

La distance initiale étant de 8 Å, les deux cyclodextrines, pendant la simulation se rapprochent à une moyenne de 6.85 Å. L'orientation n'a pas changé et les deux cyclodextrines sont maintenues en position Head-Head grâce aux interactions faibles intermoléculaires. La conformation du dimère varie peu depuis l'étape d'équilibre de la dynamique moléculaire.

Cependant, toutes les simulations ne donnent pas le même profil énergétique. Sur un autre exemple (Figure 21), nous remarquons que les énergies varient au cours de la simulation. L'énergie cinétique reste stable, seule l'énergie potentielle provoque des variations de l'énergie totale.

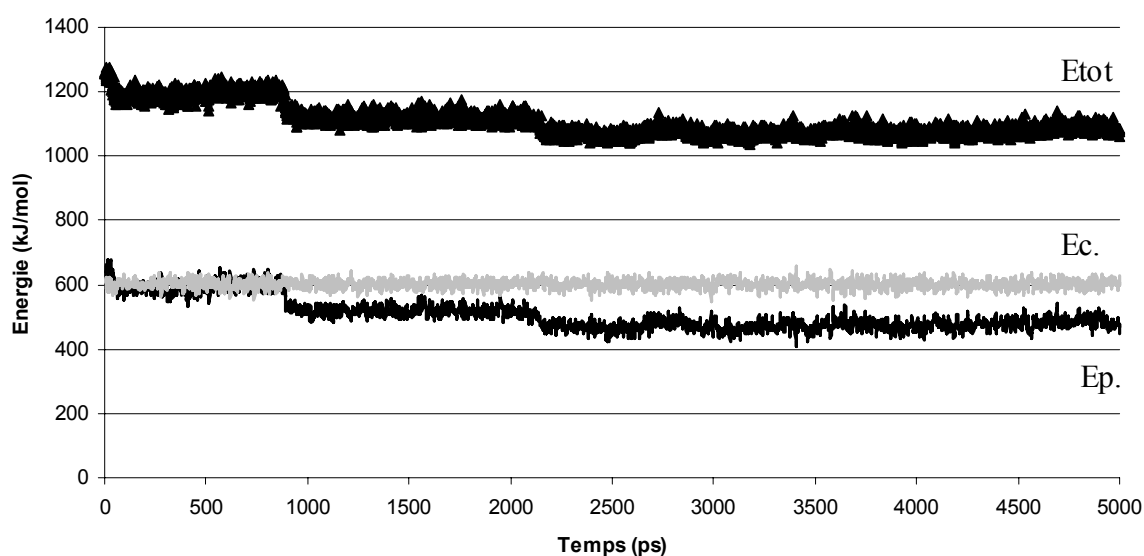


Figure 21 : Variation de l'énergie totale (Etot.), de l'énergie potentielle (Ep.) et de l'énergie cinétique (Ec.) d'un dimère d'α-CD en orientation initiale TT, ayant une rotation initiale de 240 degrés et une distance de 8 Å.

Afin de mieux comprendre les causes de ces variations, nous pouvons représenter les énergies internes et les énergies non-liantes du système au cours de la simulation (Figure 22).

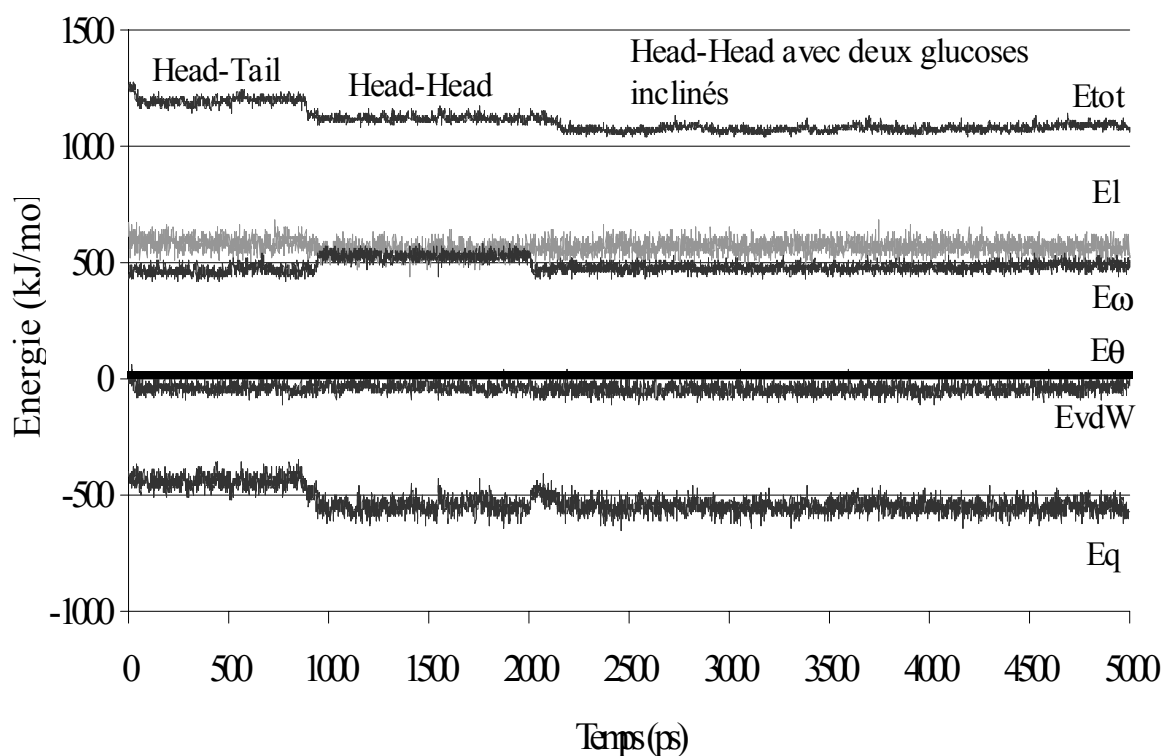


Figure 22 : Variation des énergies internes (élongation, E_l , flexion, E_θ , torsion, E_ω , van der Waals, E_{vdw} , électrostatique, E_q , et totale, E_{tot}) obtenues pendant la simulation d'un dimère d' α -CD avec une orientation initiale Tail-Tail, une rotation de 240 degré et une distance de 8 Å.

