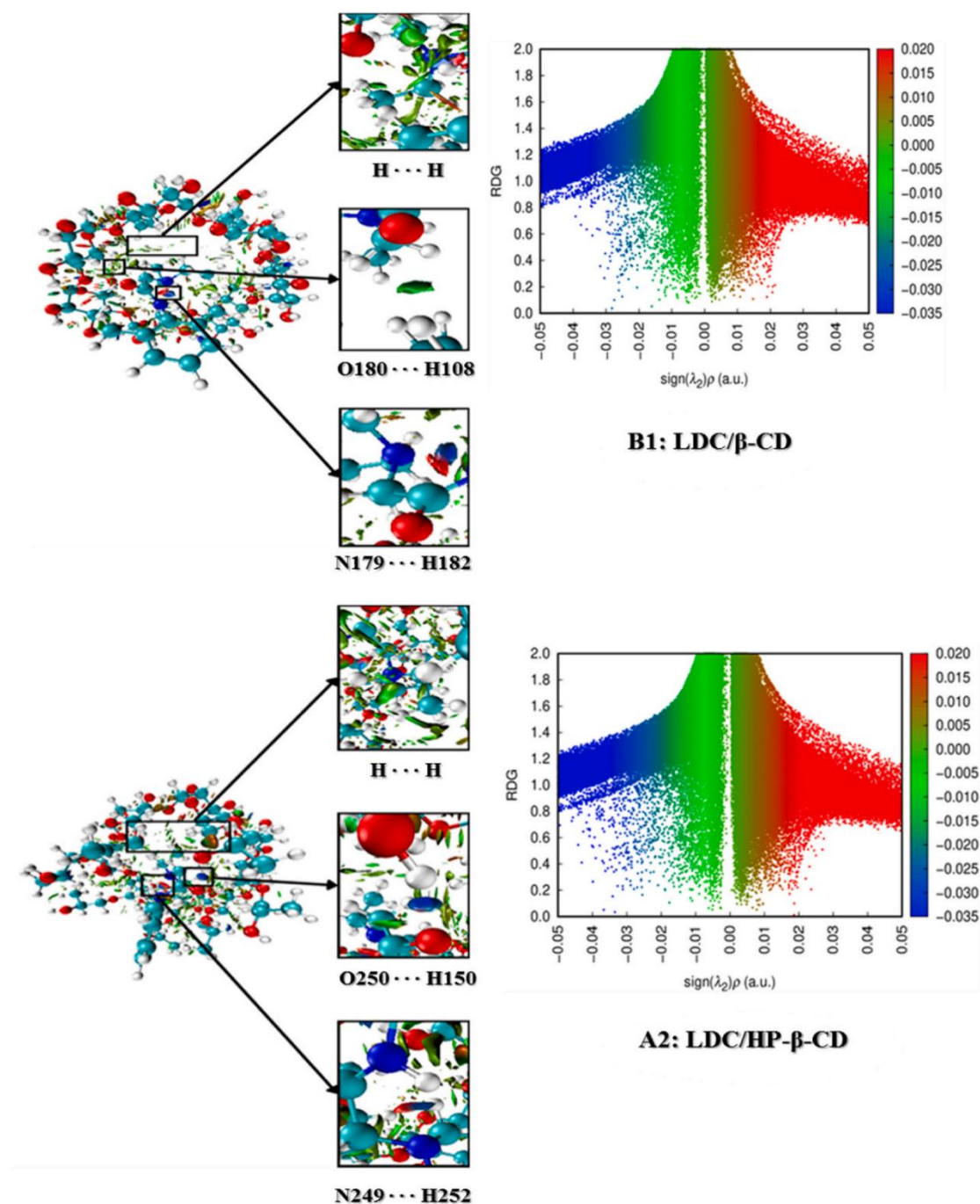


Figure 3: Diagrammes de dispersion 2D et tracés de densité isosurface pour RDG illustrant les interactions intra- et intermoléculaires pour les complexes B1 et A2 (obtenus avec une valeur d'isosurface de 0.5 ua).

Il semble que de vastes isosurfaces vertes sont apparues entre la lidocaïne et les CDs en raison des interactions de van der Waals, tandis que les forces répulsives se manifestent par des taches rouges au cœur de l'unité glucopyranosidique et du groupe phényle pour les molécules hôtes et invitées.

Une autre observation pertinente se rapporte à l'interaction intramoléculaire (N-H...N) au sein de la molécule de lidocaïne, représentée comme une petite isosurface bleue selon l'analyse QTAIM (voir Tableau 2).

