

7.5.3 Les complexes de stœchiométrie 1 : 1.

Les résultats des simulations, montrent une grande variabilité selon les orientations de la benzoïne et les énantiomères. Par exemple pour le complexe TMBCD_BEN, la benzoïne reste complexée pour l'énantiomère *S* mais pas pour l'énantiomère *R* quelle que soit l'orientation de la benzoïne 1 ou 2 (Figure 91). Pour l'énantiomère *R*, il se forme une association entre la benzoïne et la cyclodextrine, c'est à dire que la benzoïne ne se trouve pas incluse dans la cavité mais à l'extérieur de celle-ci, formant des interactions avec la cyclodextrine.

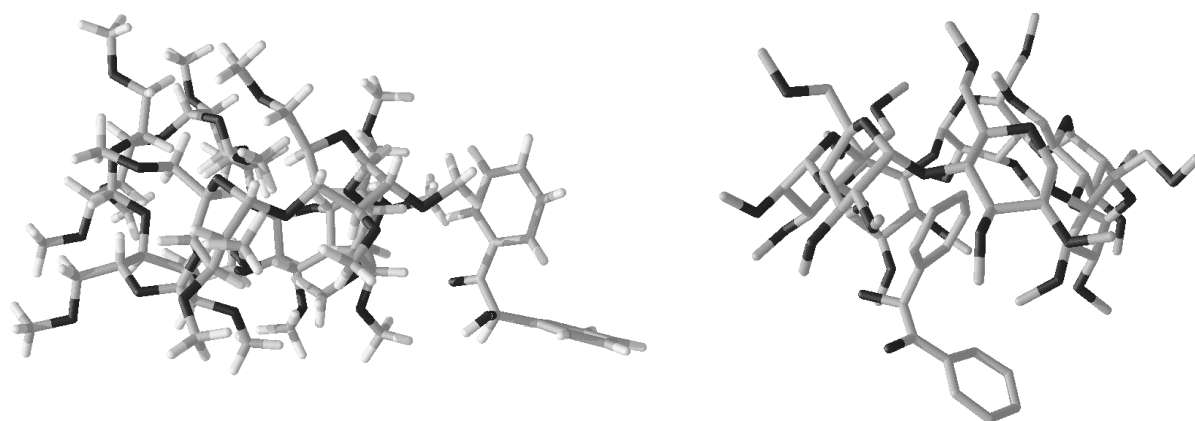


Figure 106 : Représentation des complexes solvatés de la TMBCD_R2 et TMBCD_S1 (pour ce dernier les hydrogènes ont été supprimés).

On obtient pour les mélanges contenant des cyclodextrines monoanioniques et la benzoïne uniquement des complexes. La benzoïne reste toujours parfaitement complexée par la cyclodextrine quelle que soit l'orientation ou l'énantiomère considéré.

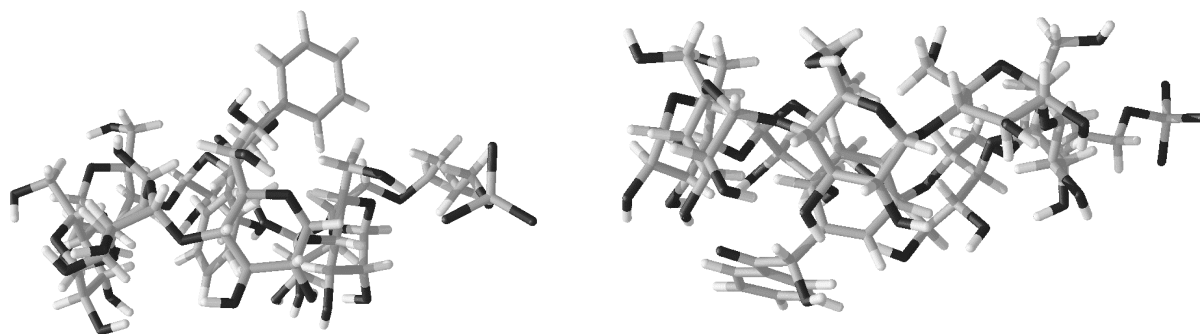


Figure 107 : Représentation des complexes 1SBE_R1 et 1SBE_S1.

D'après la Figure 107, nous remarquons que pour le complexe 1SBE_S1 la benzoïne se positionne avec un phényle partiellement sorti du côté des hydroxyles secondaires de la cyclodextrine. Ce phénomène se rencontre régulièrement dans d'autres complexes (paragraphe le complexe précédent TMBCD_S1).

Grâce à la présence des groupes hydroxyles, la cyclodextrine adopte généralement une forme en cône et ne se déforme pas comme la triméthyl- β -cyclodextrine.

Le complexe de la 4SBE_BEN, montre aussi une bonne complexation sauf pour le complexe 4SBE_R1 où la benzoïne sort de la cavité. Ce dernier sort toujours du côté des hydroxyles primaires.

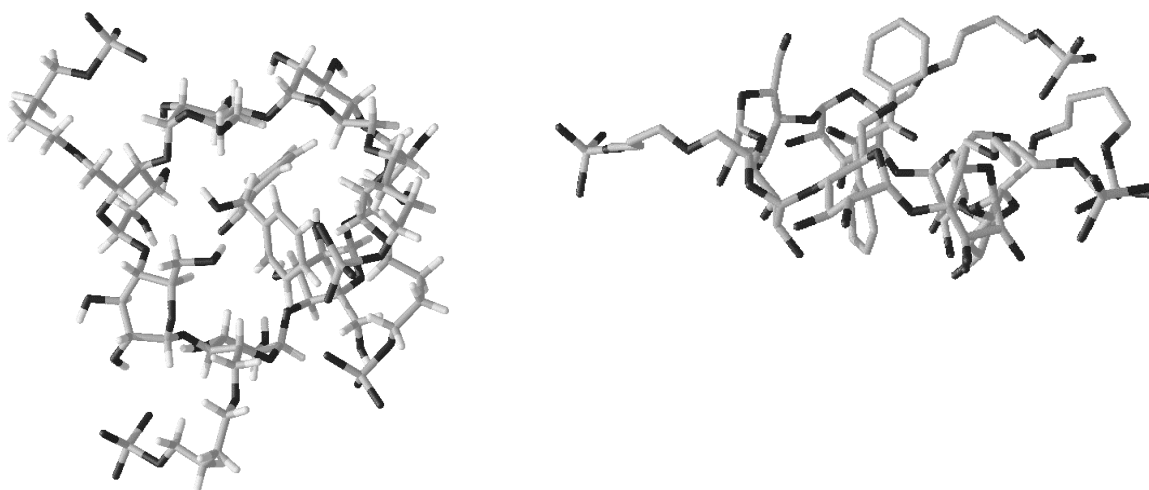


Figure 108 : Représentation des complexes 4SBE_S1 et 4SBE_R2 (les hydrogènes ont été supprimés).

D'après la Figure 108, nous remarquons que la benzoïne reste bien complexée et qu'il n'existe pas de forte déformation de la cyclodextrine. De plus les groupements sulfobutyléthers s'enroulent, tous dans le même sens, autour de la cyclodextrine afin de former des liaisons hydrogènes avec les hydroxyles adjacents.

Nous allons dans un premier temps calculer les énergies de solvation de chaque complexe, puis ensuite nous calculerons les énergies d'interactions qui rendront compte de la stabilité du complexe.

Nous avons effectué ces calculs dans tous les cas, même si la cyclodextrine et la benzoïne se séparait. Dans ce cas les énergies n'ont plus le même sens et sont calculées pour comparaison. Dans les tableaux ces valeurs sont imprimées en italique.

Tableau 49 : Energies des complexes de stœchiométrie 1 :1.