L'énergie totale comporte 3 abaissements successifs: à 10 ps., juste après l'étape de d'équilibration, à 800 et à 2100 ps. Seules les énergies de torsion et électrostatique varient pendant toute la simulation. Proche de l'axe des ordonnées, le premier saut est difficile à analyser. L'énergie de torsion augmente au deuxième saut énergétique, puis diminue au troisième. Au contraire, l'énergie électrostatique diminue au deuxième saut énergétique, puis reste stable au troisième. Nous pouvons donc supposer que la deuxième baisse énergétique est favorisée par un changement de l'organisation du dimère au détriment de la conformation des (ou de la) CD ; puis au troisième saut, un autre changement de la conformation des CD favorise une nouvelle fois la stabilité du dimère.

L'analyse des structures grâce à l'interface graphique de MacroModel, nous apporte une information supplémentaire: lors de la simulation, le dimère de cyclodextrines, initialement en orientation TT, a changé d'orientation pour atteindre l'orientation HH, plus favorable énergétiquement (Figure 23 à Figure 28).

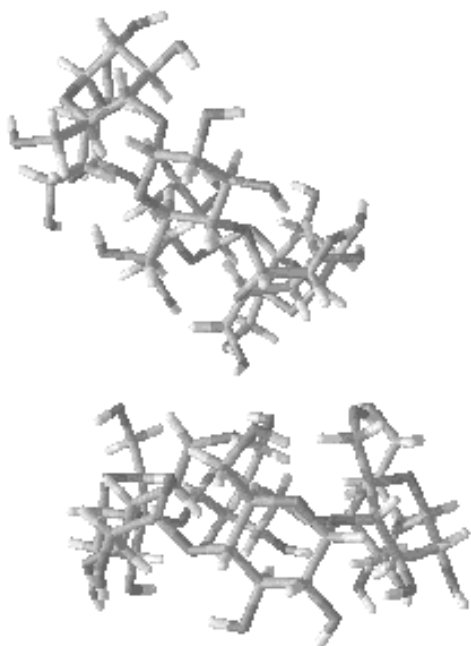


Figure 23 : Instantané à 1 ps. de la simulation d'un dimère d' α -CD, ayant initialement une orientation TT.

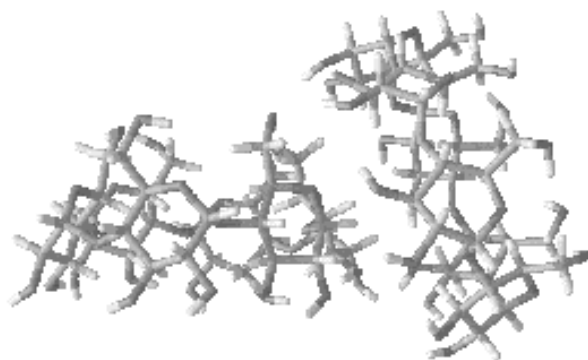


Figure 24 : Instantané du dimère d' α -CD à 42 ps.

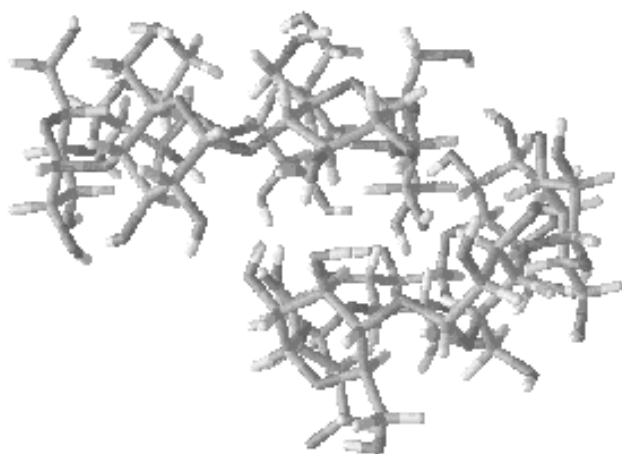


Figure 25 : Instantané du dimère d' α -CD à 802 ps.

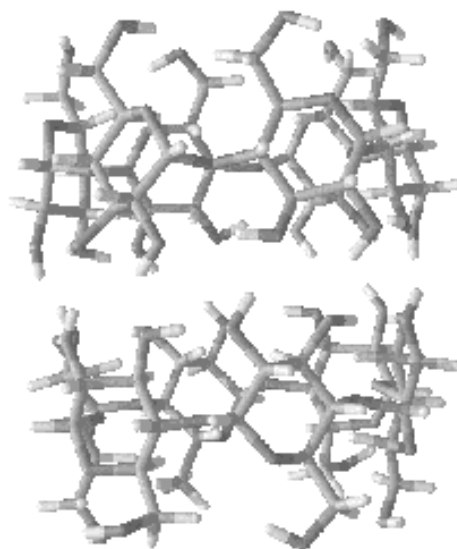


Figure 26 : Instantané du dimère d' α -CD à 1000 ps.

