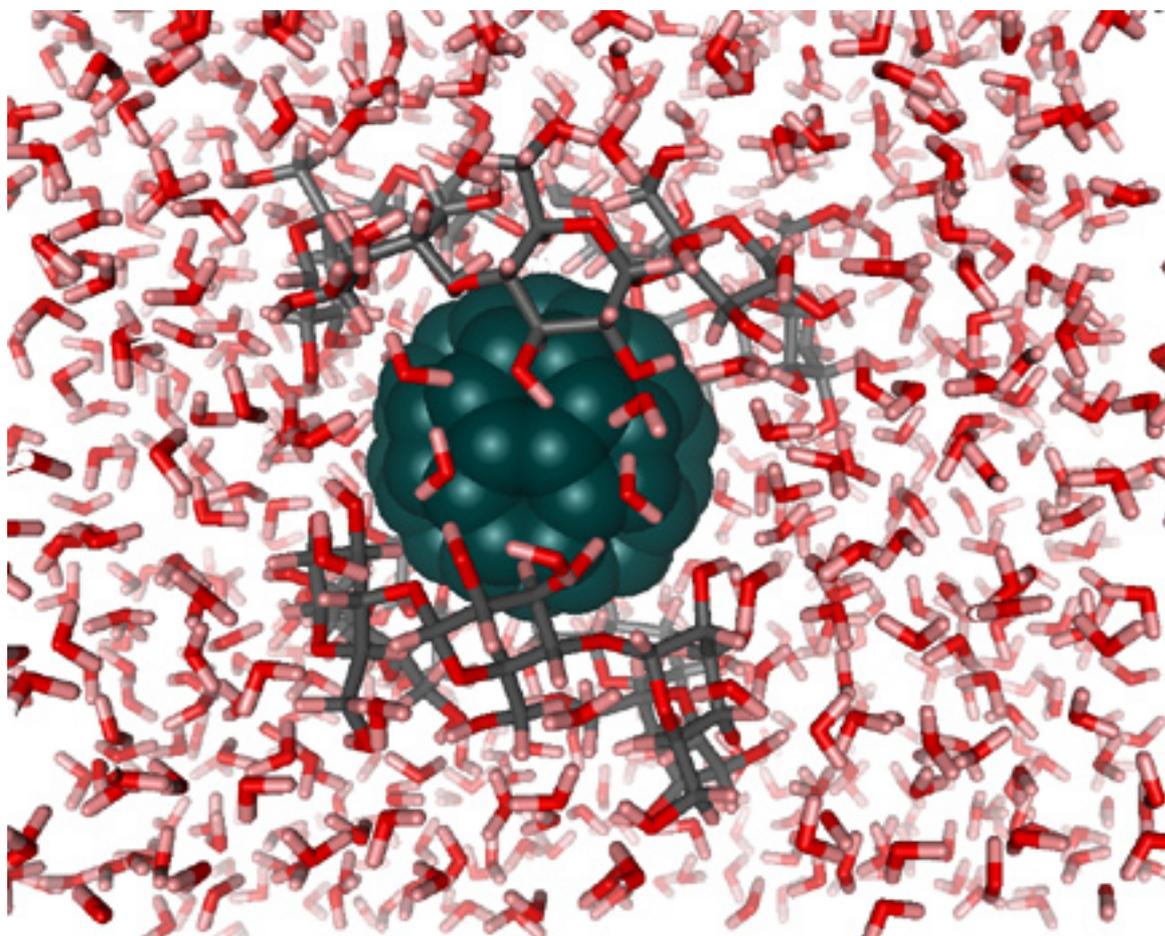


6 ETUDE D'UN COMPLEXE FORME PAR LE FULLERENE (C60) ET LE DIMERE DE γ -CYCLODEXTRINES EN MILIEU SOLVATE.



6.1 Introduction.

Avec une cavité en forme de cône d'un diamètre intérieur de 7.5-8.3 Å et d'une profondeur de 8 Å, la γ -cyclodextrine (γ -CD) est la seule cyclodextrine à pouvoir complexer le buckminsterfullerène¹²⁴, plus communément appelé fullerène (C₆₀), d'un diamètre de 6.83 Å¹²⁵. En effet, la β - et l' α -cyclodextrine possèdent respectivement un diamètre variant de 6.0 à 6.5 Å et de 4.7 à 5.3 Å¹²⁶. Ce complexe a été très étudié par spectroscopie de masse¹²⁷, par dichroïsme circulaire¹²⁸, par cinétique^{129, 130}, et par chromatographie^{131, 132}.

Des polymères, ayant de faible degré de polymérisation (prépolymères), d' α -, de β - et de γ -cyclodextrines ont été récemment étudiés pour inclure plus aisément le fullerène¹³³. Celui-ci est utilisé pour l'inhibition de la HIV-1 protéase¹³⁴ et sur les sites actifs hydrophobes des enzymes¹³⁵ afin de connaître les fonctions biologiques résultantes.

Grâce à la présence unique d'atomes de carbone dans sa structure, le fullerène est très apolaire. Dans un milieu polaire et en présence de γ -cyclodextrines, il se forme des complexes

124 - Andersson, T.; Nilsson, K.; Sundahl, M.; Westman, G.; Wennerström, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 604.

125 - Kortran, A. R.; Kopylov, N.; Glarum, S.; Gyorgy, E. M.; Ramirez, A. P.; Fleming, R. M.; Thiel, F. A.; Haddon, R. C. *Nature* **1992**, 355, 529.

126 - *Chemical Reviews* **1998**, 98, 1743-1753.

127 - Andersson, T.; Westman, C.; Stenhagen, G.; Sundahl, M.; Wennerström, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 597.

128 - Marconi, G.; Mayer, B.; Klein, C. T.; Köhler, G. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 260, 589.

129 - Kuroda, Y.; Nozawa, H.; Ogoshi, H. *Chem. Lett.* **1994**, 47.

130 - Kim, H.-S.; Jeon, S.-J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 817.

131 - Copper, C. L.; Whitaker, K. W.; Sepaniak, M. *J. Liq. Chromatogr.* **1994**, 4311.