Contribution	TMBCD_R2		TMBCD_R1		TMBCD_S2		TMBCD_S1	
	mean	std	mean	std	mean	std	mean	std
Eelectrostat	95.4567	3.401	95.0696	3.6581	99.6214	3.6865	94.7704	3.5969
EvdW	2.268	8.0649	-7.2548	5.6352	-10.4709	5.87	-9.9582	6.2055
Einternal	304.2257	9.3816	295.8709	8.3764	305.6187	9.9979	305.701	9.5731
Egas	401.9504	9.1193	383.6856	8.4891	394.7692	9.6483	390.5132	8.3614
E(nonpolar)	8.6876	1.8164	9.1513	0.1854	9.0193	0.1431	9.1451	0.1591
E(PB)	-94.1008	54.6037	-101.1483	61.4648	-86.2331	42.9029	-67.2081	66.6942
E(solvation)	-85.4131	55.2255	-91.997	61.4676	-77.2138	42.8997	-58.063	66.6834
E(PB+elect)	1.3559	54.251	-6.0787	61.0967	13.3883	42.3466	27.5623	66.7673
E(total,PB)	316.5373	53.3778	291.6887	62.0429	317.5554	42.9036	332.4502	68.8741

Contribution	1SBE_R2		1SBE_R1		1SBE_S2		1SBE_S1	
	mean	std	mean	std	mean	std	mean	std
Eelectrostat	218.7861	12.3658	217.6609	11.4696	207.7406	21.0947	225.7766	11.7988
EvdW	8.6256	6.3161	4.3667	5.6779	1.698	6.4982	6.8236	5.0768
Einternal	259.8485	7.8935	256.9373	8.1166	267.2356	8.7371	260.0548	9.4285
Egas	487.2602	13.4177	478.9648	13.4094	476.6741	18.2352	492.655	11.7946
E(nonpolar)	8.2885	0.1886	8.137	0.2302	7.7586	0.1386	8.3451	0.2047
E(PB)	-281.4808	50.4699	-285.3934	29.8425	-261.6066	11.0918	-333.2225	47.7103
E(solvation)	-273.1923	50.4577	-277.2564	29.7755	-253.848	11.0854	-324.8774	47.7465
E(PB+elect)	-62.6947	49.9649	-67.7326	27.3479	-53.866	13.5109	-107.4459	48.2779
E(total,PB)	214.0679	51.9279	201.7084	27.2065	222.8261	11.5388	167.7776	49.5943

Contribution	4SBE_R2		4SBE_R1		4SBE_S2		4SBE_S1	
	mean	std	mean	std	mean	std	mean	std
Eelectrostat	424.9711	23.8659	438.9939	19.1399	436.4222	31.8828	415.2904	15.078
EvdW	-8.9882	6.2539	11.3682	7.9206	-11.0189	8.0951	-12.4751	6.5075
Einternal	323.5833	9.8899	324.037	9.4079	324.7351	10.2762	320.8846	9.7365
Egas	739.5662	21.4879	774.399	21.9687	750.1384	26.075	723.7	16.7491
E(nonpolar)	9.9184	0.3671	7.1595	3.7446	9.7939	0.4362	9.6275	0.238
E(PB)	-218.785	7.6012	-288.4902	82.6675	-235.0759	23.1104	-208.9849	6.7061
E(solvation)	-208.8666	7.5986	-281.3307	83.3697	-225.2819	23.2609	-199.3574	6.7013
E(PB+elect)	206.1861	22.5238	150.5036	84.9504	201.3463	26.928	206.3056	14.4035
E(total,PB)	530.6996	19.8902	493.0683	84.2837	524.8564	23.3989	524.3426	16.5468

On ne peut pas directement comparer les énergies obtenues dans ces tableaux. On peut simplement noter que le choix d'orientation de la benzoïne dans la cyclodextrine au départ (différence entre les simulations dont le code se terminait par 1 et par 2) est fondamental. Il conduit à des résultats différents (cas des 4SBE-R1 et R2) qui sont dans un cas séparé (R1) et dans l'autre complexé (R2). Il conduit aussi à des énergies différentes même lorsque la complexation reste stable (cas 1SBE-S1 et S2 par exemple). Cela montre bien qu'une seule de ces orientations sera favorisée.

De ces trois tableaux, nous remarquons que le complexe 1SBE_S1 est celui ayant la plus faible énergie pour les complexes de dérivés de sulfobutyléther- β -cyclodextrine.

Grâce au programme MM-PBSA, nous allons essayer de déterminer la stabilité de ces complexes en évaluant les énergies d'interaction, calculées à partir des valeurs des énergies de solvation obtenues de la benzoïne seule (Tableau 47) et de chaque cyclodextrine isolée (Tableau 48). Les énergies d'interaction sont calculées sur la partie des simulations où la position relative des molécules n'évolue plus.

Tableau 50 : Résultats des énergies d'interaction des complexes de stœchiométrie 1 :1.

Contribution	TMBCD_R2 - (TMBCD+R2)		TMBCD_R1 - (TMBCD+R1)		TMBCD_S2 - (TMBCD+S2)		TMBCD_S1 - (TMBCD+S1)	
	mean	std	mean	std	mean	std	mean	std
Eelectrostat	-5.6987	4.4112	-6.0858	4.6124	-1.534	4.6349	-6.385	4.564
EvdW	-9.6317	9.6608	-19.1545	7.7488	-22.3706	7.9211	-21.8579	8.1729
Egas	-11.6699	12.5766	-29.9347	12.1275	-18.8512	12.9653	-23.1071	12.0384
E(nonpolar)	-3.484	1.8207	-3.0202	0.2233	-3.1523	0.1897	-3.0265	0.202
E(PB)	28.7635	78.7013	21.7159	83.6077	36.6311	71.0844	55.6561	87.5239
E(solvation)	25.2795	79.1346	18.6957	83.6104	33.4788	71.0832	52.6296	87.5163
E(PB+elect)	23.0647	78.3278	15.6301	83.2159	35.0971	70.6067	49.2711	87.464
E(total,PB)	13.6096	78.038	-11.239	84.2025	14.6276	71.2843	29.5225	89.3554

Contribution	1SBE_R2 - (1SBE+R2)		1SBE_R1 - (1SBE+R1)		1SBE_S2 - (1SBE+S2)		1SBE_S1 - (1SBE+S1)	
	mean	std	mean	std	mean	std	mean	std
Eelectrostat	-24.3226	16.814	-25.4478	16.1663	-35.3682	23.9746	-17.3321	16.4015
EvdW	-14.9024	8.0924	-19.1613	7.6048	-21.83	8.2353	-16.7044	7.1671
Egas	-26.7038	18.4423	-34.9992	18.4363	-37.2899	22.1947	-21.309	17.2973
E(nonpolar)	-3.1014	0.2562	-3.2528	0.2882	-3.6313	0.2221	-3.0448	0.2683
E(PB)	-61.7373	76.1944	-65.6499	64.4123	-41.863	58.1498	-113.4789	74.3951
E(solvation)	-64.8387	76.1808	-68.9027	64.3748	-45.4943	58.1414	-116.5237	74.4127
E(PB+elect)	-86.0599	75.6581	-91.0977	63.0521	-77.2312	58.3969	-130.811	74.5548
E(total,PB)	-91.5425	77.0447	-103.9019	63.0839	-82.7842	58.0734	-137.8327	75.4915

Contribution	4SBE_R2 - (4SBE+R2)		4SBE_R1 - (4SBE+R1)		4SBE_S2 - (4SBE+S2)		4SBE_S1 - (4SBE+S1)	
	mean	std	mean	std	mean	std	mean	std
Eelectrostat	-33.0636	30.7914	-19.0408	27.2922	-21.6125	37.3503	-42.7442	24.6146
EvdW	-17.9555	8.9392	2.4008	10.1751	-19.9862	10.3115	-21.4424	9.1184
Egas	-49.3682	29.3297	-14.5354	29.6838	-38.796	32.8392	-65.2345	26.0583
E(nonpolar)	-3.0185	0.4447	-5.7774	3.753	-3.1429	0.5032	-3.3094	0.3459
E(PB)	91.1774	57.8215	21.4721	100.5955	74.8865	61.8032	100.9775	57.7106
E(solvation)	88.1589	57.8282	15.6947	101.1774	71.7435	61.8663	97.6681	57.7172
E(PB+elect)	58.1137	62.7632	2.4313	103.1914	53.274	64.475	58.2332	60.3271
E(total,PB)	38.7907	62.1314	1.1594	102.8029	32.9475	63.3419	32.4336	61.1431

Nous remarquons que l'énergie d'interaction est très favorable pour les complexes de la 1SBE. Ceci correspond à 4 simulations où le complexe reste stable. La composante énergétique la plus importante est la E(PB). Les énergies favorables montrent que les 2 énantiomères sont en complexation très forte avec cette cyclodextrine ce qui explique leur migration à un faible temps en l'absence de TMBCD. L'orientation 1 semble favorisée pour les 2 énantiomères.

Pour la 4SBE, les énergies sont très importantes sauf dans le cas 4SBE_R1 où nous avons observé une séparation des 2 molécules. Dans ce cas nous obtenons fort logiquement une énergie d'interaction proche de 0 (1.15), ce qui est une forme de validation de notre approche. Pour les 3 autres cas, on peut penser qu'une simulation plus longue conduira à une séparation des 2 produits.