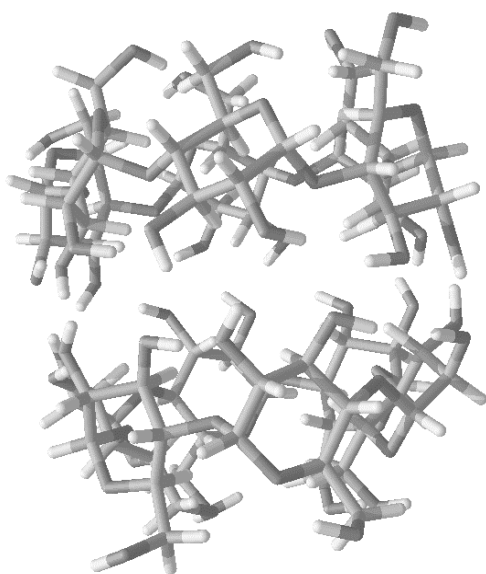


Figure 27 : Instantané du dimère d' α -CD à 2100 ps.

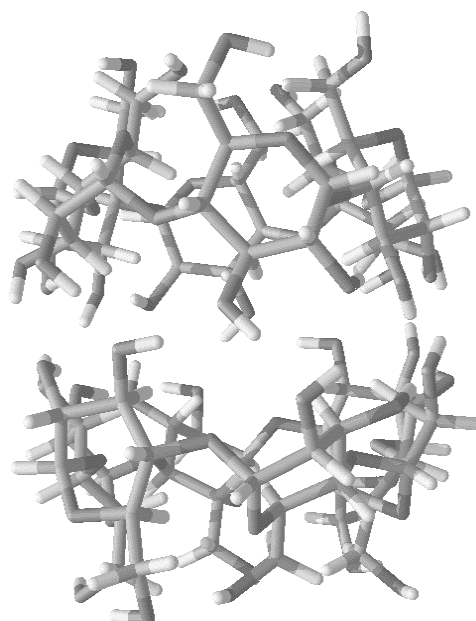


Figure 28 : Instantané du dimère d' α -CD à 4000 ps.

D'après la Figure 23, qui correspond au début de la simulation, nous remarquons que le dimère n'a plus son orientation initiale Tail-Tail, mais plutôt une orientation où les 2 cyclodextrines se trouvent perpendiculaire l'une à l'autre. Cette orientation apparaît de nombreuses fois parmi les résultats des simulations des dimères d'α-, de β- et de γ-CD. Ce changement d'orientation s'est effectué pendant l'étape de chauffe ou pendant l'équilibration.

La Figure 24 et la Figure 25 décrivent le mouvement des deux cyclodextrines, afin d'obtenir une orientation HH. Le deuxième saut énergétique, favorisé par l'énergie électrostatique, qui est représentée sur la Figure 22, correspond à l'aboutissement de l'orientation HH très symétrique (Figure 26). Dans cette orientation, les deux cyclodextrines ne sont pas déformées et adoptent une forme tronconique "parfaite". De nombreuses études^{26,100} sur les cyclodextrines isolées, révèlent l'existence de rotations des glucoses, abaissant ainsi les énergies associées aux liaisons du système. C'est donc, pour cette raison, que l'énergie de torsion augmente lorsque les cyclodextrines adoptent une conformation très tronconique. Aussi, l'énergie électrostatique étant dominante, elle favorise ce changement d'orientation par une augmentation des liaisons hydrogènes.

Le troisième saut énergétique se traduit par le pivotement d'unités glucosidiques, provoquant l'abaissement de l'énergie de torsion. Après l'inclinaison de plusieurs unités glucosidiques, les deux cyclodextrines se rapprochent de 1 Å, pour atteindre une distance de 6 Å entre les centre de masse des oxygènes interglucosidiques des deux cyclodextrines (Figure 29).

100 - Wertz, D.A. ; Shi, C-X ; Venanzi, C.A. *J. Comp. Chem.*, **1992**, *13*, 41.

