

**Tableau 17 : Représentation des pourcentages (>5%) des liaisons hydrogènes entre le solvant et le soluté pour l'orientation Head-Head de la  $\beta$ -CD.**

| Soluté donneur d'hydrogènes                      | Solvant donneur d'hydrogènes                    |
|--|---|
| (CDD O3 )_(CDD H3O )..(WAT O ) % occupied: 19.00 | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDD O2 ) % occupied: 17.50 |
| (CD2 O2 )_(CD2 H2O )..(WAT O ) % occupied: 18.50 | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDD O2 ) % occupied: 14.90 |
| (CDD O3 )_(CDD H3O )..(WAT O ) % occupied: 12.10 | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDD O3 ) % occupied: 13.10 |
| (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(WAT O ) % occupied: 11.60 | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDD O2 ) % occupied: 12.70 |
| (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(WAT O ) % occupied: 9.20  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDD O3 ) % occupied: 11.10 |
| (CDD O3 )_(CDD H3O )..(WAT O ) % occupied: 7.90  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD1 O6 ) % occupied: 10.50 |
| (CDD O3 )_(CDD H3O )..(WAT O ) % occupied: 7.70  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDD O2 ) % occupied: 9.50  |
| (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(WAT O ) % occupied: 7.20  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDD O2 ) % occupied: 8.90  |
| (CD5 O3 )_(CD5 H3O )..(WAT O ) % occupied: 7.20  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDD O3 ) % occupied: 8.80  |
| (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(WAT O ) % occupied: 7.00  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD7 O6 ) % occupied: 8.10  |
| (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(WAT O ) % occupied: 6.80  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD1 O6 ) % occupied: 7.20  |
| (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(WAT O ) % occupied: 6.50  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD7 O6 ) % occupied: 7.00  |
| (CD2 O2 )_(CD2 H2O )..(WAT O ) % occupied: 6.40  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDD O2 ) % occupied: 6.70  |
| (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(WAT O ) % occupied: 6.20  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD7 O6 ) % occupied: 5.80  |
| (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(WAT O ) % occupied: 5.90  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDD O2 ) % occupied: 5.60  |
| (CDB O2 )_(CDB H2O )..(WAT O ) % occupied: 5.80  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDD O3 ) % occupied: 5.30  |
| (CD2 O2 )_(CD2 H2O )..(WAT O ) % occupied: 5.70  |   |
| (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(WAT O ) % occupied: 5.50  |   |
| (CD1 O6 )_(CD1 H6O )..(WAT O ) % occupied: 5.40  |   |
| (CD2 O2 )_(CD2 H2O )..(WAT O ) % occupied: 5.30  |   |
| (CDG O6 )_(CDG H6O )..(WAT O ) % occupied: 5.30  |   |
| (CD2 O2 )_(CD2 H2O )..(WAT O ) % occupied: 5.10  |   |
| (CDD O3 )_(CDD H3O )..(WAT O ) % occupied: 5.00  |   |

**Tableau 18 : Représentation des pourcentages (>5%) des liaisons hydrogènes entre le solvant et le soluté pour l'orientation Head-Tail de la  $\beta$ -CD.**

| Soluté donneur d'hydrogènes                      | Solvant donneur d'hydrogènes                    |
|--|---|
| (CD1 O6 )_(CD1 H6O )..(WAT O ) % occupied: 15.00 | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDE O6 ) % occupied: 11.50 |
| (CDF O2 )_(CDF H2O )..(WAT O ) % occupied: 9.00  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDE O6 ) % occupied: 11.00 |
| (CD3 O2 )_(CD3 H2O )..(WAT O ) % occupied: 8.60  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD7 O6 ) % occupied: 9.50  |
| (CDC O2 )_(CDC H2O )..(WAT O ) % occupied: 8.30  |   |
| (CD2 O3 )_(CD2 H3O )..(WAT O ) % occupied: 7.10  |   |
| (CD2 O6 )_(CD2 H6O )..(WAT O ) % occupied: 6.90  |   |
| (CD5 O6 )_(CD5 H6O )..(WAT O ) % occupied: 6.00  |   |
| (CDB O6 )_(CDB H6O )..(WAT O ) % occupied: 5.20  |   |
| (CDB O6 )_(CDB H6O )..(WAT O ) % occupied: 5.10  |   |
| (CDC O2 )_(CDC H2O )..(WAT O ) % occupied: 5.10  |   |
| (CDF O2 )_(CDF H2O )..(WAT O ) % occupied: 5.00  |   |

Lors de cette étude, nous n'obtenons aucun pourcentage supérieur à 5% pour les liaisons hydrogènes entre le solvant et le soluté pour l'orientation Tail-Tail. Il n'existe donc pas d'interaction stable entre le solvant et le soluté ; les liaisons hydrogènes se forment et se coupent rapidement lors des simulations de l'orientation Tail-Tail.

Des deux premiers tableaux, nous remarquons que l'orientation Head-Head est celle formant le plus de liaisons hydrogènes avec le solvant. Dans cette orientation, les hydroxyles de type O2 et O3 contribuent à l'effet donneur et ceux du type O2, O3 et O6 à l'effet accepteur d'hydrogènes.

Dans l'orientation Head-Tail, les oxygènes de type O6 joue un rôle important dans les liaisons hydrogènes fortes avec le solvant. Il existe peu d'interactions avec le solvant et seules trois interactions supérieures à 5% sont rencontrées dans lesquelles les hydroxyles primaires des cyclodextrines sont accepteurs de protons. Dans ce dernier cas les oxygènes sont uniquement du type O6.

Les tableaux suivants montrent les liaisons hydrogènes intra- et intermoléculaires entre les  $\beta$ -cyclodextrines pour chaque orientation.

**Tableau 19 : Représentation des liaisons hydrogènes intermoléculaires et intramoléculaires (>10%) pour chaque orientation.**

Orientation Head-Head :

|   |   |
|---|---|
| (CDE O2 )_(CDE H2O )..(CDD O3 ) % occupied: 94.60 | (CD1 O3 )_(CD1 H3O )..(CD1 O2 ) % occupied: 33.00 |
| (CDD O2 )_(CDD H2O )..(CD5 O2 ) % occupied: 92.60 | (CD7 O3 )_(CD7 H3O )..(CD7 O2 ) % occupied: 32.50 |
| (CD3 O3 )_(CD3 H3O )..(CDC O3 ) % occupied: 77.70 | (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(CD5 O3 ) % occupied: 31.40 |
| (CDD O6 )_(CDD H6O )..(CD3 O2 ) % occupied: 77.00 | (CDA O3 )_(CDA H3O )..(CDA O2 ) % occupied: 31.30 |
| (CD2 O3 )_(CD2 H3O )..(CDE O2 ) % occupied: 76.70 | (CD2 O3 )_(CD2 H3O )..(CDD O3 ) % occupied: 28.70 |
| (CDG O2 )_(CDG H2O )..(CDF O3 ) % occupied: 60.70 | (CD4 O2 )_(CD4 H2O )..(CDC O3 ) % occupied: 26.60 |
| (CD4 O3 )_(CD4 H3O )..(CDC O2 ) % occupied: 59.40 | (CD5 O3 )_(CD5 H3O )..(CDA O3 ) % occupied: 25.40 |
| (CDB O3 )_(CDB H3O )..(CD4 O3 ) % occupied: 58.50 | (CD4 O2 )_(CD4 H2O )..(CD3 O3 ) % occupied: 24.00 |
| (CDC O3 )_(CDC H3O )..(CD4 O2 ) % occupied: 58.00 | (CD5 O3 )_(CD5 H3O )..(CD6 O2 ) % occupied: 23.00 |
| (CD4 O3 )_(CD4 H3O )..(CD4 O2 ) % occupied: 53.20 | (CDC O2 )_(CDC H2O )..(CD4 O3 ) % occupied: 21.80 |
| (CD3 O2 )_(CD3 H2O )..(CD3 O3 ) % occupied: 51.00 | (CDB O3 )_(CDB H3O )..(CDC O2 ) % occupied: 21.40 |
| (CDB O2 )_(CDB H2O )..(CDB O3 ) % occupied: 50.50 | (CD2 O2 )_(CD2 H2O )..(CDE O2 ) % occupied: 19.10 |
| (CD2 O3 )_(CD2 H3O )..(CD2 O2 ) % occupied: 49.40 | (CD5 O3 )_(CD5 H3O )..(CDA O2 ) % occupied: 17.50 |
| (CDC O3 )_(CDC H3O )..(CDC O2 ) % occupied: 44.60 | (CD6 O6 )_(CD6 H6O )..(CD5 O6 ) % occupied: 17.20 |
| (CD4 O3 )_(CD4 H3O )..(CDC O3 ) % occupied: 43.80 | (CD6 O2 )_(CD6 H2O )..(CD6 O3 ) % occupied: 14.10 |
| (CDF O3 )_(CDF H3O )..(CDF O2 ) % occupied: 42.90 | (CD6 O2 )_(CD6 H2O )..(CD5 O3 ) % occupied: 13.40 |
| (CDD O3 )_(CDD H3O )..(CDD O2 ) % occupied: 41.50 | (CD2 O3 )_(CD2 H3O )..(CDD O6 ) % occupied: 13.20 |
| (CDE O3 )_(CDE H3O )..(CDE O2 ) % occupied: 41.40 | (CDB O3 )_(CDB H3O )..(CDB O2 ) % occupied: 11.60 |
| (CDC O3 )_(CDC H3O )..(CD4 O3 ) % occupied: 40.40 | (CDA O2 )_(CDA H2O )..(CD5 O3 ) % occupied: 11.10 |
| (CDA O3 )_(CDA H3O )..(CD5 O3 ) % occupied: 39.60 | (CDC O2 )_(CDC H2O )..(CD4 O2 ) % occupied: 10.80 |
| (CD3 O3 )_(CD3 H3O )..(CD4 O2 ) % occupied: 36.50 | (CDC O2 )_(CDC H2O )..(CDB O3 ) % occupied: 10.60 |
| (CDG O3 )_(CDG H3O )..(CDG O2 ) % occupied: 35.80 | (CD2 O2 )_(CD2 H2O )..(CD2 O3 ) % occupied: 10.50 |
| (CD6 O3 )_(CD6 H3O )..(CD6 O2 ) % occupied: 33.10 | (CD3 O3 )_(CD3 H3O )..(CD3 O2 ) % occupied: 10.50 |
|   | (CD7 O2 )_(CD7 H2O )..(CD7 O3 ) % occupied: 10.10 |