Passons maintenant au cas de la TMBCD. Pour l'isomère *R*, nous avons obtenu systématiquement une association, la benzoïne quittant la cavité de la cyclodextrine pour se fixer sur le côté. La conformation obtenue à partir de l'orientation 1 est la plus stable et son énergie négative laisse présager de la stabilité de cette association. Pour l'énantiomère *S* les énergies légèrement positives obtenues ne permettent pas de conclure. Il est probable qu'une plus longue simulation conduirait à une sortie de la benzoïne de la cavité, pour soit se séparer, soit se mettre en association. Par rapport aux données expérimentales on peut penser qu'une

association est probable (sinon le temps resterait constant). Mais ces résultats sont de toute façon en accord avec les données expérimentales qui, si on envisage une stœchiométrie 1:1, ne peuvent s'expliquer qu'avec une complexation ou une association préférentielle de l'énantiomère *R* avec la TMBCD.

7.5.4 Les complexes de stœchiométrie 2 :1.

7.5.4.1 Les complexes 1SBE_1SBE_BEN et 4SBE_4SBE_BEN.

Les résultats obtenus sont très différents suivant le type des cyclodextrines du complexe, l'orientation des dimères, l'orientation de la benzoïne et l'énantiomère. Nous allons détailler chaque orientation. Tout d'abord, comme pour l'étude sans la benzoïne, le complexe formé par deux 4SBE n'est pas stable et les deux cyclodextrines se séparent libérant ainsi la benzoïne. Ceci s'obtient pour chaque énantiomère. Même si nous avons obtenu dans l'étude précédente, des complexes de stœchiométrie 1:1 apparemment stables pendant toute la durée de la simulation, ici la benzoïne ne reste pas complexée en partant du complexe de stœchiométrie 2:1. Ceci est totalement logique si on tient compte des énergies d'interaction obtenue précédemment et valide donc ces résultats.

Contrairement à ce que nous avons obtenu pour le dimère 1SBE_1SBE isolé où les deux cyclodextrines se séparaient, sous forme de complexe de stœchiométrie 2:1 celles-ci restent approchées et complexent la benzoïne quel que soit l'énantiomère (Figure 109). La benzoïne stabilise donc cet ensemble. Ceci peut s'expliquer par les énergies très favorables obtenues dans les complexes de stœchiométrie 1:1 avec la 1SBE.

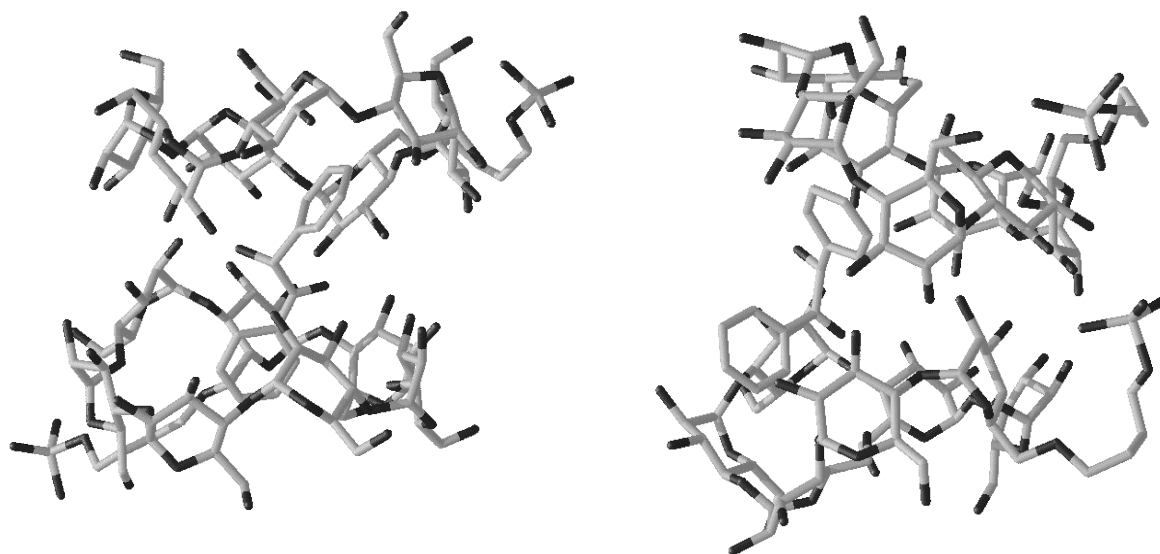


Figure 109 : Représentation des dimères 1SBE_1SBE_R et 1SBE_1SBE_S.

D'après la Figure 109, les deux cyclodextrines ne sont pas parfaitement parallèles et adoptent plutôt une forme en V libérant ainsi partiellement la benzoïne. Mais cette dernière semble toujours être complexée. Par rapport à notre étude ces complexes ne peuvent de toute façon expliquer la séparation et ne servent que de référence. Mais la différence de stabilité entre 1SBE et 4SBE confirme les résultats précédents de complexe 1:1 et montrent l'importance du contrôle de la structure des cyclodextrines modifiées.

7.5.4.2 Le complexe 1SBE_TMBCD_BEN.

Ce complexe reste, en général, assez stable pendant toutes les simulations. A partir d'orientation Head-Head, les complexes sont stables et la benzoïne reste complexée. Il se forme des liaisons hydrogènes entre les deux cyclodextrines leur permettant de garder l'orientation initiale. Néanmoins, nous avons doublé ensuite le temps de la simulation (6 ns) de chaque orientation et il s'avère que des cyclodextrines s'éloignent pour quelques orientations de départ, comme pour l'orientation Head-Head du complexe 1SBE_TMBCD_S2, laissant ainsi la benzoïne dans la 1SBE.

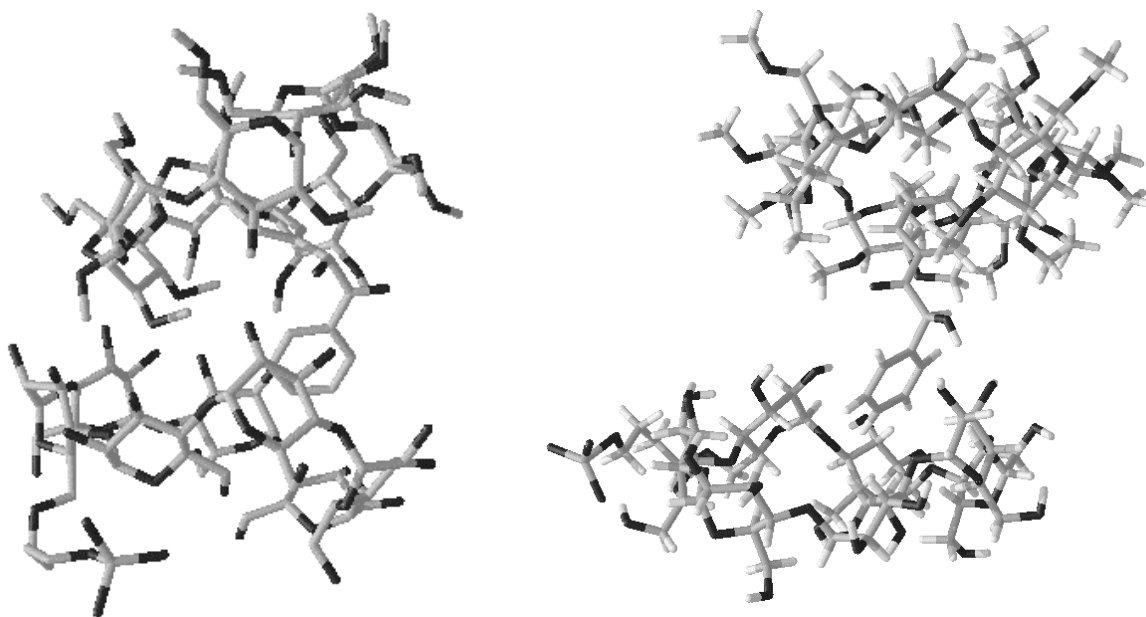


Figure 110 : Représentation des complexes 1SBE_TMBCD_R 2 (les hydrogènes ont été supprimés) et 1SBE_TMBCD_S1.

Sur chaque figure, nous remarquons la tendance des deux groupes benzéniques de la benzoïne à s'inclure dans les cavités de chaque cyclodextrine.

L'orientation Head-Tail est stable dans nos conditions de simulation pour trois complexes. Pour le complexe 1SBE_TMBCD_S2, la benzoïne sort du côté des hydroxyles secondaires de la TMBCD (Figure 111), libérant ainsi la 1SBE. Nous avons aussi doublé le temps de simulation des 3 autres complexes mais aucun changement n'est apparu. Ces complexes sont donc bien stables pendant toutes les simulations.