132 - Cabrera, K.; Wieland, G.; Schäfer, M. *J. Chromatogr.* **1993**, 644, 396.

133 - Hu, H.-C.; Liu, Y.; Zhang, D.-D.; Wang, L.-F. *J. Incl. Phenom.* **1999**, 33, 295.

134 - Friedman, S. H.; DeCamp, D. L.; Sijbesma, R. P.; Srdanov, G.; Wudl, F.; Kenyon, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6506.

135 - Yoshida, Z.-i.; Kato, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 311.

ayant une stœchiométrie 2 :1 (dimère de γ -cyclodextrines : C₆₀). De nombreuses recherches expérimentales ont été réalisées de façon à augmenter le rendement du complexe lors des synthèses chimiques¹³⁶. Suivant la proportion de γ -cyclodextrines/fullerène, il peut se former un complexe 2:1 ou un agrégat de fullerène entouré de γ -cyclodextrines¹³⁷. Quelques publications^{138, 139} font l'hypothèse de la stabilité du complexe grâce à un effet n-donneur de l'oxygène lié au carbone C3 et des oxygènes interglucosidiques. Les raisons en seraient les suivantes : le fullerène est principalement accepteur d'électron¹⁴⁰ (affinité électronique 2.7 eV¹⁴¹) et les oxygènes (de fonctions éther et d'hydroxyles primaires) sont connus en tant que n-donneur dans la formation de complexe de transfert de charges. Enfin, la structure de la cyclodextrine isolée obtenue par diffraction des rayons X indique que les oxygènes interglucosidiques et les oxygènes liés au carbone C3 (O3) sont positionnés pour permettre un effet de transfert de charges avec le C₆₀ et pour favoriser la formation de liaisons hydrogènes entre deux glucoses adjacents de type C3-O3-H3...O2-C2¹⁴². Le même caractère d'effet de transfert de charges, est reconnu dans les complexes des calixarènes^{143,144}, de la porphyrine¹⁴⁵ et de la cyclotrivrétrylène (CTV)^{146,147}.

136 - Priyadarsini, K. I.; Mohan, H.; Tyagi, A. K.; Mittal, J. P. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 4756.

137 - Sundahl, M.; Andersson, T.; Nilsson, C.; Wennerström, O.; Westman, G. *Synthetic Metals* **1993**, *55-57*, 3252.

138 - Yoshida, Z.-i.; Takekuma, H.; Takekuma, S.-i.; Matsubara, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1597.

139 - Diederich, F.; Gómez-López, M. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 263.

140 - Fagan, P. J.; Calabrese, J. C.; Malone, B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 134.

141 - Yoshida, Z.-i.; Dogane, I.; Ikehira, H.; Endo, T. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *201*, 4816.

142 - (a) Lindner, K.; Saenger, W. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, *92*, 933 ; (b) Saenger, W. *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 343.

143 - Williams R.M.; Verhoeven J.W. *Anal. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1992**, *111*, 531-532.

144 - Atwood, J.L.; Koutsantonis, G.A.; Ratson, C.L. *Nature*, **1994**, *368*, 229.

145 - Sun, D. ; Tham, F.S. ; Reed, C.A. ; Chaker, L. ; Burgess, M. ; Boyd, P.D.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10704.

146 - Steed, J.W. ; Junk, P.C. ; Atwood, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10346.

147 - Matsubara, H. ; Hasegawa, A. ; Shiwaku, K. ; Asano, K. ; Uno, M. ; Takahashi, S. ; Yamamoto, K. *Chem. Lett.* **1998**, 923.

Il serait intéressant de prévoir la géométrie du complexe en milieu solvaté et de connaître les interactions intervenant dans la complexation du fullerène par le dimère de γ -cyclodextrines. Nous analyserons donc les liaisons hydrogènes intervenant dans le complexe et nous chercherons à différencier, grâce à un programme développé dans notre laboratoire, la fréquence d'interaction entre les oxygènes O2 et O3 et le fullerène pour savoir s'il existe réellement une préférence d'interaction entre les deux oxygènes précédents. Grâce à une partie du programme MM-PBSA, nous étudierons l'énergie d'interaction pour évaluer la stabilité du complexe.

6.2 Historique du fullerène.

L'origine des espèces formant des agrégats d'un nombre élevé d'atomes de carbones vient d'une découverte radioastronomique. En 1985, Kroto, Smalley et leurs collaborateurs essayant d'identifier les formes de carbone présentes dans l'atmosphère extérieure des étoiles rouges géantes réalisèrent des expériences de vaporisation du graphite grâce au laser¹⁴⁸.

Ils découvrirent le carbone C₆₀ et aussi le carbone C₇₀ moins stable. Cependant la molécule C₆₀ avait été prédite par divers auteurs : en 1933 par Tisza¹⁴⁹, en 1970 par Osawa¹⁵⁰. Robert F. Curl (E.U.), Richard E. Smalley (E.U.) et Harold W. Kroto (G.B.) reçurent le prix Nobel de chimie en 1996, pour leur découverte.

148 - Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E. *Nature* **1985**, 318, 162.

149 - Tisza, L. Z. *Phys.* **1933**, 82, 48.

150 - Osawa, E. *Kagaku* (Kyoto) **1970**, 25, 854.

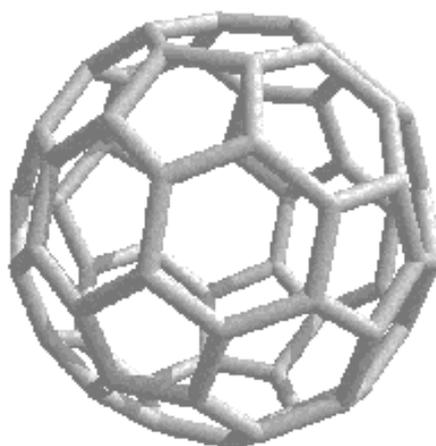


Figure 61 : Fullerène C₆₀.