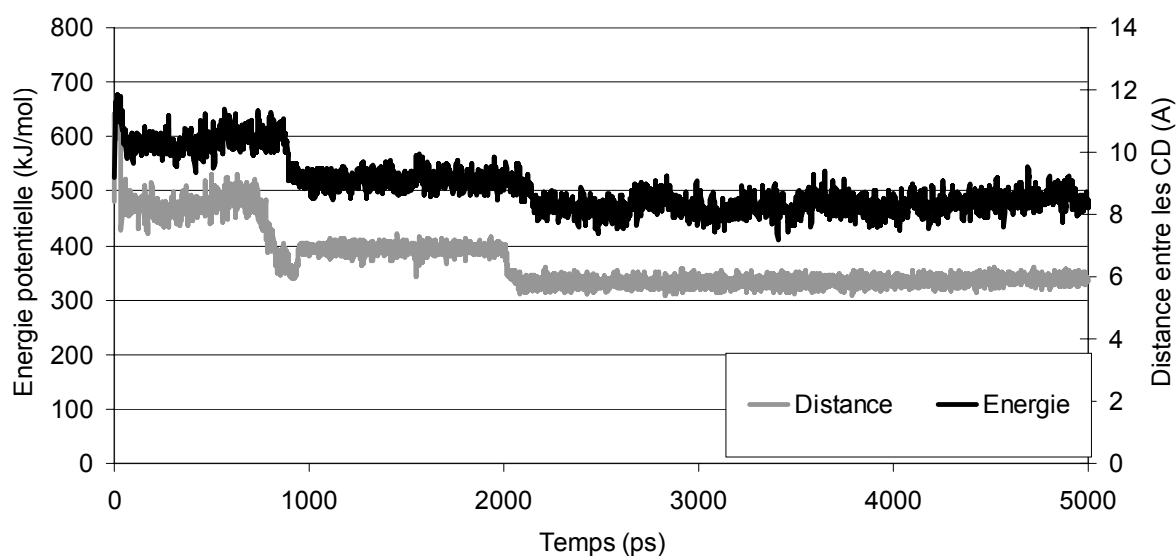


Figure 29 : Variation de la distance entre les centres de masse formés par les oxygènes interglucosidiques des deux α -cyclodextrines au cours de la simulation.

La stabilisation d'un tel complexe est favorisée par les interactions intermoléculaires non-liantes telles que les interactions de van der Waals et les interactions électrostatiques qui sont représentées en partie par les liaisons hydrogènes. La formation et la rupture des liaisons hydrogènes dans les complexes d'inclusion de cyclodextrines entraînent la formation de nombreuses conformations. Aussi, comme le montre la Figure 30, le nombre de liaisons hydrogènes varie pendant le changement d'orientation de TT à HH. Il est donc probable, que les liaisons hydrogènes soient majoritairement responsables du changement d'orientation du dimère de CD. Pour calculer le nombre de liaisons hydrogènes intermoléculaires qui se forment, nous avons développé un programme en fortran (ANAHB101) qui analysera le fichier des trajectoires de la simulation. La distance de la limite maximale de la liaisons hydrogènes est fixée à 2.0 Å entre l'oxygène accepteur et l'hydrogène lié à l'oxygène donneur puisque des résultats¹⁰² obtenus par différents calculs *ab-initio* donnent comme distance de

101 - l'algorithme du programme est disponible au laboratoire de Barcelone.

102 - Ferguson, D.M. ; Kollman, P.A. *J. Comp. Chem.*, **1991**, *12*, 620.

liaisons hydrogènes, une valeur de 2.80 à 2.99 Å, entre les deux oxygènes et une distance de 0.95 Å entre l'hydrogène et l'oxygène auquel il est lié.

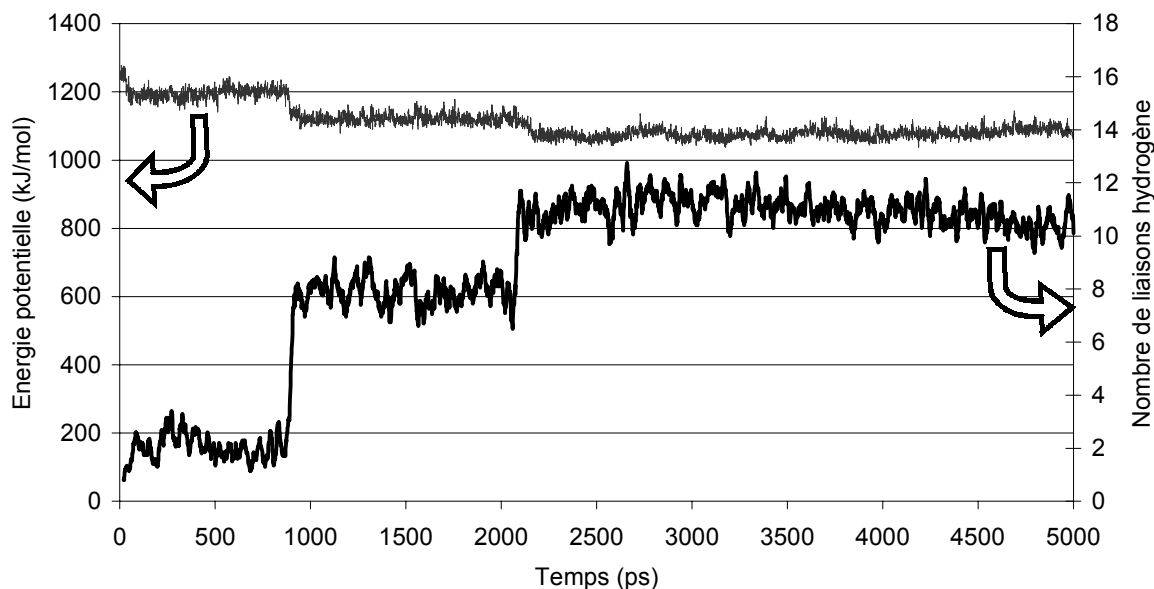


Figure 30 : Variation de l'énergie potentielle et du nombre de liaisons hydrogènes intermoléculaires représenté par une courbe de tendance de moyenne mobile pendant la simulation.

Pendant le changement d'orientation, où les deux CD perpendiculaires (de 10 à 800 ps.) passent à l'orientation HH (à partir de 1000ps.), la moyenne du nombre de liaisons hydrogènes intermoléculaires varie de 2 à 8. Nous avons vu que le saut énergétique à 2100 ps. est dû de l'inclinaison d'unités glucosidiques. Ce changement de conformation, de chaque cyclodextrine, est favorisé par l'augmentation du nombre de liaisons hydrogènes intermoléculaires qui passe d'environ 8 (HH: Figure 26) à 11 (HH avec inclinaison d'unités glucosidiques : Figure 28).