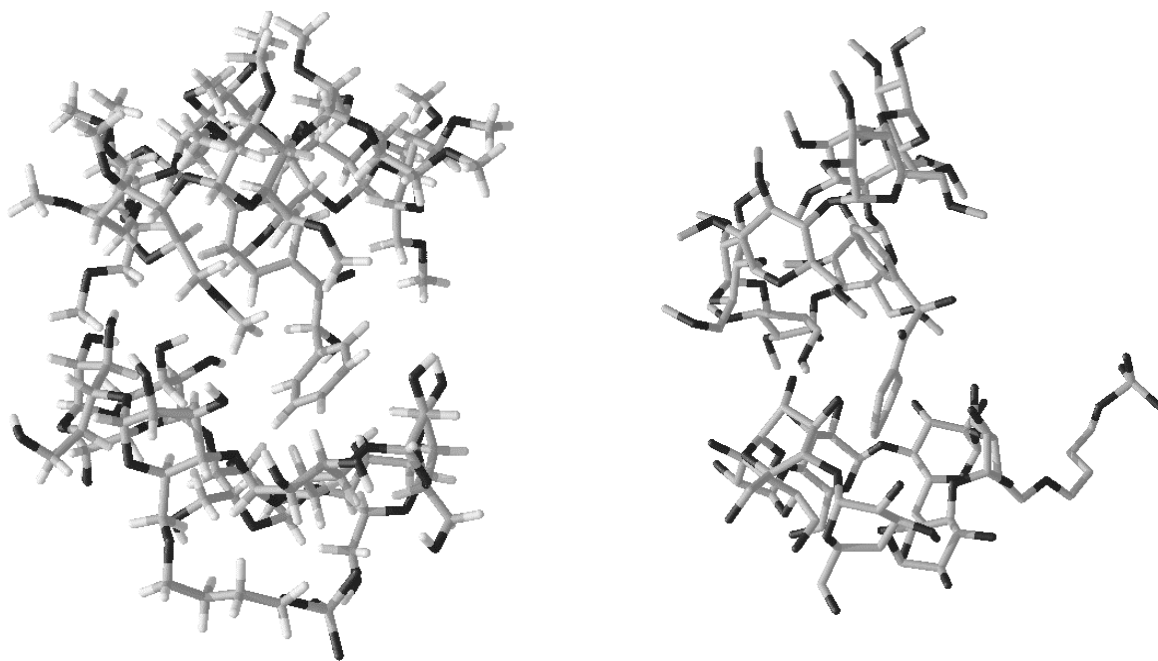


Figure 111 : Complexes 1SBE_TMBCD_S1 et 1SBE_TMBCD_R2

La Figure 111 représente un de ces complexes. Même si la benzoïne semble très libre dans le complexe 1SBE_TMBCD_R2, une représentation CPK montre clairement qu'elle est bien complexée (Figure 112).

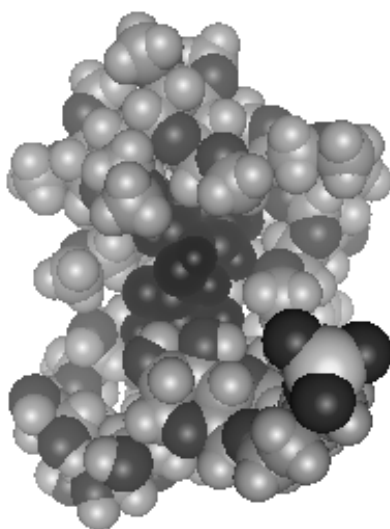


Figure 112 : Vue du complexe 1SBE_TMBCD_R2, depuis l'espace le plus ouvert entre les deux cyclodextrines (voir Figure 111). La benzoïne est représentée en noir au centre du complexe.

Lorsque les deux cyclodextrines adoptent une forme légèrement en V, la benzoïne se déforme pour avoir toujours les cycles benzéniques dans les cavités (Figure 111).

On peut résumer ces résultats dans le tableau suivant :

Orientation initiale du complexe	R1	R2	S1	S2
HH	Complexé	Complexé	Complexé	Séparé
HT	Complexé	Complexé	Complexé	Séparé

7.5.4.3 Le complexe 4SBE_TMBCD_BEN.

La nomenclature utilisée sera celle décrite au chapitre 7.4.1. Les complexes étudiés de l'orientation Head-Head et l'orientation Head-Tail ne sont pas très stables, c'est pourquoi nous obtenons souvent un éloignement d'une cyclodextrine.

Les cyclodextrines du complexe en orientation Head-Head, se séparent pour chaque énantiomère. Ces complexes de stœchiométrie 2:1 sont donc très instables. La benzoïne reste

proche de la TMBCD pour les complexes 4SBE_TMBCD_R1, 4SBE_TMBCD_S1 et 4SBE_TMBCD_S2, mais elle n'est pas complètement incluse (Figure 113). Par contre elle est totalement isolée pour le complexe 4SBE_TMBCD_R2.

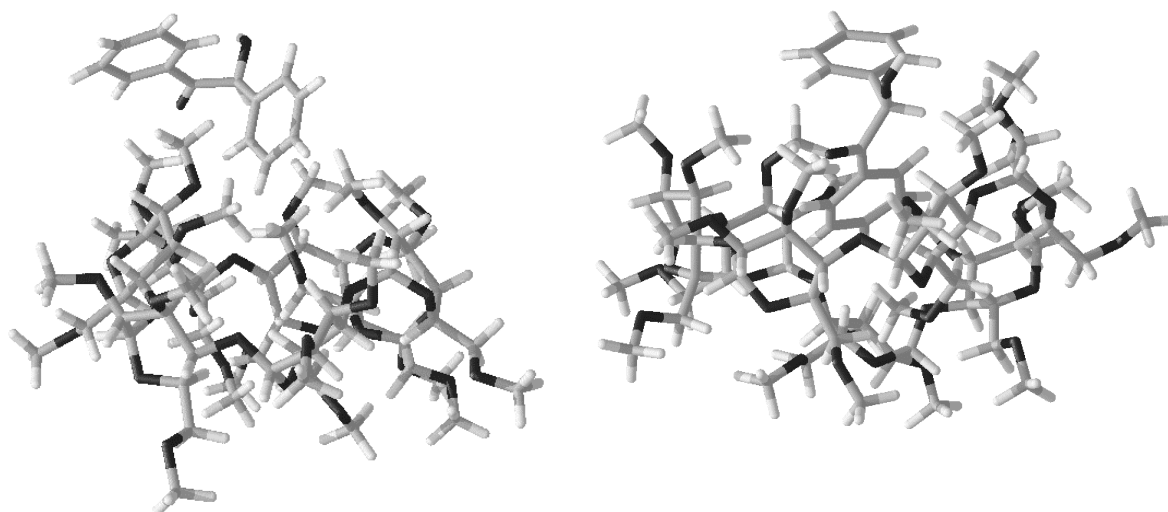


Figure 113 : Les complexes finaux 4SBE_TMBCD_S2 et 4SBE_TBMCD_R1 (la molécule de SBE étant trop éloignée, elle n'est pas représentée).

Dans chaque complexe de la Figure 113, un groupe benzénique est inséré dans la cavité de la TMBCD, grâce aux interactions hydrophobes.

Donc dans ce cas, nous n'obtenons pas des complexes de stœchiométrie 2:1, mais plutôt des complexes de stœchiométrie 1:1.

Lorsque l'orientation initiale est Head-Tail (retournement de la TMBCD par rapport à la 4SBE), nous obtenons des résultats très hétérogènes selon l'orientation de la benzoïne et de l'énantiomère. Nous obtenons soit les mêmes tendances que dans l'étude de l'orientation Head-Head, c'est à dire un éloignement de la 4SBE et une complexation de la benzoïne par la TMBCD, soit un éloignement de la TMBCD avec une complexation entre la 4SBE et la benzoïne, soit enfin une complexation de stœchiométrie 2:1 comme l'exemple 4SBE_TMBCD_S1 (Figure 114).