La confirmation de son existence et de ses propriétés fut établie par Krätschmer et ses collaborateurs à partir de 1990 grâce à la production de quantité macroscopique par une nouvelle voie de synthèse¹⁵¹. Les formes particulières de ces espèces chimiques, semblables aux coupoles géodésiques dessinées par l'architecte Buckminster-Füller, adoptèrent le nom générique de fullerènes. D'autres noms sont rencontrés dans les publications comme buckminsterfullerène^{140,148,152}, bucky-ball¹³⁴, footballène¹⁵³ ou soccerballène¹⁵⁴, soccerball¹⁵⁵ "closed-cage sp^2 -hybridised"¹⁵⁶.

Dans tous les articles, la topologie proposée est un polyèdre d'Archimède : l'icosaèdre tronqué (Figure 61). Dans un article de 1993, le fullerène est synthétisé par pyrolyse du naphthalène¹⁵⁷.

151 - Krätschmer, W.; Lamb, L. D.; Fostiropoulos, K.; Huffman, D. R. *Nature* **1990**, 347, 354.

152 - Wudl, F. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 157.

153 - Cioslowski, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4139.

154 - Satpathy, S. *Chem. Phys. Letters* **1986**, 130, 545.

155 - Hawkins, J. M. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 150.

156 - Taylor, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1993**, 813.

157 - Taylor, R.; Langley, G. I. J.; Kroto, H. W.; Walton, D. R. M. *Nature* **1993**, 366, 728.

6.3 Structure moléculaire du fullerène.

L'étude d'un agrégat de fullerènes révèle qu'il existe un mouvement de rotation libre de chaque fullerène¹⁵⁸, dû aux faibles interactions intermoléculaires.

Le fullerène (C_{60}), qui possède 60 atomes de carbones, est composé de 12 pentagones et de 20 hexagones, soit 60 sommets et 90 arêtes. Chaque pentagone est entouré de 5 hexagones. Chaque hexagone est entouré de 3 pentagones et de 3 hexagones.

Cette structure satisfait toutes les règles mathématiques et chimiques (énergie minimum, tétravalence du carbone, etc.) en supposant une hybridation sp^2 pour chaque atome de carbone. Il existe une distinction entre les arêtes séparant 2 hexagones [6,6] et celles séparant un hexagone et un pentagone [6,5] (Figure 62). En ce sens, il existe 2 types de longueurs de liaisons¹⁵⁹.

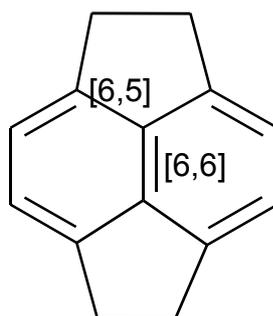


Figure 62 : Représentation des deux types de liaison dans le fullerène.

Suivant les auteurs et la technique employée, différentes valeurs de longueurs de liaisons interatomiques sont obtenues (Tableau 29, ^{160,161,162,163}).

158 - Zhang, Q.-M.; Yi, J.-Y.; Bernholc, J. *Phys. Rev. Lett.* **1991**, 66, 2633.

159 - Mantega-Diego, C.; Moran, E. *Anales de química* **1994**, 90, 143.

160 - Disch, L. R.; Schulman, J. M. *Chem. Phys. Lett.* **1986**, 125, 465.

161 - Brendsal, E.; Cyvin, B. N.; Brunvoll, J.; Cyvin, S. J. *Spectrosc. Lett.* **1988**, 21, 313.

162 - Krätshmer, W.; Fostiropoulos, K.; Huffman, D. R. *J. Phys. Lett.* **1990**, 170, 167.

163 - Hare, J. P.; Kroto, H. W.; Taylor, R. *Chem. Phys. Lett.* **1991**, 177, 394.

Tableau 29 : Distance C-C en Å.

liaisons [6,6]	liaisons [6,5]	Méthodes
1.376	1.456	Théorique
1.409	1.432	Théorique
1.391	1.455	Exp. (IR)
1.389	1.432	(RX)

Mais aucune de ces valeurs ne concorde avec celle d'une liaison simple (1.54 Å), d'une liaison double (1.33 Å) ou des liaisons présentes dans la structure du benzène (1.397 Å). Ce fait, contraire à l'idée de la superaromaticité qui implique une distance unique, a des conséquences importantes sur la réactivité, car uniquement la liaison [6,6] intervient dans les réactions de synthèse.

Cette différence de distance de liaisons diminue avec une augmentation de température¹⁵⁸. A une température de 375 °K, l'analyse vibrationnelle des liaisons montre un unique large pic. Cox et *al.* admettent une distance unique à 375 °K de 1.42 Å. Grâce à sa symétrie Ih le fullerène possède 4 bandes de vibration IR¹⁶⁴: 1428, 1183, 576, 527 cm⁻¹.

Le fullerène est utilisable dans les réactions formant des composés endoédriques, dans les composés de substitution, dans les rotaxanes, dans l'auto-assemblage¹³⁹, dans les matériaux supraconducteurs (composés d'intercalation et nanotubes) et en synthèse organique.

Aujourd'hui, à cause de son coût élevé (1g = 4111 FF, Lancaster), les études expérimentales sont limitées.

6.4 Méthodologie de calcul.

6.4.1 Détermination des charges atomiques de la γ -cyclodextrine.

164 - Smalley, R. E. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 8634.

Pour calculer les charges du dimère de cyclodextrines, nous avons gardé les résultats obtenus dans l'étude précédente (Tableau 30).

Tableau 30 : Valeurs des charges atomiques pour un résidu de cyclodextrine.

Numérotation	Charges atomiques
C1	0.0409
H1	0.1849
O1	-0.3423
C2	0.1244
H2	0.1212
O2	-0.6460
H2O	0.4585
C3	0.1169
H3	0.1220
O3	-0.6827
H3O	0.4422
C4	0.0139
H4	0.1499
O4	-0.2792
C5	0.0039
H5	0.1139
C6	0.2213
H6A	0.0207
H6B	0.0615
O6	-0.6509
H6O	0.4045

6.4.2 Détermination des charges atomiques du fullerène.

Grâce à sa symétrie I_h , tous les atomes de carbones du fullerène possèdent une charge atomique de 0. A cause des charges atomiques nulles, il est impossible de prendre en compte l'énergie électrostatique du fullerène à partir des équations du champ de force. Pour remédier à ce problème, et tenir compte de l'effet de l'énergie électrostatique intervenant dans le complexe, nous avons décidé d'introduire des atomes fictifs (*dummy atoms*).