Orientation Head-Tail :

|   |   |
|---|---|
| (CD1 O2 )_(CD1 H2O )..(CD7 O3 ) % occupied: 91.70 | (CDD O3 )_(CDD H3O )..(CDD O2 ) % occupied: 25.50 |
| (CDA O2 )_(CDA H2O )..(CDG O3 ) % occupied: 72.70 | (CDB O6 )_(CDB H6O )..(CDA O6 ) % occupied: 24.20 |
| (CD7 O6 )_(CD7 H6O )..(CD6 O6 ) % occupied: 70.10 | (CDD O2 )_(CDD H2O )..(CDD O3 ) % occupied: 23.60 |
| (CD2 O2 )_(CD2 H2O )..(CDC O2 ) % occupied: 53.20 | (CD1 O6 )_(CD1 H6O )..(CDA O3 ) % occupied: 22.70 |
| (CD5 O6 )_(CD5 H6O )..(CD2 O6 ) % occupied: 51.50 | (CDE O6 )_(CDE H6O )..(CDB O6 ) % occupied: 21.30 |
| (CDG O3 )_(CDG H3O )..(CDG O2 ) % occupied: 48.20 | (CD1 O3 )_(CD1 H3O )..(CDC O2 ) % occupied: 20.90 |
| (CDF O3 )_(CDF H3O )..(CD2 O3 ) % occupied: 48.00 | (CD2 O6 )_(CD2 H6O )..(CD5 O6 ) % occupied: 20.60 |
| (CDG O2 )_(CDG H2O )..(CDF O3 ) % occupied: 46.90 | (CDE O2 )_(CDE H2O )..(CDD O3 ) % occupied: 19.60 |
| (CDB O3 )_(CDB H3O )..(CDB O2 ) % occupied: 45.30 | (CD7 O2 )_(CD7 H2O )..(CD6 O3 ) % occupied: 18.10 |
| (CD7 O3 )_(CD7 H3O )..(CD7 O2 ) % occupied: 45.00 | (CD4 O2 )_(CD4 H2O )..(CD4 O3 ) % occupied: 16.50 |
| (CDA O3 )_(CDA H3O )..(CDA O2 ) % occupied: 43.80 | (CDA O3 )_(CDA H3O )..(CD1 O6 ) % occupied: 16.00 |
| (CD2 O3 )_(CD2 H3O )..(CD2 O2 ) % occupied: 43.50 | (CDG O3 )_(CDG H3O )..(CDA O2 ) % occupied: 15.40 |
| (CD6 O3 )_(CD6 H3O )..(CD6 O2 ) % occupied: 41.40 | (CD6 O6 )_(CD6 H6O )..(CDA O3 ) % occupied: 15.30 |
| (CD1 O3 )_(CD1 H3O )..(CD1 O2 ) % occupied: 40.50 | (CDB O2 )_(CDB H2O )..(CD6 O6 ) % occupied: 15.30 |
| (CD5 O3 )_(CD5 H3O )..(CD5 O2 ) % occupied: 39.50 | (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(CD4 O3 ) % occupied: 14.50 |
| (CDC O3 )_(CDC H3O )..(CDC O2 ) % occupied: 37.60 | (CD3 O2 )_(CD3 H2O )..(CD3 O3 ) % occupied: 13.90 |
| (CDF O3 )_(CDF H3O )..(CDF O2 ) % occupied: 36.50 | (CDC O2 )_(CDC H2O )..(CDC O3 ) % occupied: 12.30 |
| (CDE O3 )_(CDE H3O )..(CDE O2 ) % occupied: 35.90 | (CDB O3 )_(CDB H3O )..(CD1 O6 ) % occupied: 12.10 |
| (CD3 O3 )_(CD3 H3O )..(CD3 O2 ) % occupied: 35.50 | (CDG O2 )_(CDG H2O )..(CD1 O6 ) % occupied: 10.80 |
| (CDC O2 )_(CDC H2O )..(CD1 O3 ) % occupied: 32.90 | (CDC O3 )_(CDC H3O )..(CDD O2 ) % occupied: 10.60 |
| (CD4 O3 )_(CD4 H3O )..(CD4 O2 ) % occupied: 31.70 | (CDD O2 )_(CDD H2O )..(CDC O3 ) % occupied: 10.40 |
| (CDB O2 )_(CDB H2O )..(CD1 O6 ) % occupied: 30.30 | (CDB O2 )_(CDB H2O )..(CDA O3 ) % occupied: 10.00 |
| (CD2 O6 )_(CD2 H6O )..(CD1 O6 ) % occupied: 27.30 |   |

Orientation Tail-Tail

|   |   |
|---|---|
| (CD1 O2 )_(CD1 H2O )..(CD7 O3 ) % occupied: 94.10 | (CDA O3 )_(CDA H3O )..(CDA O2 ) % occupied: 36.40 |
| (CD4 O2 )_(CD4 H2O )..(CD3 O3 ) % occupied: 88.40 | (CDC O2 )_(CDC H2O )..(CDB O3 ) % occupied: 36.00 |
| (CDA O2 )_(CDA H2O )..(CDG O3 ) % occupied: 87.40 | (CDC O3 )_(CDC H3O )..(CDC O2 ) % occupied: 33.30 |
| (CD1 O6 )_(CD1 H6O )..(CD5 O6 ) % occupied: 72.40 | (CD3 O6 )_(CD3 H6O )..(CDG O6 ) % occupied: 32.40 |
| (CD5 O6 )_(CD5 H6O )..(CDD O6 ) % occupied: 68.50 | (CDA O6 )_(CDA H6O )..(CDE O6 ) % occupied: 31.60 |
| (CD7 O6 )_(CD7 H6O )..(CD6 O6 ) % occupied: 57.40 | (CDE O3 )_(CDE H3O )..(CDE O2 ) % occupied: 31.40 |
| (CD1 O6 )_(CD1 H6O )..(CDD O6 ) % occupied: 56.50 | (CDE O2 )_(CDE H2O )..(CDD O3 ) % occupied: 30.70 |
| (CD4 O6 )_(CD4 H6O )..(CDE O2 ) % occupied: 56.30 | (CD2 O3 )_(CD2 H3O )..(CD2 O2 ) % occupied: 28.40 |
| (CDG O6 )_(CDG H6O )..(CDF O6 ) % occupied: 54.50 | (CD3 O6 )_(CD3 H6O )..(CDF O6 ) % occupied: 26.80 |
| (CD7 O3 )_(CD7 H3O )..(CD7 O2 ) % occupied: 49.40 | (CDG O6 )_(CDG H6O )..(CD2 O6 ) % occupied: 17.80 |
| (CD3 O3 )_(CD3 H3O )..(CD3 O2 ) % occupied: 48.80 | (CDF O6 )_(CDF H6O )..(CD3 O6 ) % occupied: 16.80 |
| (CD6 O3 )_(CD6 H3O )..(CD6 O2 ) % occupied: 46.10 | (CD5 O6 )_(CD5 H6O )..(CD1 O6 ) % occupied: 14.60 |
| (CD1 O3 )_(CD1 H3O )..(CD1 O2 ) % occupied: 44.00 | (CDA O6 )_(CDA H6O )..(CD1 O2 ) % occupied: 14.30 |
| (CDD O3 )_(CDD H3O )..(CDD O2 ) % occupied: 43.50 | (CD2 O2 )_(CD2 H2O )..(CD2 O3 ) % occupied: 12.90 |
| (CDG O3 )_(CDG H3O )..(CDG O2 ) % occupied: 43.00 | (CDD O6 )_(CDD H6O )..(CD7 O6 ) % occupied: 12.80 |
| (CDF O3 )_(CDF H3O )..(CDF O2 ) % occupied: 42.80 | (CDG O3 )_(CDG H3O )..(CDA O2 ) % occupied: 12.00 |
| (CD4 O3 )_(CD4 H3O )..(CD4 O2 ) % occupied: 42.20 | (CDE O6 )_(CDE H6O )..(CDA O6 ) % occupied: 11.70 |
| (CD5 O3 )_(CD5 H3O )..(CD5 O2 ) % occupied: 41.70 | (CD5 O6 )_(CD5 H6O )..(CD7 O6 ) % occupied: 10.80 |
| (CDB O3 )_(CDB H3O )..(CDB O2 ) % occupied: 41.40 | (CDC O3 )_(CDC H3O )..(CDD O2 ) % occupied: 10.60 |
| (CDD O2 )_(CDD H2O )..(CDC O3 ) % occupied: 41.20 | (CDF O2 )_(CDF H2O )..(CDF O3 ) % occupied: 10.00 |

De ces trois tableaux, nous remarquons qu'il existe de fortes liaisons hydrogènes intra- et intermoléculaires entre chaque cyclodextrine. De plus, contrairement aux résultats<sup>113</sup> de

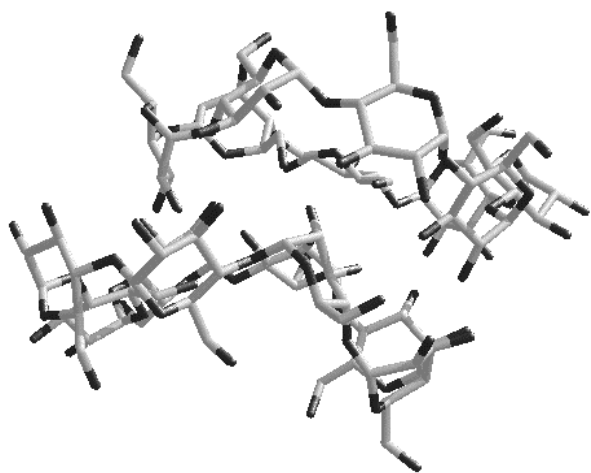
113 - Linert, W. ; Margl, P. ; Renz F. *Chem. Phys.* **1992**, *161*, 327.

simulations de Monte Carlo de cyclodextrines seules en solvation explicite (TIP3P), il n'existe pas de préférence entre les interactions interglucosidiques O3-H3...O2 et O2-H2...O3 de chaque cyclodextrine. En effet, les auteurs de ce travail émettent l'hypothèse de la formation unique de liaisons hydrogènes de type O2-H2...O3. Dans notre étude nous obtenons aussi des interactions de type O3-H3...O2, comme par exemple pour l'orientation Head-Head : à 53.20%, 49.40%, etc. ; pour l'orientation Head-Tail : à 48.20%, 45.30%, etc. et pour l'orientation Tail-Tail : à 49.40%, 48.80%, etc. Les cyclodextrines sont très déformées puisqu'il existe des liaisons hydrogènes de type O6-H6...O6 entre deux glucoses non juxtaposés d'une même cyclodextrine.

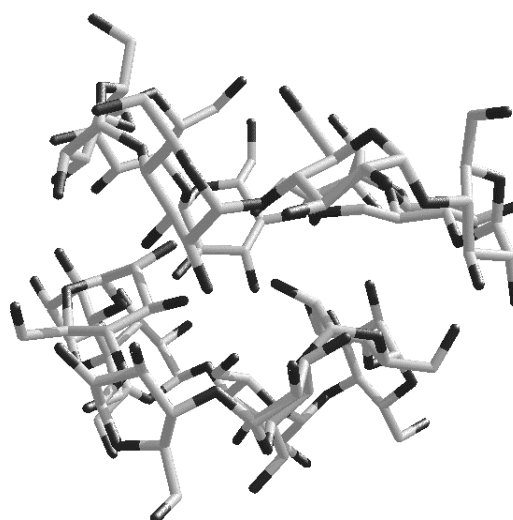
#### **5.3.4 Le dimère de γ-cyclodextrines.**

Avec un nombre plus élevé d'hydroxyles primaires et secondaires, les dimères de γ-cyclodextrines semblent former une géométrie plus stable.

L'orientation Head-Head du dimère de γ-cyclodextrines (Figure 54 et Figure 55) est très stable puisque tout au long des simulations (10 ns) les deux cyclodextrines sont très proches l'une de l'autre à cause de l'inclinaison de quelques glucoses, et restent sous forme Head-Head. Ceci est essentiellement dû au nombre plus important de liaisons intermoléculaires des hydroxyles secondaires maintenant fortement le dimère et aux 16 hydroxyles primaires pouvant former des interactions avec le solvant.