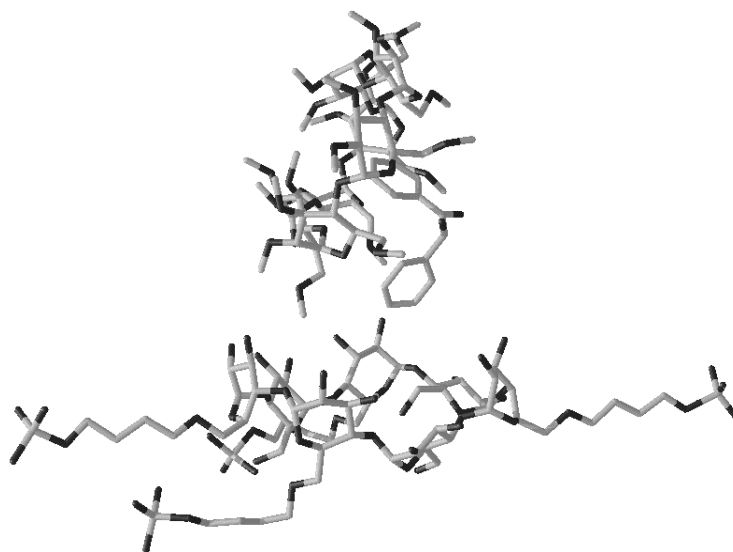


Figure 114 : Représentation du complexe 4SBE_TMBCD_S1

La 4SBE s'oriente perpendiculairement par rapport à la TMBCD, formant parfois des liaisons hydrogènes avec les hydroxyles de la TMBCD. La Figure 114 ne représente qu'un *snapshot* de la fin de la simulation.

Pour le complexe 4SBE_TMBCD_R1 la benzoïne se trouve complexée par la 4SBE uniquement. Comme le montre la figure suivante elle est très bien incluse dans la cavité. Dans ce complexe de stœchiométrie 1 :1, les cycles benzéniques se trouvent en dehors de la cavité et il se forme des liaisons hydrogènes entre l'hydroxyle de la benzoïne et les oxygènes interglucosidiques.

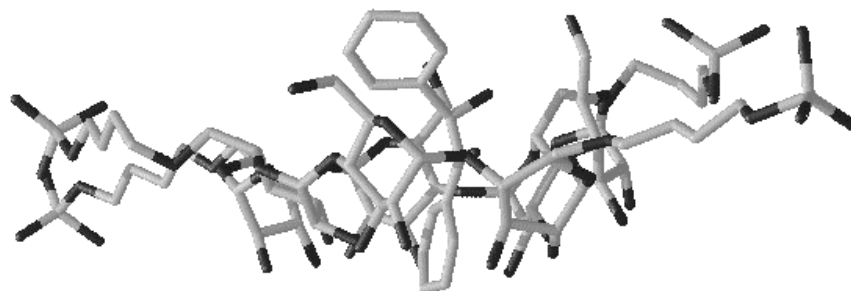


Figure 115 : *Snapshot* du complexe 4SBE_TMBCD_R1 (la TMBCD se trouve très éloignée et n'est donc pas représentée).

Pour les deux autres orientations restantes, nous obtenons des géométries semblables à celles de la Figure 113.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Orientation initiale du complexe	R1	R2	S1	S2
HH	Séparé	Séparé	Séparé	Séparé
HT	Séparé	Séparé	Complexé	Séparé

Les complexes de stœchiométrie 2:1 avec la 4SBE ne sont pas stables puisque les cyclodextrines se séparent laissant la benzoïne soit libre, soit complexée avec une des deux cyclodextrines (généralement la TMBCD). D'après les énergies d'interaction obtenues avec les complexes 1:1 (Tableau 50), nous comprenons pourquoi lorsqu'il existe un éloignement d'une cyclodextrine, la benzoïne est plus souvent complexée avec la 1SBE qu'avec la TMBCD pour les complexes de type 1SBE_TMBCD_BEN ; et elle est mieux complexée avec la TMBCD qu'avec la 4SBE dans les complexes du type 4SBE_TMBCD_BEN. Ce résultat confirme donc les résultats obtenus précédemment des complexes 1:1.

Si on compare ce tableau à celui de la page 215 on voit clairement que les complexes de stœchiométrie 2:1 avec la 4SBE sont très déformés par rapport à ceux avec la 1SBE. Ceci est en corrélation avec les énergies des complexes de stœchiométrie 1:1 et montre une fois de plus l'importance du contrôle de la structure de ces cyclodextrines modifiées.

Comme pour les complexes de stœchiométrie 1:1 nous allons calculer les énergies d'interaction afin de rendre compte de la stabilité réelle de chaque complexe.

7.5.4.4 Les énergies d'interaction.

Note: les énergies de solvation seront ajoutées en fin de chapitre, seules les énergies d'interaction nous sont nécessaires.

Pour calculer les énergies d'interaction des complexes 1SBE_TMBCD_BEN et 4SBE_TMBCD_BEN, nous avons utilisé respectivement les valeurs obtenues des orientations

Tail-Tail du dimère 1SBE_TMBCD, Head-Tail du dimère 4SBE_TMBCD (Tableau 48) et les valeurs de l'énergie de solvation de la benzoïne (Tableau 47).

Tableau 51 : Energies d'interaction des complexes 1SBE_TMBCD_BEN (en italiques, sont représentés les complexes se dissociant).

Contribution	HH 1SBE_TMBCD_R2		HH 1SBE_TMBCD_R1		<i>HH 1SBE_TMBCD_S2</i>		HH 1SBE_TMBCD_S1	
	mean	std	mean	std	<i>mean</i>	<i>std</i>	mean	std
Eelectrostat	-25.0231	17.8123	-2.6896	19.5531	<i>-12.7143</i>	<i>18.3927</i>	-11.8905	17.4657
EvdW	-36.02	14.2094	-26.8792	12.6251	<i>-18.0909</i>	<i>12.1081</i>	-29.5487	12.9696
Egas	-48.2998	22.871	-24.2661	25.1418	<i>-30.5172</i>	<i>21.3684</i>	-38.4969	22.304
E(nonpolar)	-5.015	0.6545	-3.8197	0.7096	<i>-3.2574</i>	<i>0.5989</i>	-4.092	0.6967
E(PB)	86.7903	70.464	54.5783	66.0572	<i>42.7065</i>	<i>70.0559</i>	64.9953	75.3904
E(solvation)	81.7753	70.324	50.7586	66.007	<i>39.449</i>	<i>70.0502</i>	60.9033	75.3602
E(PB+elect)	61.7672	69.7797	51.8887	65.6633	<i>29.9922</i>	<i>70.1525</i>	53.1047	75.8189
E(total,PB)	33.4754	69.0454	26.4925	66.6355	<i>8.9318</i>	<i>71.9742</i>	22.4063	77.0231

Contribution	HT 1SBE_TMBCD_R2		HT 1SBE_TMBCD_R1		<i>HT 1SBE_TMBCD_S2</i>		HT 1SBE_TMBCD_S1	
	mean	std	mean	std	<i>mean</i>	<i>std</i>	mean	std
Eelectrostat	-21.7293	19.1154	-12.3726	16.8594	<i>-9.6892</i>	<i>20.107</i>	-9.332	16.7031
EvdW	-35.4228	12.4272	-32.3902	11.9558	<i>-26.2023</i>	<i>12.7891</i>	-28.1944	11.741
Egas	-52.8472	23.8974	-36.3471	21.6026	<i>-31.0471</i>	<i>25.2715</i>	-33.2163	21.2189
E(nonpolar)	-4.5788	0.5971	-4.299	0.59	<i>-3.8939</i>	<i>0.8652</i>	-4.2079	0.6293
E(PB)	53.8511	73.6428	77.4022	72.847	<i>39.4963</i>	<i>77.8089</i>	40.7223	78.3461
E(solvation)	49.2723	73.622	73.1032	72.7792	<i>35.6024</i>	<i>77.6795</i>	36.5144	78.3853
E(PB+elect)	32.1218	71.9364	65.0296	70.6834	<i>29.8071</i>	<i>77.2158</i>	31.3903	78.8775
E(total,PB)	-3.5748	72.7569	36.7561	71.6994	<i>4.5553</i>	<i>78.8203</i>	3.2981	80.5691

On note immédiatement qu'aucun complexe Head-Head n'est énergétiquement stable. Les énergies dans le cas Head-Tail sont plus variées. On peut trouver pour la benzoïne *R* un complexe stable pendant la durée de simulation. Le complexe HT 1SBE_TMBCD_R2 présente une énergie négative (-3.57). L'hypothèse d'un complexe 2:1 dans ce cas ne peut donc pas être rejetée. Pour l'orientation *S* un complexe stable pendant la durée de la simulation (HT 1SBE_TMBCD_S1) à par contre une énergie très faiblement positive. Une plus longue simulation pourrait peut-être faire baisser cette énergie. Mais là encore, comme dans l'hypothèse des complexes 1:1, c'est l'énantiomère *R* qui semble être le mieux complexé, ce qui correspond aux données expérimentales.