Aussi, nous avons vu que l'énergie électrostatique diminuait lorsque le nombre de liaisons hydrogènes intermoléculaires (de 10 à 1000 ps.) augmentait. Pendant le dernier saut d'énergie potentielle à 2100 ps., où le nombre de liaisons hydrogènes intermoléculaires augmente, l'énergie électrostatique ne varie pas. Le nombre total de liaisons hydrogènes ne

change donc pas, et la rupture de liaisons hydrogènes intramoléculaires est associée à la formation de liaisons hydrogènes intermoléculaires.

L'abaissement de l'énergie totale pendant la simulation est donc principalement favorisé par la formation de liaisons hydrogènes

Parmi toutes les simulations ayant une orientation de départ TT, 45.5% aboutissent à l'orientation HH, 9.1% passent à l'orientation HT, 18.2% restent en orientation initiale TT, et le reste (27.2%) sont des orientations où les deux CD sont perpendiculaires.

Quelque soit la structure du dimère obtenu en mécanique moléculaire, l'angle de rotation ou la distance séparant les deux CD, les résultats de la dynamique moléculaire montrent uniquement 4 structures finales : une orientation HH, une HT, une TT et une orientation où les deux CD sont perpendiculaires (Tableau 4).

Tableau 4 : Pourcentages des orientations obtenues de toutes les simulations du dimère d'α-CD (l'orientation finale correspond à la structure obtenue à 5000 ps.).

Orientation finale \ Orientation initiale	Tail-Tail	Head-Tail	Head-Head	Orientation perpendiculaire
Tail-Tail	18.2%	9.1%	45.5%	27.2%
Head-Tail	0%	30%	60%	10%
Head-Head	0%	0%	100%	0%

D'après le Tableau 4, nous remarquons que, si l'orientation initiale est HH, nous n'obtenons jamais une orientation HT et TT, ce qui affirme la grande stabilité de cette orientation. Les orientations perpendiculaires obtenues sont probablement des intermédiaires. Elles atteindraient l'orientation HH si le temps de la simulation était augmenté.

Tableau 5 : Résultats finaux du dimère d' α -CD.

Orientation :	Tail-Tail		Head-Tail		Head-Head	
	S	I	S	I	S	I
Energie tot. (kJ/mol)	Non obtenu	1215	1211	1124	1120	1070
Distance entre les 2 CD	-	9.2	7.7	6.6	6.8	5.8
Nb. de liaisons hydrogènes total.	-	8-12	12-13	16-17	17-18	17-18
Nb. moyen de liaisons hydrogènes intermol.	-	1.76±1.14	Non obtenu	4.24±1.31	Non obtenu	8.14±1.82
S : correspond à la conformation des CD sans glucoses inclinés						
I : correspond à la conformation des CD avec 2 glucoses inclinés sur chaque CD						

D'après les résultats du Tableau 5, le passage de l'orientation TT à HT puis à HH est caractérisé par :

- L'énergie totale du dimère de cyclodextrines qui diminue
- Le nombre de liaisons hydrogènes qui augmente
- La distance entre le centre de chaque cyclodextrine qui diminue
- Enfin l'inclinaison de 2 glucoses sur chaque cyclodextrine, diminue l'énergie du système, rapproche les deux CD et facilite les liaisons hydrogènes intermoléculaires quelle que soit l'orientation du dimère

4.4.2 Le dimère de β -cyclodextrines.

Les résultats obtenus en dynamique moléculaire du dimère de β -cyclodextrines montre la même tendance que le dimère d' α -CD, c'est à dire une meilleure stabilité de l'orientation HH. A partir de tous les minima obtenus en mécanique moléculaire (différents angles de rotation et différentes distances entre les deux CD), seules 4 orientations finales sont obtenues (Tableau 6). Il existe en effet, en plus des orientations HH, HT et TT, une orientation dans

laquelle les deux cyclodextrines se positionnent perpendiculairement l'une par rapport à l'autre.

Tableau 6 : Pourcentages des orientations obtenues de toutes les simulations du dimère de β-CD (l'orientation finale correspond à la structure obtenue à 5000 ps.).

Orientation finale \ Orientation initiale	Tail-Tail	Head-Tail	Head-Head	Orientation perpendiculaire
Tail-Tail	11.1%	66.6%	22.2%	0%
Head-Tail	0%	25%	25%	50%
Head-Head	0%	0%	100%	0%

Nous remarquons, que peu d'orientations perpendiculaires sont obtenues. Comme pour le dimère d'α-CD, l'orientation HH est la seule obtenue si la géométrie de départ (minimum obtenu en MM) est une orientation HH.

De plus, pour le dimère de β-cyclodextrines, les résultats montrent qu'il existe parfois 1, 2 ou 3 glucoses inclinés sur chaque cyclodextrine (Figure 31).



Figure 31 : Représentation des glucoses inclinés d'un dimère de β-CD en orientation Tail-Tail (vue de haut).

Pour l'orientation Head-Head, il n'existe en général aucun glucose incliné (Figure 32), et d'ailleurs contrairement au dimère d'α-CD, lorsque des glucoses sont inclinés, l'énergie totale augmente et le nombre de liaisons hydrogènes total diminue (Tableau 7).