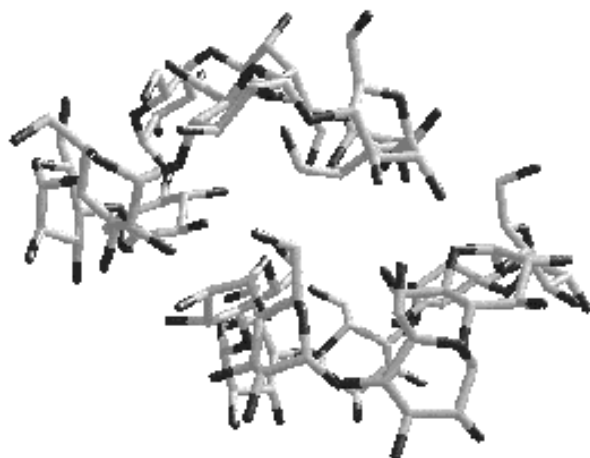
**Figure 54 : Structure du dimère de  $\gamma$ -cyclodextrines à 10 ns ayant une orientation initiale Head-Head.**



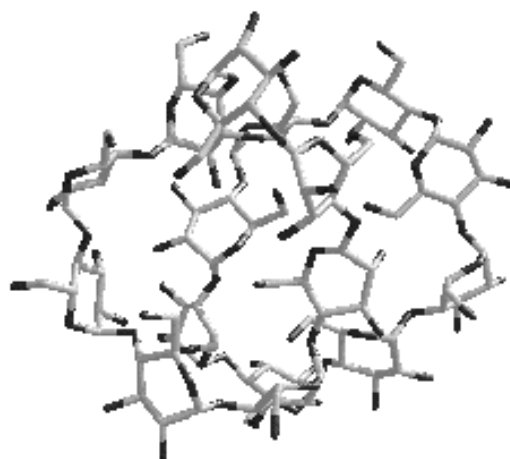
**Figure 55 : Structure du dimère de  $\gamma$ -cyclodextrines à 10 ns ayant une orientation initiale Head-Head (vue différente).**

La distance entre les deux centres des plans formés par les glucoses interglucosidiques est seulement de  $5.086 \pm 0.221 \text{ \AA}$ .

L'orientation Head-Tail (Figure 56) reste aussi très stable puisque les deux cyclodextrines restent proches pendant toute la simulation. Comme pour l'orientation Head-Head, les deux cyclodextrines ne se trouvent plus exactement l'une au-dessus de l'autre, mais légèrement décalées (Figure 57), à une distance des centres des plans de  $6.665 \pm 0.222 \text{ \AA}$  pendant la simulation.

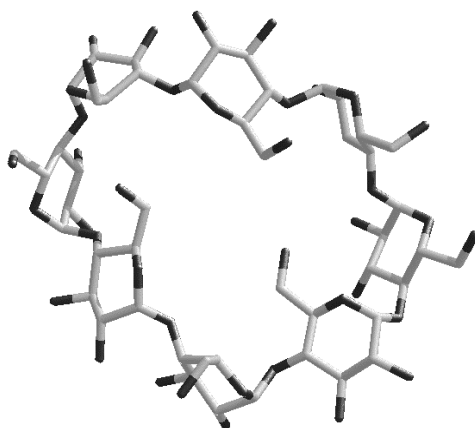


**Figure 56 : Structure du dimère de  $\gamma$ -cyclodextrines à 5 ns ayant une orientation initiale Head-Tail.**



**Figure 57 : Structure du dimère de  $\gamma$ -cyclodextrines (vue de dessus).**

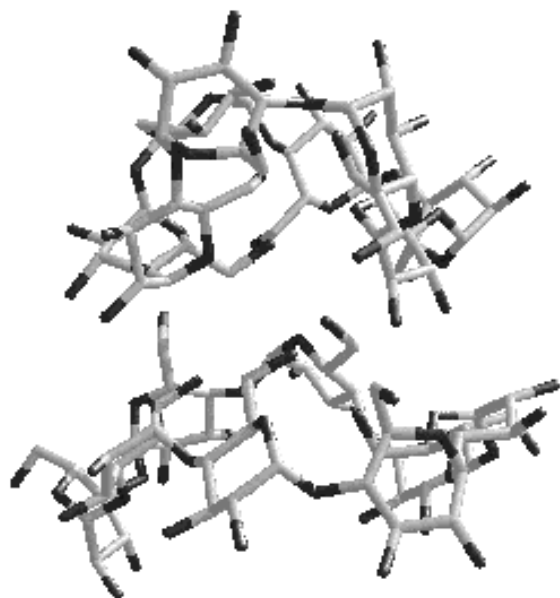
Chaque cyclodextrine est très déformée (Figure 58), et des glucoses sont inclinés pour former des interactions de type O6-H6...O6, rompant ainsi le réseau des liaisons hydrogènes secondaires intramoléculaires.



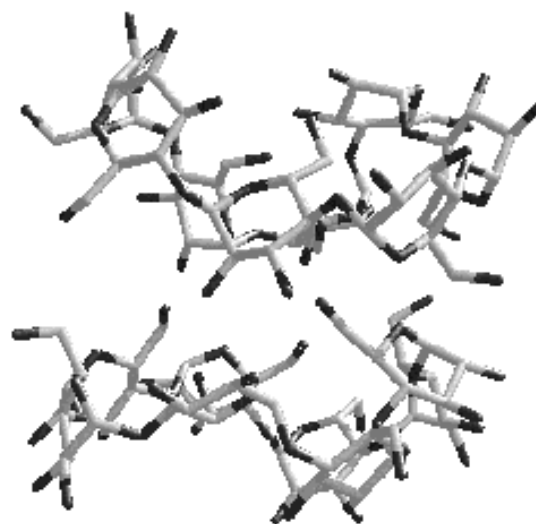
**Figure 58 : Perspective où sont représentés les glucoses inclinés de la  $\gamma$ -cyclodextrine.**

L'orientation Tail-Tail est aussi conservée pendant toutes les simulations (15 ns). Les deux cyclodextrines ne se séparent pas (distance moyenne entre les deux plans :  $6.845 \pm 0.197$

Å) et restent bien superposées l'une à l'autre. Chaque cyclodextrine se trouve très déformée comme le montre les Figure 59 et Figure 60.



**Figure 59 : Structure du dimère de  $\gamma$ -cyclodextrines à 15 ns ayant une orientation initiale Tail-Tail.**



**Figure 60 : Structure du dimère de  $\gamma$ -cyclodextrines à 15 ns ayant une orientation initiale Tail-Tail (vue différente).**

Comme la  $\gamma$ -cyclodextrine possède plus de glucoses que l' $\alpha$ - et la  $\beta$ -cyclodextrine, elle peut se déformer plus facilement en inclinant des glucoses. Grâce à cette propriété, les dimères de  $\gamma$ -cyclodextrines restent maintenus pendant toutes les simulations quelle que soit l'orientation initiale. Dans cette orientation, deux, trois ou quatre glucoses sont inclinés sur chaque cyclodextrine.

Nous allons analyser les liaisons hydrogènes intermoléculaires avec le solvant.

**Tableau 20 : Représentation des pourcentages (>10%) des liaisons hydrogènes entre le solvant et le soluté pour l'orientation Head-Head de la  $\gamma$ -CD.**

| Soluté donneur d'hydrogènes                | Solvant donneur d'hydrogènes |   |       |
|--|------------------------------|---|-------|
| (CD5 O3 )_(CD5 H3O )..(WAT O ) % occupied: | 92.17                        | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD2 O2 ) % occupied: | 48.17 |
| (CDC O2 )_(CDC H2O )..(WAT O ) % occupied: | 86.83                        | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD2 O2 ) % occupied: | 47.17 |
| (CDC O3 )_(CDC H3O )..(WAT O ) % occupied: | 84.33                        | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDE O6 ) % occupied: | 40.83 |
| (CDH O2 )_(CDH H2O )..(WAT O ) % occupied: | 64.83                        | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDE O6 ) % occupied: | 30.50 |
| (CD2 O2 )_(CD2 H2O )..(WAT O ) % occupied: | 60.17                        | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD5 O2 ) % occupied: | 29.83 |
| (CDH O3 )_(CDH H3O )..(WAT O ) % occupied: | 45.50                        | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD7 O6 ) % occupied: | 28.50 |
| (CDD O6 )_(CDD H6O )..(WAT O ) % occupied: | 36.33                        | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD7 O6 ) % occupied: | 28.17 |
| (CDH O2 )_(CDH H2O )..(WAT O ) % occupied: | 33.17                        | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD4 O3 ) % occupied: | 25.83 |
| (CD2 O2 )_(CD2 H2O )..(WAT O ) % occupied: | 32.50                        | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDE O6 ) % occupied: | 25.17 |
| (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(WAT O ) % occupied: | 30.00                        | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDE O6 ) % occupied: | 25.00 |
| (CDH O3 )_(CDH H3O )..(WAT O ) % occupied: | 29.83                        | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDD O6 ) % occupied: | 24.83 |
| (CDF O2 )_(CDF H2O )..(WAT O ) % occupied: | 28.67                        | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD5 O2 ) % occupied: | 24.50 |
| (CD5 O6 )_(CD5 H6O )..(WAT O ) % occupied: | 22.00                        | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDD O6 ) % occupied: | 24.00 |
| (CD2 O3 )_(CD2 H3O )..(WAT O ) % occupied: | 21.00                        | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD2 O3 ) % occupied: | 23.33 |
| (CDF O2 )_(CDF H2O )..(WAT O ) % occupied: | 21.00                        | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD5 O2 ) % occupied: | 19.83 |
| (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(WAT O ) % occupied: | 17.33                        | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD5 O2 ) % occupied: | 19.83 |
| (CDF O2 )_(CDF H2O )..(WAT O ) % occupied: | 16.33                        | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD2 O3 ) % occupied: | 15.00 |
| (CDD O6 )_(CDD H6O )..(WAT O ) % occupied: | 15.83                        | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD4 O3 ) % occupied: | 14.33 |
| (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(WAT O ) % occupied: | 13.67                        | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD5 O2 ) % occupied: | 13.00 |
| (CD5 O3 )_(CD5 H3O )..(WAT O ) % occupied: | 12.33                        | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDD O6 ) % occupied: | 12.83 |
| (CD7 O6 )_(CD7 H6O )..(WAT O ) % occupied: | 11.17                        | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD2 O3 ) % occupied: | 11.83 |
| (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(WAT O ) % occupied: | 11.00                        | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD4 O3 ) % occupied: | 11.00 |
| (CDD O6 )_(CDD H6O )..(WAT O ) % occupied: | 10.50                        | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDD O6 ) % occupied: | 10.50 |
| (CD5 O6 )_(CD5 H6O )..(WAT O ) % occupied: | 10.33                        | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD5 O2 ) % occupied: | 10.17 |
| (CD8 O2 )_(CD8 H2O )..(WAT O ) % occupied: | 10.00                        | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD5 O6 ) % occupied: | 10.17 |
|  |                              | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD7 O6 ) % occupied: | 10.00 |

Pour éviter de présenter plusieurs pages de données, nous n'avons représenté, pour cette orientation que les interactions supérieures à 10 %. Nous devons signaler qu'il existe un nombre important de liaisons hydrogènes intermoléculaires entre 5 et 10%. Malgré une orientation Head-Head, nous remarquons qu'il se forme de nombreuses liaisons hydrogènes entre le solvant et les hydroxyles secondaires des cyclodextrines, ce qui montre bien l'inclinaison des glucoses. Sous cette orientation les hydroxyles secondaires forment des liaisons hydrogènes intermoléculaires entre les deux cyclodextrines, et les hydroxyles primaires sont en contact avec le solvant. Ce nombre important de liaisons hydrogènes avec le solvant peut être rapproché du caractère très soluble de la  $\gamma$ -cyclodextrine.