Contribution	HH 4SBE_TMBCD_R2		HH 4SBE_TMBCD_R1		HH 4SBE_TMBCD_S2		HH 4SBE_TMBCD_S1	
	mean	std	mean	std	mean	std	mean	std
Eelectrostat	-33.81	27.2579	-15.3238	29.8571	82.9278	31.1324	40.9349	32.1893
EvdW	26.0956	15.714	21.1955	15.4453	11.542	13.4321	22.1069	13.0884
Egas	14.4666	28.6037	23.9219	28.5376	80.7707	32.9013	50.8062	35.1651
E(nonpolar)	-0.2089	2.2755	-4.4472	3.1211	-2.7983	3.4456	-0.5492	2.2945
E(PB)	57.905	70.4318	4.6161	93.8681	-73.9763	79.503	-26.6988	74.2851
E(solvation)	57.6962	71.312	0.1689	94.0116	-76.7746	79.1392	-27.2479	74.461
E(PB+elect)	24.095	67.5337	-10.7077	91.4467	8.9515	74.6864	14.2362	70.6122
E(total,PB)	72.1628	66.8334	24.0908	91.3041	3.9961	75.4739	23.5583	72.1599

Contribution	HT 4SBE_TMBCD_R2		HT 4SBE_TMBCD_R1		HT 4SBE_TMBCD_S2		HT 4SBE_TMBCD_S1	
	mean	std	mean	std	mean	std	mean	std
Eelectrostat	96.4207	34.9523	-48.5774	29.2039	54.5964	35.4049	-23.1352	27.8223
EvdW	17.798	12.7916	20.7548	14.4775	7.2773	13.9474	0.847	12.3389
Egas	102.3247	35.9428	-1.5401	29.8325	52.2794	35.8014	-13.3304	36.8048
E(nonpolar)	-4.2928	4.1541	-2.7573	4.1621	-1.7115	2.8347	-1.3576	0.5943
E(PB)	-88.6141	79.8645	91.8479	62.4147	-63.6855	114.1932	67.2363	73.7842
E(solvation)	-92.9069	79.7092	89.0906	62.7461	-65.397	114.1593	65.8787	73.6692
E(PB+elect)	7.8066	75.1534	43.2705	60.2569	-9.0891	111.4709	44.101	68.8231
E(total,PB)	9.4178	76.0682	87.5505	60.7512	-13.1176	111.1623	52.5483	69.0851

Nous remarquons qu'en présence de la tétrasulfobutyléther- β -cyclodextrine, il n'existe aucun complexe de stœchiométrie 2:1. Le seul resté stable pendant toute la simulation (HT 4SBE_TMBCD_S1) a une valeur d'énergie d'interaction très grande (52.54) et devrait donc se dissocier. De tels complexes ne peuvent donc expliquer les phénomènes expérimentaux.

Analysons enfin les complexes 2:1 avec seulement la SBE. Ils ne peuvent expliquer la séparation mais il peut être intéressant de les comparer aux complexes hétérogènes.

Contribution	1SBE_1SBE_R		1SBE_1SBE_S	
	mean	std	mean	std
Eelectrostat	-1.2666	27.5507	-0.0881	47.7594
EvdW	-37.8456	12.5221	-36.9202	11.7965
Egas	-35.6826	29.1371	-29.4596	43.9834
E(nonpolar)	-3.7318	1.8162	-4.0945	1.7924
E(PB)	74.9234	56.1156	71.7176	59.4746
E(solvation)	71.1917	56.2355	67.6232	59.5819
E(PB+elect)	73.6568	56.3129	71.6296	59.098
E(total,PB)	35.509	56.6812	38.1635	57.8126

Nous n'obtenons aucun complexe stable contenant la 4SBE. Le tableau précédent montre que pour la 1SBE les énergies sont positives et donc ces complexes seront instables.

Donc, l'hypothèse de complexes 2:1 à base de SBE, qui feraient migrer la benzoïne peut être écartée.

Résultats annexes des énergies des complexes de stoechiométrie 2:1.

Contribution	HH 1SBE_TMBCD_R2		HH 1SBE_TMBCD_R1		HH 1SBE_TMBCD_S2		HH 1SBE_TMBCD_S1	
	mean	std	mean	std	mean	std	mean	std
Eelectrostat	262.8028	12.8632	285.1363	15.1824	275.1116	13.6556	275.9353	12.3788
EvdW	-24.1346	11.3148	-14.9938	9.2472	-6.2055	8.5279	-17.6633	9.7123
Einternal	550.2898	11.881	542.8492	11.9479	537.8344	10.9149	540.4888	13.0621
Egas	788.9579	17.2953	812.9916	20.2028	806.7405	15.253	798.7608	16.5382
E(nonpolar)	12.4444	0.4248	13.6397	0.5056	14.202	0.3327	13.3674	0.4872
E(PB)	-155.3821	41.264	-187.5941	33.1826	-199.4659	40.5631	-177.1771	49.2061
E(solvation)	-142.9377	41.0387	-173.9544	33.1002	-185.2639	40.5676	-163.8097	49.1717
E(PB+elect)	107.4207	40.3464	97.5422	32.7153	75.6457	40.9878	98.7582	50.0712
E(total,PB)	646.0202	38.0672	639.0372	33.4982	621.4766	43.1524	634.9511	51.1312

Contribution	HT 1SBE_TMBCD_R2		HT 1SBE_TMBCD_R1		HT 1SBE_TMBCD_S2		HT 1SBE_TMBCD_S1	
	mean	std	mean	std	mean	std	mean	std
Eelectrostat	266.0965	14.6144	275.4532	11.5075	278.1366	15.8894	278.4938	11.2772
EvdW	-23.5374	8.9752	-20.5048	8.3101	-14.317	9.4699	-16.309	7.9981
Einternal	541.8514	13.0737	545.9622	11.5975	542.3909	11.2504	541.8566	11.6486
Egas	784.4106	18.6315	800.9106	15.5794	806.2106	20.364	804.0414	15.0428
E(nonpolar)	12.8806	0.3295	13.1604	0.3164	13.5655	0.7075	13.2515	0.3848
E(PB)	-188.3213	46.4843	-164.7701	45.2131	-202.6761	52.8371	-201.45	53.6251
E(solvation)	-175.4406	46.464	-151.6097	45.1166	-189.1106	52.6575	-188.1986	53.6932
E(PB+elect)	77.7753	43.9713	110.6831	41.8899	75.4606	52.1623	77.0438	54.5919
E(total,PB)	608.9699	44.4456	649.3009	42.6926	617.1001	53.8004	615.8429	56.3313

Contribution	HH 4SBE_TMBCD_R2		HH 4SBE_TMBCD_R1		HH 4SBE_TMBCD_S2		HH 4SBE_TMBCD_S1	
	mean	std	mean	std	mean	std	mean	std
Eelectrostat	409.2063	17.8168	427.6925	21.5845	525.9441	23.3166	483.9512	24.7102
EvdW	5.542	12.7443	0.6419	12.4115	-9.0115	9.7934	1.5534	9.3164
Einternal	633.2665	12.5916	629.1356	15.2552	597.3862	13.8578	598.8498	14.0212
Egas	1048.0148	18.9643	1057.4701	18.8645	1114.3188	24.9794	1084.3544	27.8937
E(nonpolar)	17.2522	2.2335	13.0138	3.0906	14.6627	3.418	16.9119	2.2528
E(PB)	-563.9138	38.3673	-617.2027	72.9563	-695.7951	53.2179	-648.5176	45.0521
E(solvation)	-546.6616	40.0367	-604.1889	73.1828	-681.1324	52.7309	-631.6057	45.4091
E(PB+elect)	-154.7075	35.9049	-189.5102	71.3502	-169.851	48.0251	-164.5664	41.4057
E(total,PB)	501.3532	33.7884	453.2812	70.7912	433.1864	48.6956	452.7487	43.382