En revanche, comparé au complexe B1, la zone située entre -0.025 et -0.045 ua dans le complexe A2 a montré un nombre plus élevé de taches bleues dispersées, attribuées à des liaisons hydrogène modérées comme O250...H150 et N249...H252, conformément aux prédictions de l'étude QTAIM. Toutefois, la zone allant de -0.02 à 0.005 ua a révélé un pic vert associé aux forces de van der Waals faibles qui existent dans les deux complexes. En outre, les sommets en rouge éloignés de 0.01 ua sont pratiquement identiques dans le graphique 2D-RDG des deux complexes, apportant une preuve significative de l'établissement d'un puissant effet stérique répulsif lors du processus de complexation.

1.5. Contribution des interactions mutuelles à l'analyse des empreintes 2D

Les diagrammes d'empreintes bidimensionnelles (ou 2D fingerprint plots), combinés à l'analyse des surfaces de Hirshfeld (Fig. 4), offrent une caractérisation détaillée des interactions intermoléculaires au sein des complexes d'inclusion [17,18]. Ces outils permettent de visualiser et de quantifier les contacts entre atomes en représentant les distances normalisées (d_e pour l'extérieur, d_i pour l'intérieur) et en décomposant la surface totale selon le type d'interaction (liaisons hydrogène, contacts de van der Waals, interactions π - π , etc.)

L'analyse des cartes d'empreintes 2D associées [19] a mis en évidence la contribution de diverses interactions. La majorité des contacts est associée aux interactions H...H, en raison de la prépondérance des interactions faibles dans les deux complexes. Dans le complexe B1, le contact O...H représentait 15.77 % de la superficie totale, alors que dans le complexe A2, cette fraction excédait 17.43 %, mettant en évidence son rôle dans la stabilisation du complexe A2. Le reste de la surface Hirshfeld totale est représenté par d'autres interactions de contact faibles, y compris les contacts C...H et N...H.

Globalement, ces constatations concordent bien avec les résultats antérieurs. L'analyse des empreintes digitales en 2D suggère que les interactions H...H et O...H apparaissent comme les forces dominantes parmi toutes celles examinées.

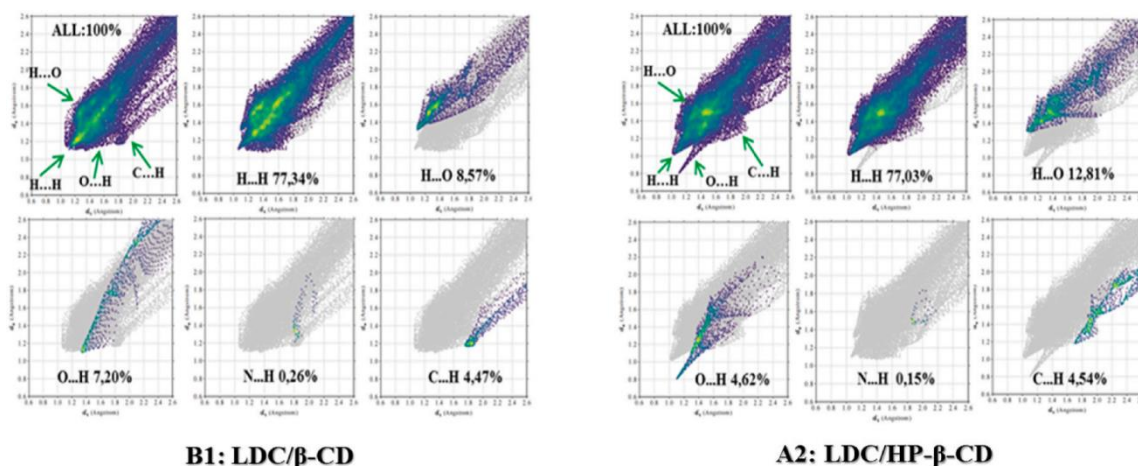


Figure 4: Diagrammes en empreinte 2D des complexes d'inclusion (B1 : LDC/β-CD) et (A2 : LDC/HP-β-CD) présentant les pourcentages de l'effet cumulatif des interactions significatives.

2. Analyse des simulations de dynamique moléculaire

Les simulations de dynamique moléculaire (MD) fournissent une méthode essentielle pour explorer les processus d'inclusion à l'échelle atomique, en reproduisant les déplacements et les interactions des atomes et des molécules, ce qui permet d'analyser le comportement dynamique et les caractéristiques du système au cours du temps.

En simulant avec précision les mouvements des atomes et les interactions intermoléculaires, ces approches révèlent non seulement les propriétés dynamiques du système (fluctuations structurales, mobilité moléculaire), mais aussi les mécanismes fondamentaux qui régissent la formation et la stabilisation des complexes hôte-invité. Dans cette étude, les simulations MD sont mobilisées afin d'analyser le comportement de la lidocaïne au sein de cavités moléculaires, en suivant ses changements conformationnels (rotation des groupes fonctionnels, flexibilité de la chaîne alkyle) et déterminer les différentes interactions transitoires avec l'environnement hôte.