**Tableau 21 : Représentation des pourcentages (>5%) des liaisons hydrogènes entre le solvant et le soluté pour l'orientation Head-Tail de la  $\gamma$ -CD.**

| Soluté donneur d'hydrogènes                      | Solvant donneur d'hydrogènes                   |
|--|--|
| (CDB O2 )_(CDB H2O )..(WAT O ) % occupied: 22.30 | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD7 O6 ) % occupied: 9.10 |
| (CDB O2 )_(CDB H2O )..(WAT O ) % occupied: 13.60 | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDD O3 ) % occupied: 7.70 |
| (CDE O6 )_(CDE H6O )..(WAT O ) % occupied: 13.20 | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD7 O6 ) % occupied: 7.10 |
| (CDE O2 )_(CDE H2O )..(WAT O ) % occupied: 12.50 | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD7 O6 ) % occupied: 6.80 |
| (CDB O2 )_(CDB H2O )..(WAT O ) % occupied: 12.20 | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD7 O6 ) % occupied: 6.50 |
| (CDB O2 )_(CDB H2O )..(WAT O ) % occupied: 11.80 | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD6 O6 ) % occupied: 6.30 |
| (CDB O2 )_(CDB H2O )..(WAT O ) % occupied: 10.70 | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDD O3 ) % occupied: 6.00 |
| (CDE O6 )_(CDE H6O )..(WAT O ) % occupied: 10.20 | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDE O6 ) % occupied: 6.00 |
| (CD2 O6 )_(CD2 H6O )..(WAT O ) % occupied: 9.70  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD7 O6 ) % occupied: 5.80 |
| (CDB O2 )_(CDB H2O )..(WAT O ) % occupied: 9.40  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDE O6 ) % occupied: 5.70 |
| (CDE O6 )_(CDE H6O )..(WAT O ) % occupied: 8.80  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDC O6 ) % occupied: 5.60 |
| (CDB O2 )_(CDB H2O )..(WAT O ) % occupied: 8.50  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDD O3 ) % occupied: 5.40 |
| (CDB O3 )_(CDB H3O )..(WAT O ) % occupied: 7.80  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD6 O6 ) % occupied: 5.10 |
| (CDB O3 )_(CDB H3O )..(WAT O ) % occupied: 7.00  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDC O6 ) % occupied: 5.00 |
| (CDE O6 )_(CDE H6O )..(WAT O ) % occupied: 6.90  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDE O6 ) % occupied: 5.00 |
| (CDB O2 )_(CDB H2O )..(WAT O ) % occupied: 6.80  |  |
| (CDB O3 )_(CDB H3O )..(WAT O ) % occupied: 6.80  |  |
| (CD2 O6 )_(CD2 H6O )..(WAT O ) % occupied: 6.10  |  |
| (CD7 O6 )_(CD7 H6O )..(WAT O ) % occupied: 6.00  |  |
| (CDF O2 )_(CDF H2O )..(WAT O ) % occupied: 5.90  |  |
| (CDE O2 )_(CDE H2O )..(WAT O ) % occupied: 5.60  |  |
| (CDE O2 )_(CDE H2O )..(WAT O ) % occupied: 5.30  |  |
| (CDE O2 )_(CDE H2O )..(WAT O ) % occupied: 5.20  |  |
| (CDE O6 )_(CDE H6O )..(WAT O ) % occupied: 5.20  |  |

Pour l'orientation Head-Tail, les liaisons hydrogènes intermoléculaires avec le solvant sont moins nombreuses que pour l'orientation Head-Head. Une nouvelle fois les oxygènes de type O6 sont très présents en tant qu'accepteurs d'hydrogènes.

**Tableau 22 : Représentation des pourcentages (>5%) des liaisons hydrogènes entre le solvant et le soluté pour l'orientation Tail-Tail de la  $\gamma$ -CD.**

| Soluté donneur d'hydrogènes                      | Solvant donneur d'hydrogènes                    |
|--|---|
| (CD2 O6 )_(CD2 H6O )..(WAT O ) % occupied: 26.80 | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD1 O6 ) % occupied: 19.70 |
| (CD7 O6 )_(CD7 H6O )..(WAT O ) % occupied: 18.70 | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDG O6 ) % occupied: 10.40 |
| (CD7 O6 )_(CD7 H6O )..(WAT O ) % occupied: 18.40 | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD1 O6 ) % occupied: 9.50  |
| (CDD O6 )_(CDD H6O )..(WAT O ) % occupied: 15.70 | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDC O6 ) % occupied: 9.10  |
| (CDG O6 )_(CDG H6O )..(WAT O ) % occupied: 11.00 | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDG O6 ) % occupied: 8.40  |
| (CD1 O6 )_(CD1 H6O )..(WAT O ) % occupied: 10.90 | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDC O6 ) % occupied: 7.60  |
| (CDA O6 )_(CDA H6O )..(WAT O ) % occupied: 8.80  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD5 O6 ) % occupied: 7.50  |
| (CDC O6 )_(CDC H6O )..(WAT O ) % occupied: 7.70  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDB O6 ) % occupied: 7.50  |
| (CD2 O6 )_(CD2 H6O )..(WAT O ) % occupied: 7.60  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDG O6 ) % occupied: 7.20  |
| (CDD O3 )_(CDD H3O )..(WAT O ) % occupied: 7.50  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD5 O6 ) % occupied: 7.10  |
| (CDB O6 )_(CDB H6O )..(WAT O ) % occupied: 6.90  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDG O6 ) % occupied: 6.90  |
| (CDF O3 )_(CDF H3O )..(WAT O ) % occupied: 6.90  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDB O6 ) % occupied: 6.60  |
| (CDF O6 )_(CDF H6O )..(WAT O ) % occupied: 6.70  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDC O6 ) % occupied: 6.20  |
| (CD2 O6 )_(CD2 H6O )..(WAT O ) % occupied: 6.30  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDH O6 ) % occupied: 6.10  |
| (CD7 O3 )_(CD7 H3O )..(WAT O ) % occupied: 6.30  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDC O6 ) % occupied: 5.70  |
| (CD5 O6 )_(CD5 H6O )..(WAT O ) % occupied: 5.90  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDG O2 ) % occupied: 5.70  |
| (CDB O6 )_(CDB H6O )..(WAT O ) % occupied: 5.50  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD1 O6 ) % occupied: 5.60  |
| (CDF O6 )_(CDF H6O )..(WAT O ) % occupied: 5.50  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CDF O6 ) % occupied: 5.60  |
|  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CDC O6 ) % occupied: 5.50  |
|  | (WAT O )_(WAT H1 )..(CD2 O6 ) % occupied: 5.50  |
|  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD7 O6 ) % occupied: 5.40  |
|  | (WAT O )_(WAT H2 )..(CD1 O6 ) % occupied: 5.30  |

Dans l'orientation Tail-Tail, nous remarquons l'omniprésence des liaisons hydrogènes intermoléculaires faisant intervenir les oxygènes de type O6, ce qui surprend vu l'orientation du dimère (les hydroxyles primaires 6 devraient former des liaisons hydrogènes intramoléculaires entre chaque cyclodextrine ; et les hydroxyles secondaires avec le solvant). Ceci est essentiellement dû à l'inclinaison d'unités glucosidiques sur chaque cyclodextrine (Figure 59 et Figure 60)

Nous allons maintenant étudier les liaisons hydrogènes intra et intermoléculaires entre chaque  $\gamma$ -cyclodextrine.

**Tableau 23 : Représentation des liaisons hydrogènes intermoléculaires et intramoléculaires (>10%) pour chaque orientation.**

Orientation Head-Head :

|   |        |   |       |
|---|--------|---|-------|
| (CD6 O2)_(CD6 H2O)_(CD5 O3) % occupied: | 100.00 | (CD4 O2)_(CD4 H2O)_(CDH O2) % occupied: | 23.33 |
| (CDA O2)_(CDA H2O)_(CDH O3) % occupied: | 100.00 | (CD5 O3)_(CD5 H3O)_(CDD O6) % occupied: | 21.50 |
| (CDD O2)_(CDD H2O)_(CD6 O2) % occupied: | 99.67  | (CD2 O2)_(CD2 H2O)_(CD5 O2) % occupied: | 20.83 |
| (CDH O3)_(CDH H3O)_(CD2 O3) % occupied: | 99.67  | (CD5 O2)_(CD5 H2O)_(CD2 O3) % occupied: | 20.33 |
| (CDC O3)_(CDC H3O)_(CD7 O6) % occupied: | 99.50  | (CD8 O3)_(CD8 H3O)_(CD8 O2) % occupied: | 20.33 |
| (CD6 O3)_(CD6 H3O)_(CDC O3) % occupied: | 95.67  | (CD1 O2)_(CD1 H2O)_(CDB O3) % occupied: | 20.00 |
| (CDB O2)_(CDB H2O)_(CDA O3) % occupied: | 86.67  | (CD2 O2)_(CD2 H2O)_(CD2 O3) % occupied: | 19.50 |
| (CD2 O6)_(CD2 H6O)_(CD3 O2) % occupied: | 75.17  | (CDE O2)_(CDE H2O)_(CD6 O2) % occupied: | 18.83 |
| (CDA O3)_(CDA H3O)_(CDA O2) % occupied: | 75.00  | (CD1 O2)_(CD1 H2O)_(CD1 O3) % occupied: | 17.50 |
| (CDB O3)_(CDB H3O)_(CD1 O3) % occupied: | 69.50  | (CDB O3)_(CDB H3O)_(CDB O2) % occupied: | 17.50 |
| (CD3 O3)_(CD3 H3O)_(CDH O2) % occupied: | 67.33  | (CD1 O3)_(CD1 H3O)_(CDB O2) % occupied: | 17.00 |
| (CD3 O2)_(CD3 H2O)_(CD3 O3) % occupied: | 59.17  | (CDD O6)_(CDD H6O)_(CD5 O3) % occupied: | 16.50 |
| (CD4 O3)_(CD4 H3O)_(CD4 O2) % occupied: | 57.17  | (CD6 O3)_(CD6 H3O)_(CD6 O2) % occupied: | 15.33 |
| (CD2 O3)_(CD2 H3O)_(CD5 O2) % occupied: | 55.00  | (CDC O2)_(CDC H2O)_(CD2 O2) % occupied: | 15.17 |
| (CD5 O3)_(CD5 H3O)_(CD7 O6) % occupied: | 47.67  | (CDD O6)_(CDD H6O)_(CDB O6) % occupied: | 15.17 |
| (CDC O3)_(CDC H3O)_(CD5 O3) % occupied: | 43.33  | (CDH O3)_(CDH H3O)_(CD2 O2) % occupied: | 15.00 |
| (CD5 O3)_(CD5 H3O)_(CD5 O2) % occupied: | 41.67  | (CD5 O2)_(CD5 H2O)_(CDD O6) % occupied: | 14.67 |
| (CDG O3)_(CDG H3O)_(CDG O2) % occupied: | 41.50  | (CD1 O3)_(CD1 H3O)_(CD1 O2) % occupied: | 14.50 |
| (CDC O3)_(CDC H3O)_(CDC O2) % occupied: | 41.17  | (CDH O2)_(CDH H2O)_(CD2 O3) % occupied: | 14.50 |
| (CDE O6)_(CDE H6O)_(CDD O6) % occupied: | 40.83  | (CD8 O2)_(CD8 H2O)_(CD8 O3) % occupied: | 13.83 |
| (CD7 O3)_(CD7 H3O)_(CD7 O2) % occupied: | 39.33  | (CD5 O3)_(CD5 H3O)_(CDC O3) % occupied: | 13.50 |
| (CDF O3)_(CDF H3O)_(CDF O2) % occupied: | 35.50  | (CD2 O3)_(CD2 H3O)_(CD2 O2) % occupied: | 13.33 |
| (CD2 O2)_(CD2 H2O)_(CDH O3) % occupied: | 33.33  | (CD5 O2)_(CD5 H2O)_(CD5 O3) % occupied: | 13.33 |
| (CD6 O3)_(CD6 H3O)_(CD5 O3) % occupied: | 31.83  | (CD1 O2)_(CD1 H2O)_(CD8 O3) % occupied: | 12.33 |
| (CD1 O3)_(CD1 H3O)_(CDB O3) % occupied: | 28.83  | (CD3 O2)_(CD3 H2O)_(CD2 O6) % occupied: | 12.33 |
| (CD6 O2)_(CD6 H2O)_(CDC O3) % occupied: | 26.83  | (CDC O2)_(CDC H2O)_(CD7 O6) % occupied: | 12.33 |
| (CDB O3)_(CDB H3O)_(CD1 O2) % occupied: | 26.83  | (CD5 O2)_(CD5 H2O)_(CD2 O2) % occupied: | 11.17 |
| (CDH O3)_(CDH H3O)_(CDH O2) % occupied: | 26.17  | (CD6 O3)_(CD6 H3O)_(CD7 O6) % occupied: | 11.17 |
| (CDD O2)_(CDD H2O)_(CD6 O3) % occupied: | 25.83  | (CD8 O3)_(CD8 H3O)_(CD1 O2) % occupied: | 10.83 |
| (CDE O3)_(CDE H3O)_(CDE O2) % occupied: | 23.50  | (CD6 O3)_(CD6 H3O)_(CDD O2) % occupied: | 10.00 |