Contribution	HT 4SBE_TMBCD_R2		HT 4SBE_TMBCD_R1		HT 4SBE_TMBCD_S2		HT 4SBE_TMBCD_S1	
	mean	std	mean	std	mean	std	mean	std
Eelectrostat	539.437	28.2153	394.4389	20.6714	497.6127	28.7741	419.8811	18.6687
EvdW	-2.7555	8.8946	0.2013	11.1842	-13.2762	10.489	-19.7065	8.2302
Einternal	599.1915	11.4025	637.3679	15.5457	601.4911	12.6622	620.0433	18.301
Egas	1135.8729	28.868	1032.0081	20.7715	1085.8276	28.6917	1020.2178	29.9343
E(nonpolar)	13.1682	4.1312	14.7037	4.1393	15.7495	2.8011	16.1035	0.4044
E(PB)	-710.4329	53.7563	-529.9709	20.1745	-685.5044	97.7317	-554.5826	44.2213
E(solvation)	-697.2647	53.5827	-515.2672	21.3217	-669.7548	97.7235	-538.4791	44.0986
E(PB+elect)	-170.996	48.7481	-135.532	18.9537	-187.8916	95.6772	-134.7015	38.275
E(total,PB)	438.6082	49.6117	516.7409	19.1223	416.0728	95.0369	481.7387	38.0486

Contribution	1SBE_1SBE_R		1SBE_1SBE_S	
	mean	std	mean	std
Eelectrostat	424.6657	17.4398	425.8443	42.7325
EvdW	-5.5672	9.3509	-4.6418	8.3543
Einternal	497.7425	10.835	501.8616	11.7036
Egas	916.8411	19.5656	923.0641	38.3195
E(nonpolar)	12.1064	0.3978	11.7437	0.2693
E(PB)	-275.44	13.3053	-278.6458	23.7761
E(solvation)	-263.3336	13.1697	-266.9021	23.6857
E(PB+elect)	149.2257	12.1823	147.1985	21.6756
E(total,PB)	653.5075	14.1153	656.162	18.1324

7.6 Discussion.

Avant d'interpréter ces résultats nous devons nous demander si les données expérimentales sont bien représentées par notre méthode car de nombreux facteurs ne sont pas pris en compte. Tout d'abord, il est encore très difficile de représenter l'influence du pH avec le programme AMBER (ou d'autres programmes). Nous pouvons uniquement représenter un état protoné des groupements sulfobutyléthers. Le groupe du professeur David Case de l'Université de San Francisco de Californie (UCSF) travaille actuellement sur ce sujet avec le programme AMBER. Deuxièmement, nous n'avons pas reproduit toutes les orientations possibles entre chaque cyclodextrine, ceci à cause des temps de calcul trop longs. Nous n'avons pas non plus étudié des stœchiométries plus complexes qui peuvent peut-être influencer l'énantiosélectivité.

Actuellement, en synthèse organique il est impossible d'obtenir la substitution désirée des hydroxyles de la cyclodextrine. Donc, nous ne connaissons pas exactement la composition du mélange utilisé en électrophorèse capillaire. Nous n'avons pas modélisé toutes les substitutions possibles pour la SBE. La modélisation de toutes les substitutions impliquerait de nombreuses années de calculs car il faudrait tenir compte à chaque fois de l'orientation des dimères et de la bimodalité.

La technique de l'électrophorèse capillaire implique l'utilisation d'un champ électrique fort, provoquant ainsi la migration des molécules chargées. Dans notre étude nous

ne pouvons pas reproduire le comportement de ces molécules chargées en présence de ce champ électrique.

L'ensemble de l'environnement anionique de la phase mobile n'est pas représenté (par exemple : H_3PO_4).

Nous pouvons remarquer que l'augmentation des temps de simulation permet d'obtenir des résultats différents comme l'étude de 1SBE_TMBCD_BEN. Il faut donc utiliser des temps de simulation extrêmement longs lorsque l'on modélise des complexes dans une cage de solvation explicite si l'on veut s'assurer de la stabilité du modèle.

Malheureusement, nous ne sommes jamais certains d'avoir obtenu la stabilité correcte de notre système. La longueur d'une simulation dépendra évidemment du but recherché.

Un des problèmes majeurs est la non-variation des charges atomiques avec l'environnement. Nous avons calculé pour chaque molécule les charges atomiques à partir du potentiel électrostatique obtenu par mécanique quantique. Cependant il est certain que les charges atomiques de la benzoïne doivent changer lorsque celle-ci se trouve proche d'un groupe méthyle ou d'un groupe hydroxyle. Cependant nous ne pouvons pas faire varier les charges atomiques pendant la simulation. Les nouvelles techniques de modélisation moléculaire alliant la mécanique quantique avec la dynamique moléculaire pourront mieux représenter les problèmes d'interaction atomique.

Les simulations ont été effectuées avec un modèle de solvation explicite. Le calcul des énergies d'interaction, qui utilise la méthode MM-PBSA, reproduit un modèle de solvation implicite qui peut influencer sur les valeurs des résultats, car les molécules étudiées comportent de nombreux groupes hydroxyles pouvant former des liaisons hydrogènes et l'énergie de ces liaisons hydrogènes intermoléculaires n'est pas correctement restituée par un modèle de solvation implicite.

Pendant toutes les simulations, nous avons utilisé un *cutoff* pour les interactions électrostatiques. La valeur de ce *cutoff* est très importante pour la bonne reproductibilité de notre système. Cependant plus cette valeur sera grande et plus les temps de simulation seront longs. Dans la nouvelle version d'AMBER, les interactions électrostatiques sont représentées en utilisant la méthode *particles mesh Ewald*. Le système est traité en considérant toutes les interactions électrostatiques à l'intérieur de la cage de solvant et en considérant toutes les

images des cages adjacentes. Cette méthode, mieux adaptée à des environnements ioniques, semble nettement mieux représenter les interactions coulombiques totales.

Toutes ces réserves posées, peut-on encore essayer de relier ces résultats de simulation aux résultats expérimentaux ?

Au début de ce chapitre nous avons émis deux hypothèses de mécanisme. La première basée sur un mécanisme de complexation 2:1, l'autre sur une complexation de la benzoïne similaire pour les cyclodextrines sulfobutylées et différente pour les cyclodextrines triméthylées. Nos résultats de simulation ne permettent pas d'éliminer une de ces hypothèses. L'hypothèse 1:1 est logique. L'association TMBCD et benzoïne *R* est la plus stable ce qui correspond parfaitement aux résultats expérimentaux.

Les 2 énantiomères de la benzoïne, se complexent très facilement avec la SBE à faible taux de substitution. Les énergies très favorables des complexes 1:1 justifient le faible temps de séparation des produits avant l'ajout de la TMBCD. Nous avons mis en évidence que la complexation avec la TMBCD est beaucoup plus compliquée. Nous voyons des différences entre les 2 énantiomères, différences qui permettront d'expliquer une meilleure complexation. Mais l'hypothèse d'un complexe 2:1 ne peut être rejetée. On observe un complexe stable avec l'énantiomère *R*, ceci est compatible avec les résultats expérimentaux. Ce complexe, plus volumineux que le complexe 1:1 SBE_BEN et de charge identique migrerait plus lentement. Par contre avec l'énantiomère *S*, il faudrait augmenter les temps de simulation afin de pouvoir conclure.

On peut enfin imaginer que les 2 types de complexation (1:1 et 2:1) coexistent.

Mais il est important de noter que nos simulations sont en parfaite concordance avec les résultats expérimentaux. Les deux énantiomères se complexent très facilement avec la 1SBE ce qui explique leur faible et identique temps de migration avant l'ajout de la TMBCD. Celle-ci complexe moins bien (et difficilement) les 2 énantiomères. Le *R* semble plus affiné et donc serait plus retenu.

Par contre, clairement, des simulations complémentaires, plus longues et avec des positions de départ plus différenciées seraient nécessaires. Le phénomène semble ici être plus un phénomène d'association que de complexation. Lorsque nous obtenons une complexation son énergie d'association est défavorable et laisse donc présager que lors de plus longues simulations cette complexation se désagrègera et passera sans doute sous forme d'association.

Le gain énergétique relativement faible de l'association obtenue, comparé au fort gain avec la 1SBE justifie l'obligation d'ajouter de fortes concentrations de TMBCD pour déplacer l'équilibre.

Tous ces résultats militent donc en faveur de l'importance de la complexation compétitive entre les 2 cyclodextrines l'une, la TMBCD, discriminante et l'autre, la SBE, non discriminante.

7.7 Conclusion.

Lorsque l'on utilise un modèle particulier pour prédire ou représenter les propriétés d'un système, il faut prendre conscience des suppositions, des simplifications, des approximations et des limitations qui sont ou seront, impliquées dans le modèle.

De cette série de simulations nous pouvons tirer les conclusions suivantes. Il est possible de justifier l'ordre de séparation en électrophorèse capillaire. Le rôle discriminatoire de la TMBCD est clairement mis en évidence que ce soit dans un modèle de complexation de stœchiométrie 1:1 ou 2:1.