Le fullerène est composé de 12 pentagones et de 20 hexagones. Il existe 2 types de liaisons interatomiques : ce sont des liaisons comprises entre les liaisons C-C sp^3 (simple liaison= 1.54 Å) et C-C sp^2 (double liaison= 1.33 Å). Les deux types de liaisons [6,5] et [6,6] présentant une longueur inégale ont une densité électronique différente. Il existe donc au centre de ces liaisons une différence de densité électronique. Nous avons décidé d'introduire

un atome fictif au centre de chacune de ces liaisons. Ainsi, chaque atome fictif portera une charge différente suivant les types de liaisons : [6,5] ou [6,6] ; et cela sans modifier le potentiel électrostatique du fullerène.

Le premier problème était de calculer ces charges atomiques.

Les coordonnées de la structure du fullerène nous ont été fournies par le professeur Osawa de l'Université Technologique de Toyohashi (Japon). Ces coordonnées ont été préalablement optimisées par le programme MM3.

Le potentiel électrostatique moléculaire est calculé au niveau HF/6-31G* avec les mots clés Pop=mk (Merz-Kollman)⁸³, iop(6/33)=2 (cf. chapitre 5.2.3, pour les explications) et Nosymm (obtention des coordonnées Z-matrix en fichier de sortie output).

Nous exécutons ensuite le programme RESP qui, en fixant le potentiel électrostatique, nous donnera les charges atomiques. Naturellement, si une restriction est ajoutée telle que tous les atomes de carbone soient identiques, une charge de 0 pour chaque atome de carbone est obtenue.

Chaque coordonnée exprimée en unité atomique (Å) est convertie en unité de Bohr (division par 0.529177249). Les coordonnées du fullerène (60 atomes) sont "effacées" et remplacées par les coordonnées des 90 atomes fictifs dans le fichier d'entrée du programme RESP.

Le programme RESP est exécuté et nous obtenons donc les charges atomiques pour ces atomes fictifs produisant le même potentiel électrostatique moléculaire que celui obtenu avec les 60 atomes de carbone.

La charge atomique des atomes fictifs se trouvant au centre des liaisons [6,5] est de 0.026217 et ceux se trouvant au centre des liaisons [6,6] de -0.052434 électron. Le calcul de ces charges semble logique puisque pour une liaison longue, c'est à dire pauvre en électrons nous obtenons une valeur positive et pour une liaison courte, c'est à dire plus riche en électrons nous obtenons une valeur négative.

Il existe 60 atomes fictifs ayant une charge positive soit 60 liaisons [6,5] et 30 atomes fictifs ayant une charge négative soit 30 liaisons [6,6] (Figure 63).

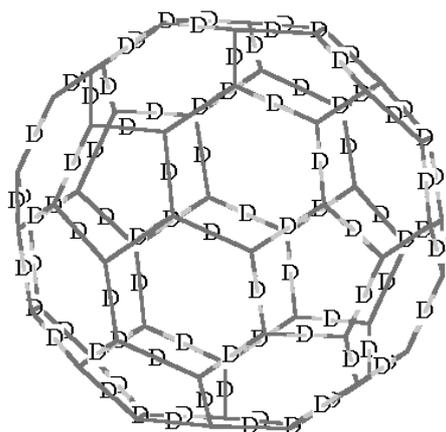


Figure 63 : Représentation du fullerène avec les atomes fictifs (D).

Après la construction du fullerène, l'énergie du système est minimisée, puis les étapes de chauffe de la dynamique moléculaire sont effectuées. Cependant lors des simulations, la distance C-D-C- s'allongeait jusqu'à l'explosion du fullerène.

Le problème provenait de l'énergie de van der Waals. Par exemple, pour le fullerène sans atomes fictifs, le calcul de l'énergie 1-4 vdW des liaisons C1-C2-C3-C4 s'effectue entre l'atome C1 et l'atome C4. Pour le fullerène contenant les atomes fictifs, l'énergie 1-4 vdW de C1-D1-C2-D2-C3-D3-C4 s'effectue entre l'atome C1 et l'atome D2 et l'énergie 1-5 vdW s'effectue entre l'atome C1 et C3. Ces deux atomes C1-C3 se trouvent trop proches pour une distance de type 1-5, ce qui entraîne une énergie 1-5 vdW très grande, et qui a pour effet lors d'une simulation, l'augmentation des liaisons Carbone-Atome fictif (D).

Pour résoudre ce problème nous avons pensé à modifier le programme (uniquement l'équation de van der Waals) de façon à ce que le programme passe la lecture des atomes fictifs.

Cette question a été soumise au professeur James Caldwell (développeur du programme AMBER) du Département de Chimie Pharmaceutique de l'Université de Californie à San Francisco. Celui-ci nous a répondu qu'il travaillait sur ce problème et qu'il était encore impossible de l'exécuter :

"The short answer is NO. I am working on modifications to allow dummy atoms as pseudo "lone pairs" and that has been a horrendous task due to the data structure within Amber. To put dummy atoms between real atoms is a task I wouldn't even contemplate. The

problem is not so much with the dummy atoms as the hierarchy of different interactions each atom feels from the rest of the system ; keeping track of that is a nightmare.

Sorry

Jim".

Pour résoudre notre problème nous avons voulu garder les atomes fictifs et résoudre de manière différente le problème de l'éclatement du fullerène.

Comme le fullerène est une molécule très stable nous avons décidé d'introduire des constantes très grandes pour les paramètres internes afin de maintenir sa forme initiale.

Avant d'essayer ce travail avec 180 atomes (60 atomes de carbone et 90 atomes fictifs) nous avons essayé cette stratégie avec le benzène (6 atomes de carbone et 6 atomes fictifs).