Orientation Head-Tail :

|   |        |   |       |
|---|--------|---|-------|
| (CDA O2)_(CDA H2O)_(CDH O3) % occupied: | 100.00 | (CDD O6)_(CDD H6O)_(CDB O3) % occupied: | 35.90 |
| (CDH O3)_(CDH H3O)_(CD7 O2) % occupied: | 96.50  | (CDC O3)_(CDC H3O)_(CDC O2) % occupied: | 35.30 |
| (CD7 O2)_(CD7 H2O)_(CD6 O3) % occupied: | 94.80  | (CD3 O3)_(CD3 H3O)_(CD3 O2) % occupied: | 32.00 |
| (CDH O2)_(CDH H2O)_(CD6 O6) % occupied: | 86.00  | (CD2 O3)_(CD2 H3O)_(CD2 O2) % occupied: | 30.80 |
| (CD4 O6)_(CD4 H6O)_(CDF O2) % occupied: | 85.00  | (CDA O3)_(CDA H3O)_(CDH O3) % occupied: | 28.00 |
| (CD1 O2)_(CD1 H2O)_(CD8 O3) % occupied: | 73.10  | (CD8 O3)_(CD8 H3O)_(CD1 O2) % occupied: | 17.80 |
| (CD7 O6)_(CD7 H6O)_(CDB O2) % occupied: | 72.20  | (CDF O3)_(CDF H3O)_(CD4 O6) % occupied: | 17.20 |
| (CDB O3)_(CDB H3O)_(CDB O2) % occupied: | 68.60  | (CD7 O3)_(CD7 H3O)_(CDA O3) % occupied: | 16.60 |
| (CDB O3)_(CDB H3O)_(CD7 O6) % occupied: | 59.70  | (CD8 O6)_(CD8 H6O)_(CDB O6) % occupied: | 15.70 |
| (CD7 O3)_(CD7 H3O)_(CD7 O2) % occupied: | 59.30  | (CDE O2)_(CDE H2O)_(CD7 O6) % occupied: | 15.70 |
| (CDE O6)_(CDE H6O)_(CDD O3) % occupied: | 57.30  | (CD4 O2)_(CD4 H2O)_(CD3 O3) % occupied: | 15.40 |
| (CDC O6)_(CDC H6O)_(CDA O6) % occupied: | 55.40  | (CD4 O2)_(CD4 H2O)_(CD4 O3) % occupied: | 14.80 |
| (CDF O3)_(CDF H3O)_(CDF O2) % occupied: | 52.10  | (CD3 O2)_(CD3 H2O)_(CD3 O3) % occupied: | 14.40 |
| (CDF O3)_(CDF H3O)_(CD5 O6) % occupied: | 45.10  | (CDF O2)_(CDF H2O)_(CDF O3) % occupied: | 14.20 |
| (CD4 O3)_(CD4 H3O)_(CD4 O2) % occupied: | 44.40  | (CDA O3)_(CDA H3O)_(CD7 O3) % occupied: | 12.70 |
| (CD8 O3)_(CD8 H3O)_(CD8 O2) % occupied: | 44.30  | (CDE O2)_(CDE H2O)_(CD2 O6) % occupied: | 11.70 |
| (CDG O3)_(CDG H3O)_(CDG O2) % occupied: | 41.40  | (CDF O2)_(CDF H2O)_(CD5 O6) % occupied: | 10.90 |
| (CD6 O3)_(CD6 H3O)_(CD6 O2) % occupied: | 40.80  | (CD4 O2)_(CD4 H2O)_(CD3 O6) % occupied: | 10.70 |
| (CDA O3)_(CDA H3O)_(CDA O2) % occupied: | 39.40  | (CD2 O2)_(CD2 H2O)_(CD2 O3) % occupied: | 10.50 |
| (CD5 O3)_(CD5 H3O)_(CD5 O2) % occupied: | 39.00  | (CD7 O6)_(CD7 H6O)_(CDB O3) % occupied: | 10.40 |
| (CD1 O3)_(CD1 H3O)_(CD1 O2) % occupied: | 38.90  | (CDC O2)_(CDC H2O)_(CDC O3) % occupied: | 10.00 |
| (CDH O3)_(CDH H3O)_(CDH O2) % occupied: | 36.40  |   |       |

Orientation Tail-Tail :

|   |   |
|---|---|
| (CD5 O2 )_(CD5 H2O )..(CD4 O3 ) % occupied: 99.00 | (CD1 O2 )_(CD1 H2O )..(CD8 O3 ) % occupied: 38.00 |
| (CDE O2 )_(CDE H2O )..(CDB O6 ) % occupied: 96.00 | (CD2 O3 )_(CD2 H3O )..(CD2 O2 ) % occupied: 38.00 |
| (CDB O3 )_(CDB H3O )..(CDB O2 ) % occupied: 92.00 | (CD8 O3 )_(CD8 H3O )..(CD8 O2 ) % occupied: 35.00 |
| (CDE O3 )_(CDE H3O )..(CDG O6 ) % occupied: 90.00 | (CDH O3 )_(CDH H3O )..(CDH O2 ) % occupied: 34.00 |
| (CD2 O2 )_(CD2 H2O )..(CD1 O3 ) % occupied: 89.00 | (CD2 O6 )_(CD2 H6O )..(CD5 O6 ) % occupied: 30.00 |
| (CD1 O6 )_(CD1 H6O )..(CD7 O6 ) % occupied: 86.00 | (CDB O6 )_(CDB H6O )..(CDG O6 ) % occupied: 26.00 |
| (CD7 O6 )_(CD7 H6O )..(CDB O2 ) % occupied: 75.00 | (CDE O2 )_(CDE H2O )..(CDG O6 ) % occupied: 26.00 |
| (CD5 O6 )_(CD5 H6O )..(CDF O6 ) % occupied: 72.00 | (CDA O6 )_(CDA H6O )..(CD1 O6 ) % occupied: 25.00 |
| (CDG O6 )_(CDG H6O )..(CDB O6 ) % occupied: 64.00 | (CD5 O3 )_(CD5 H3O )..(CD4 O3 ) % occupied: 23.00 |
| (CD1 O6 )_(CD1 H6O )..(CDB O2 ) % occupied: 62.00 | (CDF O3 )_(CDF H3O )..(CDF O2 ) % occupied: 22.00 |
| (CD2 O6 )_(CD2 H6O )..(CDF O6 ) % occupied: 55.00 | (CDF O6 )_(CDF H6O )..(CDG O6 ) % occupied: 22.00 |
| (CD3 O3 )_(CD3 H3O )..(CD3 O2 ) % occupied: 54.00 | (CDG O6 )_(CDG H6O )..(CDF O6 ) % occupied: 21.00 |
| (CDB O6 )_(CDB H6O )..(CDA O3 ) % occupied: 52.00 | (CDF O6 )_(CDF H6O )..(CD5 O6 ) % occupied: 20.00 |
| (CD7 O3 )_(CD7 H3O )..(CD7 O2 ) % occupied: 49.00 | (CDG O3 )_(CDG H3O )..(CDG O2 ) % occupied: 20.00 |
| (CD6 O3 )_(CD6 H3O )..(CD6 O2 ) % occupied: 48.00 | (CDA O2 )_(CDA H2O )..(CDH O3 ) % occupied: 18.00 |
| (CD4 O3 )_(CD4 H3O )..(CD4 O2 ) % occupied: 47.00 | (CDG O2 )_(CDG H2O )..(CDG O3 ) % occupied: 18.00 |
| (CD5 O6 )_(CD5 H6O )..(CD2 O6 ) % occupied: 47.00 | (CDA O3 )_(CDA H3O )..(CDB O6 ) % occupied: 16.00 |
| (CD1 O3 )_(CD1 H3O )..(CD1 O2 ) % occupied: 42.00 | (CDB O2 )_(CDB H2O )..(CD7 O6 ) % occupied: 16.00 |
| (CDD O3 )_(CDD H3O )..(CDD O2 ) % occupied: 42.00 | (CD7 O6 )_(CD7 H6O )..(CD5 O6 ) % occupied: 14.00 |
| (CDA O3 )_(CDA H3O )..(CDA O2 ) % occupied: 41.00 | (CDF O2 )_(CDF H2O )..(CDF O3 ) % occupied: 13.00 |
| (CD5 O3 )_(CD5 H3O )..(CD5 O2 ) % occupied: 40.00 | (CD8 O3 )_(CD8 H3O )..(CD1 O2 ) % occupied: 12.00 |
| (CDC O3 )_(CDC H3O )..(CDC O2 ) % occupied: 39.00 | (CDB O3 )_(CDB H3O )..(CD7 O6 ) % occupied: 12.00 |
| (CDE O3 )_(CDE H3O )..(CDE O2 ) % occupied: 39.00 | (CD1 O3 )_(CD1 H3O )..(CD2 O2 ) % occupied: 10.00 |
|   | (CDB O3 )_(CDB H3O )..(CD5 O6 ) % occupied: 10.00 |

De ces trois tableaux, nous remarquons qu'il existe un nombre important de liaisons hydrogènes inter et intramoléculaires. De plus, de fortes liaisons hydrogènes intermoléculaires (99-100%) sont présentes entre les cyclodextrines et des liaisons hydrogènes interglucosiques (entre un glucose n et un glucose n-1 d'une même cyclodextrine) sont présentes pour chaque orientation.

Il existe des liaisons hydrogènes de type On-Hn...O6 (avec n différent de 6), qui prouvent l'inclinaison de glucoses. Il existe aussi des interactions de type O6-H6 (glucose n)...O6 (glucose n-2 et n-3) qui montrent une inclinaison importante de glucoses (orientation Head-Head : 15.17 %, Head-Tail : 55.40 %, Tail-Tail : 86.00 %, 64.00 %, 47.00 %, etc.).