L'objectif est de reconstruire une chronologie dynamique du processus d'inclusion, depuis l'approche initiale de la lidocaïne jusqu'à son encapsulation complète. Les trajectoires MD permettent d'identifier les étapes clés (association par des liaisons hydrogène, réorientation sous contraintes stériques, stabilisation par effets hydrophobes) et les paramètres

critiques (temps de résidence dans la cavité, barrières énergétiques de rotation) influençant l'efficacité d'inclusion.

Le programme Chimera [20] est utilisé pour analyser l'orientation conformationnelle de la molécule invité LDC tout au long de la simulation MD, est un outil puissant de visualisation et d'analyse structurale. Ce programme permet une classification des conformères par similarité structurale, générant des clusters visuels représentés par des codes couleurs intuitifs (ex. rouge pour les états liés, bleu pour les états libres). Cette approche révèle les transitions entre les phases d'inclusion stable (LDC ancrée dans la cavité) et d'exclusion partielle (désorption ou repositionnement), tout en quantifiant la durée de résidence dans la poche hôte et les modifications géométriques critiques. Pour les systèmes LDC/ β -cyclodextrine (β -CD) et LDC/hydroxypropyl- β -CD (HP- β -CD), l'étude intègre une analyse du rayon de giration (R_g) des trajectoires MD, un paramètre clé reflétant la compacité et l'efficacité d'encapsulation, permettant une appréciation plus exacte du processus d'inclusion dans le temps, ainsi que des moments cruciaux obtenus durant les simulations de dynamique moléculaire.

2.1. Modélisation dynamique de l'inclusion de la lidocaïne au sein du β -CD

Le parcours du processus de dynamique moléculaire, basé sur les valeurs de R_g , révèle divers changements conformationnels du médicament. La figure 5 résume les réarrangements spatiaux les plus significatifs.

Durant la phase initiale de la simulation, la lidocaïne (LDC) reste non liée, se déplaçant librement en périphérie de la cavité de la β -cyclodextrine. Cette durée correspond approximativement à 22 % de la simulation. Cette étape représente une phase de diffusion durant laquelle la molécule explore son environnement avant l'inclusion.

À mesure que le temps de simulation avance, la LDC pénètre dans la cavité selon un mécanisme d'association initial orienté : le cycle phényle s'insère en premier, tandis que les deux groupes méthyles se positionnent en périphérie de l'hôte (conformations Stru_a et Stru_b). Cette géométrie instable entraîne une rotation conformationnelle d'environ 30° de la LDC, conduisant à un réarrangement asymétrique dans lequel un groupe méthyle pénètre partiellement à l'intérieur de la cavité, tandis que l'autre demeure exposé au solvant (conformation Stru_c). Cette orientation spécifique a perduré

pendant 48 ns, ce qui équivaut à environ 10 % de la durée de la simulation, soulignant ainsi l'existence d'un état transitoire énergétiquement favorable. La durée prolongée de cette phase suggère une barrière énergétique modérée pour la réorientation complète, potentiellement liée aux interactions de van der Waals entre le phényle et la paroi hydrophobe de la β -CD. Ces observations affirment la flexibilité structurale de l'hôte et l'importance des ajustements dynamiques dans l'optimisation des complexes d'inclusion.

À 161 ns, LDC subit une rotation de 180° , inversant radicalement son orientation où le cycle phényle se repositionne à l'extérieur de la cavité de la β -CD, tandis que le groupe diéthylamino est entièrement englobé dans la cavité β -CD (conformation Stru_e). L'invité conserve cet arrangement spatial en montrant des fluctuations occasionnelles pendant approximativement 360 ns (≈ 40 % de la simulation). Ensuite, il y a eu une étape où la molécule a subi des rotations discrètes tout en conservant l'architecture globale, c'est-à-dire que le groupe diéthylamino demeure à l'intérieur et que le cycle aromatique est localisé à l'extérieur de la cavité.

À l'instant 360 ns, la lidocaïne (LDC) atteint un état d'inclusion profonde dans la β -CD, caractérisé par une insertion asymétrique : une portion du noyau aromatique phényle pénètre partiellement dans la cavité hôte, tandis que le groupe diéthylamino reste ancré en position centrale (conformation Stru_d). Cette géométrie optimisée, résultant d'un réajustement progressif des interactions hôte-invité, maintient cette configuration pendant environ 66 ns (soit ≈ 13 % de la durée totale), illustrant une stabilisation tardive du complexe.

La conformation Stru_d, représentative de l'inclusion maximale, est sélectionnée comme structure de référence pour le calcul de l'énergie de liaison via la méthode MM/GBSA.

Finalement, une seconde transition conformationnelle a eu lieu, le groupe diéthylamino se repositionne au cœur de la cavité de la β -CD, tandis que le cycle phényle adopte une orientation verticale rigide, entièrement extérieur à l'hôte et distinct des conformations antérieures inclinées (conformation Stru_e). Cet alignement demeure pendant 64 ns (soit 13 % de la simulation).