En ajoutant des contraintes au système moléculaire il a été possible d'effectuer une simulation totale correcte, sans augmentation des longueurs des liaisons interatomiques (Tableau 31).

Tableau 31 : Variation des distances interatomiques C-C avant et pendant la simulation.

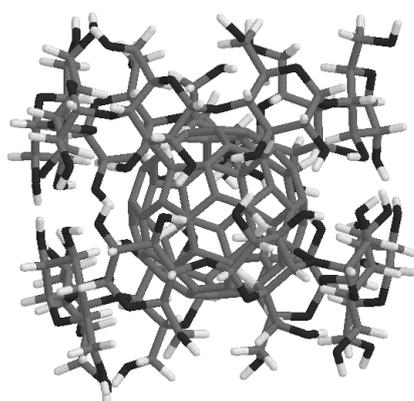
	Sans <i>Dummy</i> Atoms en Å	Avec <i>Dummy</i> Atoms en Å
Début de la simulation (Données des RX)	CA-CA (courte)= 1.39	CA-CA (courte)= 1.39
	CA-CA (grande)= 1.45	CA-CA (grande)= 1.45
Pendant la simulation	CA-CA (courte)= 1.40	CA-CA (courte)=1.42
	CA-CA (grande)= 1.41	CA-CA (grande)=1.5
Diamètre en Å au début et pendant la simulation	Début: 7.09	Début: 7.09
	Pendant: 7.03	Pendant: 7.17

Les paramètres de contraintes introduits pour le fullerène sont des constantes très grandes évitant ainsi la déformation de ce dernier. Les valeurs sont les suivantes : liaisons DP-CA: $K_r = 5000.0$ $r_{eq.} = 0.7265$ Å, DN-CA: $K_r = 5000.0$, $r_{eq.} = 0,695$ Å; angle CA-DP-CA: $K_\theta = 0.00$, $\theta = 180.0^\circ$.

Ces paramètres, n'ayant pas de sens physique réel, n'affecteront pas les calculs puisqu'ils s'appliquent uniquement aux énergies du fullerène.

Pour savoir si la simulation est correcte, il faut surveiller la variation de la densité du système. En travaillant à pression et température constantes, le système change légèrement de volume donnant lieu à de petit changement de densité. Celle-ci doit être équilibrée (ou constante) et proche de la valeur expérimentale. Dans le cas d'une cage de solvant, cette valeur doit être de 1g/cm^3 . Si la valeur de la densité n'est pas proche de 1, cela signifie qu'il peut exister des "bulles de vide" dans le système. Pour remédier à ce problème, il faut réaliser une petite optimisation au début de la dynamique moléculaire de façon à placer correctement les molécules de solvant. La densité moyenne obtenue est de 1.0984 g/cm^3 avec un RMS de 0.0056, ce qui est très acceptable.

Notre étude portera sur le fullerène seul et sur le complexe, avec et sans atomes fictifs.



CD1= cyclodextrine 1 :
glucose 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8

CD2= cyclodextrine 2 :
glucose A, B, C, D, E, F, G, H

Figure 64 : Représentation du complexe.

Les simulations ont été faites avec le module SANDER du programme AMBER v.5. Chaque simulation a été étudiée *in vacuum* et dans une boîte cubique de molécules d'eau explicites TIP3P¹⁶⁵. Cette boîte est constituée de 4^3 cubes unitaires de 216 molécules d'eau solvant ainsi complètement le soluté.

165 -Jorgensen, W. L.; Chandrasekar, J.; Madura, J. D.; Impey, R. W.; Klein, M. L. *J. Chem. Phys.* **1983**, 79, 926.

Les conditions périodiques aux frontières (ou limites), 8 Å pour le premier *cutoff* et 13 Å pour le second, sont appliquées pour les interactions non-liées sans présence de solvant ; 8 Å et 12 Å en présence de solvant. Les contraintes de liaisons pour les hydrogènes sont appliquées grâce à l'option SHAKE¹⁶⁶.

La conformation de tout le système a été initialement minimisée, puis chauffé jusqu'à 298 K, en 3 étapes : de 0 à 50 K (1 ps), puis de 50 K à 298 K (10 ps) et enfin équilibration à 298K.

Une fois le système équilibré, l'enregistrement des données a duré 1000 ps (rappel : 5000 ps pour le dimère de cyclodextrines) en enregistrant les trajectoires du système toutes les 5 ps (200 coordonnées de chaque structure sont gardées et 1000 pour le dimère de γ -cyclodextrines seul). Un time step de 2 fs a été utilisé. La pression et la température sont maintenues constantes.

Une partie de la méthodologie MM-PBSA¹⁶⁷ est appliquée pour estimer les énergies (ou enthalpies) libres d'interaction ($\Delta G_{\text{binding}}$) à partir des énergies absolues en phases gazeuse (E_{gas}) et des énergies libres de solvation ($G_{\text{PB}} + G_{\text{nonpolar}}$) du complexe, du fullerène et du dimère de cyclodextrines.

La procédure est décrite brièvement :

$$\Delta G_{\text{binding}} = \Delta G_{\text{water}}(\text{complexe}) - [\Delta G_{\text{water}}(\text{fullerène}) + \Delta G_{\text{water}}(\text{CD})]$$

L'énergie libre, ΔG_{water} , pour chaque espèce est évaluée de la façon suivante :

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

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

G_{PB} énergie libre polaire (Poisson Boltzmann)

$$E_{\text{gas}} = E_{\text{internal}} (\text{bond, angle, torsion}) + E_{\text{electrostatic}} + E_{\text{vdW}}$$

Malheureusement, à cause de la présence des atomes fictifs, il était impossible de calculer $G_{\text{solvation}}$. Nous avons donc calculé E_{gas} à partir des résultats obtenus en milieu solvaté. Nous pourrions donc faire uniquement une comparaison des énergies de complexation E_{gas} entre les simulations en milieu solvaté et celles en milieu non solvaté.