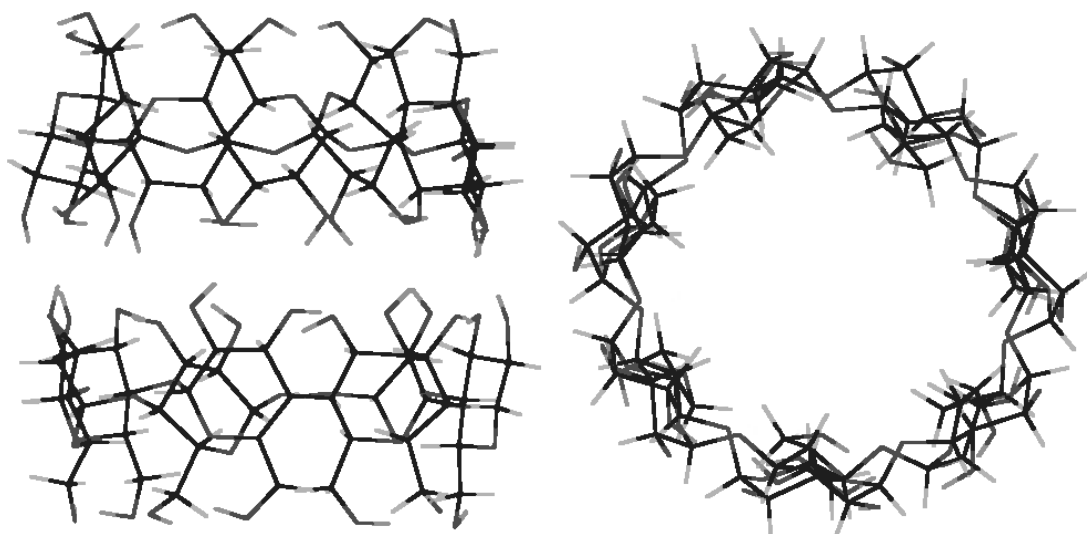


Figure 32 : Dimère de β -CD sans glucose incliné ayant une orientation Head-Head.

A l'inverse de l'orientation Head-Head, uniquement des géométries ayant des glucoses inclinés ont été obtenues pour l'orientation Head-Tail et Tail-Tail. L'orientation Tail-Tail est la géométrie la plus défavorable avec un nombre de liaisons hydrogènes plus faible.

Tableau 7 : Résultats finaux du dimère de β -CD.

Orientation :	Tail-Tail		Head-Tail		Head-Head	
	S	I	S	I	S	I
Energie tot. (kJ/mol)	Non obtenu	1340	Non obtenu	1330	1255	1303
Distance entre les 2 CD	-	6.9	-	6.9	6.9	6.3
Nb. de liaisons hydrogènes total.	-	7-11	-	11-18	19-24	13-21
Nb. moyen de liaisons hydrogènes intermol.	-	1.84±1.35	-	3.39±1.74	9.38±1.92	Non obtenu
S : correspond à la conformation des CD sans glucoses inclinés						
I : correspond à la conformation des CD avec au moins 2 glucoses inclinés sur chaque CD						

L'orientation Head-Head, sans glucose incliné, étant plus favorable qu'avec les glucoses inclinés, le dimère de β-CD est en général plus rigide. C'est la formation d'un réseau de liaisons hydrogènes intra- et intermoléculaires qui stabilise ce dimère.

4.4.3 Le dimère de γ-cyclodextrines.

Les résultats de dynamique moléculaire obtenus pour le dimère de γ-cyclodextrines, montrent aussi un changement d'orientation de Tail-Tail à Head-Tail puis à Head-Head. Cependant le dernier passage est beaucoup plus lent, puisque l'orientation Head-Tail semble très stable. La différence d'énergie entre l'orientation Head-Tail et l'orientation Head-Head est de 41 kJ/mol pour le dimère de γ-CD, 75 kJ/mol pour la β-CD et 54 kJ/mol pour l'α-CD. D'un point de vue thermodynamique, plus cette différence sera petite, plus le changement d'orientation sera probable, puisque les 2 états énergétiques seront très proches. D'un point de vue cinétique, il faudrait connaître la barrière énergétique entre les 2 états. D'ailleurs, nous pouvons remarquer que si la structure initiale est une orientation Head-Tail, le changement d'orientation à Head-Head ne se fait pas (Tableau 8). Pour le dimère de γ-CD, aucune structure perpendiculaire n'est obtenue. Le nombre de liaisons hydrogènes augmentant par rapport à l'α-CD et la β-CD, les cyclodextrines s'orientent de façon à augmenter le nombre de liaisons hydrogènes.

Tableau 8 : Pourcentages des orientations obtenues de toutes les simulations du dimère de γ-CD (l'orientation finale correspond à la structure obtenue à 5000 ps.).

Orientation finale \ Orientation initiale	Tail-Tail	Head-Tail	Head-Head	Orientation perpendiculaire
Tail-Tail	37.5%	50%	12.5%	0%
Head-Tail	0%	100%	0%	0%
Head-Head	0%	0%	100%	0%

L'orientation Head-Tail du dimère de γ -CD, adopte une forme particulière, où chaque CD se replie sous forme de U (Figure 33). Quatre glucoses de chaque CD se retournent, rapprochant ainsi les deux cyclodextrines l'une de l'autre, et empêchant le passage à l'orientation Head-Head (Figure 34).