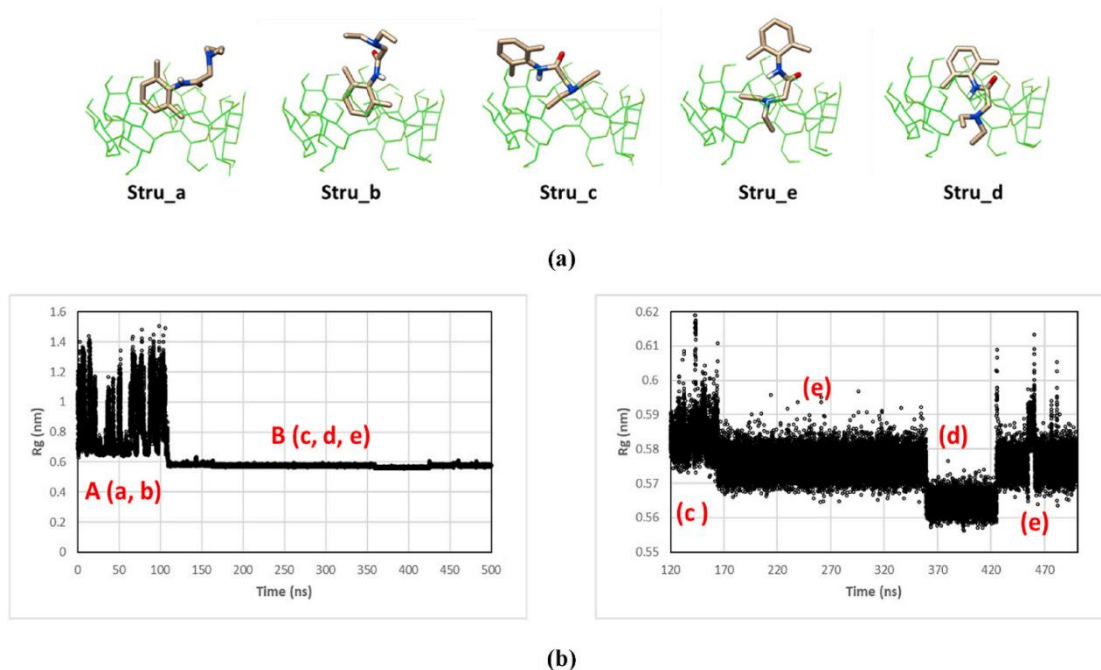


Figure 5: (a) Les images de la simulation MD démontrant la disposition spatiale du LDC avec β -CD, (b) Diagramme de la trajectoire de Rg durant la simulation MD des complexes LDC/ β -CD.

2.2. Modélisation dynamique de l'inclusion de la lidocaïne au sein du HP- β -CD

L'analyse de la dynamique moléculaire (MD) révèle une insertion inclinée persistante du groupe diéthylamino de la molécule invitée dans la cavité hydrophobe de la HP- β -CD, observée pendant une durée significative de la trajectoire simulée.

Durant les 97 premières nanosecondes de la simulation MD, nous avons constaté des états d'association partielle entre la LDC et la HP- β -CD, imitant ainsi un comportement similaire à celui du complexe LDC/ β -CD. Ces segments, qui constituent 19% du temps total, exposent une dynamique transitoire dans laquelle la molécule hôte oscille entre un état entièrement inclus et une position partiellement externalisée. Lors de la ré-association, la LDC réintègre systématiquement la cavité selon le mode Stru_f, où le cycle aromatique pénètre en premier, suivie d'une réorganisation graduelle du groupe diéthylamino.

Puis, à 57 ns, une insertion asymétrique partielle est observée (Stru_g, Stru_h, Stru_i) où le cycle aromatique reste à l'extérieur, tandis que le groupe diéthylamino s'ancore dans la cavité de la HP- β -CD. De 97 à 166 ns, la conformation Stru_g domine exclusivement, le

groupe phényle est positionné horizontalement en périphérie de la cavité, alors que le diéthylamino reste aligné avec l'axe du tore, ce qui représente 14% du temps de simulation dynamique. Ensuite, jusqu'à la fin de la simulation qui englobe la majorité de la période dynamique (67%), une variété plus étendue de systèmes de liaison a été notée, principalement définie par les structures Stru_h et Stru_i.