La 1SBE semble complexer très fortement les deux énantiomères. Le résultat est opposé avec la 4SBE, ce qui montre l'intérêt d'un contrôle strict de la structure de la cyclodextrine. Une variation de composition de lots peut conduire à des résultats très différents. Un lot trop riche en cyclodextrines très substituées ne serait pas efficace car complexant très peu les solutés et à l'inverse un lot trop pauvre conduirait à une trop forte complexation et donc pas de compétition et pas de séparation.

Avec la TMBCD les complexes sont moins stables et sont d'ailleurs plus probablement sous la forme d'associations. Afin de vérifier ces résultats, de plus longues simulations, en partant de positions de départ variées, seront nécessaires.

Enfin, d'un point de vue méthodologique, ce type de simulations se situe à la limite de ce que l'on peut faire actuellement. Une meilleure gestion de l'environnement très polaire et très varié serait nécessaire. Des longueurs de simulation plus importantes et donc des puissances de calcul plus grandes permettraient une meilleure fiabilité de ces simulations.

Conclusion générale.

8 CONCLUSION GENERALE.

A la fin de ce travail il peut être intéressant de se reporter au problème tel que le Prof. C. Jaime nous l'avait présenté au départ. (cf. page 9).

Nous avons certainement avancé dans la compréhension de ces dimères mais nous avons aussi mis en évidence les limites de ces approches de simulation.

L'étude initiale des trois orientations (Head-Head, Head-Tail et Tail-Tail) des dimères des trois cyclodextrines les plus courantes, l' α -, la β - et la γ -cyclodextrine, nous a permis de mieux comprendre leur stabilité suivant leur environnement, c'est à dire dans le "vide" ou en présence d'un solvant polaire. Nous avons ensuite étudié la stabilité du complexe formé par 2 γ -cyclodextrines et par le fullerène (C_{60}) en présence d'une solvation aqueuse et déterminer les énergies d'interaction responsable de la formation de ce complexe. Enfin, à partir de données expérimentales, nous avons réussi à reproduire le processus de séparation chirale en électrophorèse capillaire et à justifier l'ordre de séparation des deux énantiomères de la benzoïne.

- 1) Dans un premier temps, pour l'étude dans le vide des dimères de cyclodextrines, nous avons mis en évidence la présence de 4 orientations uniques : Head-Head, Head-Tail, Tail-Tail et perpendiculaire. L'orientation la plus stable pour chacune des cyclodextrines est l'orientation Head-Head, grâce à la formation de liaisons hydrogènes intermoléculaires entre les groupes hydroxyles secondaires. Chacune des cyclodextrines présente des glucoses inclinés, rompant ainsi le réseau des liaisons hydrogènes intramoléculaires, et favorisant la formation de liaisons hydrogènes intermoléculaires grâce à un rapprochement des deux cyclodextrines.
- 2) Ensuite nous avons étudié ces mêmes dimères, en présence d'une solvation explicite pendant de très longs temps de simulation. L'utilisation d'un programme permettant de calculer les énergies libres d'interaction nous a permis de connaître la stabilité de chaque dimère. Nous obtenons ainsi une orientation Tail-Tail stable pour les dimères de β - et de γ -cyclodextrines, et Head-Tail pour le dimère d' α -cyclodextrines. Il existe souvent des orientations perpendiculaires et parallèles entre les deux cyclodextrines à cause de la formation de liaisons hydrogènes avec le solvant, provoquant ainsi l'inclinaison de glucoses de plusieurs glucoses et donc une grande déformation des cyclodextrines. Les différences que nous avons

obtenues entre ces deux modes de simulation (vide et solvant) montrent bien l'importance de l'utilisation de la solvation explicite pour l'étude de telles structures. Les données expérimentales à l'état solide et les simulations dans le vide ne sont pas suffisantes pour comprendre ce qui se passe en solution.

- 3) Des différents travaux de technique d'analyse prévoient la formation d'un complexe de stœchiométrie 2:1 entre le dimère de γ -cyclodextrines d'orientation Head-Head et le fullerène mais aucune structure tridimensionnelle n'a encore été obtenue. Grâce à l'introduction d'atomes fictifs à l'intérieur de la molécule de fullerène, nous avons calculé les énergies d'interaction responsables de la formation du complexe dimère de γ -cyclodextrines/fullerène et réussi à mettre en évidence la structure en V de ce complexe dans un environnement polaire. Il serait maintenant nécessaire de quantifier d'autres influences comme celles des charges induites sur le fullerène par les molécules de cyclodextrine.
- 4) Enfin, nous avons reproduit l'ordre de la séparation chirale en électrophorèse capillaire de la benzoïne et justifié les résultats expérimentaux. L'agent de solvation chiral utilisé est un mélange de sulfobutyléther- β -cyclodextrine et triméthyl- β -cyclodextrine. Nous avons étudié plusieurs stœchiométries, plusieurs orientations possibles des cyclodextrines, plusieurs substitutions de la sulfobutyléther- β -cyclodextrine et la bimodalité de la benzoïne dans les complexes. Nos résultats montrent bien que l'énantiomère *R* de la benzoïne est mieux complexé par la triméthyl- β -cyclodextrine, celle-ci ayant un rôle discriminant. Par contre nous ne pouvons pas prédire la stœchiométrie des complexes obtenus puisque que nous obtenons des complexes stables dans les 2 cas. Il faudrait pour cela augmenter considérablement les temps de simulation et mieux modéliser l'environnement de la phase mobile utilisée.

Ces travaux, qui se situent matériellement à la limite des temps raisonnables de simulation et, surtout pour le dernier chapitre, qui impliquent de nombreuses approximations, permettent de mieux comprendre la structure de ces complexes. L'intérêt économique des cyclodextrines justifie leur poursuite afin d'affiner les résultats et éventuellement de les corréler avec des données expérimentales.



Silicon Graphics Origin 2000
(CESCA-CEPBA)

9.1 Adresses Internet utiles :

AMBER : <http://www.amber.ucsf.edu/amber.html>

MacroModel : <http://www.schrodinger.com/macromodel2.html>

Coordonnées Cartésiennes du fullerène :

<http://shachi.cochem2.tutkie.tut.ac.jp/Fuller/Fuller.html>

CESCA : <http://www.cesca.es>

CEPBA : <http://www.cepba.upc.es>

MSI : <http://www.msi.com>

Université Autonome de Barcelone : <http://www.uab.es>

I.C.O.A., Université d'Orléans : <http://www.univ-orleans.fr/SCIENCES/ICOA/>

MSMS : http://www.scripps.edu/pub/olson-web/people/sanner/html/msms_home.html

DelPhi : <http://honiglab.cpmc.columbia.edu>

9.2 Installations disponibles pour la réalisation du projet

Stations de travail utilisées dans les laboratoires de modélisation espagnol et français:

- 1 SGI INDY R-4000 (100 MHz).
- 1 SGI INDY R-4600PC (100 MHz).
- 2 SGI Origin 200 avec 2 processeurs (R-10000 à 180 MHz).

Ordinateurs du service Informatique de la UAB:

- 1 Alpha-1000 4/299 (S.O. Unix).
- 1 Alpha-2100 4/275 (S.O. Open-VMS).

Superordinateurs du Centre de Supercomputació de Catalunya (CESCA-CEPBA-C⁴):

- 1 Hewlett-Packard V2500 : 16 processeurs (440 MHz), 12 Gb de mémoire principale, 494 Gb de mémoire sur disque, rendement de 27.41 Gflop/s¹⁸⁶ (CESCA).

186 - 1 Gflop/s signifie que le processeur effectue 10^9 opérations arithmétiques de nombres réels, codifiés en format de virgule flottante de 64 bits, par seconde.

- 1 Hewlet-Packard N4000 : 8 processeurs, 4 Gb de mémoire principale, 227 Gb de mémoire sur disque, rendement de 14.08 Gflop/s (CESCA).
- 1 Silicon Graphics Origin 2000 (R10000) : 64 processeurs, chacun de 4Gb de mémoire cache, 8Gb de mémoire principale, 360 Gb de capacité disque, rendement de 32 Gflop/s (CEPBA).

9.3 Abréviations utilisées.

CD : Cyclodextrine(s).

Host : La (ou les) cyclodextrine(s).

Guest : Molécule invitée s'introduisant dans la cavité de la cyclodextrine.

HH : Orientation *Head-Head* du dimère de cyclodextrines.

HT : Orientation *Head-Tail* du dimère de cyclodextrines.

TT : Orientation *Tail-Tail* du dimère de cyclodextrines.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

MM : Mécanique Moléculaire

DM : Dynamique Moléculaire

QM : Mécanique Quantique

SE : Energie Stérique

CPU : Central Processing Unit