### 5.3.5 Conclusion.

Dans un premier temps, nous noterons que, en présence de solvant, les géométries sont beaucoup moins stables que celles présentées dans le chapitre précédent (étude en absence de solvant). En présence de solvant le dimère ne reste pas toujours groupé, il se déforme à cause de la création de liaisons hydrogènes avec le solvant. Cependant, la présence

de glucoses inclinés peut parfois favoriser le maintien du dimère comme pour le dimère de γ-cyclodextrines plus flexible de part sa taille. Ce phénomène d'inclinaison de glucoses est actuellement reconnu et contrairement aux premières idées, plusieurs publications<sup>114,105,104,26</sup> montrent que les cyclodextrines ne sont pas rigides.

Il se crée deux zones d'interaction : une partie en contact avec l'eau et une partie entre les deux cyclodextrines. Cette dernière interaction est forte puisque nous n'obtenons pas de changement total d'orientation au cours d'une simulation quelle que soit la géométrie de départ, mis à part un léger changement pour quelques orientations. En effet, pour les dimères d'α-cyclodextrines et de β-cyclodextrines, il existe des orientations perpendiculaires favorisant le contact avec l'eau (orientation Head-Tail et Tail-Tail).

Malgré des différences de charges non significatives entre les oxygènes glucosidiques, et une valeur de charge atomique comprise entre celles des oxygènes O2 et O3 (Tableau 12), en général, les oxygènes O6 sont plus fortement accepteurs d'hydrogènes.

Si on examine les valeurs des pourcentages d'interactions intermoléculaires entre les deux cyclodextrines, on ne note pas de grande différence entre les dimères. Les dimères de β- et de γ-cyclodextrines possèdent de très forts pourcentages (95-100%) de liaisons hydrogènes inter et intramoléculaires. Pour chaque dimère, il n'existe pas de préférence de liaisons hydrogènes interglucosidiques entre les liaisons hydrogènes de type O3-H3...O2 et O2-H2...O3.

Par contre, à partir des valeurs des pourcentages des interactions entre le soluté et le solvant, il existe une très nette différence entre les dimères d'α- et de γ-cyclodextrines et le dimère de β-cyclodextrines. En effet, pour le dimère de β-cyclodextrines, les pourcentages maxima ne sont jamais supérieurs à 20%, alors que pour les dimères d'α- et de γ-cyclodextrines les pourcentages maxima sont respectivement de 44 et 92%. De plus, nous avons remarqué l'absence d'interactions soluté-solvant supérieures à 5% pour l'orientation Tail-Tail du dimère de β-cyclodextrines et une très faible quantité d'interactions pour l'orientation Head-Head et Head-Tail. Ce fait corrèle bien au caractère insoluble de la β-

---

114 - Manunza, B. ; Deiana, S. ; Pintore, M. ; Gessa, C. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1997**, 419, 133.

cyclodextrine qui a plutôt tendance à former des agrégats. On peut remarquer aussi que les orientations Head-Head de chaque dimère ont de forts pourcentages d'interactions.

Les distances entre les centres de chaque cyclodextrine montre une plus faible valeur pour l'orientation Head-Head. Le dimère de γ-cyclodextrines possède les valeurs les plus faibles, ceci à cause de la plus grande flexibilité de cette cyclodextrine et par conséquent une plus grande facilité pour que les glucoses s'inclinent.

#### **5.4 Analyses et résultats des énergies d'interaction.**

Pour évaluer la meilleure stabilité entre chaque orientation pour chaque dimère, nous ne pouvons pas nous référer aux différentes valeurs énergétiques puisqu'il existe un nombre différent d'atomes de solvant pour chaque simulation. Il nous faut donc calculer une énergie qui soit indépendante du nombre d'atomes de solvant mais qui prend en compte l'énergie de solvation. Dans une publication<sup>115</sup> parue en 1999, le groupe de Peter Kollman explique la mise au point d'une méthode permettant de calculer l'énergie libre d'interaction entre deux protéines. Cette méthode, développée initialement par Srinivasan *et al.*<sup>116</sup> en 1998, combine l'énergie stérique calculée par mécanique moléculaire avec un modèle de solvation continue (voir Chapitre 5.2.1) afin de décrire l'énergie libre de solvation et ensuite d'évaluer l'énergie libre d'interaction.

Cette méthode, fournie dans la dernière version du programme AMBER6, sera utilisée ici, afin de connaître l'orientation la plus stable de chaque dimère de cyclodextrines en milieu solvato. Nous calculerons l'énergie libre d'interaction entre les deux cyclodextrines du dimère.

---

115 - Massova, I. ; Kollman, P.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8133.

116 - Srinivassan, J. ; Cheatham, T.E. ; Cieplak, P. ; Kollman, P.A. ; Case, D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9401.

### 5.4.1 La méthodologie MM-PBSA/GBSA.

L'approche MM-PBSA/GBSA (*Molecular Mechanics\_Poisson Boltzmann Surface Area/ Generalized Born Surface Area*) permet de calculer l'énergie libre d'interaction ou l'énergie libre absolue des molécules en solution.

Les géométries (ou trajectoires) des structures sont calculées à partir d'une dynamique moléculaire. La méthode MM-PBSA/GBSA combine les énergies obtenues par mécanique moléculaire avec une approche de solvation continue. Les énergies obtenues par mécanique moléculaire sont déterminées avec le programme ANAL d'AMBER et représentent l'énergie interne (élongation, flexion et torsion) et les interactions de van der Waals et électrostatiques. Un *cutoff* infini pour toutes les interactions est utilisé. La contribution électrostatique de l'énergie libre de solvation est calculée avec la méthode de Poisson-Boltzmann (PB) incluse dans le programme DelPhi<sup>117,118</sup> et/ou le programme GB lequel utilise l'équation de Born<sup>119</sup> généralisée. La contribution hydrophobique de l'énergie libre de solvation est déterminée par l'aire de surface accessible au solvant (*solvent\_accessible\_surface\_area*).

La contribution non polaire peut être traitée au niveau macroscopique grâce à l'utilisation de concepts de tension de surface (en relation avec l'énergie libre et l'aire de surface). L'énergie libre totale de solvation ( $\delta G^{\text{solv}}$ ) du transfert d'un soluté d'une phase gazeuse à une phase aqueuse peut être écrite de la manière suivante :

$\delta G^{\text{solv}} = \delta G^{\text{np}} + \delta G^{\text{es}}$  où  $\delta G^{\text{es}}$  est la différence de l'énergie libre électrostatique du soluté dans les deux phases et  $\delta G^{\text{np}}$  correspond à l'énergie libre de l'insertion d'un soluté non polaire hypothétique ayant la même taille et la même forme que le soluté présent dans le solvant<sup>120</sup>. On admet que  $\delta G^{\text{np}}$  est proportionnel à l'aire de surface accessible au solvant et est donné par l'équation suivante :

$\delta G^{\text{np}} = \gamma^{\text{vw}} \delta A^{\text{T}} + b$  où  $\gamma^{\text{vw}}$  est une constante représentant la tension de surface microscopique vacuum-eau,  $\delta A^{\text{T}}$  est l'aire accessible totale au solvant du soluté estimée avec

---

117 - Honig, B. ; Nicholls, A. *Science* **1995**, 268, 1144.

118 - Voir ANNEXE.

119 - Born, M. *Z. Phys.* **1920**, 1, 45.

120 - Sharp, K. ; Jean-Charles, A. ; Honing, B. *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 3822.

le programme MSMS<sup>121,122</sup> et b est une constante égale à zéro ou à 0.92 kcal/mol.  $\gamma^{vw}$  est obtenu à partir des coefficients de partition entre la phase gazeuse et l'eau d'alcane linéaires<sup>123</sup> ( $\gamma^{vw}$  est généralement égale à 0.0072 kcal/mol.Å<sup>2</sup> si b=0, ou  $\gamma^{vw}=0.00542$  kcal/mol.Å<sup>2</sup> si b=0.92 kcal/mol).

Les charges atomiques pour le calcul de la contribution polaire ( $G_{PB}$ ) de la solvation sont obtenues directement par mécanique quantique.

Ce programme a depuis son existence à été appliqué avec succès à l'étude d'interaction protéine-peptide<sup>115</sup>, protéine-protéine (hormone-récepteur), protéine-ligand, protéine-acide nucléique, acide nucléique-ligand.

Dans le cas d'un complexe (host-guest), l'énergie libre d'interaction sera :

$$\delta G_{\text{binding}} = \delta G_{\text{water}}(\text{complex}) - [\delta G_{\text{water}}(\text{host}) + \delta G_{\text{water}}(\text{guest})]$$

où les énergies libres de chaque espèce sont évaluées de la façon suivante :

$$\delta G_{\text{water}} = E_{\text{gas}} + \delta G_{\text{solvation}} - TS$$

$$G_{\text{solvation}} = G_{PB} + G_{\text{nonpolar}}$$

$$E_{\text{gas}} = E_{\text{internal}} + E_{\text{electrostatic}} + E_{\text{vdW}}$$

$$E_{\text{internal}} = E_{\text{bond}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{torsion}}$$

$E_{\text{gas}}$  est calculé à partir du module ANAL d'AMBER. L'entropie peut être calculée à partir du module NMODE.

Lorsqu'il existe un changement important de géométrie entre les structures sous forme isolées et celles sous forme de complexe, il est préférable de calculer  $\delta G_{\text{binding}}$  à partir d'une simulation individuelle de chaque espèce (complexe, host et guest) et de calculer ainsi pour chacune d'elle, l'énergie de solvation. Le calcul indirect permet de prendre en compte l'énergie du changement conformationnel des espèces sous forme isolée et sous forme de complexe. Par défaut, le programme MM-PBSA calcule l'énergie de solvation de chaque espèce à partir des géométries (ou des trajectoires) du complexe, c'est à dire par un calcul direct. Nous obtenons le schéma suivant :

Calcul direct

---

121 - Sanner, M.F. ; Olson, A.J. ; Spohner, J.C. *Biopolymers* **1996**, 38, 305.

122 - Voir ANNEXE.

123 - Sitkoff, D. ; Sharp, K. A. ; Honig, B. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 1978.





Calcul indirect



#### 5.4.2 Résultats des énergies d'interaction.

Pour le calcul des énergies d'interaction, nous avons recueilli uniquement une molécule sur 3 à partir du fichier de trajectoires afin de diminuer les temps de calculs. Pour être plus correct, il faudrait pouvoir calculer les énergies d'interaction à partir d'un maximum de structures. Néanmoins les résultats varient très peu puisque le programme calcule une moyenne des énergies sur toute une simulation.

Nous n'avons pas calculé l'entropie du système, puisque nous considérons qu'un faible mouvement du dimère se produit au cours des simulations (pas de changement d'orientation). Ce calcul s'effectue pour des macromolécules ayant un grand degré de liberté (chaîne alcane) ou pour évaluer le mouvement important des hélices de l'ARN et de l'ADN. De plus, le calcul de l'entropie avec le programme NMODE nécessite des temps de calcul énormes (plus d'un mois pour une orientation).

##### 5.4.2.1 Le dimère d' $\alpha$ -cyclodextrines.

Dans un premier temps, nous allons évaluer la différence des énergies d'interaction calculées à partir des énergies de chaque espèce sous forme de complexe (méthode directe) et des énergies de chaque espèce sous forme isolée (méthode indirecte).