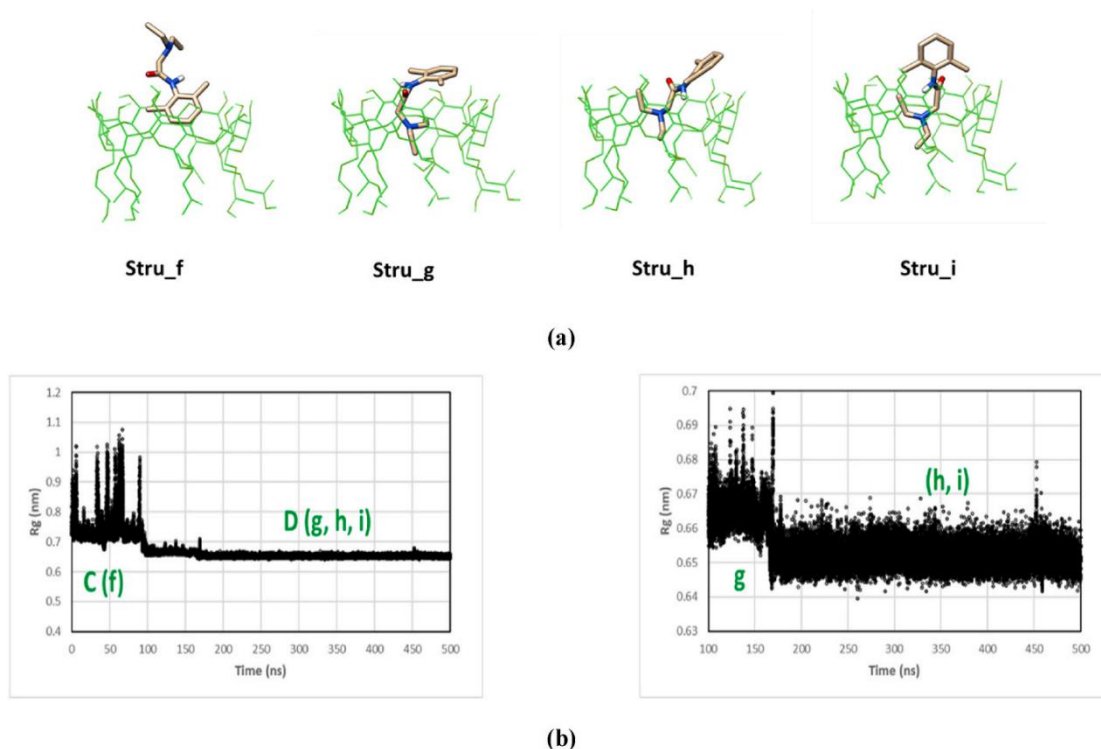


Figure 6: (a) Les représentations de la simulation MD, démontrant la disposition spatiale du LDC en association avec le HP-β-CD, (b) Diagramme de la trajectoire du Rg au cours de la simulation MD des complexes LDC/HP-β-CD.

Probablement, ces résultats peuvent être attribués essentiellement à la mobilité variable de la LDC au sein des complexes d'inclusion (CI), et les caractéristiques structurales des hôtes. La pénétration préférentielle du groupe diéthylamino aux deux cyclodextrines (β-CD et HP-β-CD) est due à sa compatibilité hydrophobe avec les cavités, alors que l'inclusion du cycle aromatique, uniquement observée avec la β-CD native, souligne l'importance cruciale de la rigidité structurale de cet hôte pour maintenir des configurations asymétriques.

Les simulations de dynamique moléculaire (MD) confirment que l'inclusion de la LDC est thermodynamiquement favorable dans les deux cyclodextrines, présentant des taux de liaison élevés ($\approx 78\%$ pour β-CD et $\approx 82\%$ pour HP-β-CD). Dans les deux cas, la configuration

préférée positionne la chaîne diéthylamino à l'intérieur de la cavité, tandis que le noyau aromatique reste principalement à l'extérieur. Bien que nous observons parfois des inclusions de noyau phényle, celles-ci sont temporaires (durant quelques nanosecondes) et reflètent une stabilisation énergétique inférieure par rapport au diéthylamino. En outre, l'inclusion de la LDC est plus profonde dans la β -CD, où la rigidité structurale de l'hôte favorise une pénétration axiale, alors que la flexibilité des substituants hydroxypropyl de la HP- β -CD induit une pénétration plus superficielle mais dynamique, avec des réorientations fréquentes. Ces résultats mettent en évidence l'influence des caractéristiques de l'hôte (rigidité vs flexibilité) sur la géométrie et la stabilité des complexes, tout en confirmant la prédominance du mode d'inclusion pour les deux systèmes.

2.3. Mécanique moléculaire incluant l'analyse de solvation de Born généralisée et de surface (MM-GBSA)

L'évaluation des énergies d'interaction de liaison entre les β -CDs et la LDC a été effectuée en utilisant la méthode MM/GBSA [21], permettant ainsi une meilleure compréhension des interactions qui stabilise les complexes. L'analyse a été conduite sur deux périodes spécifiques; pour le système LDC/HP- β -CD, les calculs ont été effectués sur les 5 dernières nanosecondes de la simulation, une période représentative de l'état d'inclusion équilibré. En revanche, pour le complexe LDC/ β -CD, l'analyse a été spécifiquement centrée sur la période 380-385 ns, étant donné qu'elle corresponde à une étape où la LDC présente une pénétration plus profonde dans la cavité, offrant ainsi une bonne illustration des interactions optimales dans cette configuration.