166 - Ryckaert, J. P.; Ciccoti, G.; Berendsen, H. J. C. *J. Comput. Phys.* **1977**, *23*, 327.

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

6.5 Résultat de Dynamique Moléculaire.

6.5.1 Analyse énergétique des Dynamiques Moléculaires.

Les résultats des valeurs énergétiques des différentes conformations, ont été obtenus grâce au programme ANAL inclus dans le programme AMBER.

6.5.1.1 Résultats obtenus sans les atomes fictifs.

Pendant la deuxième étape de chauffe les 2 CD se sont retournées en position Tail-Tail uniquement pour le complexe non solvaté. Le fullerène se trouve ainsi complexé avec une seule cyclodextrine (Figure 65). En absence de solvant et donc de liaisons hydrogènes stabilisant le complexe, les CD s'orientent de façon à maximiser le nombre de liaisons hydrogènes intermoléculaires.

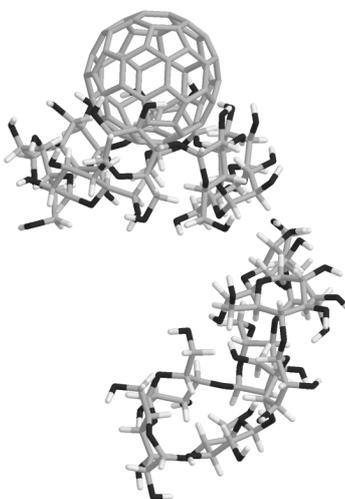


Figure 65 : Représentation de la dernière structure du complexe non solvaté.

Tableau 32 : Représentation des différentes énergies du fullerène et du complexe (E en kcal/mol).

	Full. non solvaté	Full. solvaté (430 mol. d'eau)	Comp. non solvaté	Comp. solvaté (1266 mol. d'eau)	Head-Head CD non solvaté	Head-Head CD solvaté (1233 mol.d'eau)
NB vdW E.	-32.67	541.28	-186.99	1523.92	-121.45	1566.97
NB EEL	0.00	-4730.71	-1207.78	-15296.94	-1229.17	-14972.43
Bond E.	9.56	33.22	107.87	108.03	22.27	76.28
Angle E.	171.34	189.84	416.85	411.63	97.58	226.48
Dihed. E.	530.62	537.07	746.78	742.74	192.72	182.22
1,4 vdW E.	90.22	92.89	215.24	208.36	105.12	114.68
1,4 EEL	0.00	0.00	1570.91	1550.57	1553.97	1543.24
EP tot.	769.05	-3336.40	1662.90	-10751.70	621.03	-11262.57
EK tot.	0.00	838.29	304.36	2617.57	251.12	2512.31
E. tot	769.05	-2498.11	1967.26	-8134.12	872.15	-8750.26
RMS (Total E.)	0.00	20.20	5.12	37.45	2.46	36.69

D'après le Tableau 32, nous remarquons que l'énergie électrostatique (NB EEL et 1,4 EEL) du fullerène est égale à 0, ceci à cause d'une charge atomique du carbone égale à zéro.

Pour le fullerène non solvaté, l'énergie cinétique (EK tot) est égale à 0 due à l'absence de mouvement des atomes au cours de la simulation.

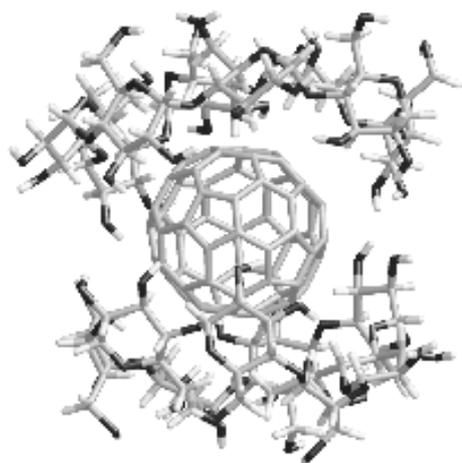


Figure 66 : Représentation de la structure moyenne du complexe solvate (les molécules de solvant ont été effacées).

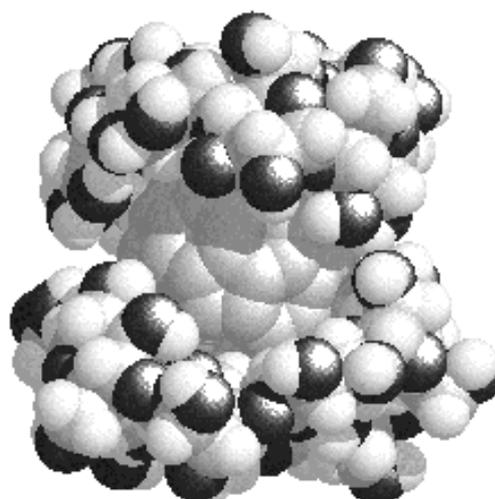


Figure 67 : Même représentation que la Figure 66, mais chaque atome est représenté par une sphère proportionnelle à son rayon de van der Waals.

Pour le complexe solvate, le dimère de CDs complexe le fullerène durant toute la simulation (Figure 66). Le complexe est stabilisé grâce aux liaisons hydrogènes avec le solvant.

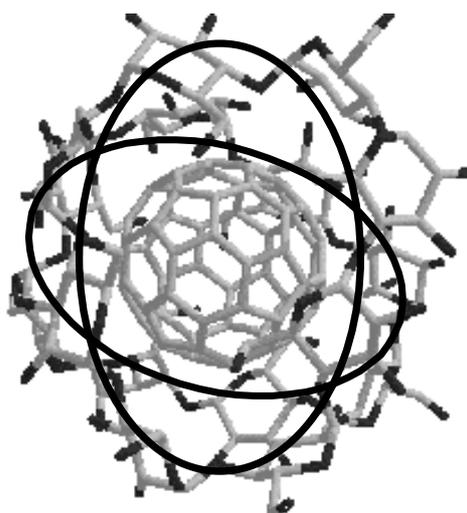


Figure 68: Représentation des formes ovales adoptées par les 2 CDs.