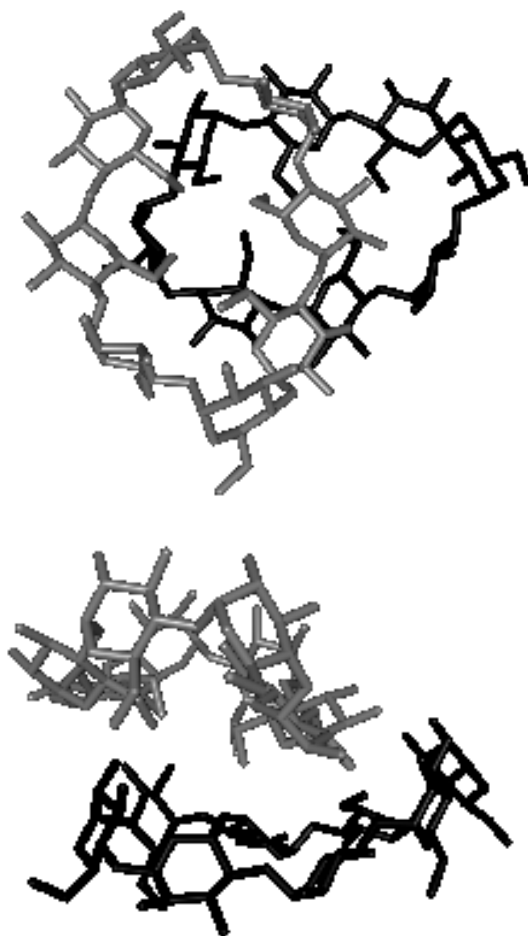


Figure 33 : Représentation du dimère de γ -CD en orientation Head-Tail (les hydrogènes ont été effacés pour faciliter la vue).

Parmi tous les dimères obtenus, il existe toujours au moins un glucose incliné sur une cyclodextrine. En générale, il y a 4 glucoses inclinés par cyclodextrine, formant presque ainsi

une symétrie d'axe C_2 . Il a été démontré¹⁰³, avec les champs de force MM2* et AMBER*, que la rupture de symétrie abaisse l'énergie des cyclodextrines. Les cyclodextrines, ayant des glucoses inclinés, n'ont plus de forme circulaire mais adoptent une forme ovale (Figure 34).

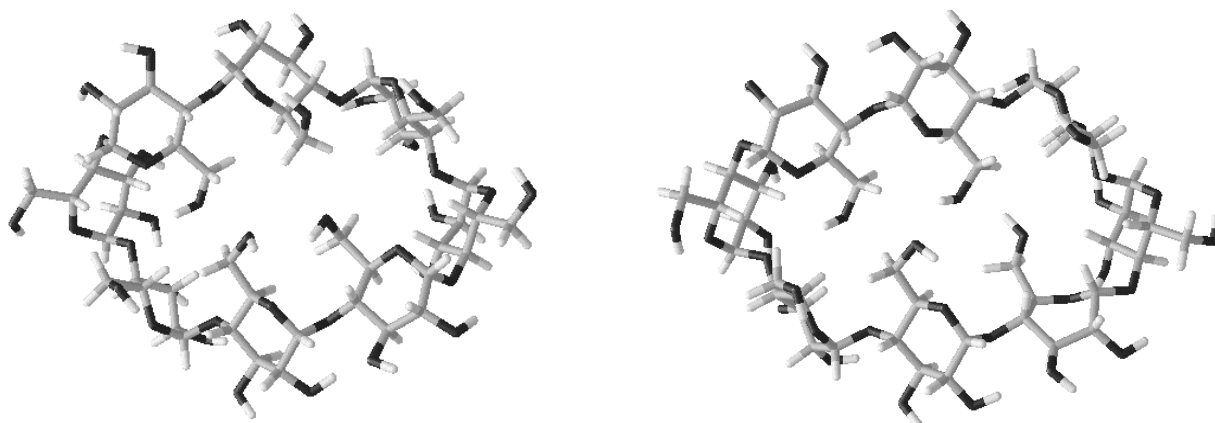


Figure 34 : Représentation de chaque γ -CD montrant le retournement de glucoses.

Parfois, seul un glucose est retourné (Figure 35) dans le dimère de γ -CD en orientation Head-Head adopte parfois une symétrie presque parfaite.

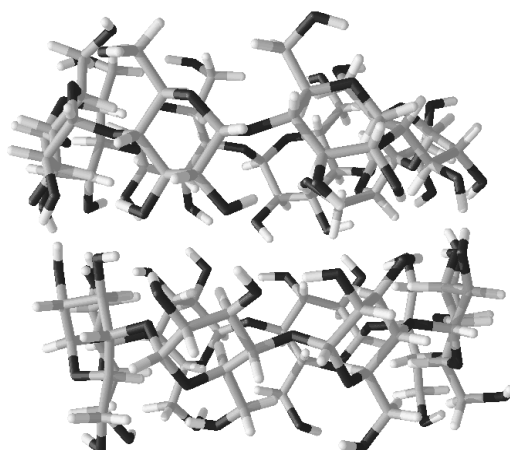


Figure 35 : Dimère de γ -CD en orientation Head-Head.

103 - Lipkowitz, K. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6357.

D'après le Tableau 9, l'énergie de l'orientation Head-Head est toujours la plus faible. Cette orientation est stabilisée par le nombre de liaisons hydrogènes intra- et intermoléculaires. La différence d'énergie entre chaque orientation reste faible et souvent insuffisante pour obtenir le retournement des cyclodextrines.

De plus, et contrairement au dimère de β-CD, le passage de l'orientation TT à HH, est compensé par un net rapprochement des cyclodextrines.

Tableau 9 : Résultats finaux du dimère de γ-CD.