Dans le cadre de la méthode MM/GBSA, l'énergie de liaison ($\Delta G_{\text{binding}}$) est décomposée en trois contributions principales (Éq. 5) : l'énergie mécanique moléculaire (E_{MM}), qui englobe les interactions électrostatiques, van der Waals et de liaison, la contribution entropique ($-T\Delta S$), reflétant les changements de liberté conformationnelle du système lors de la complexation, et l'énergie libre de solvation (ΔG_{sol}), associée aux effets du solvant, incluant les termes polaires et non polaires de solvation.

$$\Delta G_{\text{binding}} = E_{\text{MM}} + \Delta G_{\text{sol}} - T\Delta S \dots \dots \dots (5)$$

Une valeur plus négative de $\Delta G_{\text{binding}}$ traduit une affinité hôte-invité plus élevée [22]. Les énergies libres de liaison calculées par MM/GBSA (Tableau 4), soit -19.80 kcal/mol pour LDC/ β -CD et -27.41 kcal/mol pour LDC/HP- β -CD, confirment des interactions thermodynamiquement favorables pour les deux complexes. En comparaison avec les résultats QM, les complexes d'inclusion LDC/ β -CD et LDC/HP- β -CD ont donné des valeurs de liaison ($\Delta G_{\text{binding}}$) légèrement plus élevées que celles déterminées avec B97B3 (-31.72 kcal/mol, -37.89 kcal/mol). Ces chiffres divergent notablement du calcul PM3 (-81.80 kcal/mol, -97.96 kcal/mol).

Tableau 4: Énergies de liaison ($\Delta G_{\text{binding}}$) des complexes d'inclusion LDC/ β -CD et LDC/HP- β -CD exprimés en kcal/mol obtenues par calcul MM/GBSA.

Complexes	Energies (kcal/mol)				
	E_{MM}	ΔG_{sol}	$-T\Delta S$	$\Delta G_{\text{binding}}$	$\Delta G_{\text{binding}} - (-T\Delta S)$
LDC/β-CD	-30.28	4.90	5.58	-19.80	-25.38
LDC/HP-β-CD	-41.21	9.57	4.23	-27.41	-31.64

Lorsque la contribution entropique ($-T\Delta S$) est exclue des calculs MM/GBSA, les énergies de liaison ajustées (Tableau 4) atteignent -25.38 kcal/mol pour LDC/ β -CD et -31.64 kcal/mol pour LDC/HP- β -CD. Ces valeurs se rapprochent alors significativement de celles obtenues via la méthode B97B3, qui estime $\Delta G_{\text{binding}}$ à environ -32 kcal/mol (LDC/ β -CD) et -38 kcal/mol (LDC/HP- β -CD). Cette convergence partielle souligne le rôle modulateur de l'entropie dans les calculs MM/GBSA, son exclusion réduit l'écart entre les approches mécaniques moléculaire et quantique, bien que des différences subsistent, probablement liées aux approximations propres à chaque méthode.

Références Bibliographiques:

- [1]. Ramalingam S, Periandy S, Karabacak M, Karthikeyan N. (2012). Spectroscopic (FT-IR/FT-Raman) and computational (HF/DFT) investigation and HOMO/LUMO/MEP analysis on 2-amino-4-chlorophenol. *Spectrochimica Acta Part A Molecular And Biomolecular Spectroscopy*, 104, 337-351.
- [2]. Koopmans T. (1934). Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. *Physica*, 1(1-6), 104-113.
- [3]. Venkataramanan NS, Suvitha A, Kawazoe Y. (2019). Unraveling the binding nature of hexane with quinone functionalized pillar[5]quinone : a computational study. *Journal Of Inclusion Phenomena And Macrocyclic Chemistry*, 95(3-4), 307-319.
- [4]. Bader RFW. (1990). *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford.
- [5]. Kumar PSV, Raghavendra V, Subramanian V. (2016). Bader's Theory of Atoms in Molecules (AIM) and its Applications to Chemical Bonding. *Journal Of Chemical Sciences*, 128(10), 1527-1536.
- [6]. Emamian S, Lu T, Kruse H, Emamian H. (2019). Exploring Nature and Predicting Strength of Hydrogen Bonds : A Correlation Analysis Between Atoms-in-Molecules Descriptors, Binding Energies, and Energy Components of Symmetry-Adapted Perturbation Theory. *Journal Of Computational Chemistry*, 40(32), 2868-2881.
- [7]. Rozas I, Alkorta I, Elguero J. (2000). Behavior of Ylides Containing N, O, and C Atoms as Hydrogen Bond Acceptors. *Journal Of The American Chemical Society*, 122(45), 11154-11161.
- [8]. Michel B, Heggset EB, Syverud K, Dufresne A, Bras J. (2022). Inclusion complex formation between sulfadiazine and various modified β -cyclodextrins and characterization of the complexes. *Journal Of Drug Delivery Science And Technology*, 76, 103814.
- [9]. Floare CG, Bogdan M, Tomoaia-Cotișel M, Mocanu A. (2021). ¹H NMR spectroscopic characterization of inclusion complex of desferrioxamine B chelator and β -cyclodextrin. *Journal Of Molecular Structure*, 1248, 131477.
- [10]. Panja SK, Kumar S. (2023). Weak intra and intermolecular interactions via aliphatic hydrogen bonding in piperidinium based ionic Liquids : Experimental, topological and molecular dynamics studies. *Journal Of Molecular Liquids*, 375, 121354.
- [11]. Pinto LM, De Jesus MB, De Paula E, Lino AC, Alderete JB, Duarte HA, Takahata Y. (2004). Elucidation of inclusion compounds between β -cyclodextrin/local anaesthetics structure : a theoretical