Le calcul correct étant à priori la méthode indirecte, nous n'effectueront la comparaison entre les 2 méthodes que pour l'orientation Tail-Tail.

Les tableaux suivant se lisent de la façon suivante :

- première colonne : les différentes énergies calculées ( $E(\text{electrostat})$  = énergie Coulombienne,  $E(\text{vdW})$  = énergie de van der Waals,  $E(\text{internal})$  = énergie interne,  $E(\text{gas})$  = énergie totale *in vacuum*, = énergie de solvation non polaire,  $E_{\text{PB}}$  = énergie de Poisson-Boltzmann,  $E(\text{solvation})$  = énergie de Born généralisée (notée

parfois E(GB)) qui correspond à la somme de E(nonpolar) et E(PB), E(PB+elec) = énergie électrostatique totale, E(tot, PB) = E(gaz) + E(solvation))

- deuxième colonne : les valeurs des énergies du complexe
- troisième, cinquième et septième colonnes : les valeurs des déviations standards
- quatrième et sixième colonnes : les valeurs des énergies des espèces (ici chaque cyclodextrine) calculées soit à partir du complexe (méthode directe) soit à partir de simulations isolées (méthode indirecte). Dans ce dernier cas, les valeurs de ces deux colonnes seront les mêmes.

**Tableau 24 : Résultat des énergies d'interactions par la méthode directe (E kcal/mol) pour l'orientation Tail-Tail.**

| Contribution | Dimère ( $\Delta\Delta$ ) |       | Cyclodextrine ( $\Delta$ ) |       | Cyclodextrine ( $\Delta$ ) |       | Interactions [ $\Delta\Delta-(\Delta+\Delta)$ ] |             |
|--------------|---------------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|---|-------------|
|              | mean                      | std   | mean                       | std   | mean                       | std   | mean  | std         |
| Eelectrostat | 354.52                    | 13.08 | 180.87                     | 9.84  | 185.40                     | 8.76  | -11.75  | 5.07        |
| EvdW         | 2.79                      | 5.88  | 11.81                      | 4.07  | 11.35                      | 4.11  | -20.36  | 3.38        |
| Einternal    | 368.91                    | 8.87  | 184.16                     | 6.99  | 184.75                     | 7.72  | 0.00  | 0.00        |
| Egas         | 726.22                    | 14.72 | 376.84                     | 10.55 | 381.49                     | 10.14 | -32.11  | 5.92        |
| E(nonpolar)  | 9.30                      | 0.21  | 6.18                       | 0.06  | 6.20                       | 0.06  | -3.08   | 0.21        |
| E(PB)        | -212.01                   | 11.34 | -118.86                    | 7.41  | -122.46                    | 6.48  | 29.31   | 5.74        |
| E(solvation) | -202.71                   | 11.22 | -112.68                    | 7.39  | -116.26                    | 6.47  | 26.22   | 5.59        |
| E(PB+elect)  | 142.51                    | 9.03  | 62.01                      | 5.61  | 62.94                      | 5.23  | 17.56   | 4.83        |
| E(total,PB)  | 523.51                    | 11.44 | 264.16                     | 7.37  | 265.23                     | 8.24  | <b>-5.89</b>                                    | <b>3.78</b> |

**Tableau 25 : : Résultat des énergies d'interactions par la méthode indirecte (E kcal/mol) pour l'orientation Tail-Tail.**

| Contribution | Dimère ( $\Delta\Delta$ ) |       | Cyclodextrine ( $\Delta$ ) |       | Cyclodextrine ( $\Delta$ ) |       | Interactions [ $\Delta\Delta-(\Delta+\Delta)$ ] |              |
|--------------|---------------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|---|--------------|
|              | mean                      | std   | mean                       | std   | mean                       | std   | mean  | std          |
| Eelectrostat | 354.52                    | 13.08 | 184.18                     | 9.50  | 184.18                     | 9.50  | -13.83  | 18.76        |
| EvdW         | 2.79                      | 5.88  | 14.48                      | 5.07  | 14.48                      | 5.07  | -26.18  | 9.27         |
| Einternal    | 368.91                    | 8.87  | 188.93                     | 7.48  | 188.93                     | 7.48  | -8.95   | 13.80        |
| Egas         | 726.22                    | 14.72 | 387.59                     | 10.29 | 387.59                     | 10.29 | -48.96  | 20.70        |
| E(nonpolar)  | 9.30                      | 0.21  | 6.32                       | 0.09  | 6.32                       | 0.09  | -3.34   | 0.24         |
| E(PB)        | -212.01                   | 11.34 | -123.36                    | 6.90  | -123.36                    | 6.90  | 34.72   | 14.96        |
| E(solvation) | -202.71                   | 11.22 | -117.04                    | 6.89  | -117.04                    | 6.89  | 31.38   | 14.87        |
| E(PB+elect)  | 142.51                    | 9.03  | 60.81                      | 5.22  | 60.81                      | 5.22  | 20.89   | 11.66        |
| E(total,PB)  | 523.51                    | 11.44 | 270.55                     | 7.38  | 270.55                     | 7.38  | <b>-17.58</b>                                   | <b>15.49</b> |

Nous remarquons de ces deux tableaux que l'énergie d'interaction  $E(\text{total,PB})$  est différente : -5.89 pour la méthode directe et -17.58 kcal/mol pour la méthode indirecte. Cette différence vient du fait que les énergies de chaque cyclodextrine ont été obtenues soit à partir du complexe soit à partir d'une dynamique moléculaire effectuée d'une cyclodextrine isolée.

Il faut souligner que la valeur de la déviation standard calculée à partir de la méthode indirecte sera plus grande s'il existe une grande différence de conformation entre les espèces prises isolement ou sous forme de complexe.

Nous allons comparer les énergies d'interaction obtenues pour chaque orientation (Tableau 26):

**Tableau 26 : Valeurs des énergies d'interactions pour chaque orientation pour le dimère d' $\alpha$ -cyclodextrines (en kcal/mol).**

| Contribution | Head-Head  |              | Head-Tail  |              | Tail-Tail  |              | Cyclodextrine seule |       |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|--------------|---------------------|-------|
|              | Dimère ( $\Delta\Delta$ )                        |              | Dimère ( $\Delta\Delta$ )                        |              | Dimère ( $\Delta\Delta$ )                        |              | CD ( $\Delta$ )     |       |
|              | mean   | std          | mean   | std          | mean   | std          | mean                | std   |
| Eelectrostat | 350.02   | 11.54        | 335.05   | 14.05        | 354.52   | 13.08        | 184.18              | 9.50  |
| EvdW         | 4.72   | 6.33         | 6.46   | 7.99         | 2.79   | 5.88         | 14.48               | 5.07  |
| Einternal    | 366.36   | 9.57         | 367.58   | 9.59         | 368.91   | 8.87         | 188.93              | 7.48  |
| Egas         | 721.10   | 13.54        | 709.09   | 17.13        | 726.22   | 14.72        | 387.59              | 10.29 |
| E(nonpolar)  | 9.06   | 0.20         | 9.39   | 0.29         | 9.30   | 0.21         | 6.32                | 0.09  |
| E(PB)        | -208.33  | 8.87         | -203.23  | 11.93        | -212.01  | 11.34        | -123.36             | 6.90  |
| E(solvation) | -199.27  | 8.79         | -193.84  | 11.73        | -202.71  | 11.22        | -117.04             | 6.89  |
| E(PB+elect)  | 141.68   | 7.71         | 131.82   | 7.77         | 142.51   | 9.03         | 60.81               | 5.22  |
| E(total,PB)  | 521.83   | 10.66        | 515.25   | 9.97         | 523.51   | 11.44        | 270.55              | 7.38  |
| Contribution | Interactions [ $\Delta\Delta -(\Delta+\Delta)$ ] |              | Interactions [ $\Delta\Delta -(\Delta+\Delta)$ ] |              | Interactions [ $\Delta\Delta -(\Delta+\Delta)$ ] |              |                     |       |
|              | mean   | std          | mean   | std          | mean   | std          |                     |       |
|              | Eelectrostat                                     | -18.33       | 17.71  | -33.30       | 19.44  | -13.83       | 18.76               |       |
| EvdW         | -24.24   | 9.57         | -22.50   | 10.74        | -26.18   | 9.27         |                     |       |
| Egas         | -54.08   | 19.88        | -66.09   | 22.48        | -48.96   | 20.70        |                     |       |
| E(nonpolar)  | -3.58  | 0.24         | -3.25  | 0.31         | -3.34  | 0.24         |                     |       |
| E(PB)        | 38.40  | 13.19        | 43.50  | 15.41        | 34.72  | 14.96        |                     |       |
| E(solvation) | 34.82  | 13.13        | 40.25  | 15.26        | 31.38  | 14.87        |                     |       |
| E(PB+elect)  | 20.06  | 10.67        | 10.20  | 10.72        | 20.89  | 11.66        |                     |       |
| E(total,PB)  | <b>-19.26</b>                                    | <b>14.92</b> | <b>-25.84</b>                                    | <b>14.44</b> | <b>-17.58</b>                                    | <b>15.49</b> |                     |       |

Pour calculer les énergies d'interaction (tableau du bas), il faut multiplier par deux les énergies de la cyclodextrine seule, puis soustraire le résultat aux énergies du complexe, et ceci pour chaque orientation. Nous remarquons que l'énergie  $E(\text{gas})$  évaluée par le programme

MM-PBSA, favorise la stabilité de l'orientation Head-Tail (énergies relatives : HH= 721.10, HT= 709.09, TT= 726.22 kcal/mol). Dans le chapitre précédent nous avons vu que l'orientation Head-Head était la plus stable. Cette différence vient probablement du changement de la géométrie du dimère dans l'eau, puisqu'il adopte des géométries perpendiculaires, ce qui donnent des valeurs d'énergies électrostatiques très différentes. Pour le dimère d' $\alpha$ -cyclodextrines, l'interaction la plus forte entre chaque cyclodextrine est obtenue pour l'orientation Head-Tail (-25.84 kcal/mol). En effet, l'énergie d'interaction de l'orientation Head-Head et Tail-Tail sont respectivement de -19.26 et -17.58 kcal/mol. Les géométries obtenues (figure 47 et Figure 46 respectivement) de ces deux dernières orientations ne sont pas aussi perpendiculaires que celle de l'orientation Head-Tail. Donc dans l'eau, l'orientation perpendiculaire issue de l'orientation initiale Head-Tail, du dimère d' $\alpha$ -cyclodextrines est la plus favorable.