Orientation :	Tail-Tail		Head-Tail		Head-Head	
	S	I	S	I	S	I
Energie tot. (kJ/mol)	Non obtenu	1560	Non obtenu	1516	Non obtenu	1475
Distance entre les 2 CD	-	8	-	7.1	-	6.4
Nb. de liaisons hydrogènes total.	-	8-11	-	14-20	-	21-25
Nb. moyen de liaisons hydrogènes intermol.	-	1.46±1.07	-	4.12±1.68	-	7.89±1.98
S : correspond à la conformation des CD sans glucoses inclinés						
I : correspond à la conformation des CD avec au moins 2 glucoses inclinés sur chaque CD						

Malgré un nombre plus important d'hydroxyles secondaires, il est à noter qu'il existe moins d'interactions intermoléculaires pour le dimère de γ-CD que pour le dimère de β- et d'α-CD en orientation HH.

4.5 Calculs des énergies d'interaction en MM et DM.

Avec la dynamique moléculaire, le calcul de l'énergie d'interaction est obtenu par la différence entre l'énergie la plus basse du dimère (HH), et de l'énergie la plus basse de chaque cyclodextrine isolée, tel que:

$$E_{\text{binding}} = E_{(\text{CD})_2} - E_{(2 * (\text{CD isolée}))} \text{ avec } (\text{CD})_2 = \text{dimère de CD}$$

Avec la mécanique moléculaire, le calcul est basé sur la différence entre la moyenne des énergies obtenues pondérée par la distribution de Boltzmann des minima locaux et l'énergie lorsque les deux cyclodextrines sont les plus éloignées, c'est à dire sans interaction intermoléculaire.

Tableau 10 : Energie d'interaction des dimères en orientation HH en kJ/mol.

	α -CD	β -CD	γ -CD
MM (MM3)	-130.6	-208.5	-171.6
DM (AMBER*)	-210	-225	-196.7

Nous remarquons que la tendance des résultats obtenus en mécanique et dynamique moléculaire coïncide, puisque dans les deux cas, l'énergie d'interaction est la plus importante pour le dimère de β -cyclodextrines. Cela signifie que la β -CD semble avoir une facilité à se dimériser, diminuant ainsi les interactions avec le milieu extérieur. Ce résultat corrobore les données expérimentales²³, puisqu'une des explications de la faible solubilité de la β -CD viendrait de sa tendance à former facilement des agrégats, lesquels pouvant être considérés comme une myriade de dimère. Néanmoins nous ne pouvons pas expliquer l'irrégularité de la différence d'écart énergétique entre les résultats de la MM et de la DM, nettement supérieure pour le dimère d' α -cyclodextrines.

4.6 Conclusion et discussion.

Les calculs de mécanique moléculaire ont révélé de nombreuses conformations des dimères de cyclodextrines, mais seuls 4 d'entre elles s'observent en dynamique moléculaire : l'orientation Head-Head, Head-Tail, Tail-Tail et l'orientation où les deux CD sont perpendiculaires. Cette dernière orientation tend à diminuer pour le dimère de β -CD et n'existe plus pour le dimère de γ -CD.

De tous les résultats de dynamique moléculaire, l'orientation HH est la plus stable. Si l'orientation de départ est TT, les dimères tendent à adopter l'orientation HT. Le passage de l'orientation HT à HH est fréquent pour le dimère d' α -CD, plus rare pour le dimère de β -CD et inexistant pour le dimère de γ -CD vue la grande stabilité de l'orientation HT. Pour favoriser ce changement, il faudrait soit augmenter la température soit augmenter considérablement les temps de simulation, ce qui est impossible à réaliser ici.

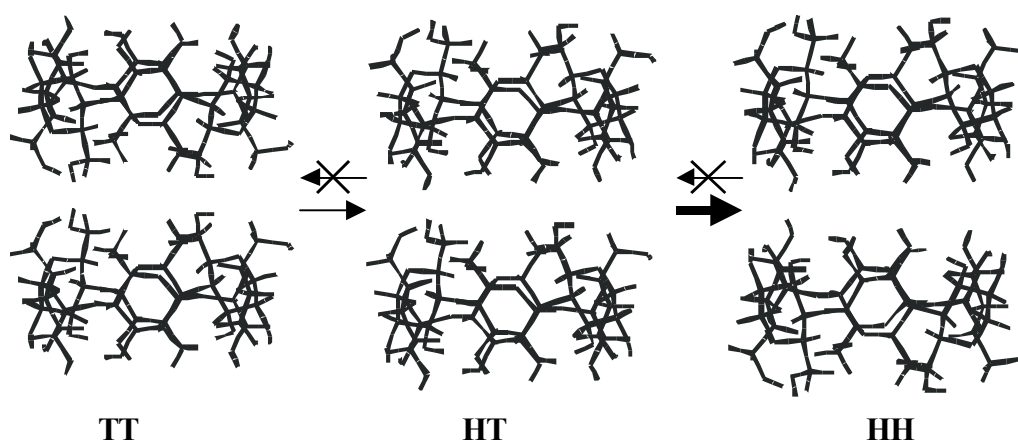


Figure 36 : Représentation du passage de TT à HT puis HH.

Pour chaque cyclodextrine, il existe une inclinaison de glucoses permettant de favoriser les interactions intermoléculaires. La β -CD semble plus rigide puisque pour l'orientation HH, l'énergie est plus faible en absence de glucoses retournés.

Le passage de l'orientation TT à HH est favorisé par une augmentation du nombre de liaisons hydrogènes intra- et intermoléculaires et par un rapprochement des deux cyclodextrines.