and experimental study using differential scanning calorimetry and molecular mechanics. *Journal Of Molecular Structure THEOCHEM*, 678(1-3), 63-66.

[12]. Adhikari S, Daftardar S, Fratev F, Rivera M, Sirimulla S, Alexander K, Boddu SH. (2018). Elucidation of the orientation of selected drugs with 2-hydroxylpropyl- β -cyclodextrin using 2D-NMR spectroscopy and molecular modeling. *International Journal Of Pharmaceutics*, 545(1-2), 357-365.

[13]. Weinhold F, Landis C, Glendening E. (2016). What is NBO analysis and how is it useful ? *International Reviews In Physical Chemistry*, 35(3), 399-440.

[14]. Yahia OA, Khatmi D. (2009). Theoretical study of the inclusion processes of Venlafaxine with β -cyclodextrin. *Journal Of Molecular Structure THEOCHEM*, 912(1-3), 38-43.

[15]. Reed AE, Curtiss LA, Weinhold F. (1988). Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chemical Reviews*, 88(6), 899-926.

[16]. Johnson ER, Keinan S, Mori-Sánchez P, Contreras-García J, Cohen AJ, Yang W. (2010). Revealing noncovalent interactions. *Journal Of The American Chemical Society*, 132(18), 6498-6506.

[17]. Hirshfeld FL. (1977). Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. *Theoretica Chimica Acta*, 44(2), 129-138.

[18]. Spackman MA, Jayatilaka D. (2008). Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*, 11(1), 19-32.

[19]. Seth SK. (2014). Structural elucidation and contribution of intermolecular interactions in O-hydroxy acyl aromatics : Insights from X-ray and Hirshfeld surface analysis. *Journal Of Molecular Structure*, 1064, 70-75.

[20]. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, Ferrin T E. (2004). UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal Of Computational Chemistry*, 25(13), 1605-1612.

[21]. Genheden S, Ryde U. (2015). The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities. *Expert Opinion On Drug Discovery*, 10(5), 449-461.

[22]. Bharadwaj KK, Ahmad I, Pati S, Ghosh A, Rabha B, Sarkar T, Bhattacharjya D, Patel H, Baishya D. (2023). Screening of Phytocompounds for Identification of Prospective Histone Deacetylase 1 (HDAC1) Inhibitor : An In Silico Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulation, and MM-GBSA Approach. *Applied Biochemistry And Biotechnology*, 196(7), 3747-3764.

Conclusion générale et perspectives

Cette étude explore, par une approche multidisciplinaire, les mécanismes d'interaction entre la Lidocaïne (LDC), un anesthésique local, et deux dérivés de cyclodextrines (β -CD et HP- β -CD), envisagés comme vecteurs de transport pharmaceutique. Les calculs de mécanique quantique semi-empirique (méthode PM3) et de théorie de la fonctionnelle de la densité avec correction de dispersion (B97D3(BJ)) ont permis de modéliser les géométries optimales des complexes et d'élucider les mécanismes sous-jacents à leur formation. Parallèlement, des simulations de dynamique moléculaire (MD) ont été menées pour caractériser la stabilité conformationnelle et les dynamiques d'association.

Les conclusions des études ont mis en évidence la disposition moléculaire, les groupes chimiques impliqués dans le processus de complexation ainsi que les différentes interactions qui se mettent en jeu lors de la création du complexe.

D'après l'analyse DFT (B97D3), on a présumé que la LDC liée à HP- β -CD présente la valeur d'énergie de complexation la plus faible de -52.80 kcal/mol comparée à celle de β -CD qui est de -40.70 kcal/mol. Il a été spécifiquement déterminé que les atomes d'hydrogène dans le fragment diéthylamino de la lidocaïne invitée se trouvaient à proximité de la paroi interne de la cavité hôte renfermant les atomes H3 et H5 de l'unité glucopyranosidique, au sein du complexe LDC/HP- β -CD.