Les 2 cyclodextrines ont tendance à se positionner en forme d'ovale (Figure 68) et ainsi à "englober" le fullerène en se distordant (identique à la construction d'une balle de tennis).

6.5.1.2 Résultat obtenu avec les atomes fictifs.

Tableau 33 : Représentation des énergies du fullerène avec les atomes fictifs et du complexe (E en kcal/mol).

	Full. solvaté		Comp. solvaté	
	Full. non solvaté	(430 mol. d'eau)	Comp. non solvaté	(1273 mol. d'eau)
NB vdW E.	2200.11	2829.89	2101.27	3827.18
NB EEL	11.32	-4713.44	-1194.98	-15359.52
Bond E.	445.53	521.40	594.95	594.03
Angle E.	0.00	0.00	218.09	224.20
Dihed. E.	0.00	0.00	206.42	205.71
1,4 vdW E.	0.00	0.00	117.36	114.75
1,4 EEL	0.00	0.00	1564.15	1550.87
EP tot.	2656.95	-1362.15	3607.25	-8842.79
EK tot.	0.00	918.27	384.37	2710.27
E. tot	2656.95	-443.88	3991.62	-6132.52
RMS (Total E.)	0.01	20.30	3.64	34.27

Il est tentant de comparer la première colonne des Tableau 32 et Tableau 33 Dans ces colonnes nous avons indiqué les composantes de l'énergie de fullerène isolé sans (Tableau 32) et avec (Tableau 33) les atomes fictifs. Les différences sont donc directement liées à l'introduction de ces atomes fictifs. Il est évident que ces atomes modifient fondamentalement le calcul de l'énergie. Mais on doit rappeler que l'objectif est d'obtenir une géométrie identique à celle du fullerène sans atome fictif. On note que l'introduction des atomes fictifs annule plusieurs composantes de l'énergie. L'énergie de flexion et l'énergie de torsion nulles du Tableau 33 sont liées à une géométrie figée, les énergies 1,4 de van der Waals nulles calculées sur une série D-C-D-C sont liées à un rayon atomique nul des atomes fictifs et les énergies 1,4 électrostatiques nulles sont liées à une charge nulle sur les carbones. L'énergie

d'élongation augmente notablement lors de l'introduction des atomes fictifs (de 9.56 à 445.53 kcal/mol). Ceci est dû aux constantes de liaison très fortes qu'il a fallu introduire pour maintenir la longueur de liaison.

Pour les interactions entre les atomes non liés, l'énergie de van der Waals qui était favorable sans atome fictif (-32.67) devient extrêmement défavorable (2200). Ceci est dû à la définition des atomes non liés. Deux carbones en position 1-3 sont, après introduction des atomes fictifs, en position 1-5 et donc introduits dans le calcul de cette interaction.

Enfin, l'interaction électrostatique non liée qui était logiquement nulle dans le fullerène d'origine (les carbones ont une charge nulle) devient positive (11.32 kcal/mol). Cette interaction est due aux charges des atomes fictifs.

De toute façon cette comparaison, revient à comparer les composantes énergétiques de 2 champs de force différents car l'introduction d'un nouveau type d'atomes crée *de facto* un nouveau champ de forces. Mais les différences relatives à l'intérieur d'un champ de force sont comparables ce qui nous permettra de discuter de l'énergie d'interaction dans le complexe en tenant compte du changement conformationnel de la cyclodextrine.

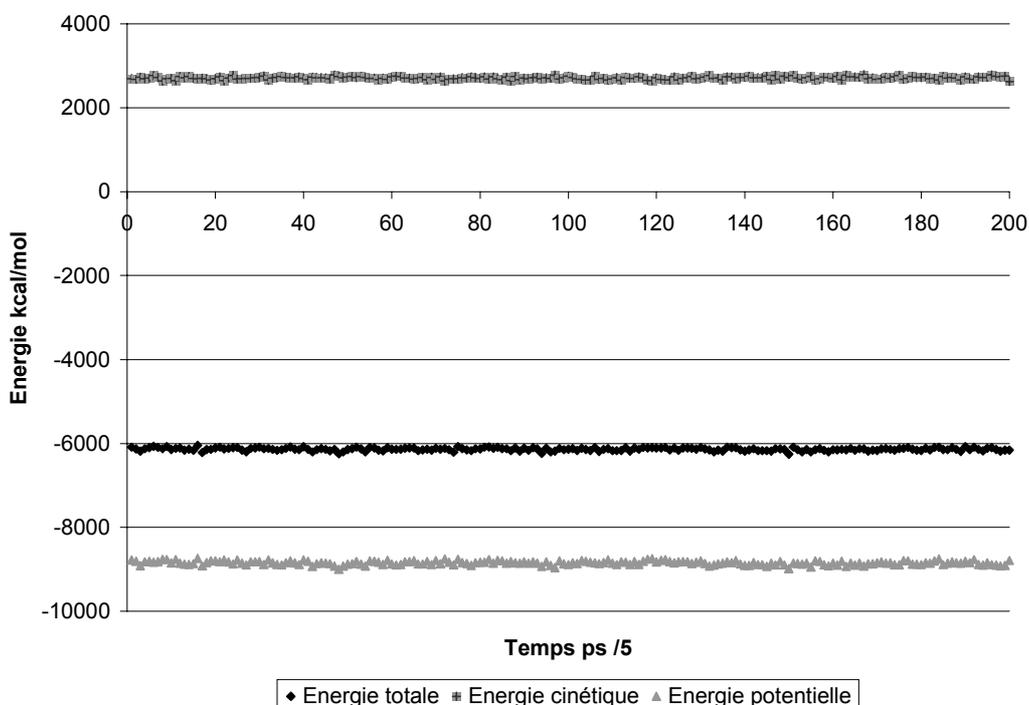


Figure 69 : Variation des énergies au cours de la simulation du complexe solvaté.