#### 5.4.2.2 Le dimère de $\beta$ -cyclodextrines.

**Tableau 27 : Valeurs des énergies d'interaction pour chaque orientation pour le dimère de  $\beta$ -cyclodextrines (en kcal/mol).**

| Contribution | Head-Head  |              | Head-Tail  |              | Tail-Tail  |              | Cyclodextrine seule |       |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|--------------|---------------------|-------|
|              | Dimère ( $\Delta\Delta$ )                        |              | Dimère ( $\Delta\Delta$ )                        |              | Dimère ( $\Delta\Delta$ )                        |              | CD ( $\Delta$ )     |       |
|              | mean   | std          | mean   | std          | mean   | std          | mean                | std   |
| Eelectrostat | 401.19   | 14.80        | 400.28   | 18.00        | 400.36   | 14.91        | 221.35              | 12.81 |
| EvdW         | 5.57   | 7.72         | 13.83  | 9.05         | 8.43   | 6.95         | 12.35               | 4.48  |
| Einternal    | 428.13   | 10.07        | 428.55   | 11.93        | 432.13   | 10.07        | 213.39              | 7.39  |
| Egas         | 834.90   | 16.24        | 842.66   | 18.16        | 840.92   | 15.85        | 447.09              | 13.22 |
| E(nonpolar)  | 10.22  | 0.15         | 10.69  | 0.34         | 10.62  | 0.25         | 6.89                | 0.10  |
| E(PB)        | -237.07  | 10.36        | -243.66  | 12.33        | -246.00  | 10.81        | -143.47             | 8.82  |
| E(solvation) | -226.85  | 10.31        | -232.97  | 12.19        | -235.38  | 10.74        | -136.59             | 8.82  |
| E(PB+elect)  | 164.12   | 8.98         | 156.62   | 13.61        | 154.35   | 9.72         | 77.88               | 6.77  |
| E(total,PB)  | 608.05   | 10.74        | 609.69   | 13.31        | 605.54   | 11.40        | 310.51              | 8.10  |
| Contribution | Interactions [ $\Delta\Delta -(\Delta+\Delta)$ ] |              | Interactions [ $\Delta\Delta -(\Delta+\Delta)$ ] |              | Interactions [ $\Delta\Delta -(\Delta+\Delta)$ ] |              |                     |       |
|              | mean   | std          | mean   | std          | mean   | std          |                     |       |
|              | Eelectrostat                                     | -41.51       | 23.40  | -42.42       | 25.54  | -42.35       | 23.46               |       |
| EvdW         | -19.12   | 9.99         | -10.87   | 11.05        | -16.26   | 9.41         |                     |       |
| Egas         | -59.28   | 24.76        | -51.52   | 26.06        | -53.26   | 24.50        |                     |       |
| E(nonpolar)  | -3.55  | 0.21         | -3.08  | 0.37         | -3.15  | 0.29         |                     |       |
| E(PB)        | 49.87  | 16.21        | 43.28  | 17.53        | 40.94  | 16.50        |                     |       |
| E(solvation) | 46.32  | 16.18        | 40.20  | 17.44        | 37.79  | 16.46        |                     |       |
| E(PB+elect)  | 8.36   | 13.13        | 0.86   | 16.64        | -1.41  | 13.64        |                     |       |
| E(total,PB)  | <b>-12.96</b>                                    | <b>15.71</b> | <b>-11.32</b>                                    | <b>17.56</b> | <b>-15.47</b>                                    | <b>16.16</b> |                     |       |

D'après les valeurs des énergies d'interaction, l'orientation issue de l'orientation initiale Tail-Tail se trouve favorisée en milieu solvato (énergies relatives : TT= -15.47, HT= -11.32, HH= -12.96 kcal/mol). La géométrie du dimère de  $\beta$ -cyclodextrines en orientation initiale Tail-Tail (Figure 52) n'est pas perpendiculaire, mais plutôt en forme de V, les hydroxyles secondaires et une partie des hydroxyles primaires sont en contact avec le solvant. Cependant nous avons vu qu'il n'existait aucune interaction supérieure à 5% pour l'orientation Tail-Tail. Cette absence d'interaction stable avec le solvant fait que le dimère est très stable puisque les hydroxyles forment de nombreuses liaisons hydrogènes interglucosidiques. L'orientation Head-Tail, géométrie perpendiculaire, se trouve la plus défavorisée puisque nous avons vu que la  $\beta$ -cyclodextrine a plutôt tendance à former des liaisons hydrogènes interglucosidiques que des interactions avec le solvant.

#### 5.4.2.3 Le dimère de $\gamma$ -cyclodextrines.

**Tableau 28 : Valeurs des énergies d'interaction pour chaque orientation pour le dimère de  $\gamma$ -cyclodextrines (en kcal/mol).**

| Contribution | Head-Head  |              | Head-Tail  |              | Tail-Tail  |              | Cyclodextrine seule |       |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|--------------|---------------------|-------|
|              | Dimère ( $\Delta\Delta$ )                        |              | Dimère ( $\Delta\Delta$ )                        |              | Dimère ( $\Delta\Delta$ )                        |              | CD ( $\Delta$ )     |       |
|              | mean   | std          | mean   | std          | mean   | std          | mean                | std   |
| Eelectrostat | 457.22   | 11.65        | 461.85   | 14.55        | 470.79   | 16.55        | 243.52              | 9.22  |
| EvdW         | 2.24   | 7.03         | 9.80   | 7.64         | -0.25  | 8.32         | 17.15               | 5.62  |
| Einternal    | 478.26   | 11.00        | 480.54   | 11.39        | 474.59   | 10.96        | 240.43              | 7.91  |
| Egas         | 937.72   | 15.87        | 952.19   | 15.96        | 945.13   | 15.01        | 501.10              | 10.87 |
| E(nonpolar)  | 10.97  | 0.13         | 11.15  | 0.18         | 11.05  | 0.09         | 7.67                | 0.09  |
| E(PB)        | -250.53  | 9.93         | -267.31  | 10.48        | -273.33  | 11.93        | -161.46             | 6.66  |
| E(solvation) | -239.57  | 9.88         | -256.16  | 10.43        | -262.28  | 11.91        | -153.79             | 6.64  |
| E(PB+elect)  | 206.69   | 8.38         | 194.55   | 10.47        | 197.46   | 7.66         | 82.06               | 5.94  |
| E(total,PB)  | 698.15   | 12.23        | 696.04   | 12.26        | 682.85   | 9.50         | 347.31              | 8.14  |
| Contribution | Interactions [ $\Delta\Delta -(\Delta+\Delta)$ ] |              | Interactions [ $\Delta\Delta -(\Delta+\Delta)$ ] |              | Interactions [ $\Delta\Delta -(\Delta+\Delta)$ ] |              |                     |       |
|              | mean   | std          | mean   | std          | mean   | std          |                     |       |
| Eelectrostat | -29.83   | 17.49        | -25.19   | 19.54        | -16.26   | 21.07        |                     |       |
| EvdW         | -32.07   | 10.61        | -24.50   | 11.03        | -34.55   | 11.51        |                     |       |
| Egas         | -64.48   | 22.09        | -50.01   | 22.16        | -57.07   | 21.48        |                     |       |
| E(nonpolar)  | -4.38  | 0.18         | -4.20  | 0.22         | -4.30  | 0.15         |                     |       |
| E(PB)        | 72.39  | 13.68        | 55.62  | 14.08        | 49.60  | 15.20        |                     |       |
| E(solvation) | 68.01  | 13.63        | 51.42  | 14.03        | 45.30  | 15.17        |                     |       |
| E(PB+elect)  | 42.56  | 11.87        | 30.42  | 13.42        | 33.34  | 11.37        |                     |       |
| E(total,PB)  | <b>3.52</b>                                      | <b>16.79</b> | <b>1.41</b>                                      | <b>16.81</b> | <b>-11.77</b>                                    | <b>14.93</b> |                     |       |

Nous remarquons que nous obtenons des énergies d'interaction positives pour l'orientation Head-Head et Head-Tail. Avec des valeurs d'énergie d'interaction positive, cela pourrait laisser entendre que les  $\gamma$ -cyclodextrines n'existent pas sous forme de dimère en orientation Head-Head et Head-Tail, mais au contraire sous forme de monomères. Est-ce une sur- ou sous-évaluation des valeurs d'énergies (PB ou GB) du programme, ou peut-on réellement prédire une instabilité de ces deux orientations en milieu solvato ? Comme, le programme a été appliqué au même complexe et aux mêmes types d'atomes dans tout le système et pour chaque orientation, il est fort possible, considérant les valeurs comme relatives, que l'orientation Tail-Tail soit la seule stable (l'énergie d'interaction est négative).

Néanmoins, nous ne pouvons pas affirmer une instabilité des orientations Head-Head et Head-Tail (puisque elles se maintiennent pendant de longues simulations) mais plutôt une moins bonne stabilité que l'orientation Tail-Tail. Tous les hydroxyles secondaires et primaires (due à l'inclinaison de glucoses) sont en contact avec le solvant, et nous avons vu qu'il existe de fortes liaisons hydrogènes avec le solvant. Aussi il existe de fortes liaisons hydrogènes intermoléculaires entre chaque cyclodextrine.

## **5.5 Conclusion générale et discussion.**

Dans cette étude nous avons mis en évidence l'effet d'un solvant polaire sur les dimères de cyclodextrines pour chaque orientation. Les résultats obtenus sont très différents de ceux simulés dans le vide. La stabilité du dimère semble beaucoup moins bonne puisque nous obtenons des formes en V et des formes perpendiculaires. Malgré cela, grâce au nouveau programme MM-PBSA, nous avons pu calculer la stabilité de chaque dimères de cyclodextrines dans chaque orientation. Ce programme a permis de calculer les énergies libres d'interaction entre chaque cyclodextrine, résultats résumés dans le tableau suivant :

| $\Delta G_{\text{binding}}$ (kcal/mol) | Tail-Tail | Head-Tail | Head-Head |
|--|-----------|-----------|-----------|
| $\alpha$ -CD                           | -19.26 T  | -25.84 T  | -17.58 // |
| $\beta$ -CD                            | -15.47 T  | -11.32 T  | -12.96 V  |
| $\gamma$ -CD                           | -11.77 // | 1.41 //   | 3.52 //   |

T représente une orientation finale perpendiculaire, et // une orientation finale parallèle, et V une orientation finale en forme de V.

A partir des résultats des énergies d'interaction, nous pouvons remarquer que, quelle que soit l'orientation du dimère (HH, HT ou TT), lorsque le nombre de glucoses augmente dans la cyclodextrine (de l' $\alpha$ -CD à la  $\gamma$ -CD), la stabilité des dimères diminue. On peut donc penser que les cyclodextrines ayant un grand nombre d'unités glucosidiques, existeront sous forme de monomères. Nous avons vu, à partir des résultats précédents, que pour chaque dimère, l'orientation Head-Head est celle offrant le plus de contact avec le solvant, et où les deux cyclodextrines se trouvent les plus rapprochées et en position parallèle. Chaque dimère comporte des glucoses inclinés déformant les cyclodextrines et rompant ainsi le réseau des liaisons hydrogènes interglucosidiques (entre deux glucoses adjacents).

Il n'existe pas de préférence entre les oxygènes O2 et O3 pour la formation de liaisons hydrogènes. Les hydroxyles O6-H6 paraissent être de forts accepteurs d'hydrogènes.

Une augmentation de la taille de la cyclodextrine, permet un meilleur maintien du dimère quelle que soit son orientation. Ainsi le dimère d' $\alpha$ -cyclodextrines adopte deux orientations perpendiculaires alors que le dimère de  $\gamma$ -cyclodextrines restent bien maintenus pour chaque orientation pendant toutes les simulations.

La stabilité du dimère en milieu aqueux doit suivre ces deux règles :

Une plus forte interaction entre chaque cyclodextrine et une plus faible interaction avec le solvant.

Ces deux règles nous ont permis d'obtenir les résultats suivants :

- a) L'orientation Head-Tail du dimère d' $\alpha$ -cyclodextrines, adoptant une géométrie perpendiculaire, est la plus stable.
- b) Les orientations Tail-Tail des dimères de  $\beta$ - et  $\gamma$ -cyclodextrines, adoptant respectivement une géométrie perpendiculaire et une parallèle, sont les plus stables.

D'un point de vue méthodologique, nous avons utilisé de longues simulations afin d'obtenir une structure finale stable. Une solvataion explicite a été utilisée pour reproduire la solvataion aqueuse afin de rendre compte de la formation des liaisons hydrogènes possibles avec le solvant.