La capacité de l'HP- β -CD à mieux interagir avec la molécule de LDC a été confirmée par l'estimation de son énergie de déformation en tant qu'hôte lors de l'encapsulation.

Les calculs DFT (B97D3) ont révélé une énergie de complexation significativement plus basse pour le complexe LDC/HP- β -CD (-52.80 kcal/mol) que pour LDC/ β -CD (-40.70 kcal/mol), indiquant une stabilisation thermodynamique accrue avec le dérivé hydroxypropylé. Ce résultat peut être attribué à la formation de diverses interactions mutuelles observées dans le complexe LDC/HP- β -CD : les atomes d'hydrogène du fragment diéthylamino de la lidocaïne se positionnent à proximité immédiate des atomes H3 et H5 des unités glucopyranosidiques de l'hôte, favorisant des contacts de type van der Waals et des liaisons hydrogène avec les groupes hydroxypropyle qui tapissent la face primaire du tore HP- β -CD.

Par ailleurs, l'énergie de déformation calculée pour HP- β -CD lors de l'encapsulation s'est avérée inférieure à celle de la β -CD native, soulignant une flexibilité conformationnelle

accrue. Cette déformation structurale permet à HP- β -CD d'adopter une géométrie optimale pour encapsuler la lidocaïne, minimisant les contraintes stériques et maximisant les interactions complémentaires.

En complément, une méthode multi-technique combinant la théorie QTAIM (analyse topologique de la densité électronique), la NBO (analyse des Orbitales de Liaison Naturelles), la FMOs (analyse des Orbitales moléculaires frontières HOMO-LUMO), les NCI-RDG (visualisation des interactions non covalentes) et les empreintes 2D (représentation des contacts intermoléculaires) a permis de détailler les forces gouvernant la complexation. Ces études ont souligné la prépondérance des interactions de van der Waals, illustrées par des contacts H $\cdots$ H entre les groupements hydrophobes de la lidocaïne et la cavité de la cyclodextrine, ainsi qu'une contribution plus limitée d'interactions de type électrostatique (liaisons O $\cdots$ H). La synergie entre ces approches a fourni une description cohérente du profil d'interaction, confirmant ainsi le rôle central des forces dispersives dans la stabilisation du complexe.

D'autre part, les simulations MD effectuées sur les deux complexes d'inclusion révèlent que la LDC s'oriente dans les cyclodextrines avec sa partie diéthylamino ancrée dans la cavité tandis que le cycle aromatique reste en périphérie. Il est intéressant de noter que le processus d'inclusion est plus rapide avec HP- β -CD qu'avec la β -CD, suggérant un effet incitatif des substituants hydroxypropyles. Le processus reste spontané et dominant durant la simulation, confirmant une affinité structurelle et dynamique entre la LDC et les cyclodextrines. Cette démarche spontanée d'intégration est estimée à environ 82 % du temps de simulation.

Finalement, l'évaluation thermodynamique des complexes a été réalisée via la méthode MM/GBSA (mécanique moléculaire combinée à l'approche de surface généralisée de Born). Cette analyse, appliquée aux deux systèmes d'inclusion, a révélé des valeurs d'énergie libre de liaison globalement négatives, soit -19.77 kcal/mol (LDC/ β -CD) et -27.41 kcal/mol (LDC/HP- β -CD), traduisant des interactions stabilisantes et spontanées entre la lidocaïne et les cyclodextrines. Ces résultats sont en accord avec les observations issues des calculs DFT, renforçant l'idée d'une complémentarité structurale et électronique entre la LDC et les cavités des cyclodextrines.

Dans la continuité des résultats obtenus, plusieurs perspectives peuvent être envisagées afin d'approfondir et d'élargir les conclusions de ce travail. En premier lieu, sur l'extension de l'étude à d'autres dérivés de cyclodextrines afin d'identifier des hôtes présentant une capacité de complexation encore plus efficace vis-à-vis de la lidocaïne. L'approfondissement des simulations de dynamique moléculaire sur des échelles de temps plus longues permettrait également de mieux décrire la stabilité et l'évolution conformationnelle des complexes en conditions proches du milieu biologique. Par ailleurs, l'influence de paramètres physico-chimiques tels que le PH, la température ou la force ionique pourrait être examinée afin d'évaluer leur impact sur le mécanisme d'inclusion. Enfin, le couplage des approches computationnelles développées dans ce travail avec des données expérimentales constituerait une étape essentielle pour valider les résultats obtenus et ouvrir la voie à des applications pharmaceutiques concrètes dans le domaine des systèmes de vectorisation des principes actifs.