Couramment, pour savoir si le système est bien équilibré, il faut regarder l'évolution des courbes des énergies (Figure 69). Ici l'énergie totale du solvant dissimule l'énergie du complexe au cours de la simulation, car les valeurs de $\Delta G_{\text{solvation}}$ et de l'énergie cinétique sont très grandes. La première solution consiste à surveiller les changements de la géométrie du complexe pendant toute la simulation pour connaître son évolution. La deuxième solution consiste à calculer l'énergie E_{gas} du complexe grâce à l'équation suivante :

$$E_{\text{gas}} = E_{\text{internal}} (\text{bond, angle, torsion}) + E_{\text{electrostatic}} + E_{\text{vdW}}$$

L'énergie du dimère est relativement constante pendant la simulation comme le montre la Figure 70. Puisque cette énergie varie faiblement (Moyenne $E_{\text{gas}} = 3695.17$, RMSD= 19.92), cela signifie que notre système est suffisamment stable.

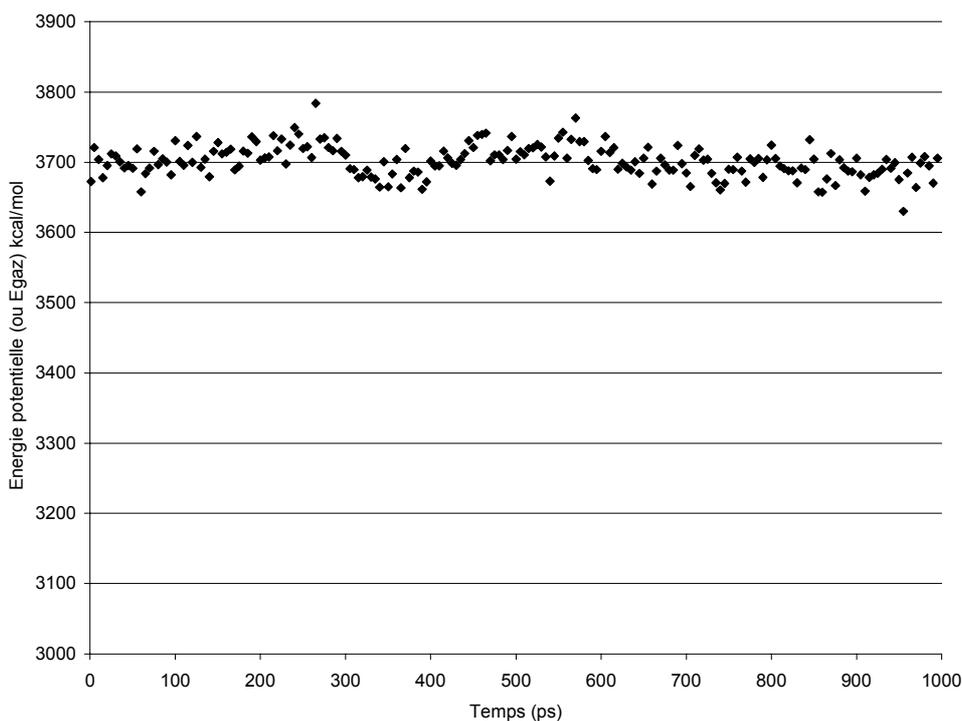


Figure 70 : Variation des énergies E_{gas} du complexe pendant les dernières 1000 ps.

Nous pouvons passer maintenant à l'étude des géométries obtenues. Si nous observons la Figure 71, nous remarquons que les deux cyclodextrines se séparent puis se rapprochent avec des sauts brutaux.

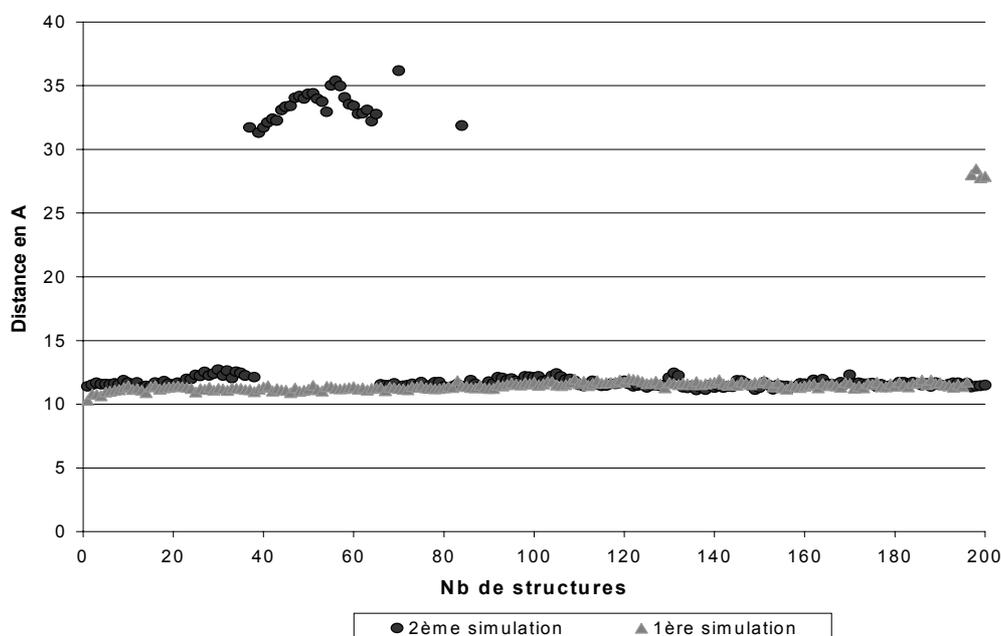


Figure 71 : Distances du centre de chaque cyclodextrine pour 2 simulations.

Cette caractéristique nous a surpris lors de l'analyse des simulations. Les deux cyclodextrines s'éloignent d'environ 35 Å. Cette distance correspond à la taille de la cage de solvation. Nous avons donc envisagé une erreur au niveau des conditions périodiques aux frontières. En fait, une erreur du programme CARNAL, est de ne pas prendre en compte les conditions périodiques aux frontières.

T.E. Cheatham, de l'université de San Francisco, a développé un programme PTRAJ analysant les trajectoires et ses images au cours d'une simulation réalisée à partir du programme AMBER. Voici de façon simplifiée, la résolution de notre problème par le programme PTRAJ :